

Aus der Universitätsklinik für Kinder – und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie)

Intrafamiliäre Variabilität bei Metachromatischer  
Leukodystrophie – der natürliche Verlauf bei Geschwistern

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Jakob Erdmann Sié Ziehme, geb. Waibel

aus

Gauoa/Burkina Faso

2019

Aus der Universitätsklinik für Kinder – und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie)

Intrafamiliäre Variabilität bei Metachromatischer  
Leukodystrophie – der natürliche Verlauf bei Geschwistern

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Jakob Erdmann Sié Ziehme, geb. Waibel

aus

Gauoa/Burkina Faso

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professorin Dr. I. Krägeloh-Mann
2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Renner

Tag der Disputation: 26.11.2019



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1 Aktueller Wissensstand.....	8
1.1.1 Historisches.....	8
1.1.2 Pathogenese.....	9
1.1.3 Klinische Aspekte.....	10
1.1.4 Epidemiologie.....	12
1.1.5 Genetik.....	13
1.1.6 Diagnostik.....	15
1.1.6.1 Biochemische Diagnostik.....	15
1.1.6.2 Genetische Diagnostik.....	17
1.1.6.3 Pränataldiagnostik.....	17
1.1.6.4 Bildgebende Diagnostik.....	18
1.1.6.5 Neurophysiologische Diagnostik.....	20
1.1.6.6 Weitere Diagnostik.....	20
1.1.7 Therapie.....	21
1.1.7.1 Hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSZT).....	21
1.1.7.2 Enzyersatztherapie (ERT).....	23
1.1.7.3 Gentherapie.....	24
1.2 Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit.....	25
<b>2 METHODIK</b> .....	<b>28</b>
2.1 Patientenrekrutierung.....	28
2.2 Ein - und Ausschlusskriterien.....	29
2.3 Klinische Parameter.....	30
2.3.1 Motorik.....	30
2.3.2 Kognition.....	31
2.3.3 Genetik.....	32
2.3.4 MRT.....	32
2.4 Statistische Auswertung.....	33
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>34</b>
3.1 Allgemein.....	34
3.2 Spät - infantile Kohorte.....	38
3.3 Juvenile Kohorte.....	42
3.4 Fallberichte.....	49
3.4.1 Geschwisterpaar 1.....	49
3.4.1.1 Erstes Geschwister 1.1 (männlich).....	50
3.4.1.2 Zweites Geschwister 1.2 (weiblich).....	51
3.4.2 Geschwisterpaar 2.....	52
3.4.2.1 Erstes Geschwister 2.1 (weiblich).....	52
3.4.2.2 Zweites Geschwister 2.2 (weiblich).....	53
3.4.3 Geschwisterpaar 3.....	54
3.4.3.1 Erstes Geschwister 3.1 (männlich).....	55

3.4.3.2	Zweites Geschwister 3.2 (männlich)	56
3.4.4	Geschwisterpaar 4	58
3.4.4.1	Erstes Geschwister 4.1 (weiblich)	58
3.4.4.2	Zweites Geschwister 4.2 (weiblich)	60
3.4.5	Geschwisterpaar 5	61
3.4.5.1	Erstes Geschwister 5.1 (männlich)	61
3.4.5.2	Zweites Geschwister 5.2 (weiblich)	62
3.4.6	MRT-Bilder zu den Fallberichten	64
3.5	Geschwister - Kohortenvergleich	66
3.5.1	Spät - infantil	66
3.5.2	Juvenil	68
3.6	Genetik	72
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>75</b>
4.1	Epidemiologie	76
4.2	Genetik	76
4.3	Kohorten	78
4.4	Geschwister - Kohortenvergleich	80
4.4.1	Zeitpunkt und Art der Erstsymptomatik	80
4.4.2	Krankheitsdynamik	81
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>85</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ARSA	Arylsulfatase A
ARSA - PD	Arylsulfatase A - Pseudodefizienz
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
bzw.	beziehungsweise
EEG	Elektroenzephalografie
ERT	Enzyersatztherapie (Enzyme replacement therapy)
ggf.	gegebenenfalls
HSZT	Hämatopoietische Stammzelltransplantation
kg	Kilogramm
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
n.v.	nicht vorhanden
n	Anzahl
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NaCl	Natriumchlorid
pNCS	para-Nitrocatecholsulfat
PNS	Peripheres Nervensystem
Tab.	Tabelle
vorh.	vorhanden
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.B.	zum Beispiel
$\sigma$	Standardabweichung
$\alpha$	Signifikanzniveau

# 1 EINLEITUNG

Die Metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine seltene Erbkrankheit und gehört zur Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen. Im Folgenden soll der aktuelle Wissensstand über die Erkrankung zusammengefasst werden. Darauf aufbauend soll im Anschluss der Hintergrund für die Zielsetzung dieser Arbeit dargestellt und die konkrete Fragestellung und Hypothesen formuliert werden.

## 1.1 Aktueller Wissensstand

### 1.1.1 Historisches

Erste umfassende Beschreibungen der Metachromatischen Leukodystrophie stammen von W. Scholz aus dem Jahr 1925, der an der Universitätsklinik Tübingen drei Kinder mit einer progressiven Leukodystrophie untersuchte. Allerdings gelang es ihm damals noch nicht, die namensgebenden metachromatischen Veränderungen in dem von ihm untersuchten Gewebe zu entdecken (Scholz, 1925). Dies gelang Hirsch und Peiffer 1955. Sie beschrieben die erstmals auffallende Metachromasie in eingefrorenen Gewebsschnitten des ursprünglichen Patienten von W. Scholz, in dem sie eine Kresylviolett - Färbung verwendeten (Hirsch and Peiffer, 1955). Zuvor als Diffuse Hirnsklerose bekannt, benutzte Peiffer 1959 erstmals den Begriff der Metachromatischen Leukodystrophie (Peiffer, 1959). 1963 bewiesen Austin et al., dass die MLD mit einem Mangel eines lysosomalen Enzyms, der Arylsulfatase A (ARSA), assoziiert ist (Austin et al., 1963). Das für die Erkrankung verantwortliche ARSA Gen wurde erstmals 1990 von Kreysing et al. beschrieben (Kreysing, von Figura und Gieselmann, 1990).

Der deutsche Neurologe und Psychiater Alois Alzheimer beschrieb 1906 erstmals eine Patientin mit progressiver, seniler Demenz, eine Krankheit, die als Alzheimer - Krankheit bekannt wurde. Es wird jedoch vermutet, dass diese ursprüngliche Morbus Alzheimer - Patientin eigentlich unter einer spät auftretenden (=adulten) Form der MLD litt (Amaducci et al., 1991). Damit wäre dies die Erstbeschreibung einer (adulten) MLD.

### **1.1.2 Pathogenese**

Mutationen im so genannten ARSA - Gen führen zu einem Mangel oder deutlich reduzierter Aktivität an dem Enzym Arylsulfatase A (ARSA). Dies führt zu einem Defekt in der enzymatischen Hydrolyse des Galaktocerebrosid-3-sulfats und zu einer Akkumulation des Galaktocerebrosid-3-sulfats, das auch als Sulfatid bezeichnet wird. Neben der ARSA ist noch das Saposin B, ein Aktivatorprotein der ASA, für die Desulfatierung verantwortlich. Ein Aktivatormangel ist allerdings deutlich seltener die Ursache einer MLD als eine Defizienz der ARSA (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2010).

Die Sulfatidablagerungen fallen nicht gleichermaßen in den Geweben und Organen an. Sulfatide kommen besonders in den Myelinscheiden des zentralen und peripheren Nervensystems vor. Das erklärt, warum die funktionelle Schädigung der Oligodendrozyten und der Schwann - Zellen den Großteil der klinischen Symptome hervorrufen (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2010). Neben dem zentralen und peripheren Nervensystem kommt es auch zu einer funktionellen Schädigung der Gallenblase, allerdings ist diese nicht verantwortlich für den fatalen Krankheitsverlauf, kann allerdings schon früh zu Cholezystitiden und Pankreatitiden führen. Es kommt zwar außerdem zur Sulfatidakkumulation in weiteren Organen, beispielsweise der Leber oder den Nieren, doch werden diese nicht funktionell geschädigt.

Es wird angenommen, dass die Sulfatidablagerungen in den Schwann - Zellen im PNS sowie in den Oligodendrozyten im ZNS zu deren Funktionsverlust und Apoptose führen und damit zu einer fortschreitenden Demyelinisierung, was zu den schweren neurologischen Symptomen führt. Die genauen Mechanismen dieser Demyelinisierung und ihre funktionelle Bedeutung für die Krankheitsstadien ist bisher jedoch nicht exakt geklärt (Gieselmann, 2008).

Eine Besonderheit stellt die sogenannte ARSA - Pseudodefizienz dar. 0,2 - 0,5% der kaukasischen Bevölkerung sind pseudodefizient für die Arylsulfatase A mit einer Restaktivität von etwa 10 % des Normalen (Gieselmann et al., 1989). Dies reicht allerdings aus, um das im Körper anfallende Sulfatid abzubauen. Diese Personen zeigen daher trotz verminderter Enzymaktivität keinerlei klinische Symptome.

### **1.1.3 Klinische Aspekte**

Die Metachromatische Leukodystrophie ist eine Erkrankung, die sich im klinischen Bild äußerst heterogen darstellt. Dabei können Symptombeginn, die Krankheitsprogression sowie auch die Art der Symptomatik stark variieren. Es besteht ein breites Einverständnis, die MLD nach Alter des Auftretens der ersten Symptome in drei Verlaufsformen einzuteilen: Die spät - infantile, die juvenile und die adulte Form (Moser und Lees, 1965; MacFaul et al., 1982; Lyon et al, 2006). Die klinischen Symptome sowie die Schwere der Erkrankung, besonders hinsichtlich des Erkrankungsfortschrittes, hängen stark davon ab.

Die spät – infantile Form, definiert über das Auftreten von ersten Krankheitszeichen vor dem Alter von 2 ½ Jahren verläuft am schwerwiegendsten. Erste Symptome treten meist im zweiten Lebensjahr nach einer initial normalen Entwicklung auf (Kehrer et al., 2011-b). Auffällig werden diese Kinder häufig mit abnormen Bewegungsmustern und Gangstörungen aufgrund einer spastischen,

z.T. auch ataktischen Bewegungsstörung einerseits und einer peripheren Neuropathie andererseits. Es kommt es zu einer rapiden Verschlechterung der Grobmotorik. Auch tritt im weiteren Verlauf der Verlust der Sprache, kognitiver Fähigkeiten und der Feinmotorik auf (Kehrer et al., 2014). Ferner können die Kinder einen Nystagmus und Krampfanfälle entwickeln (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2014). Im Endstadium der Erkrankung verlieren die Kinder jeglichen Kontakt mit ihrer Umgebung, sie erblinden aufgrund einer Optikusatrophie (Scott et al., 1993) und besitzen keine willkürliche Motorik mehr. Die Ernährung erfolgt dann über eine Magensonde. Die Erkrankung führt meistens innerhalb weniger Jahre zum Tod. Die spät-infantile Form besitzt im Gegensatz zu den anderen Formen einen relativ stereotypen Krankheitsverlauf (Kehrer et al., 2011b).

Die juvenile Form ist definiert über ein erstes Auftreten von Symptomen zwischen 2 ½ und 16 Jahren (Kehrer et al. 2011b). Neben Gangauffälligkeiten werden diese Kinder häufig durch schlechte Schulleistungen, inadäquates Verhalten und milder Einschränkung der Koordination auffällig (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2010; Kehrer et al., 2014). Der Verlauf ist, verglichen mit der spät - infantilen Form, deutlich variabler (Kehrer et al., 2011-b). Insbesondere betrifft dies die Phase der Stagnation und Verschlechterung bis zum Verlust des freien Gehens, die teilweise bis ins Erwachsenenalter andauern kann. Der Verlust des freien Gehens wird jedoch gefolgt von einer Phase der rapiden Verschlechterung, die ähnlich rasch wie bei der spät – infantilen Form abläuft (Kehrer et a. 2011b). Cholezystitiden, Pankreatitiden und Gallengangspolypen können im späteren Krankheitsverlauf wegen einer Gallenblasenbeteiligung auftreten (Ries und Deeg, 1993). Manche Autoren unterteilen die juvenile Form zusätzlich in die früh- sowie spät- juvenile Form (vor und nach dem sechsten Lebensjahr). Die früh - juvenile soll der spät - infantilen Form ähneln und dabei der motorische Abbau als Erstsymptom eindeutig dominieren (Biffi et al., 2008).

Bei der spät - infantilen sowie juvenilen Form entwickeln etwa 50% der Patienten Krampfanfälle, meist in einem späten Stadium der Erkrankung (Gieselmann und

Krägeloh-Mann, 2014). Balslev et al. vermuten, dass bei der juvenilen Verlaufsform die fokalen und im Gegensatz dazu bei der spät - infantilen Form die generalisierten Epilepsien häufiger sind (Balslev et al, 1997).

Die adulte Form zeigt den langsamsten und variabelsten Verlauf. Definiert als Auftreten erster Symptome nach dem Alter von 16 Jahren können diese bis zum hohen Erwachsenenalter auftreten. Es sind MLD - Patienten bis hin zu 63 Lebensjahren beschrieben worden (Duyff und Weinstein, 1996). Es kommt häufig zu einer langsamen Verschlechterung von intellektuellen Fähigkeiten, emotionaler Instabilität oder psychiatrischen Symptome wie Halluzinationen. Auf Grund dessen wird diese Form der MLD auch nicht selten zunächst als Schizophrenie oder psychotische Depression fehldiagnostiziert (Shapiro et al., 1994). Motorische Symptome in Form einer spastischen oder ataktischen Bewegungsstörung oder als Folge einer peripheren Neuropathie treten mit unterschiedlicher Latenz auf. Die Patienten haben eine gute Chance, noch mehrere Jahrzehnte nach ersten Symptomen zu überleben.

Die MLD, ausgelöst durch einen Saposin B - Mangel, kann klinisch das Bild jeder Verlaufsform annehmen (Kuchar et al., 2009).

Eine eigenständige Krankheit, bei der neben der Arylsulfatase auch ein Defizit an allen weiteren bekannten Sulfatasen besteht, ist die Multiple Sulfatase - Defizienz (MSD). Das klinische Bild ähnelt der spät - infantilen MLD - Form mit zusätzlichen Symptomen der Mucopolysaccharidose, beispielsweise Vergrößerung der Gesichtszüge und Skelettanomalien. Ichthyosis kann als weiteres Symptom auftreten.

#### **1.1.4 Epidemiologie**

Die MLD besitzt eine Inzidenz von etwa 1/100.000 Lebendgeburten in der deutschen Bevölkerung. (Heim et al., 1997).

Europäische Studien zeigten, dass es sich bei 40-50% der Patienten um die spät-infantile, bei ca. 30-40% um die juvenile und bei 10-20% um die adulte Verlaufsform handelt (Lugowska et al., 2005; Heim et al., 1997).

### **1.1.5 Genetik**

Die MLD ist eine monogenetische, autosomal - rezessiv vererbte Erkrankung. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Das ARSA - Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 22 (22q13.31) lokalisiert und umfasst acht Exons verteilt auf einer Genomlänge von 3,2 Kilobasen (Kreysing, von Figura und Gieselmann, 1990).

Genetisch stellt sich die MLD äußerst heterogen dar, mehr als 110 auslösende Mutationen sind bis zum jetzigen Zeitpunkt beschrieben worden (Gieselmann, 2008; Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2014). Die MLD - Mutationen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Die "0 - Allele", assoziiert mit keiner bis extrem niedrigen ARSA - Aktivität und die "R - Allele" mit detektierbar niedriger Restaktivität.

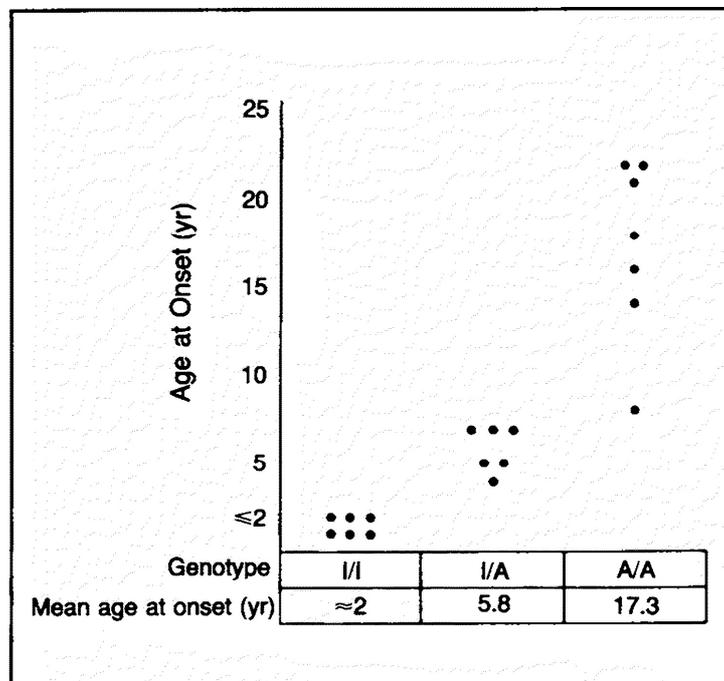
Drei Mutationen treten in der kaukasischen Bevölkerung mit gehäufte Frequenz auf (Lugowska et al., 2005; Polten et al., 1991):

Die erste (c.459+1G>A) mit einer Häufigkeit zwischen 15 - 43% ist eine Insertion eines Nukleotids am Übergang von Exon 2 auf Intron 2, womit es zu einem alternativen Splicing kommt. Es handelt sich um ein 0 - Allel.

Die zweite (c.1277C>T) mit einer Häufigkeit zwischen 16 - 25% ist eine Punktmutation, wodurch es zu einem Austausch von Prolin durch Leucin an der Stelle 426 kommt. Es handelt sich um ein R - Allel.

Die dritte (c.536T>G) mit einer Häufigkeit um 12 - 13% ist eine Punktmutation an Stelle 179, womit Isoleucin durch Leucin ersetzt wird. Auch hierbei handelt es sich um ein R - Allel.

Eine gewisse Genotyp - Phänotyp - Korrelation wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (Cesani et al., 2009; Polten et al., 1991): Grob zusammengefasst wird angenommen, dass bei Homozygotität für ein 0 - Allel die Patienten meist unter der schwerwiegenden spät - infantilen Form leiden. Heterozygotität für ein 0 - Allel sowie ein R - Allel verursacht meist die juvenile, in seltenen Fällen auch die adulte Verlaufsform. Homozygote Patienten für ein R - Allel entwickeln am häufigsten die adulte Form.



**Abb. 1:** Abhängigkeit zwischen dem Genotyp und des Zeitpunkt der ersten Krankheitszeichen (Polten et al., 1991, Figure 2)

Zwei Mutationen korrelieren mit der ARSA - Pseudodefizienz: c.1049A>G sowie c.96A>G (Biffi et al., 2008). Es reicht aus, heterozygot für eine dieser Mutationen zu sein, um den Ausbruch der MLD zu verhindern. Individuen, die heterozygot für ein MLD - Allel sowie ein ARSA - Pseudodefizienz - Allel sind, zeigen keinen Hinweis auf eine neurologische Schädigung (Penzien et al., 1993).

## **1.1.6 Diagnostik**

Bei einem typischen und auffälligen klinischen Bild bedarf es weiterer Diagnostik, um die Diagnose MLD stellen zu können. Besonders der Biochemie, Bildgebung und Molekulargenetik fallen wichtige Aufgaben zu.

### **1.1.6.1 Biochemische Diagnostik**

#### **Aktivität der Arylsulfatase A**

Die wichtigste Maßnahme zur Feststellung der MLD ist das Messen der Aktivität der Arylsulfatase A. Dieses Verfahren beruht auf einer 1959 von Baum et al. entwickelten Methode (Baum, Dodgson und Spencer, 1959). Die verlässlichste Methode ist hierbei die zu untersuchende ARSA aus peripheren Leukozyten zu gewinnen. Das ubiquitäre Auftreten des Enzyms erlaubt jedoch auch das Nutzen anderer Gewebs- und Körperflüssigkeiten zur Bestimmung der Aktivität (Beratis, Aaron und Hirschhorn, 1973; Porter, Fluharty und Kihara, 1969; Dubois et al., 1980). Obwohl die Arylsulfatase A auch im Urin anfällt, ist der diagnostische Zweck aufgrund der hohen Variabilität des Enzymlevels zweitrangig (Thomas and Howell, 1972). Bestimmt wird die Aktivität über den Umsatz des synthetischen para - Nitrocatecholsulfats (pNCS). Dabei spaltet die ARSA die Sulfatgruppe des pNCS ab. Photometrisch wird die Konzentration des Abbauproduktes gemessen. Allerdings wird das pNCS zusätzlich durch ein anderes Enzym, die Arylsulfatase B, abgebaut. Daher wird die Arylsulfatase B durch hohe Konzentration von NaCl inhibiert.

#### **Sulfatidbestimmung im Urin**

Die Bestimmung der ARSA - Aktivität reicht zur sicheren Diagnostik der MLD nicht aus, da einerseits bei der ARSA - Pseudodefizienz eine niedrige Aktivität

gemessen werden kann und andererseits bei normaler ARSA Aktivität eine MLD durch Saposin B - Mangels nicht ausgeschlossen werden kann. Darum muss zusätzlich die Sulfatidkonzentration im Urin gemessen werden. MLD - Patienten sowie diejenigen mit Saposin B - Defekt zeigen eine erheblich erhöhte Sulfatidausscheidung, wohingegen Patienten mit Pseudodefizienz normale bis minimal erhöhte Werte aufweisen. Saposin B - Defiziente haben bei der Routinemessung eine normale ARSA - Aktivität, da der Umsatz hierbei unabhängig vom Aktivatorprotein Saposin B ist.

Heterozygote für ein MLD - Allel sowie Pseudodefizienz - Allel weisen zwar ggf. ebenso leicht erhöhte Werte auf, doch können sie eindeutig von den MLD - Patienten unterschieden werden, die mehr als zehn mal so viel Sulfatid ausscheiden (Molzer et al., 1992).

	<b>ARSA - Aktivität</b>	<b>Sulfatidausscheidung im Urin</b>
<b>MLD</b>	↓	↑
<b>MLD - PD</b>	↓	→
<b>Saposin B - Mangel</b>	→	↑

**Tabelle 1:** Biochemisches Diagnostikschema bei Verdacht auf MLD

### **1.1.6.2 Genetische Diagnostik**

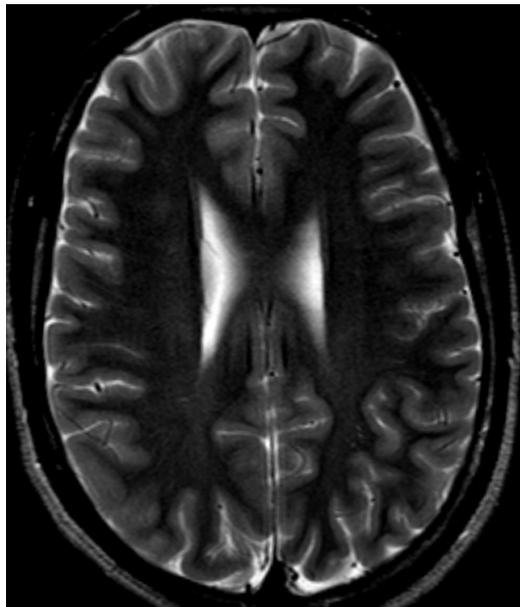
Der Molekulargenetik kommt eine weitere, wichtige Rolle zu. Allerdings ist im ersten Schritt und als Screening die biochemische aufgrund der großen Vielfalt der Mutationen der genetischen Diagnostik vorzuziehen. Bei Routineuntersuchungen wird meist nur auf die häufigsten Mutationen getestet und so bleiben hierbei etwa 50 % der MLD - Allele unentdeckt (Lugowska et al., 2005; Biffi et al., 2008).

### **1.1.6.3 Pränataldiagnostik**

Pränataldiagnostik der MLD ist prinzipiell über die Enzymbestimmung oder – bei Kenntnis der Molekulargenetik - über letztere möglich. Die ARSA - Aktivität wird in Zellkulturen aus Amnionzellen oder aus Chorionzotten (Leroy et al., 1973; Kihara et al., 1980; Desnick et al., 1992) bestimmt. Es ist sehr wichtig vorher zu klären, ob einer der Eltern ein Träger eines Pseudodefizienz - Allels ist. In diesen Fällen ist eine verminderte ARSA - Aktivität nicht beweisend für die MLD. Wenn der Genotyp eines betroffenen Geschwisterkindes bekannt ist und auch die Eltern untersucht wurden, kann eine molekulargenetische Pränataldiagnostik stattfinden (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2010).

#### **1.1.6.4 Bildgebende Diagnostik**

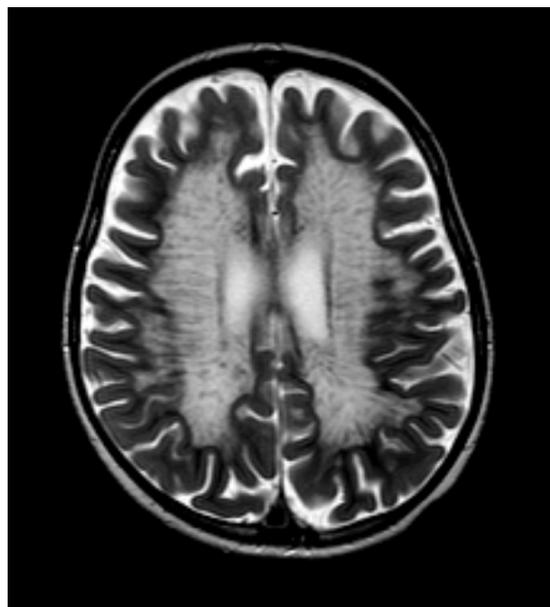
Die bildgebende Methode der Wahl ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Typische Veränderungen im MRT können zur Diagnosestellung führen: Auf T2 – gewichteten Aufnahmen werden hyperintense Veränderungen der weißen Substanz zunächst in periventrikulären Regionen beschrieben (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2010). Mit Krankheitsprogression findet eine Ausweitung innerhalb der Hirnhemisphären statt (Kim et al. 1997; Groeschel et al, 2011). Des Weiteren typisch für die MLD sind hypointense, tigroide Streifen innerhalb der weißen Substanz (Compston, 1996). Allerdings sind diese auch bei anderen lysosomalen Leukodystrophien anzutreffen. Außerdem kommt es zu einer frühen Beteiligung des Corpus callosum, wohingegen subkortikale Bereiche (U-Fasern) erst im späteren Verlauf der Krankheit betroffen sind (Groeschel et al, 2011). Als weitere Spätzeichen der Erkrankung zeigen sich Demyelinisierungen im Crus posterius der Capsula interna, in der Pyramidenbahn und in der cerebellären weißen Substanz (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2010). Die Abbildungen 2 und 3 zeigen das MRT - Bild eines gesunden Kindes im Vergleich zu dem eines Kindes mit MLD und die Entwicklung im Verlaufe der Krankheit.



**Abb. 2:** MRT - Bild eines gesunden Kindes



(a)



(b)

**Abb. 3:** typische MRT Bilder eines Kindes mit juveniler MLD, (a) am Anfang und (b) zwei Jahre später, nach Krankheitsprogression

### **1.1.6.5 Neurophysiologische Diagnostik**

Bei fast allen MLD - Patienten ist die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) als Zeichen peripherer Neuropathie vermindert, die somatosensibel evozierten Potentiale haben eine geringere Amplitude und eine verlängerte Latenzzeit. Diese Zeichen können bereits in einem präsymptomatischen Stadium bestehen (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2014). Bei manchen Patienten der spät - juvenilen sowie adulten Form jedoch kommt es zu keiner bzw. nur geringen Abnahme der NLG oder einem anderen Anhaltspunkt peripherer Neuropathie (Brion, Mikol, and Graveleau 1970). Ein EEG kann zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung noch völlig normal sein, kann aber auch Pathologien zeigen, manchmal sogar noch vor Auftreten erster Symptome. Mit Krankheitsfortschritt stellt sich das EEG diffus verlangsamt und mit gesteigerter Amplitude dar (Fukumizu et al., 1992; Blom und Hagberg 1967).

### **1.1.6.6 Weitere Diagnostik**

Der Histopathologie, wie initial 1955 von Hirsch und Peiffer beschrieben, fällt heutzutage keine gewichtige Rolle mehr zu. In den seltenen Fällen, in denen sie noch angewendet wird, wird eine Nervenbiopsie, meist aus dem Nervus suralis, gewonnen.

Ebenfalls nicht zur Routinediagnostik zählend sei die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis trotzdem erwähnt. Bei der spät - infantilen und juvenilen Form ist eine Erhöhung der Proteinkonzentration charakteristisch. Dies kann daher, neben Klink und MRT, einen Hinweis für die Diagnose geben. Die adulte Form zeigt nur teilweise Anstiege der Proteinkonzentration. Die Sulfatidkonzentration im Liquor der spät - infantilen Patienten steigt schon im frühen Krankheitsstadium an. Im Gegensatz dazu wurden Patienten mit der juvenilen und adulten Form in einem

vorangeschrittenem Stadium untersucht und normale und sogar leicht verminderte Sulfatidlevel gemessen (Kaye et al., 1992).

### **1.1.7 Therapie**

Eine sichere kurative Therapie für die MLD existiert noch nicht. Der Unterstützung der Familien in der Krankheitsbewältigung fällt eine wichtige Rolle zu.

Physiotherapie wird eingesetzt, um die motorische Funktionalität möglichst lange beizubehalten. Zerebrale Krampfanfälle werden bevorzugt mit Carbamazepin und Phenobarbital therapiert. Gegen schmerzhafte Muskelkrämpfe kann Lorazepam eingesetzt werden. Vigabatrin, ein Inhibitor der GABA - Aminotransferase, reduziert Spastik und Ataxie bei Kindern mit MLD (Kurlemann und Palm, 1991).

#### **1.1.7.1 Hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSZT)**

Die HSZT ist die einzige, bislang im klinischen Kontext verfügbare, kausal ansetzende Therapie der MLD. Es besteht jedoch noch kein sicherer Konsens zu Ein- und Ausschlusskriterien, weshalb die Therapie von manchen noch nicht als vollständig etabliert angesehen wird (Krägeloh-Mann et al. 2013). Das Prinzip der HSZT beruht darauf, dass hämatopoietische Stammzellen gesunder Spender Monozyten ausreifen, welche die Bluthirnschranke überwinden und sich im ZNS zu Mikrogliazellen differenzieren (Asheuer et al., 2004). Diese Mikrogliazellen sind in der Lage, Arylsulfatase A zu sezernieren, das von den ARSA - defizienten Zellen über den Mannose - 6 - Phosphat - Rezeptor aufgenommen werden kann (Patil und Maegawa, 2013). So gelangt die ARSA zu den Lysosomen, wo das Sulfatid akkumuliert. Limitiert wird dieses Verfahren durch die geringe Repopulationsrate

der Mikroglia des Empfängers. So braucht es vier Wochen, um 2 - 3% der mikroglialen Population zu ersetzen (Kennedy und Abkowitz, 1997).

Seit einiger Zeit werden Patienten bereits stammzelltransplantiert. 1990 beschrieben Krivit et al. erstmals ein Mädchen, welches von einer HSZT profitiert hatte. Zwar werden die Ergebnisse bis heute noch immer kontrovers diskutiert, doch sind bereits ein paar Schlussfolgerungen größtenteils akzeptiert:

Es ist anzunehmen, dass die HSZT auf Grund der äußerst raschen Krankheitsprogression keine bzw. sehr geringe Wirksamkeit auf die spät - infantile Verlaufsform aufweist, selbst wenn diese noch vor dem Auftreten erster Krankheitssymptome durchgeführt wird (Malm et al., 1996; Bredius et al., 2007). Ebenfalls nicht transplantiert werden sollten diejenigen Patienten, die bereits wesentliche neurologische Defizite zu beklagen haben. Auf der anderen Seite wird ein Benefit bei juveniler und adulter Form vermutet, wenn die Stammzelltransplantation in früher Krankheitsphase oder - noch besser - präsymptomatisch vorgenommen wird (Gröschel et al. 2016; Krägeloh-Mann et al., 2013; Görg et al., 2007; Bredius et al., 2007).

Es lässt sich zusammenfassen, dass der Erfolg einer HSZT stark abhängig von der Form der MLD, dem Zeitpunkt der Intervention sowie dem individuellen Krankheitsfortschritt ist. Je früher sie durchgeführt wird, desto höher sind die Chancen auf Erfolg.

Die Durchführung der Stammzelltransplantation bedeutet, dass zunächst ein geeigneter Spender gefunden werden muss. Wird in der Familie keine geeigneter Spender gefunden, wird in Datenbanken danach gesucht. Die Suche dauert im Schnitt 3,5 Monate (Wagner et al., 1996). Dem möglichen Benefit ist immer das allgemeine Risiko einer Stammzelltransplantation gegenüberzustellen. So können nach HSZT z.B. komplizierte Graft - versus - host - Reaktionen oder opportunistische Infektionen auftreten. Die Mortalität beträgt bis zu 30% (Gröschel et al. 2016).

Eine weitere Quelle für die Stammzellen ist Nabelschnurblut. Der Vorteil dieser Methode ist, dass für eine Transplantation eine geringere HLA- Übereinstimmung vorliegen muss und außerdem im Gegensatz zur Knochenmarkstransplantation weniger Graft - versus- Host - Reaktionen auftreten (Prasad et al., 2008). Daher sind Stammzellen aus Nabelschnurblut ggf. eine Alternative für diejenigen Patienten, für die in der Familie und den Datenbanken kein geeigneter Spender gefunden werden kann.

#### **1.1.7.2 Enzyersatztherapie (ERT)**

Die Enzyersatztherapie wurde für mehrere lysosomale Speicherkrankheiten bereits eingeführt. Der größte Erfolg wurde dabei beim Morbus Gaucher Typ I erzielt (Barton et al.; 1991). Allerdings besteht bei der MLD das Problem, dass das ZNS im großen Ausmaße betroffen ist und das intravenös applizierte Enzym nur in geringen Mengen die Blut - Hirn - Schranke überwinden kann.

Matzner et al. zeigten 2005 erstmals im Mausmodell einen Benefit durch die ERT (Matzner et al., 2005). Dabei bekamen die Mäuse vier mal pro Woche 20 mg rekombinante humane Arylsulfatase pro kg Körpergewicht injiziert. Die Akkumulation von Sulfatid in den Nieren, dem PNS und auch dem ZNS ließ nach. Darüber hinaus zeigte sich eine Verbesserung der neuromotorischen Funktionen sowie elektrophysiologischen Parametern.

Nachdem beim Menschen eine ERT mit i.v. Gabe keinen Benefit gebracht hatte, sind erste klinische Studien mit intrathekaler ARSA Applikation der Phase I/II im Gange, jedoch liegen endgültigen Ergebnisse zur Zeit noch nicht vor. Diese werden sehr wichtig sein, um die Wirksamkeit dieser therapeutischen Intervention korrekt einschätzen zu können.

### 1.1.7.3 Gentherapie

Eine weitere mögliche Therapieform ist die Gentherapie. Dabei gibt es zwei verschiedene Ansätze, deren Erfolg sich in Studien bisher bestätigt hat:

Beim ersten Ansatz werden Stammzellen transplantiert, welchen mittels lentiviralen Vektoren das ARSA - Gen übertragen wurde. Diese modifizierten Stammzellen produzieren ARSA in gesteigertem Maße (Matzner et al., 2002; Biffi et al., 2006). Biffi et al. zeigten 2006, dass die auf diese Weise von ihnen behandelten Mäuse deutlich bessere Untersuchungswerte aufwiesen als diejenigen, die Stammzellen eines gesunden Spenders empfangen hatten. Basierend auf dieser Studie wendeten 2013 Biffi et al. dieses Verfahren erstmals bei drei Kindern mit der spät - infantilen Verlaufsform an. Bei allen drei wurde aufgrund eines erkrankten Geschwisterkindes die Diagnose frühzeitig gestellt und so die Intervention bereits präsymptomatisch vollzogen. Erste Ergebnisse zeigen einen deutlichen Benefit für die Kinder. Im Liquor cerebrospinalis zeigte sich bei den Kindern eine wiederhergestellte ARSA - Aktivität und die Krankheit schritt bei keinem der drei Patienten fort, auch nicht nach dem durch die Geschwisterfälle erwarteten Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome. Die Gruppe hat inzwischen Ergebnisse an einer größeren Gruppe von Kindern publiziert und konnte zeigen, dass insbesondere Geschwisterkinder von spät-infantilen MLD Patienten, im präsymptomatischen Stadium behandelt, von der Therapie profitieren (Sessa et al, 2016). Auch wenn diese Ergebnisse vielversprechend sind, müssen die Langzeitergebnisse noch abgewartet werden.

Beim zweiten Ansatz wird das ARSA - Gen mittels eines viralen Vektors direkt intrazerebral injiziert. Auch diese Methode zeigt positive Ergebnisse in Versuchen mit Mäusen (Sevin et al., 2007; Kurai et al., 2007). So zeigte sich eine deutlich verringerte Sulfatidakkumulation im ZNS. Ergebnisse klinischer Studien der Phase I/II werden bald erwartet.

## 1.2 Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit

Seit geraumer Zeit wird an der Universität Tübingen wieder an der Metachromatischen Leukodystrophie geforscht. An der Abteilung Neuropädiatrie der Kinderklinik ist es mit Hilfe der Leukonet - Datenbank gelungen eine große Menge an klinischen Daten von betroffenen Patienten dieser seltenen Erkrankung zu sammeln und zusammenzustellen.

Immer wieder werden hier auch Familien behandelt und begleitet, in denen mehrere Kinder von der MLD betroffen sind. Diese Arbeit soll untersuchen, ob sich die Krankheitsverläufe der Geschwister ähnlich sind oder ob dies der "natürlichen Streuung" innerhalb des Patientenkollektivs entspricht. Es wäre von enormer Relevanz, wenn eine Prognose über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf des Geschwisterkindes getroffen werden könnte. Nicht nur für die Beratung der Familie wichtig (Wann wird in den jüngeren präsymptomatisch diagnostizierten Geschwisterkind die Erkrankung ausbrechen? Wie rasch wird sie fortschreiten?), sondern auch für Therapieentscheidung (Hat eine Stammzelltransplantation noch genug Zeit für Ihre Wirkung?) oder –evaluation (Ist es möglich, den Verlauf des behandelten Geschwisterkindes mit einem unbehandelten zu Vergleichen, um den Therapieeffekt zu messen?).

Zudem hätte das auch für die Interpretation bereits veröffentlichter Arbeiten Relevanz. So haben beispielsweise Biffi et al. 2013 drei Kinder einer Gentherapie unterzogen und herausgefunden, dass alle drei im Vergleich mit ihren ebenfalls an der MLD erkrankten Geschwistern einen deutlich positiveren Krankheitsverlauf besaßen. Diese Arbeit geht davon aus, dass der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns und der Krankheitsverlauf von Geschwistern weitgehend identisch ist..

Dazu gibt es jedoch wenig Daten. Bezüglich der klinischen Variabilität innerhalb einer Familie gibt es zwar einige Fallberichte, dabei handelt es sich aber stets um Einzelbeispiele und nicht um systematische Untersuchungen.

So verglichen beispielsweise Alves et al. 1986 vier juvenile und adulte MLD - Fälle innerhalb einer Familie. Clarke et al. beschrieben 1989 die Krankheitsverläufe zweier Geschwister mit juveniler MLD. Bei Arbour et al. waren im Jahr 2000 zwei Geschwisterpaare Mittelpunkt ihrer Studien.

Zusammenfassend zu diesen Fallberichten und deren Ergebnissen lässt sich sagen, dass bisher keine definitive Aussage zur intrafamiliären Variabilität getätigt werden kann und die Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind.

Die Sammlung von Patientendaten innerhalb des Leukonet bietet die Möglichkeit in einer großen Kohorte Verläufe von Geschwistern mit denen anderer Patienten zu vergleichen, um so die Variabilität innerhalb der Geschwisterverläufe und innerhalb des gesamten Patientenkollektivs besser beurteilen zu können. Mehrere Publikationen der Arbeitsgruppe haben Standards zu Beschreibung der MLD etabliert und den natürlichen Verlauf beschrieben (Kehrer et al., 2014; Kehrer et al., 2011-a; Kehrer et al., 2011-b; Groeschel et al., 2011; Krägeloh-Mann et al, 2013). Hier geht es jetzt um die Betrachtung der Geschwisterpaare im Vergleich zum Gesamtkollektiv, das um weitere Patienten ergänzt wurde.

Folgende Fragestellungen wurden entwickelt:

- Welche epidemiologischen Aussagen können getroffen werden und stimmen diese mit bereits in der Literatur postulierten überein?
- Wie sehr variieren Zeitpunkt der Erstsymptomatik und Krankheitsprogress innerhalb der spät - infantilen bzw. der juvenilen Kohorte?
- Wie sehr variieren Zeitpunkt und Art der Erstsymptomatik innerhalb von betroffenen Geschwisterpaaren im Vergleich zu der gesamten Kohorte?
- Wie sehr variieren Krankheitsdynamik innerhalb von betroffenen Geschwisterpaaren im Vergleich zur gesamten Kohorte?

Daraus wiederum ergibt sich folgende Hypothese:

Hinsichtlich Zeitpunkt, Art der Erstsymptomatik und Krankheitsdynamik ist die Variabilität zwischen Geschwisterpaaren geringer als im Vergleich dazu in einer größeren Kohorte.

Diese Arbeit ist folgendermaßen aufgebaut: Zunächst wird die Methodik, die angewendet wurde, erläutert. Daraufhin werden die spät - infantile sowie juvenile Kohorten beschrieben und die Variabilität unterschiedlicher Krankheitsverläufe dargestellt werden. Im Anschluss daran werden Fallberichte von Geschwisterpaaren mit jeweils zwei natürlichen Verläufen vorgestellt. Darauf folgend werden die Geschwisterpaare mit der jeweiligen Kohorte verglichen und daraufhin die Ergebnisse diskutiert und zusammengefasst.

## **2 METHODIK**

### **2.1 Patientenrekrutierung**

Im Rahmen des (BMBF-geförderten) Leukodystrophie-Forschungs-Netzwerkes Leukonet wurden seit 2006 deutschlandweit Angehörige der MLD - Patienten, Patientenorganisationen, behandelnde Ärzte und Labore kontaktiert und eine klinische Datenbank aufgebaut. Dazu wurde ein standardisierter Fragebogen entwickelt. Dabei wurden Daten zu Klinik, Bildgebung, Genetik und laborchemischer Diagnostik erhoben und in ersten Publikationen bereits ausgewertet (s.o.). Diese Datenbank wurde im Rahmen dieser Arbeit entscheidend erweitert und aktualisiert, indem Langzeitverläufe ergänzt und seit 2008 diagnostizierte Patienten neu eingeschlossen wurden. Dazu wurden die bereits verwendeten Fragebögen nochmals verschickt sowie Eltern und Ärzte kontaktiert und die gewonnenen Daten mit den Informationen aus vorhandenen Arztbriefen abgeglichen.

Um gezielt die Krankheitsverläufe von betroffenen Geschwisterpaaren zu untersuchen, wurde zudem eine Kooperation mit der Universität Amsterdam eingegangen, welche ähnlich wie die Universität Tübingen in Deutschland ein Zentrum der MLD - Forschung darstellt. So konnten weitere betroffene Geschwisterpaare in die Studie aufgenommen werden.

Für die Erhebung der Daten, die pseudonymisierte Erfassung in der Datenbank und die Kontaktierung der behandelnden Ärzte lag das schriftliche Einverständnis der Eltern vor. Die Studie wurde seitens der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Nr. 401/2005).

## 2.2 Ein - und Ausschlusskriterien

MLD wurde definiert als Mangel an Arylsulfatase A sowie einer erhöhten Sulfatidausscheidung im Urin.

Der Krankheitsbeginn der spät - infantilen Form wurde zwischen 0 und 30 Monaten und den der juvenilen Form zwischen 30 und 192 Monaten festgesetzt. Ein späterer Krankheitsbeginn wurde als adulte Verlaufsform definiert. Diese Einteilung wurde erstmal von Moser und Lees 1965 vorgeschlagen.

Um rein epidemiologische Aussagen zu tätigen, fanden alle vorliegenden Patientendaten Eingang.

Aus weiteren klinische Untersuchungen und Auswertungen wurden folgende Patienten ausgeschlossen:

- I. adulte Patienten, da sich in der Kinderklinik Tübingen in dieser Arbeit zunächst auf die häufigsten Formen der spät-infantilen und juvenilen MLD beschränkt worden ist
- II. keine vollständigen klinischen Daten für die weitere Analyse der Krankheitsverläufe
- III. Krankheitsverläufe wurden ab dem Zeitpunkt einer therapeutischen Intervention nicht mehr weiter analysiert, da dann nicht mehr von einem natürlichen Verlauf der Erkrankung ausgegangen werden kann

## **2.3 Klinische Parameter**

Die Studienpatienten wurden hinsichtlich folgender, klinischer Parameter verglichen:

Der Zeitpunkt erster Krankheitszeichen wurde definiert als Zeitpunkt der ersten neurologischen Symptome und/oder Abbau der motorischen oder kognitiven Fähigkeiten. Die Art der Erstsymptomatik wurde in drei Kategorien eingeteilt: motorisch, kognitiv und gemischt.

### **2.3.1 Motorik**

Die grobmotorische Körperfunktion wurde mittels des GMFC - MLD - Scores erhoben (Kehrer et al., 2011-a). Anhand dieses Scores lässt sich die motorische Funktion in sieben Stufen (,Level') einteilen. Entsprechend seines grobmotorischen Abbaus gelangt ein Patient in ein höheres Level (Tabelle 2). Der GMFC - MLD - Score basiert auf dem 1997 von Palisano et al. entwickelten Gross Motor Function Classification System (GMFCS) und wurde speziell auf die Metachromatische Leukodystrophie angepasst.

Level 0	Freies Gehen ohne Unterstützung möglich entsprechend normaler Altersentwicklung
Level 1	Freies Gehen mit Auffälligkeiten möglich, z. B. Gangunsicherheit
Level 2	Gehen nur mit Unterstützung möglich
Level 3	Freies Sitzen und Krabbeln möglich. Gehen mit und ohne Unterstützung nicht möglich
Level 4	Entweder freies Sitzen, aber kein Krabbeln möglich Oder Krabbeln, aber kein freies Sitzen möglich
Level 5	Weder Krabbeln noch freies Sitzen möglich, Kopfkontrolle erhalten
Level 6	Keinerlei Fortbewegung möglich, keine Rumpf - und Kopfkontrolle

**Tab. 2:** Die sieben Stufen des GMFC - MLD- Scores (nach Kehrer et al., 2011-a)

Da das freie Gehen entsprechend der physiologischen, motorischen Entwicklung erst mit 18 Monaten abgeschlossen sein muss, wurden die Kinder mit frühen Gangauffälligkeiten auch erst mit 18 Monaten in GMFC - MLD - Level 1 eingestuft. Dieser Logik folgend wurde ein Kind, welches das freie Gehen niemals erlernt hat mit 18 Monaten direkt in das GMFC - MLD - Level 2 eingestuft (Kehrer et al., 2011-a).

Der Zeitpunkt, an dem die Patienten das gezielte Greifen verlernten, wurde als Parameter für die feinmotorische Funktion gewählt

### **2.3.2 Kognition**

Der kognitive Abbau wurde mit verschiedenen Parametern beschrieben (Kehrer et al. 2014). Der Zeitpunkt erster Konzentrationsauffälligkeiten sowie des Verlustes

von Kulturtechniken wurde lediglich bei der juvenilen Kohorte ausgewertet, da dies bei den spät - infantilen Patienten aufgrund des sehr frühen Krankheitsbeginnes noch nicht bzw. nur unvollständig erhoben werden konnte. Kulturtechniken schlossen die Fähigkeiten zu lesen, zu schreiben und Mengen zu erfassen ein. Des Weiteren wurde bei beiden Kohorten der Zeitpunkt erster Verhaltensauffälligkeiten ausgewertet. Dies war beispielsweise bei vermehrter Weinerlichkeit oder erhöhter Aggressivität des Patienten der Fall. Außerdem wurde erfragt, wann der Verlust jeglicher Kommunikation eingetreten war. Zu diesem Zeitpunkt konnten die Patienten weder mit den Augen fixieren oder verfolgen noch zeigten sie verbale Reaktionen oder initiierten willkürliche Bewegungen.

Um den Sprachabbau zu bewerten, wurde einerseits der Zeitpunkt der ersten Sprachverschlechterung und andererseits des Sprachverlustes erhoben. Ein Zeichen erster Sprachverschlechterung kann beispielsweise eine verwaschene Sprache sein.

Häufig als Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums wurde der Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls als Parameter in die Studie aufgenommen.

### **2.3.3 Genetik**

Der molekulargenetische Untersuchungsbefund wurde - soweit vorhanden - erhoben.

### **2.3.4 MRT**

Um krankheitsbedingte Veränderungen im MRT zu berücksichtigen, wurde der sogenannte MRT - Severity Score mit zu den zu erhebenden Parametern hinzugefügt. Dieser wurde 2009 von Eichler et al. entwickelt, um MRT -

Veränderungen im Laufe der Erkrankung quantifizieren zu können. Dieser Score basiert auf einem Punktesystem (0-34), der bestimmt wird durch Topographie und Ausmaß der Beteiligung der weißen Substanz sowie dem Auftreten globaler Hirnatrophie. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Score reliabel ist, auch unabhängig von dem bewertenden Arzt (Eichler et al., 2009).

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels dem Statistikprogramm "IBM SPSS Statistics 21". Verteilungen werden dabei mit Box-Whisker-Plots dargestellt. Die Whisker zeigen die zehnte bzw. neunzigste Perzentile an. Die Zeit bis zum Eintritt in die GMFC-MLD-Levels wurde durch Ergebniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt. Der Vergleich zwischen den MLD - Verlaufsformen basierte auf dem Logrank-Test. Der Zeitpunkt erster Krankheitszeichen wurde mittels Ähnlichkeitsanalyse zwischen der juvenilen Kohorte und den juvenilen Geschwisterpaaren verglichen. Es wurden euklidische Distanzmaße verwendet.

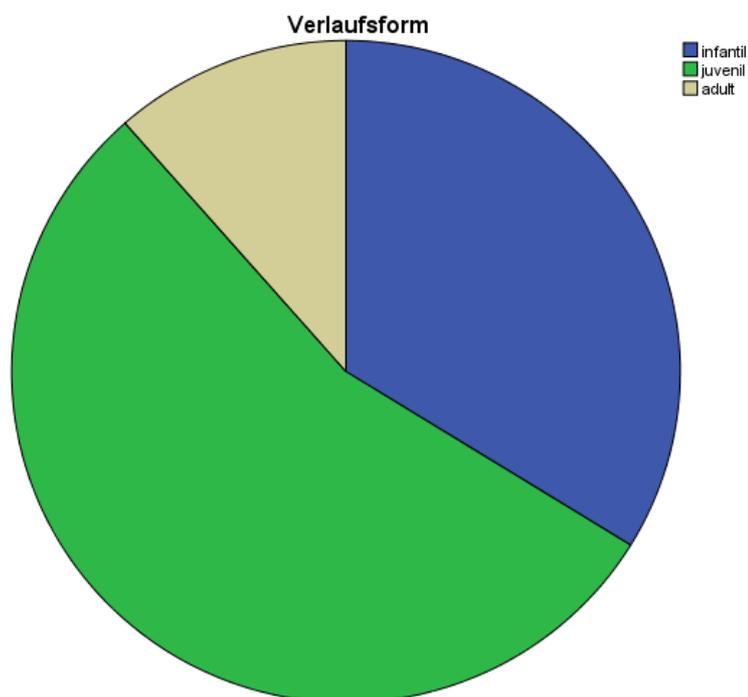
Das Erstellen des Flussdiagrammes im Ergebnisteil erfolgte mit dem Programm "XMind 6, XMind Ltd."

Das Erstellen der Stammbäume in den Fallberichten erfolgte mittels dem Programm "Pedigree Chart Designer, CeGaT GmbH"

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Allgemein

Es wurden Daten von 149 Patienten deutschlandweit gesammelt und ausgewertet. Hinzu kamen Daten von zehn Geschwisterkindern, die von der Universität Amsterdam zur Verfügung gestellt wurden. Damit umfasst das Patientengut 159 Patienten. Die Patienten hatten entweder die spät - infantile (33,8%), die juvenile (54,7%) oder die adulte (11,5%) Verlaufsform (Abbildung 4).



**Abb. 4:** Häufigkeitsverteilung der Verlaufsformen

Die Geschlechterverteilung stellt sich so dar, dass 52,2% weiblich und 47,8% männlich sind.

Die Studie beschäftigt sich im Speziellen mit der spät - infantilen sowie der juvenilen Verlaufsform. Von den 159 Patienten wurden 74 aus folgenden Gründen von weiteren Studien ausgeschlossen:

17 Patienten hatten die adulte Verlaufsform, elf Patienten unterzogen sich bereits vor Ausbruch der Krankheit einer therapeutischen Intervention, bei 33 Patienten lag keine Einverständniserklärung über das Benutzen ihrer Daten vor und bei weiteren 13 Patienten konnten nicht ausreichend klinische Daten gesammelt werden. Aus diesem Grund wurden 85 Patienten (44 weiblich, 41 männlich), geboren zwischen 1967 und 2013, mit entweder der spät - infantilen (n = 27) oder juvenilen (n=58) Verlaufsform in weitere, klinische Studien eingeschlossen.

Unter diesen waren 70 (82,4%) "natürliche Verläufe". 13 Patienten (15,3%) unterzogen sich nach Auftreten erster Krankheitssymptome einer Stammzelltransplantation. Zwei dieser Patienten (2,6%) nahmen an einer i.v. Enzyersatztherapie teil, für die inzwischen gilt, dass sie kein therapeutisches Benefit bringt. Deshalb wurden sie ebenfalls in die Studie aufgenommen.

Bei allen der 85 Studienpatienten wurde die Diagnose aufgrund eines ARSA - Mangels sowie erhöhter Sulfatidausscheidung im Urin gestellt. Eine molekulargenetische Untersuchung erfolgte in 42 Fällen, welche in allen dieser 42 Fälle zwei pathogene Mutationen im ARSA - Gen zeigte.

Abbildung 5 zeigt in einer Übersicht, wie sich das Patientengut darstellt.

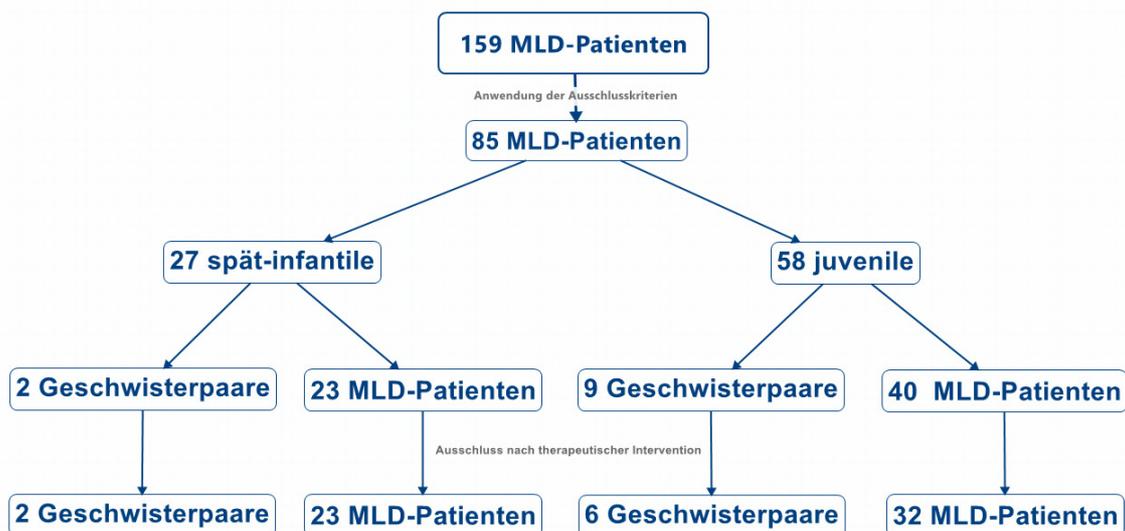


Abb. 5: Übersicht des Patientengutes

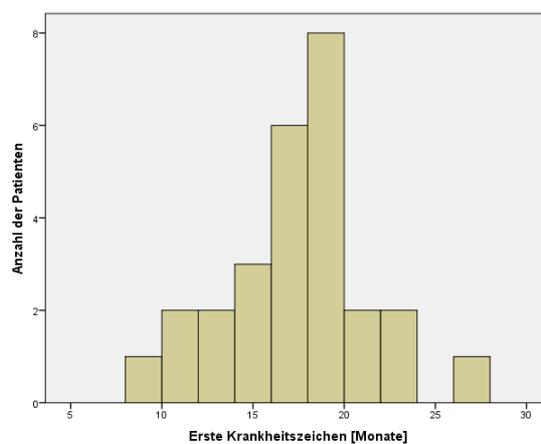
Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die in dieser Studie beobachteten Geschwisterpaare mit zugeordneter Nummerierung.

<u>Geschwisterpaar</u>	<u>Verlaufsform</u>	<u>Symptome bei Krankheitsbeginn</u>	<u>Natürlicher Verlauf [ja/nein]</u>	<u>Genotypgruppe (wenn vorh.)</u>
1	spät-infantil	Motorisch	ja	n.v.
2	spät-infantil	Motorisch	ja	00
3	juvenil	Kognitiv	ja	0R
4	juvenil	Gemischt	ja	n.v.
5	juvenil	Motorisch	ja	RR
6	juvenil	Gemischt	nein	RR
7	juvenil	Motorisch	nein	0R
8	juvenil	Kognitiv	nein	RR
9	juvenil	Gemischt	ja	0R
10	juvenil	Motorisch	ja	n.v.
11	juvenil	Motorisch	ja	n.v.

**Tab. 3:** Übersicht über die Geschwisterpaare; 00=Homozygotie für ein 0-Allel, RR=Homozygotie für ein R-Allel, 0R=Heterozygotie für ein 0- sowie ein R-Allel, n.v.= Genetik nicht erhoben

### 3.2 Spät - infantile Kohorte

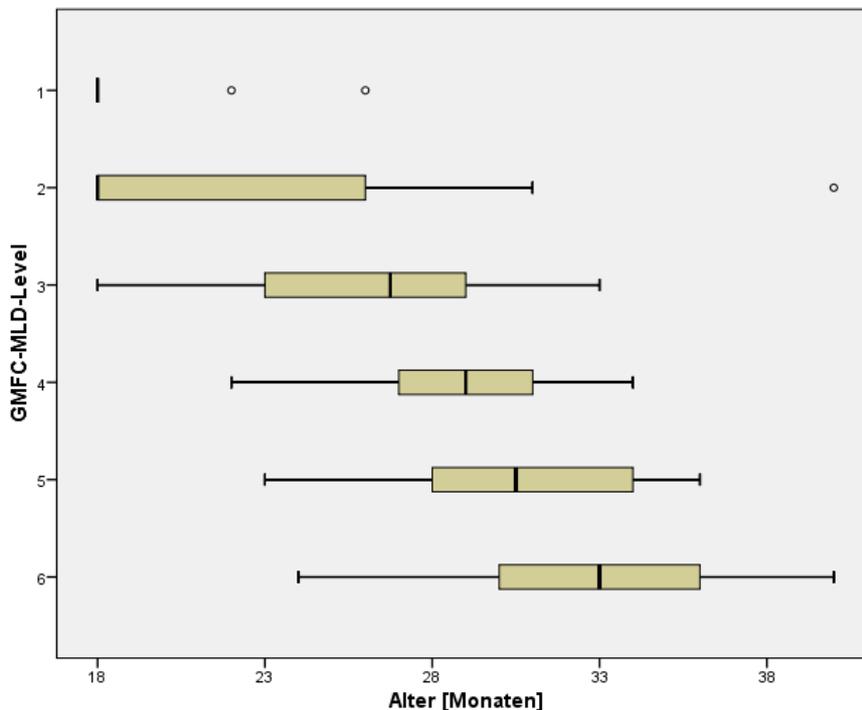
Die Kohorte umfasst 27 Patienten, darunter 15 Jungen (55,6%) und 12 Mädchen (44,4%). Der durchschnittliche Symptombeginn liegt bei 16,9 Monaten ( $\sigma = 3,78$ ). Der früheste Symptombeginn beträgt 9, der späteste 26 Monate (Abbildung 6).



**Abb. 6:** Erste Krankheitszeichen in Monaten in der spät - infantilen Kohorte

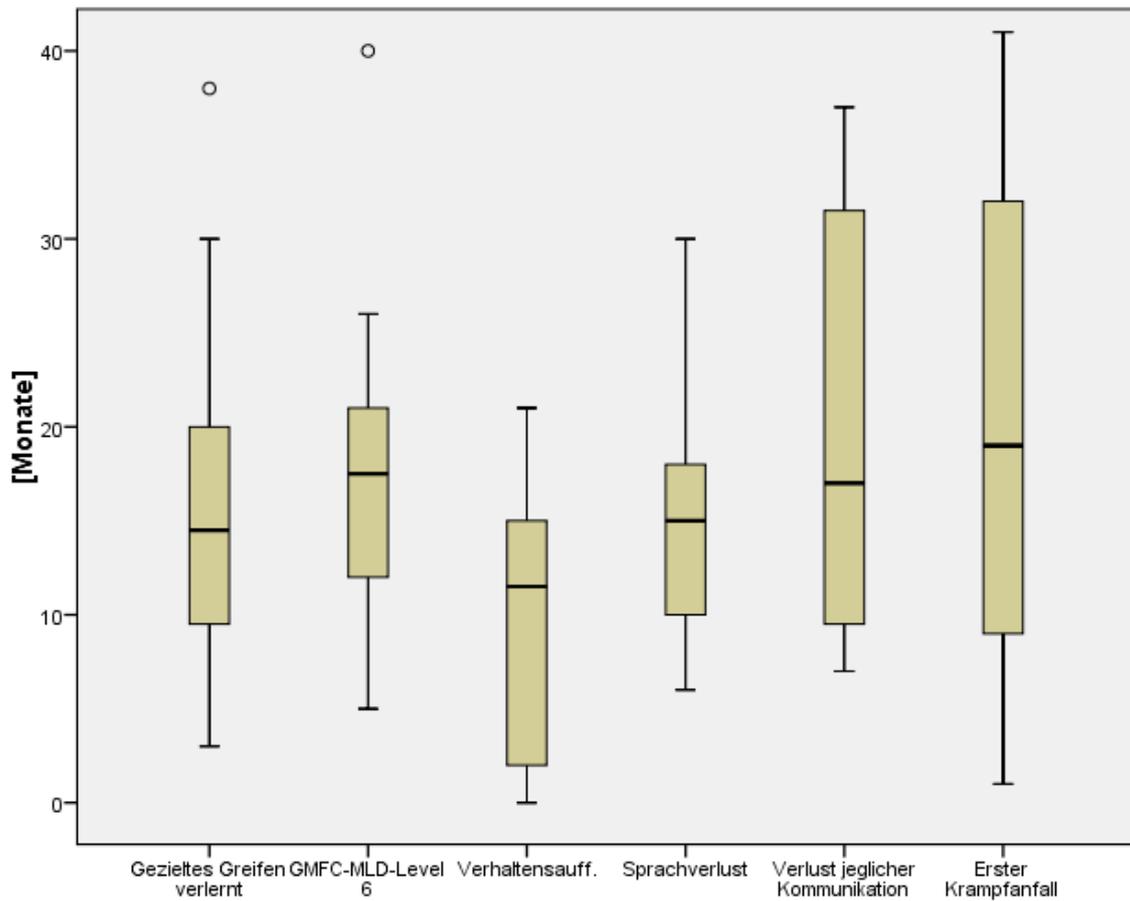
25 Patienten (92,6%) wurden zunächst motorisch auffällig, zwei Patienten (7,4%) zeigten motorische sowie kognitive Auffälligkeiten zugleich. Niemand in dieser Gruppe wurde rein kognitiv auffällig.

Abbildung 7 zeigt den Zeitpunkt des Eintrittes in die einzelnen GMFC-MLD-Level.



**Abb. 7:** Zeitpunkt des Eintrittes in das jeweilige GMFC-MLD-Level in der spät - infantilen Kohorte

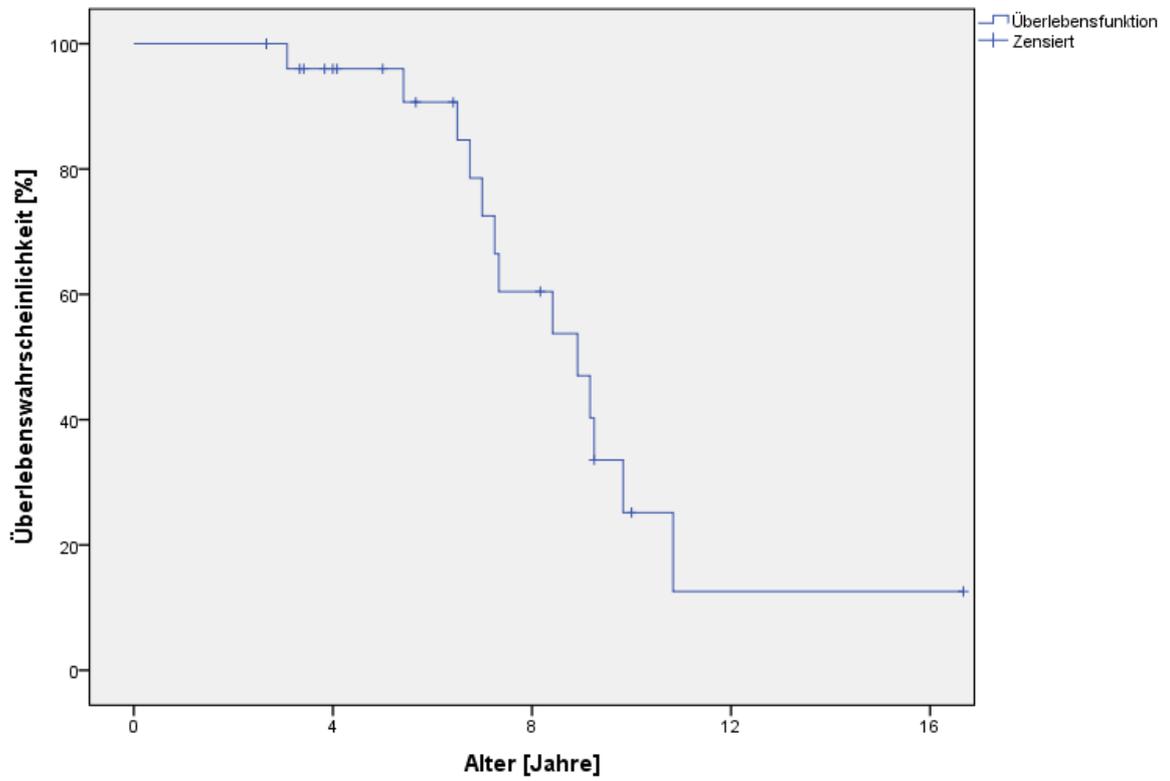
Die Zeitspanne zwischen ersten Krankheitszeichen und Verlust der Fähigkeit sich fortzubewegen sowie der Rumpf - und Kopfkontrolle (GMFC - MLD - Score 6) beträgt im Mittel 17,0 Monate ( $\sigma = 7,59$ ). Etwas früher und zwar im Durchschnitt mit 15,4 Monaten ( $\sigma = 7,59$ ) wurde das gezielte Greifen verlernt. Erste Verhaltensauffälligkeiten traten im Mittel bereits 10,4 Monate ( $\sigma = 7,3$ ) nach ersten Krankheitszeichen auf. Von Symptombeginn bis zum Sprachverlust dauerte es durchschnittlich 15,0 Monate ( $\sigma = 6,3$ ) und bis zum Verlust jeglicher Kommunikation weitere 6,4 Monate (20,4 Monate,  $\sigma = 12,7$ ). Als Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadium trat ein erster Krampfanfall im Durchschnitt 20,9 Monate ( $\sigma = 12,3$ ) nach den ersten Krankheitszeichen auf. (Abbildung 8). Ein Krampfanfall trat in 69,2% aller Fälle, welche bis zum Tod beobachtet werden konnten, auf. Bei den restlichen 30,8% trat dies bis zum Tod niemals auf.



**Abb. 8:** Zeitspanne zwischen ersten Krankheitssymptomen und Auftreten genannter Ereignisse in der spät - infantilen Kohorte

Die mittlere Lebensdauer in dieser Gruppe beträgt 88,9 Monate ( $\sigma = 22,8$ ). Damit werden diese Patienten im Durchschnitt etwa sieben Jahre alt. Nach Auftreten erster Krankheitszeichen leben die Patienten durchschnittlich noch 72,4 Monate ( $\sigma = 22,4$ ).

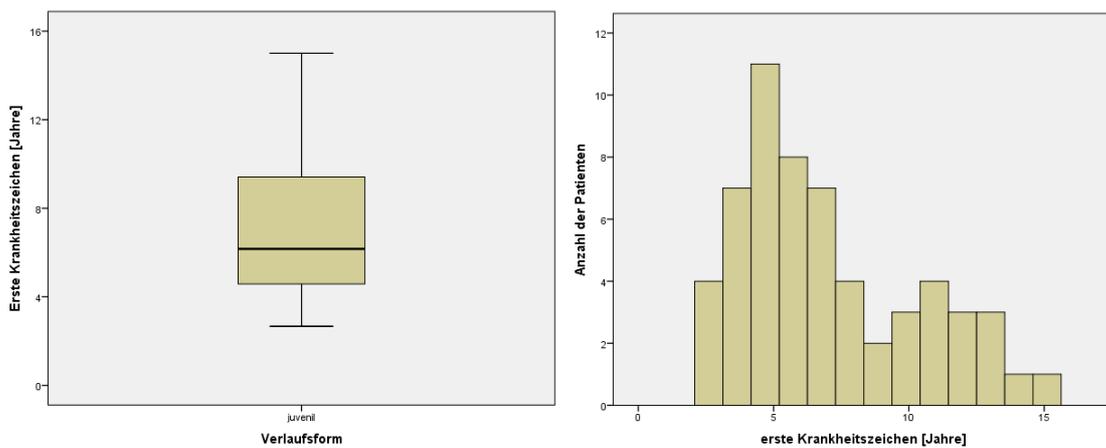
Abbildung 9 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Kohorte.



**Abb. 9:** Überlebenswahrscheinlichkeit in der spät - infantilen Kohorte

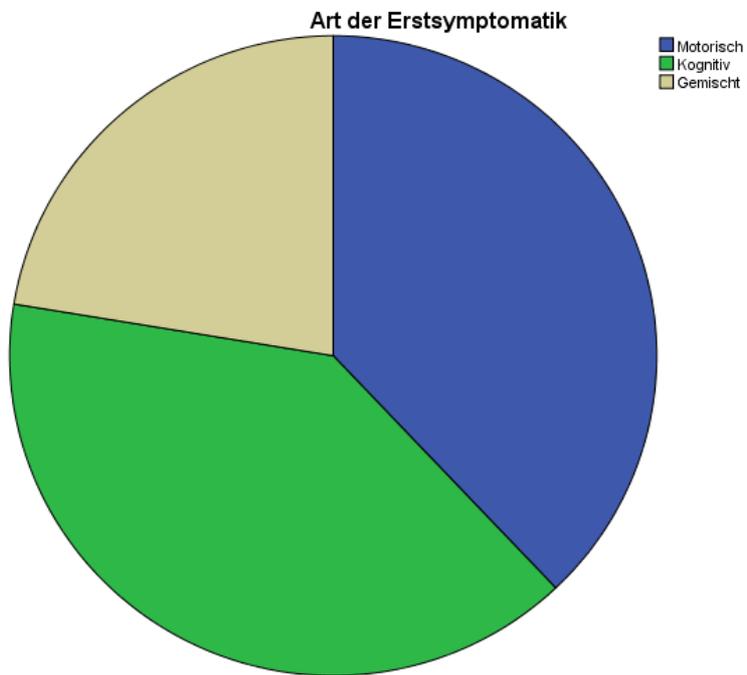
### 3.3 Juvenile Kohorte

Die Kohorte umfasst 58 Patienten, darunter jeweils 29 weibliche und männliche. Der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt mit 85,1 Monaten ( $\sigma = 39,4$ ) bei etwa sieben Jahren. Der früheste Krankheitsbeginn beträgt 32, der späteste 180 Monate. (Abbildung 10)



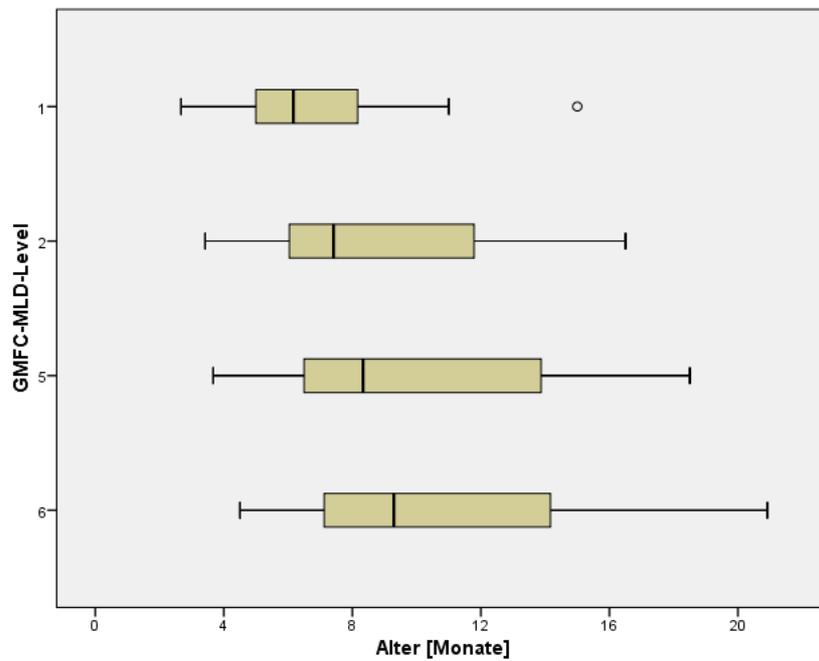
**Abb. 10:** Erste Krankheitszeichen in Monaten in der juvenilen Kohorte

Die Art der ersten Krankheitsauffälligkeiten stellt sich folgendermaßen dar: 23 Patienten (39,7%) wurden kognitiv auffällig, 22 Patienten (37,9%) zeigten als erstes motorische Krankheitszeichen und 13 weitere (22,4%) wurden motorisch sowie kognitiv zugleich auffällig. (Abbildung 11)



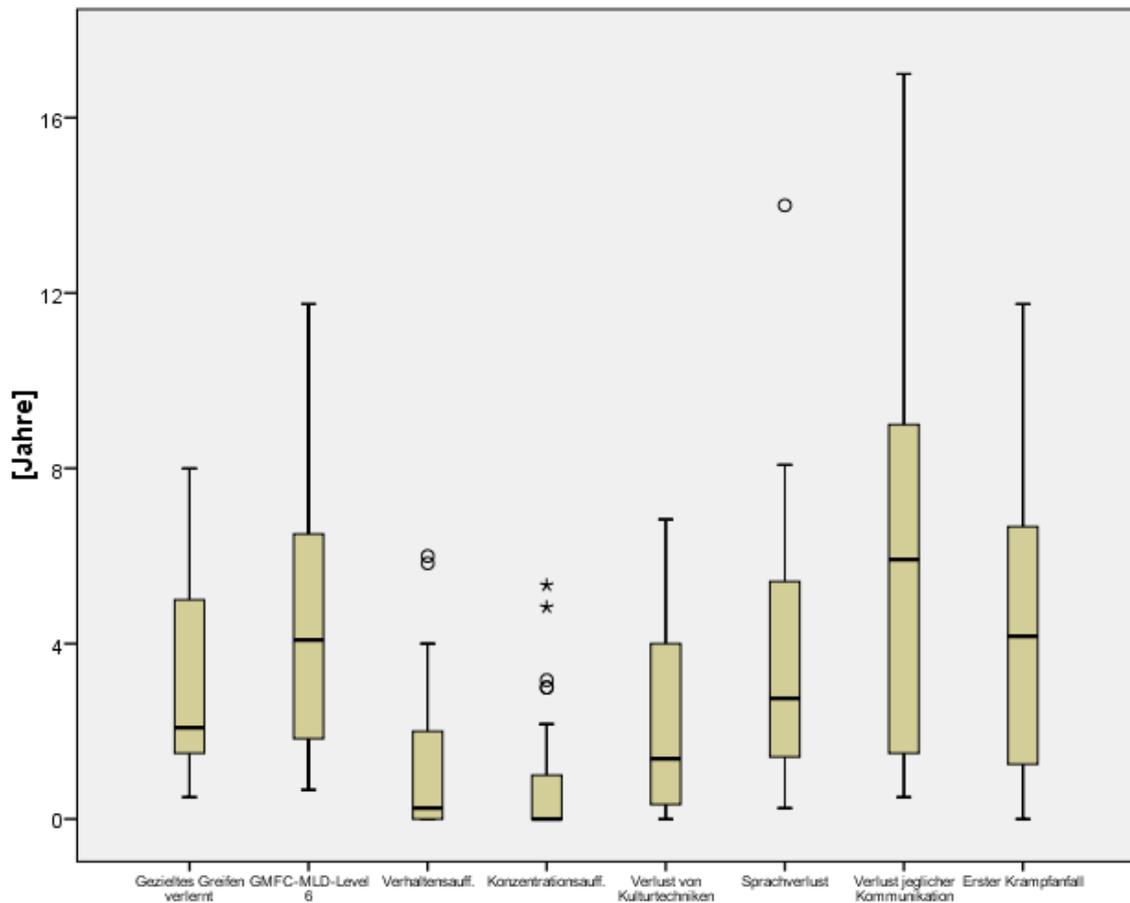
**Abb. 11:** Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Erstsymptome in der juvenilen Kohorte

Abbildung 12 zeigt den Zeitpunkt des Eintrittes in die einzelnen GMFC-MLD-Level.



**Abb. 12:** Zeitpunkt des Eintrittes in das jeweilige GMFC-MLD-Level in der juvenilen Kohorte

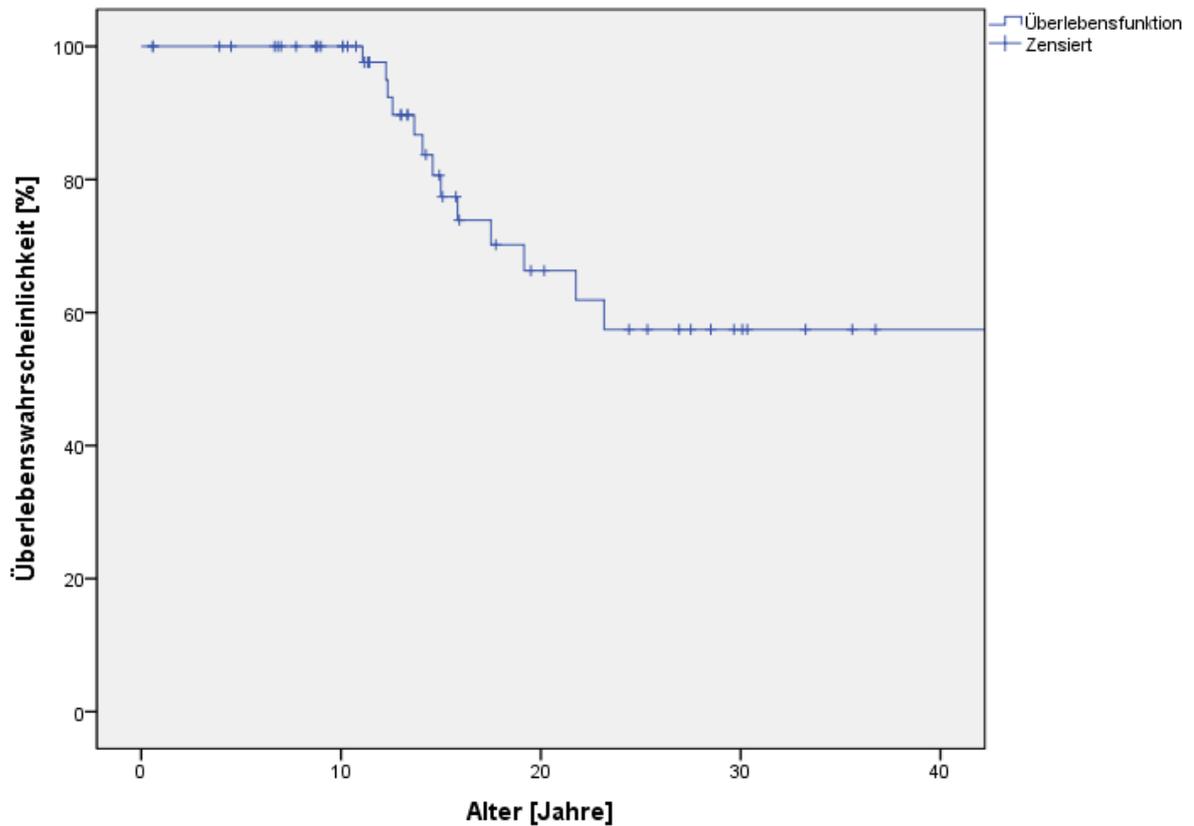
Vom Auftreten erster Krankheitszeichen bis hin zum Erreichen des GMFC - MLD - Levels 6 dauerte es durchschnittlich etwa vier Jahre (52,5 Monate,  $\sigma = 37,7$ ). Das gezielte Greifen wurde auch bei diesen Patienten etwas früher und zwar im Mittel 39,1 Monate ( $\sigma = 28,8$ ) nach den ersten Krankheitszeichen verlernt. Erste Konzentrationsauffälligkeiten zeigten sich im Mittel 9,0 Monate ( $\sigma = 14,7$ ), erste Verhaltensauffälligkeiten 13,0 Monate ( $\sigma = 18,9$ ) nach ersten Krankheitssymptomen. Zum Verlust der Kulturtechniken kam es durchschnittlich 26,0 Monate ( $\sigma = 25,8$ ) nach den ersten Krankheitszeichen. Von Symptombeginn bis zum Sprachverlust dauerte es im Schnitt 46,3 Monate ( $\sigma = 37,3$ ) und bis zum Verlust jeglicher Kommunikation weitere 47,6 Monate (93,9 Monate,  $\sigma = 106,6$ ). Als Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadium trat ein erster Krampfanfall im Mittel 61,9 Monate ( $\sigma = 60,2$ ) nach den ersten Krankheitszeichen auf. (Abbildung 13). Ein Krampfanfall trat in 61,5% aller Fälle, welche bis zum Tod beobachtet werden konnten, auf. Bei 38,5% der Patienten trat dies bis zum Tod niemals auf.



**Abb. 13:** Zeitspanne zwischen ersten Krankheitssymptomen und Auftreten genannter Ereignisse in der juvenilen Kohorte

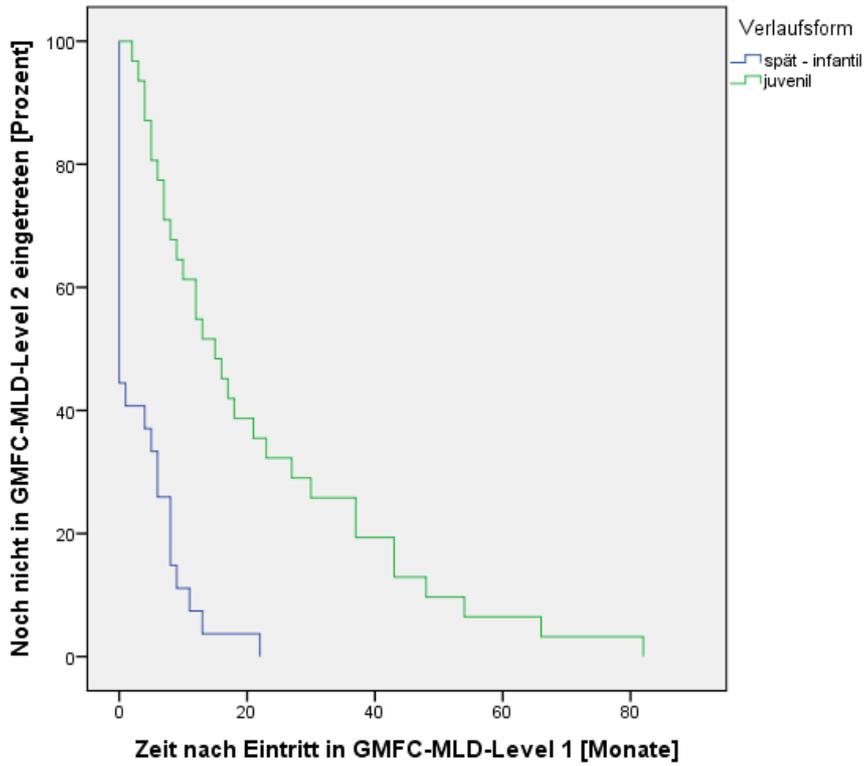
Die mittlere Lebensdauer in dieser Gruppe beträgt 187,4 Monate ( $\sigma = 45,2$ ). Damit werden diese Patienten im Schnitt etwa 16 Jahre alt. Nach Auftreten erster Krankheitszeichen leben die Patienten durchschnittlich noch etwa neun Jahre (106,8 Monate,  $\sigma = 52,5$ ).

Abbildung 14 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Kohorte.

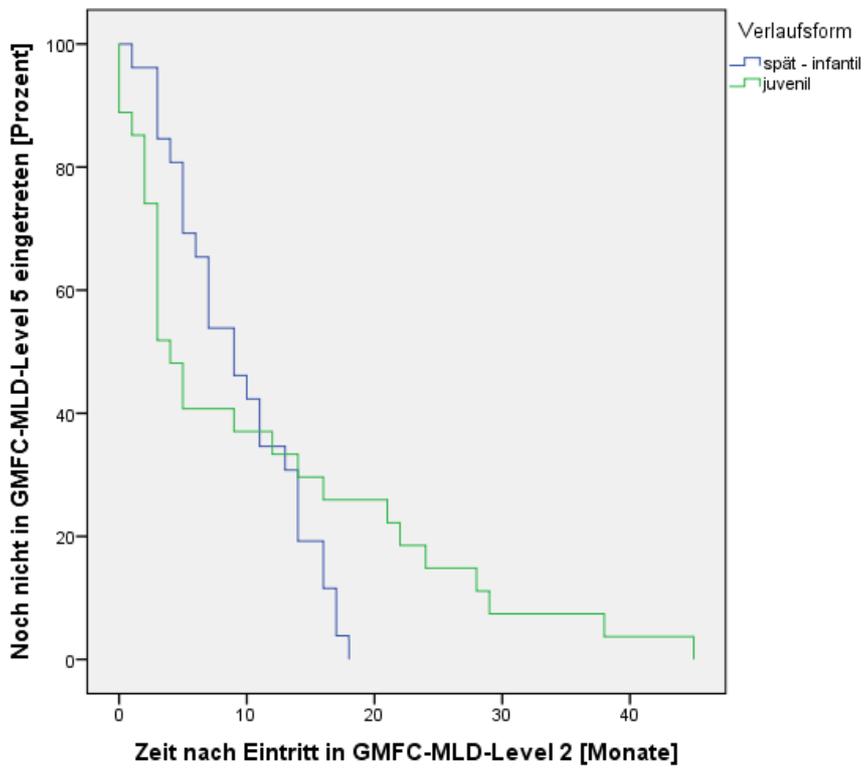


**Abb. 14:** Überlebenswahrscheinlichkeit in der juvenilen Kohorte

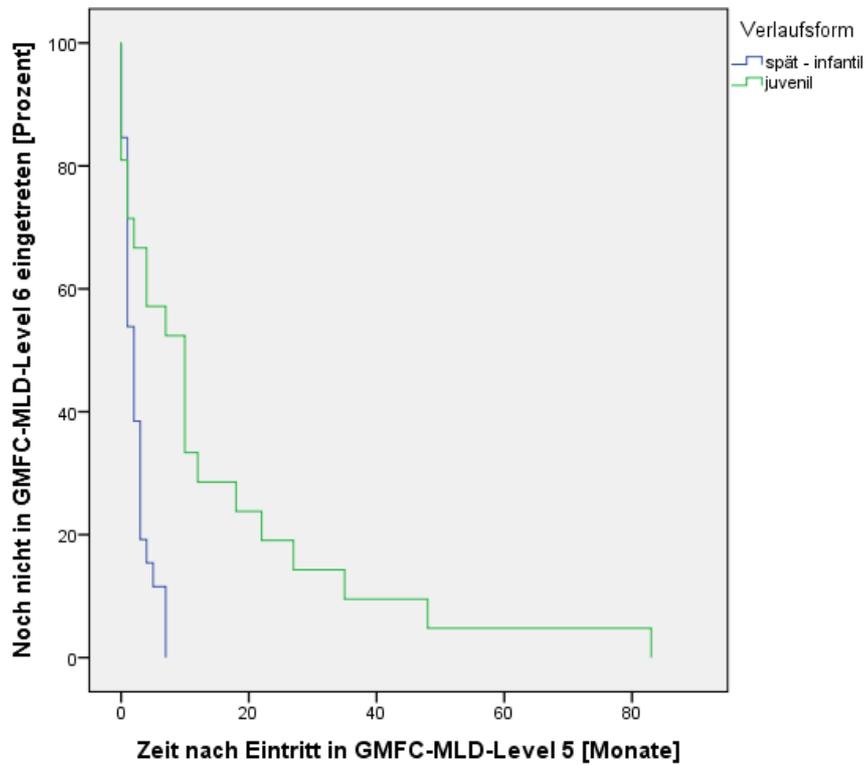
Die Abbildungen 15 (a) bis (c) stellen vergleichend zwischen den beiden Kohorten die Zeiträume zwischen den Eintritten in die GMFC - MLD - Level dar. (a) stellt den Zeitraum zwischen Level 1 und 2 dar, (b) den zwischen Level 2 und 5 sowie (c) den zwischen Level 5 und 6.



(a)



(b)



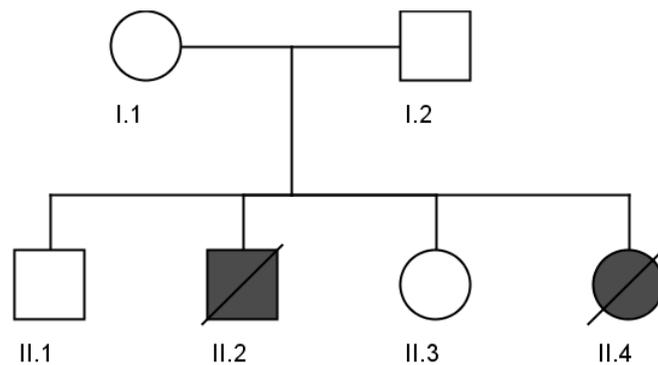
(c)

**Abb. 15:** Zeit zwischen (a) Eintritt in Level 1 und Eintritt in Level 2, zwischen (b) Eintritt in Level 2 und Level 5, zwischen (c) Eintritt in Level 5 und Eintritt in Level 6 in MLD - Patienten mit der spät - infantilen verglichen mit der juvenilen Verlaufsform

### 3.4 Fallberichte

Es werden fünf Geschwisterpaare und deren Krankheitsverläufe näher geschildert. Diese unterzogen sich keiner therapeutischen Intervention und können daher als natürlicher Verlauf beschrieben werden. Bei den Paaren 1 und 2 handelt es sich um spät-infantile MLD - Patienten, die Paare 3 - 5 leiden unter der juvenilen Verlaufsform.

#### 3.4.1 Geschwisterpaar 1



**Abb. 19:** Stammbaum der Familie 1

1.1 und 1.2 waren Kinder von gesunden, unverwandten Eltern. 1.1 wurde sechs Jahre vor 1.2 geboren. Sie hatten noch zwei weitere, gesunde Geschwister.

### **3.4.1.1 Erstes Geschwister 1.1 (männlich)**

#### **Frühe Entwicklung**

Die Mutter von 1.1 hatte in der Frühschwangerschaft Blutungen. Die weitere Schwangerschaft verlief aber komplikationslos. 1.1 wurde in der 41. Schwangerschaftswoche geboren und wog 4050 Gramm. Geburt und Entwicklung als Säugling zeigten keine Auffälligkeiten.

#### **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

1.1 erlernte zwar das freie Gehen im zweiten Lebensjahr, dieses war aber stets unsicher (erste Krankheitszeichen + GMFC-MLD-Level 1: 18 Monate). Als er mit 2 Jahren auch diese Fähigkeit verlor (GMFC-MLD-Level 2: 24 Monate) wurde bei ihm die Diagnose MLD gestellt. Dabei fiel bei ihm auch ein intermittierender Strabismus auf.

#### **Krankheitsverlauf**

Grobmotorisch sowie feinmotorisch hat 1.1 im Verlauf äußerst schnell abgebaut. Vor seinem dritten Geburtstag hatte er bereits seine Kopfkontrolle verloren (GMFC-MLD-Level 6: 33 Monate), das gezielte Greifen verlernte er mit 27 Monaten. Der sprachliche Abbau fiel in den gleichen Zeitraum. Zu Ende seines dritten Lebensjahres hatte er seine Sprache gänzlich verloren (Verlust der Sprache: 36 Monate). Seinen ersten epileptischen Anfall erlitt er mit 2 Jahren (35 Monate). 1.1 verstarb im Alter von sechs Jahren und sieben Monaten.

### **3.4.1.2 Zweites Geschwister 1.2 (weiblich)**

#### **Frühe Entwicklung**

Schwangerschaft, Geburt und die Entwicklung als Säugling waren bei 1.2 unauffällig. Sie wurde in der 40. SSW. mit 3660 Gramm geboren.

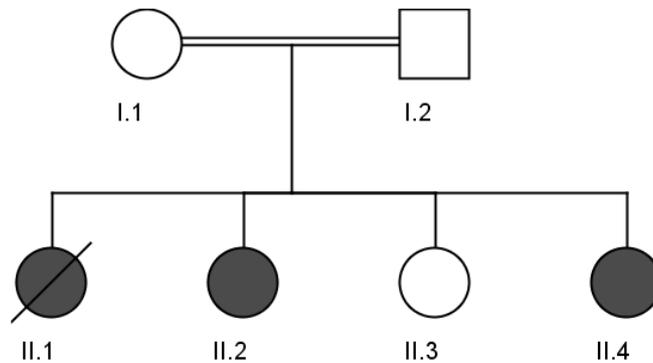
#### **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

Die Meilensteine der Entwicklung wurden verspätet erreicht, was zunächst allerdings als normale Entwicklungsverzögerung eingestuft wurde. Mit etwa sieben Monaten wurde sie wegen der Erkrankung ihres Bruders auf MLD getestet und daraufhin wurde bei ihr die Diagnose gestellt. Das selbstständige Laufen hat sie niemals erlernt (erste Krankheitseichen + GMFC-MLD-Level 2: 18 Monate), es war stets nur mit Unterstützung möglich.

#### **Krankheitsverlauf**

Das Laufen mit Unterstützung war kurze Zeit später nicht mehr möglich (GMFC-MLD-Level 3: 18 Monate). Mit Beginn ihres dritten Lebensjahres setzte sich der grobmotorische Abbau rasch fort. Sie verlor innerhalb kürzester Zeit die Fähigkeit frei zu sitzen und zu krabbeln (GMFC-MLD-Level 4+5: 25 Monate) und drei weitere Monate später verlor sie außerdem die Kopfkontrolle (GMFD-MLD-Level 6: 28 Monate). Der geringen Wortschatz, den sie erlernt hatte, begann Ende des zweiten Lebensjahres weniger zu werden (Sprachverschlechterung: 22 Monate) und mit zwei Jahren hatte sie die Sprache komplett verloren (Sprachverlust: 24 Monate). 1.2 verstarb im Alter von neun Jahren und vier Monaten.

### 3.4.2 Geschwisterpaar 2



**Abb. 20:** Stammbaum der Familie 2

2.1 und 2.2 sind Kinder von gesunden, verwandten Eltern. Die Eltern stehen im Cousin - bzw. Cousinenverhältnis zueinander. Beide sind homozygot für die Mutation „c.1277C>T“. 2.1 ist ein Jahr vor 2.2 geboren. Die beiden haben noch eine weitere Schwester, welche auch an MLD erkrankt ist. Diese wurde schon im zweiten Lebensmonat und damit präsymptomatisch stammzelltransplantiert. Desweiteren haben die Eltern noch ein gesundes Kind.

#### 3.4.2.1 Erstes Geschwister 2.1 (weiblich)

##### Frühe Entwicklung

Die Schwangerschaft, Geburt und Säuglingsentwicklung von 2.1 waren zunächst unauffällig. Sie kam mit 3240 Gramm in der 38. Schwangerschaftswoche zur Welt.

### **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

Erste Krankheitszeichen zeigten sich, indem sie erste Meilensteine der Entwicklung nicht erreichte. Sie konnte mit zehn Monaten noch nicht frei sitzen (erste Krankheitszeichen: 10 Monate). Sie erlernte zwar das freie Gehen, ihr Gang war allerdings stets unsicher (GMFC-MLD-Level 1: 18 Monate). Die Diagnose wurde bei ihr erst im Alter von 30 Monaten gestellt.

### **Krankheitsverlauf**

Ab Beginn ihres dritten Lebensjahres konnte sie nur noch mit Hilfe gehen (GMFC-MLD-Level 2: 26 Monate). Drei Monate später konnte sie auch das nicht mehr (GMFC-MLD-Level 3: 29 Monate). Kurz bevor sie drei Jahre alt wurde hatte sie verlernt zu krabbeln und frei zu sitzen (GMFC-MLD-Level 5: 31 Monate). Zwei weitere Wochen danach verlor sie die Kopfkontrolle (GMFC-MLD-Level 6: 31 Monate). Auch feinmotorisch baute sie in diesem Zeitraum ab (Gezieltes Greifen verlernt: 31 Monate), der Sprachverlust folgte kurz darauf (Sprachverlust: 32 Monate). 2.1 verstarb mit 9 Jahren.

#### **3.4.2.2 Zweites Geschwister 2.2 (weiblich)**

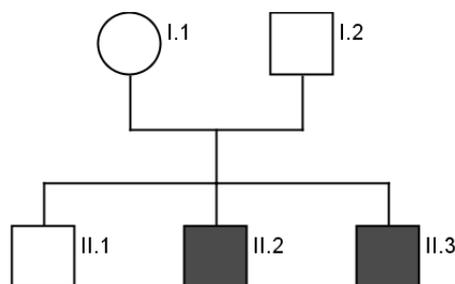
### **Frühe Entwicklung**

Auch bei 2.2 waren Schwangerschaft, Geburt und Entwicklung als Säugling normal. Sie wurde in der 40. Schwangerschaftswoche geboren und wog 3140 Gramm. Im Gegensatz zu ihrer Schwester erreichte sie die Meilensteine der Entwicklung zu normaler Zeit. Die Diagnose MLD wurde einen Monat nach dem Auftreten erster Symptome aufgrund der Erkrankung der Schwester gestellt.

### Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung

Erstmals auffällig wurde 2.2 mit 22 Monaten durch einen unsicheren Gang sowie durch häufiges Hinfallen (erste Krankheitszeichen + GMFC-MLD-Level 1: 22 Monate). Im Folgenden verlor sie innerhalb von vier Wochen das selbstständige Gehen sowie die Fähigkeiten frei zu sitzen und zu krabbeln (GMFC-MLD-Level 2: 27 Monate; GMFC-MLD-Level 5: 28 Monate). Einen weiteren Monat später besaß sie schon keine Kopfkontrolle mehr (GMFC-MLD-Level 6: 29 Monate). Der Sprachverlust ereilte sie im selben Zeitraum (Sprachverlust: 28 Monate). Zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes war 2.2 8 Jahre alt.

### 3.4.3 Geschwisterpaar 3



**Abb. 16:** Stammbaum der Familie 3

3.1 und 3.2 sind Kinder von gesunden, unverwandten Eltern. 3.1 wurde fünf Jahre früher als 3.2 geboren. Die beiden haben noch einen weiteren, gesunden Bruder. Beide sind heterozygot für die Mutationen "c.459+1G>A" und "c.1277C>T".

### **3.4.3.1 Erstes Geschwister 3.1 (männlich)**

#### **Frühentwicklung**

Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung verliefen bei 3.1 unauffällig. Er wurde in der 40. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 3200 Gramm geboren.

#### **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

Im Alter von sechs Jahren (erste Krankheitszeichen: 78 Monate) zeigte er erste Auffälligkeiten: In der ersten Grundschulklasse fiel er in der Schule mit einer deutlichen Verlangsamung und einer Konzentrationsschwäche auf. Außerdem wurde er als „abwesend“ beschrieben. Seine schulischen Leistungen ließen in Folge stark nach, insbesondere im Bereich der Mathematik. Nach dem Wechsel auf die Realschule musste er die sechste sowie siebte Klasse wiederholen, so erfolgte der Wechsel auf die Hauptschule. Diese verließ 3.1 in der neunten Klasse ohne Abschluss. Auch ein berufsvorbereitendes Jahr konnte er nicht beenden. Die Erstdiagnose der metachromatischen Leukodystrophie erfolgte im 21. Lebensjahr. Retrospektiv geben die Eltern an, dass ihnen erste Sprachauffälligkeiten im Sinne einer verschwommenen Sprache im Alter von 16 Jahren (Sprachverschlechterung: 204 Monate) aufgefallen seien.

#### **Krankheitsverlauf**

Seit Diagnosestellung zeigt sich 3.1 grobmotorisch stabil, allerdings ist ein stetiger kognitiver Abbau zu verzeichnen. Zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes, im Alter von 33 Jahren, konnte er mit Hilfestellung noch lesen und rechnen. Seine Merkfähigkeit hat stark nachgelassen. Motorisch liegen keine schwerwiegenden Einschränkungen vor. 3.1 ist nicht in der Lage, gewisse Bewegungsabläufe zu

initiieren. Es kann jedoch keine Einschränkung im Sinne des GMFC - MLD - Scores erhoben werden. Die Familie ist sportlich sehr aktiv und so fährt 3.1 täglich Fahrrad. Alltägliche Abläufe sind nur mit enger Anleitung und stetiger Impulsgebung möglich. 3.1 war zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes 33 Jahre alt.

### **3.4.3.2 Zweites Geschwister 3.2 (männlich)**

#### **Frühentwicklung**

3.2 hat sich bis zum 14. Lebensjahr völlig unauffällig entwickelt. Es gab auch keine Auffälligkeiten während der Geburt oder Schwangerschaft. Er wurde in der 40. Schwangerschaftswoche geboren, er wog 3120 Gramm. Er wurde als fröhlicher, intelligenter, sportlicher und sozial sehr geschätzter Junge beschrieben. Über viele Jahre war er Klassenbesten.

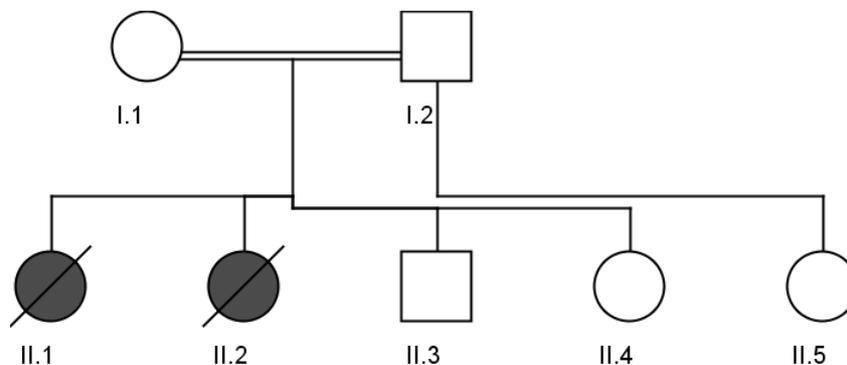
#### **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

In der achten Klasse des Gymnasiums mit 13 Jahren (erste Krankheitszeichen: 162 Monate) ließen zunächst seine schulischen Leistungen stark nach. Im Folgenden kam es außerdem zu Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von dissozialem Verhalten, übermäßigem Alkoholkonsum und einem einmaligen Suizidversuch. Die achte Klasse musste 3.2 wiederholen und in der neunten Klasse folgte dann zunächst der Wechsel auf die Realschule und kurze Zeit später auf eine freie Mittelschule mit privater Trägerschaft. 3.2 brach die Schule in der zehnten Klasse ohne Abschluss ab und auch bei ihm war ein berufsvorbereitendes Jahr nicht möglich. Folgend auf die Diagnosestellung seines Bruders wurde im Alter von 16 Jahren bei ihm die Diagnose MLD gestellt.

## **Krankheitsverlauf**

Mit 17 Jahren begann sich seine Sprache zu verschlechtern (Sprachverschlechterung: 204 Monate). Zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes hat er eine stark eingeschränkte Spontansprache, wiederholt in einer Unterhaltung manche Schlüsselwörter im Sinne einer Echolalie. Er kann gewisse, ihm bekannte Verse noch vervollständigen. Außerdem besitzt er eine stark stereotype Verhaltensweise, beispielsweise reibt er sich stetig die Hände und lacht regelmäßig in unpassenden Momenten. Auch bei 3.2 ist bis zum heutigen Tag keine Einschränkung gemäß des GMFC-MLD-Scores eingetreten. Die Beweglichkeit selbst ist nicht eingeschränkt, allerdings kann er ihm mögliche Bewegungsabläufe nicht mehr umsetzen, lediglich durch Hilfestellung oder nach Aufforderung. So hat er in den letzten Jahren das selbstständige Fahrradfahren verlernt. 3.2 war zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes 28 Jahre alt.

### 3.4.4 Geschwisterpaar 4



**Abb. 18:** Stammbaum der Familie 4

4.1 und 4.2 waren Kinder von gesunden, unverwandten Eltern. 4.1 wurde 3 ½ Jahre vor 4.2 geboren. Die Eltern haben noch zwei weitere gesunde Kinder sowie der Vater eine gesunde Tochter aus erster Ehe.

#### 3.4.4.1 Erstes Geschwister 4.1 (weiblich)

##### Frühe Entwicklung

4.1 war eine Frühgeburt in der 24. Schwangerschaftswoche. Sie wog 785 Gramm und musste maschinell beatmet werden. Außerdem musste sie wegen eines persistierenden Ductus Botalli operiert werden. Sie erholte sich allerdings und so war die weitere frühkindliche Entwicklung unauffällig. Die Eltern geben an, dass sie stets ein fröhliches und kontaktfreudiges Mädchen gewesen sei.

## **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

4.1 zeigte erstmals im Sommerurlaub mit fünf Jahren (erste Krankheitszeichen: 67 Monate) kognitive Auffälligkeiten. Sie war abwesend und weinerlich und zeigte Abwehrverhalten. Sie entwickelte zunehmend Orientierungsprobleme und verlor die bereits erlernte anorektale Kontinenz. Ein Jahr später traten erste Gangunsicherheiten auf (GMFC-MLD-Level 1: 76 Monate), ihr Gang wurde staksig und das bereits erlernte Fahrradfahren fiel ihr schwer. Kurze Zeit später erlitt 4.1 ihren ersten Krampfanfall (77 Monate) und in Folge der Krankenhauseinweisung wurde die Diagnose MLD gestellt.

## **Krankheitsverlauf**

In den darauf folgenden Monaten fand ein rascher motorischer sowie auch kognitiver Abbau statt. Nach dem Auftreten der ersten Gangunsicherheiten verlor sie innerhalb von sieben Monaten jegliche grobmotorische Funktion inklusive der Kopfkontrolle (GMFC-MLD-Level 6: 83 Monate). Auch der Verlust von Kulturtechniken (Lesen, Schreiben, Mengen erfassen) fiel in diesen Zeitraum. Von dem Beginn des Sprachabbaus (78 Monate) bis hin zu dem Verlust der Sprache (82 Monate) vergingen lediglich vier Monate. Der Verlust jeglicher Kommunikation wird im Fragebogen mit 7 Jahren (84 Monate) angegeben. Das heißt, dass zwischen den ersten Auffälligkeiten und diesem Ereignis lediglich 17 Monate vergingen. 4.1 verstarb im Alter von elf Jahren und zwei Monaten.

#### **3.4.4.2 Zweites Geschwister 4.2 (weiblich)**

##### **Frühe Entwicklung**

Bei 4.2 verliefen Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung ohne Auffälligkeiten. Sie kam in der 41. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 2980 Gramm zur Welt.

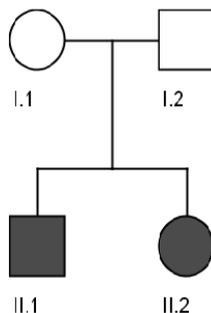
##### **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

Aufgrund der Erkrankung der Schwester konnte bei ihr bereits präsymptomatisch die Diagnose molekulargenetisch gestellt werden. Als erste Auffälligkeit wurde ein staksiger Zehengang beschrieben (Krankheitsbeginn + GMFC-MLD-Level 1: 80 Monate). Etwa gleichzeitig fiel sie mit weinerlicher Stimmung auf.

##### **Krankheitsverlauf**

Sieben Monate später verlor sie die Fähigkeit des freien Gehens (GMFC-MLD-Level 2: 87 Monate) und in den folgenden drei Monaten zusätzlich jegliche grobmotorische Funktionen (GMFC-MLD-Level 6: 90 Monate). Somit beträgt der Zeitraum zwischen ersten Gangauffälligkeiten und dem Verlust der Kopfkontrolle bei 4.2 zehn Monate. Erste Sprachverschlechterungen traten kurz nach den ersten Krankheitssymptomen auf (80 Monate) und endeten bereits drei Monate später (83 Monate) im Verlust der Sprache. Auch der Verlust jeglicher Kommunikation folgte kurze Zeit später (86 Monate). Am Ende ihres achten Lebensjahres ( 95 Monate) erlitt sie ihren ersten Krampfanfall. 4.2 verstarb im Alter von 15 Jahren und zehn Monaten.

### 3.4.5 Geschwisterpaar 5



**Abb. 17:** Stammbaum der Familie 5

5.1 und 5.2 sind Kinder von gesunden, unverwandten Eltern. 5.1 wurde ein Jahr früher als 5.2 geboren. Weitere Geschwister gibt es in dieser Familie nicht. Sie sind beide homozygot für die Mutation " c.1277C>T".

#### 3.4.5.1 Erstes Geschwister 5.1 (männlich)

##### **Frühentwicklung**

Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung verliefen bei 5.1 unauffällig.

##### **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

Im Alter von zehn Jahren fielen bei 5.1 erstmals ein unsicherer Gang und eine eckige Schrift auf (erste Krankheitszeichen: 120 Monate). Etwa zum gleichen Zeitpunkt entwickelte er Verhaltensauffälligkeiten, er weinte übermäßig viel und

entwickelte Zwangsgedanken. Die Diagnose wurde bei ihm erst im späteren Krankheitsverlauf mit 40 Jahren gestellt.

### **Krankheitsverlauf**

Mit elf Jahren verlor 5.1 die Fähigkeit des freien Gehens (GMFC-MLD-Level 2: 136 Monate), ist seit dem 13. Lebensjahr auf den Rollstuhl angewiesen. In den nächsten Jahren verlor er stetig weitere motorische Funktionen. Mitte des 14. Lebensjahres konnte er nicht mehr frei sitzen (GMFC-MLD-Level 4: 160 Monate), und zu Beginn des 15. Lebensjahres verlor B1 die Kopfkontrolle (GMFC-MLD-Level 6: 172 Monate). Seine Sprache begann sich mit 12 Jahren zu verschlechtern (Sprachverschlechterung: 148 Monate) und 5 Jahre später verlor er gänzlich die Fähigkeit zu sprechen (Sprachverlust: 209 Monate). Im Folgenden erfolgte die Kommunikation mit 5.1 über Blickkontakt, bis er im Alter von 44 Jahren auch diese Fähigkeit verlor (Verlust jeglicher Kommunikation: 532 Monate). Den ersten epileptischen Anfall hatte er mit 33 Jahren. Der Krankheitsverlauf war im Jugendalter recht rasch progredient und verlief im Folgenden über Jahrzehnte auf niedrigem Niveau stabil. 5.1 war zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes 47 Jahre alt.

### **3.4.5.2 Zweites Geschwister 5.2 (weiblich)**

#### **Frühkindliche Entwicklung**

Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung verliefen bei 5.2 unauffällig.

#### **Erste Auffälligkeiten und Diagnosestellung**

Erste Auffälligkeiten zeigte 5.2 im Alter von 15 Jahren: Das zuvor sehr sportliche Mädchen entwickelte enorme grobmotorische Koordinationsstörungen und ihr

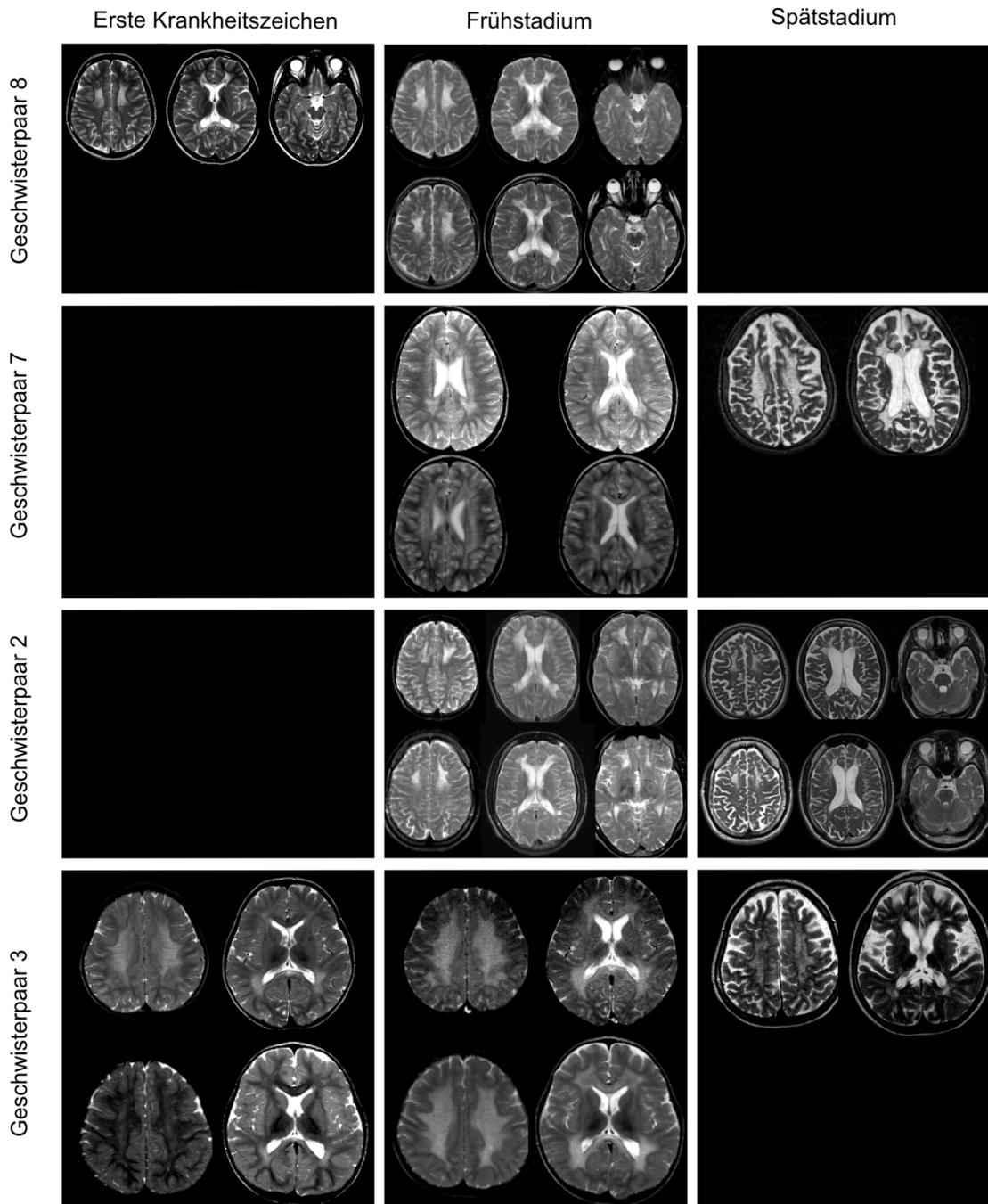
Gang wurde unsicher (Erste Krankheitszeichen + GMFC-MLD-Level 1: 180 Monate). In Folge dessen wurde sie außerdem verhaltensauffällig. Auch bei ihr wurde die Diagnose erst im Nachhinein gestellt, mit 41 Jahren.

### **Krankheitsverlauf**

Ein halbes Jahr nach den ersten Krankheitszeichen war sie bereits auf den Rollstuhl angewiesen, sie hatte das freie Gehen verlernt (GMFC-MLD-Level 2: 186 Monate). Neun Monate danach verlor sie die Fähigkeit frei zu sitzen (GMFC-MLD-Level 4: 195 Monate) und mit 17 Jahren darüber hinaus die Kopfkontrolle (GMFC-MLD-Level 6: 210 Monate). Der sprachliche Abbau begann bei 5.2 zu Beginn ihres 19. Lebensjahres (Sprachverschlechterung: 228 Monate) und mündete ein halbes Jahre später im totalen Sprachverlust (234 Monate). Den ersten Krampfanfall erlitt 5.2 mit 26 Jahren (312 Monate). Auch ihr Krankheitsverlauf war im Jugendalter rasch progredient, stabilisierte sich allerdings im Folgenden auf sehr niedrigem Niveau. 5.2 war zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes 45 Jahre alt.

### 3.4.6 MRT-Bilder zu den Fallberichten

Abbildung 21 zeigt zerebrale MRT-Bilder von mehreren Geschwisterpaaren im Krankheitsverlauf. Die unteren Reihen zeigen die Geschwisterpaare 2 und 3, die oberen Reihen zeigen Aufnahmen der Geschwisterpaare 7 und 8, bei denen sich jeweils ein Geschwisterkind nach dem Zeitpunkt erster Krankheitsauffälligkeiten einer therapeutischen Intervention unterzogen hatte. Soweit vorhanden sind in der Abbildung MRT-Bilder zum Zeitpunkt erster Krankheitszeichen, in einem frühen sowie in einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu sehen. Die Bilder machen deutlich, dass die Ausprägung der MRT - Veränderungen bei den Geschwistern in den jeweiligen Krankheitsphasen sehr ähnlich ist, z.B. zeigen Geschwisterpaar 2 und 8 eine frontale Betonung der weißen Substanzveränderungen zu Beginn, während Paar 3 und 7 keine spezifische Betonung aufweisen.

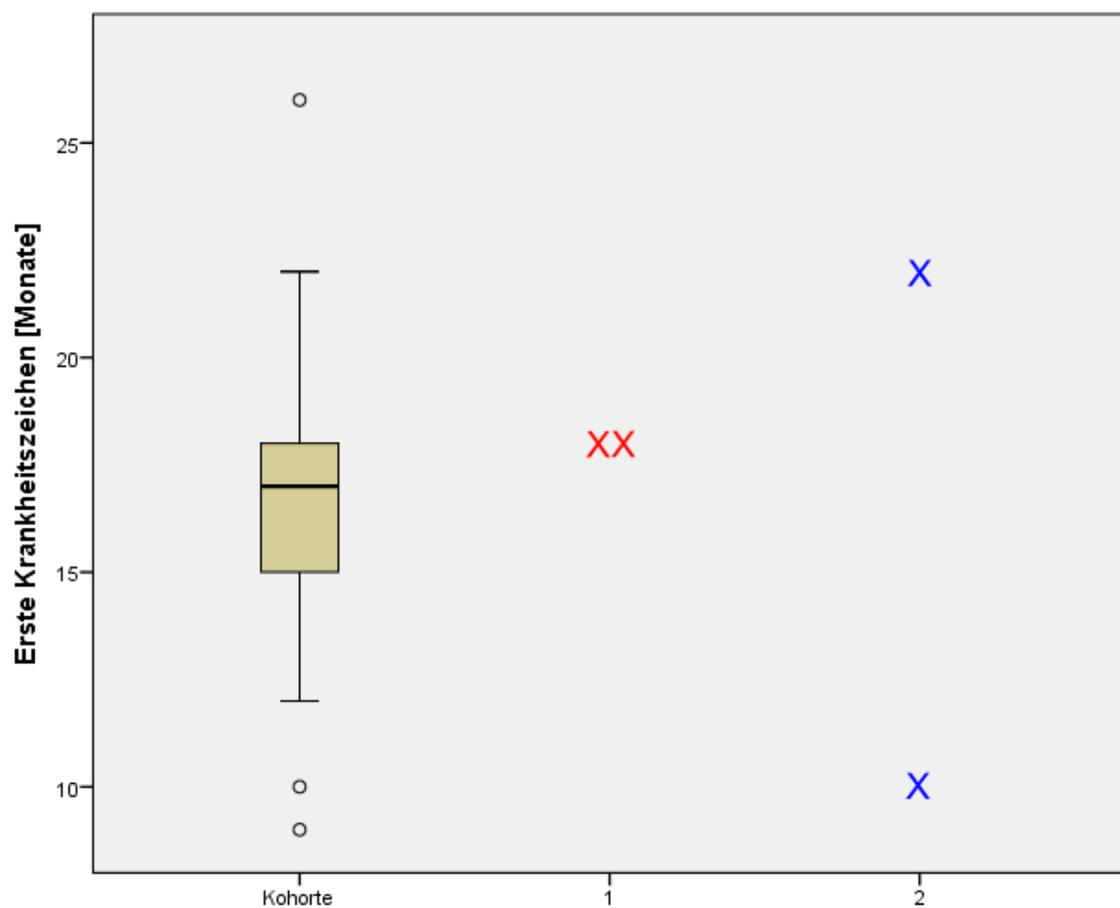


**Abb. 21:** MRT-Aufnahmen des Kopfes im Verlauf der Krankheit bei vier Geschwisterpaaren.

## 3.5 Geschwister - Kohortenvergleich

### 3.5.1 Spät - infantil

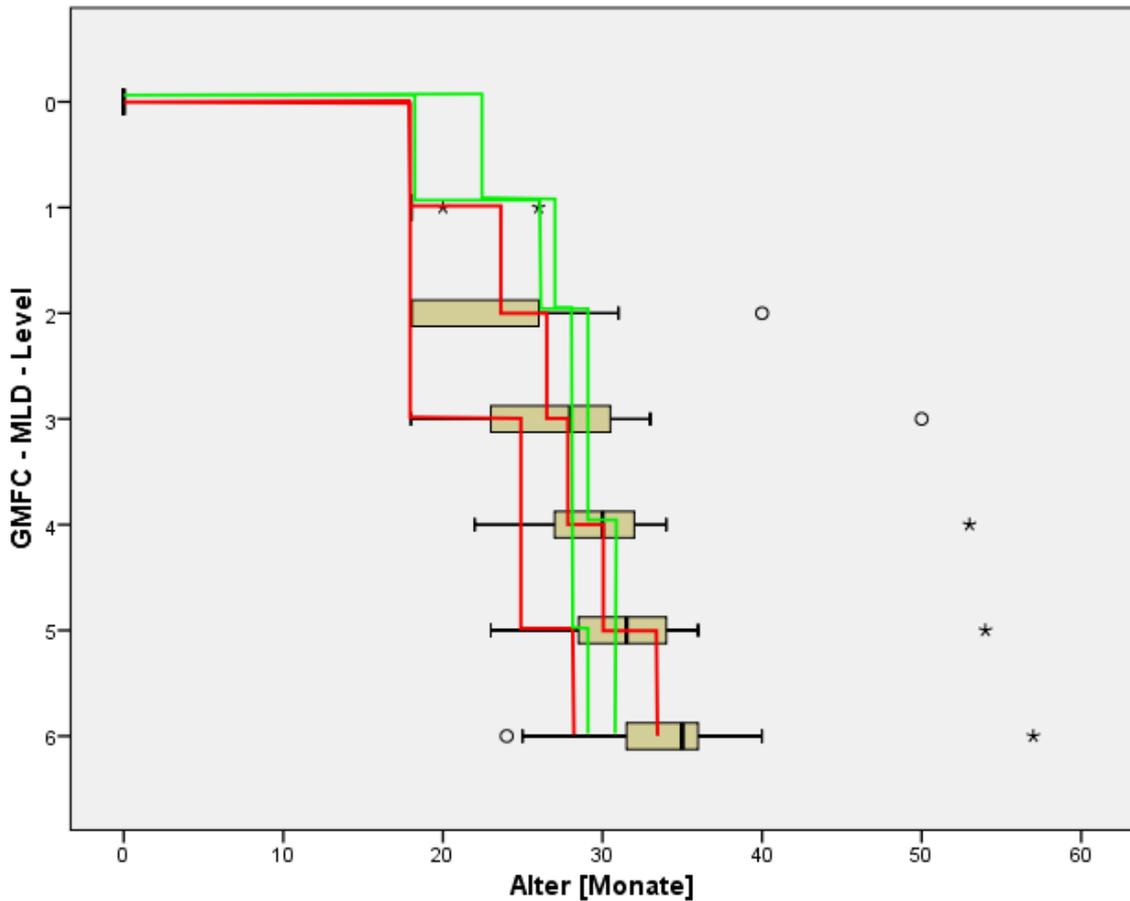
Abbildung 22 stellt den Zeitpunkt erster Krankheitszeichen einerseits in der Kohorte (Boxplot) und andererseits der beiden Geschwisterpaare dar.



**Abb. 22:** Zeitpunkt erster Krankheitszeichen der einzelnen Geschwisterpaare (gleiche Farbe) verglichen mit der infantilen Kohorte (Boxplot)

Die Art der Erstsymptomatik ist bei beiden Geschwisterpaaren dieser Kohorte gleich. In beiden Fällen wurden die Geschwisterpaare motorisch auffällig.

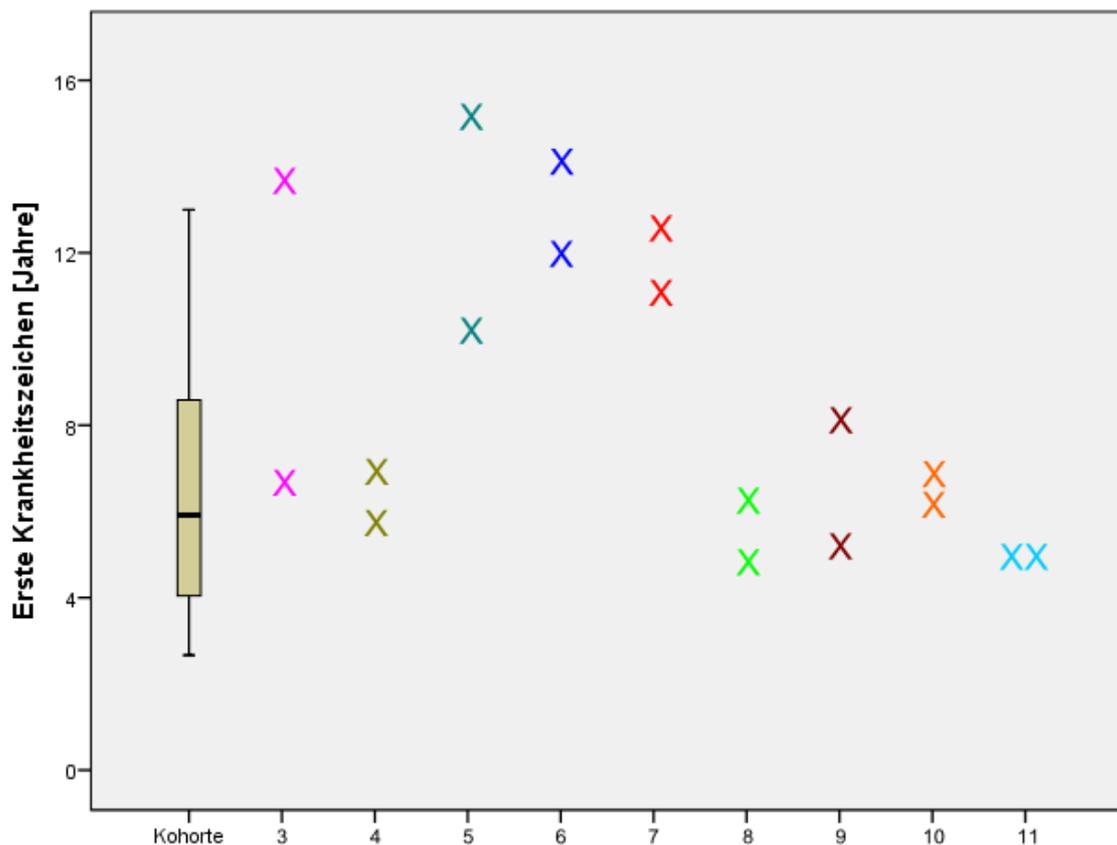
Abbildung 23 vergleicht den motorischen Abbau in der spät-infantilen Kohorte mit dem der Geschwisterpaare. Dazu wird der GMFC - MLD - Score benutzt. Die Kohorte ist in Boxplots dargestellt, die Geschwisterpaare durch die farbigen Linien.



**Abb. 23:** Zeitpunkt des Eintritts in das jeweilige GMFC-MLD-Level in der spät-infantilen Kohorte (Boxplots) verglichen mit Geschwisterpaar 1 (rote Linien) und 2 (grüne Linien). Bei Geschwisterpaar 2 ist zwar der Beginn deutlich unterschiedlich, der Verlauf dann ab Verlust des freien Gehens zeitlich sehr nah beieinander, während Geschwisterpaar 1 zum ähnlichen Zeitpunkt beginnt, jedoch im Verlauf die GMFC-MLD Levels zeitlich unterschiedlich erreicht

### 3.5.2 Juvenil

Analog zu Abbildung 22 stellt Abbildung 24 den Zeitpunkt erster Krankheitszeichen in der juvenilen Kohorte im Vergleich zu den Geschwisterpaaren dar.



**Abb.24:** Zeitpunkt erster Krankheitszeichen der einzelnen Geschwisterpaare (gleiche Farbe) verglichen mit der juvenilen Kohorte (Boxplot).

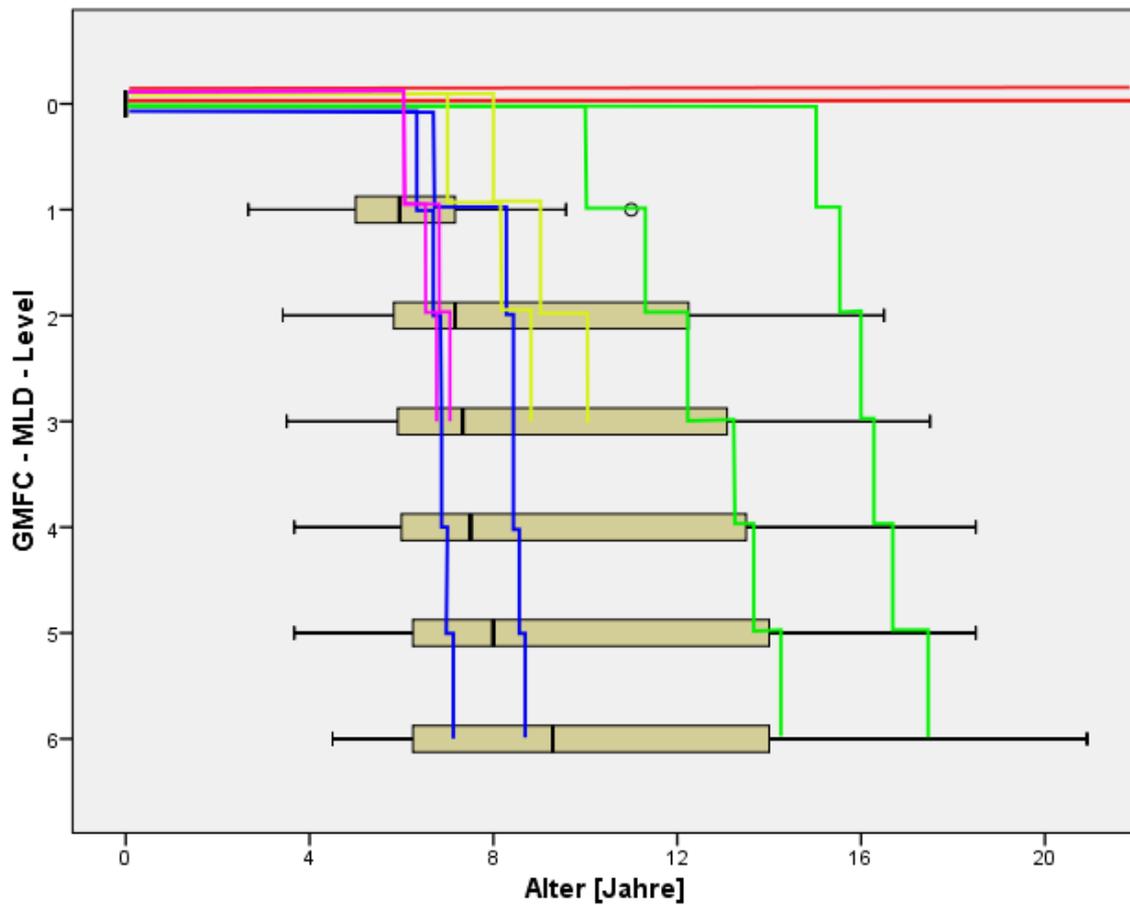
Die Art der Erstsymptomatik stellt sich unter den Geschwisterkindern folgendermaßen dar: Alle Geschwisterpaare wurden gleichermaßen auffällig. Entweder rein motorisch, rein kognitiv oder mit motorisch und kognitiven Symptomen zugleich. Vier Geschwisterpaare wurden rein motorisch, zwei Geschwisterpaare wurden rein kognitiv und drei mit motorisch und kognitiven Symptomen auffällig

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der Distanzmaße des Zeitpunktes erster Krankheitszeichen.

	<i>Juvenile Kohorte</i>	<i>Geschwisterpaare</i>
<b>Mittelwert der Distanzmaße des Zeitpunktes erster Krankheitszeichen</b>	<b>29 (<math>\sigma=27,05</math>)</b>	<b>44,37 (<math>\sigma=33,99</math>)</b>

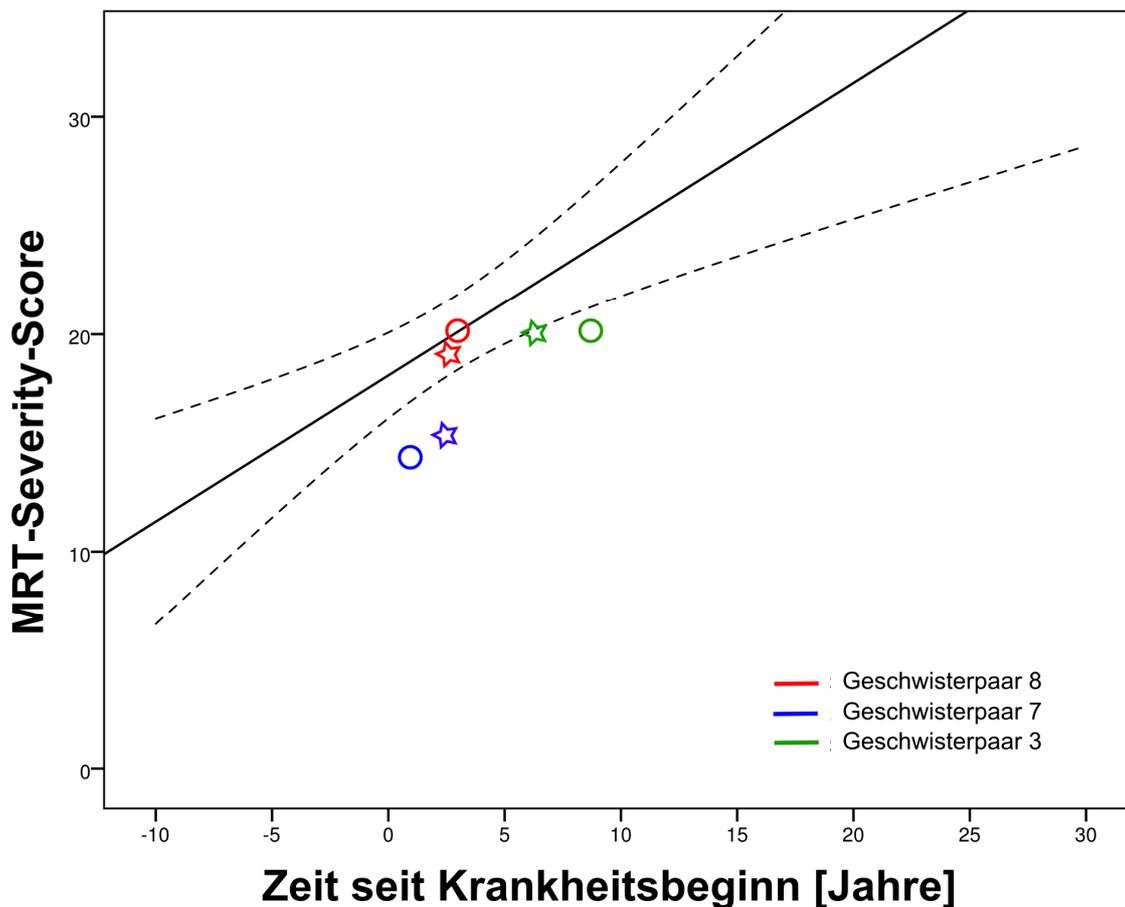
**Tab.4:** Mittelwert mit Standardabweichung der Distanzmaße für den Zeitpunkt erster Krankheitszeichen

Analog zu Abbildung 23 vergleicht Abbildung 25 den motorischen Abbau in der juvenilen Kohorte.



**Abb. 25:** Zeitpunkt des Eintrittes in das jeweilige GMFC - MLD - Level in der juvenilen Kohorte (Boxplots) verglichen mit Geschwisterpaar 3 (rote Linien), 4 (blaue Linien), 5 (grüne Linien) 9 (gelbe Linien) und 11 (violette Linien). Es zeigen sich hier z.T. erhebliche Unterschiede im Alterszeitpunkt der motorischen Verschlechterung (z.B. Geschwisterpaar 5), die Dynamik der Erkrankung, d.h. die Abfolge der Stufen der Erkrankung, ist jedoch sehr ähnlich.

Abbildung 26 zeigt den Verlauf des MRT - Severity Score in Abhängigkeit von der Zeit seit den ersten Krankheitsauffälligkeiten in der juvenilen Kohorte mittels Mittelwert und Standardfehler. Die farbigen Markierungen stellen Punktwerte der Geschwisterpaare zum jeweiligen Krankheitszeitpunkt dar.



**Abb. 26:** Mittelwert (durchgezogene Linie) und Standardfehler (gestrichelte Linie) des MRT-Severity-Scores in Abhängigkeit der Zeit. Dies illustriert, dass die Geschwister, wenn zum ähnlichen Zeitpunkt untersucht, einen vergleichbaren Schweregrad der MRT Veränderungen aufweisen (siehe auch Abb. 21)

### 3.6 Genetik

Bei 49 Patienten lagen die genetische Mutationsanalyse vor. Tabelle 5 stellt die Häufigkeitsverteilung der meist beschriebenen Genotypen dar. Bei sechs Geschwisterpaaren lag eine Mutationsanalyse vor, wobei alle die gleichen zwei Mutationen besaßen.

Genotyp	459+1G>A	1277C>T	536T>G
Häufigkeit	40,8%	46,9%	8,2%

**Tab. 5:** Häufigkeit der drei meist beschriebenen Genotypen

Angelehnt an die beschriebenen Untersuchungen von Polten et al. (Polten et al., 1991) wird der Zeitpunkt erster Krankheitszeichen mit dem Genotyp verglichen (Abbildung 27). Dabei werden der Genotyp in folgende Gruppen eingeteilt:

3 = Homozygotie für das 0 - Allel (00),

4 = Heterozygotie für ein 0 - sowie R - Allel (0R)

5 = Homozygotie für ein R - Allel (RR)

Desweiteren sind in der Abbildung der Zeitpunkt erster Krankheitszeichen von drei Geschwisterpaaren markiert. Dabei handelt es sich um drei der Geschwisterpaare aus den Fallberichten.



Tabelle 6 zeigt die unterschiedlichen Genotypgruppen mit Mittelwerten der Zeitpunkte erster Krankheitszeichen. Die Werte in Klammern stellen Minimum und Maximum der Gruppen dar.

<b>Genotyp</b>	00	0R	RR
<b>Mittelwert mit Minimum und Maximum des Zeitpunktes erster Krankheitszeichen[Monate]</b>	20,13 (10-32)	76,57 (18-162)	134,88 (55-180)

**Tab. 6:** Genotypgruppen mit jeweiligem Mittelwert mit Minimum und Maximum

## 4 DISKUSSION

Die Metachromatische Leukodystrophie gehört mit ihrer Inzidenz von 1/100.000 (Heim et al., 1997) zu den seltenen Erbkrankheiten. Sie stellt für betroffene Familien eine große Herausforderung dar. Aufgrund des autosomal - rezessiven Erbgangs und des primär unauffälligen Entwicklungsverlaufs besteht die Gefahr, dass bei einer erneuten Schwangerschaft ein weiteres Kind erkrankt bzw. dass bei Diagnosestellung des Indexfalles ein weiteres Geschwisterkind ebenfalls erkrankt ist. In der Familie des Geschwisterpaares 2 sind beispielsweise drei von vier Kindern betroffen (siehe Kapitel 3.4.2). Diese Konstellation macht aber auch eine frühe Diagnostik bei noch präsymptomatischen Geschwistern und damit einhergehend eine frühe Therapie möglich. Der Erfolg vieler Therapieansätze hängt von dem Zeitpunkt ihrer Intervention ab (Krägeloh-Mann und Groeschel 2016, Lancet). Bei dieser Überlegung stellt sich die Frage, ob die Krankheitsverläufe der Geschwister überhaupt miteinander verglichen werden können. Sind die Verläufe der Geschwister gegenüber einem Patienten der gleichen Kohorte ähnlicher? Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals eine große Kohorte an Kindern mit MLD systematisch hinsichtlich der intrafamiliären Variabilität. Die Ergebnisse sprechen zusammenfassend dafür, dass sich die intrafamiliären Krankheitsverläufe bezüglich der Art der Erstsymptomatik und der Krankheitsdynamik ähneln, dass jedoch der Zeitpunkt der Erstsymptomatik deutlich unterschiedlich sein kann und sich nicht von der Varianz in der Gesamtgruppe unterscheidet.

Außer den Ergebnissen zu diesem Geschwister-Kohortenvergleich sollen im folgenden Teil auch die allgemeinen Ergebnisse dieser Studie eingeordnet und diskutiert werden.

## 4.1 Epidemiologie

Die Häufigkeitsverteilung der Verlaufsformen in dieser Studie kommt zu vergleichbaren Ergebnissen, wie sie in der Literatur bekannt ist (Lugowska et al., 2005; Heim et al., 1997). Die juvenile Form präsentiert sich mit 54,7% statt 40 - 50% in den genannten Studien etwas häufiger, ein geringerer Anteil leidet an der adulten Form (11,5 statt 18-20%).

Die Geschlechterverteilung stellt sich gleichmäßig dar. Mit 52,2% sind Jungen in dieser Studie nicht relevant häufiger betroffen. Dieser Einruck bestätigt sich sowohl innerhalb der spät-infantilen als auch der juvenilen Kohorte.

## 4.2 Genetik

Bei der Häufigkeitsverteilung der Genotypen der bei 49 Patienten in dieser Studie durchgeführten Mutationsanalyse dominieren die drei meist beschriebenen Genotypen "459+1G>A", "1277C>T" und "536T>G" (Gieselmann und Krägelohmann, 2010). Tabelle 5 zeigt die genaue Verteilung. Die Angaben über die Häufigkeit, besonders der ersten zwei auslösenden Allele, variieren in der Literatur erheblich (Lugowska et al., 2005; Berger et al., 1997; Barth, Fensom und Harris, 1993; Polten et al., 1991). Die beschriebene Häufigkeit der Nukleotidinsertion "459+1G>A" variiert zwischen 15% und 43%. Die ermittelten 40,8% in dieser Studie fallen damit in diesen Bereich. Die Häufigkeit der Punktmutation "1277C>T" wird in der Literatur mit 16% bis 25% angegeben. In dieser Studie besaßen 46,9% der Patienten dieses Allel. Dies stellt einen deutlich höheren Anteil dar als der bisher Beschriebene. Allerdings wurde bereits beschrieben, dass die Prävalenz im Vergleich europäischer Länder sehr verschieden sei (Gieselmann und Krägelohmann, 2010). Die Prävalenz wird hierbei in Deutschland mit etwa 30%, in Österreich sogar mit 42% angegeben. Der in dieser Arbeit ermittelte Wert

unterstreicht das gehäufte Vorkommen dieses Allels in Deutschland. Der Anteil der Punktmutation "536T>G" ist mit 8,2% etwas geringer als die in der Literatur beschriebenen 12-13%.

Bezüglich der Genotyp-Phänotyp - Korrelation lassen sich bereits postulierte Aussagen bestärken (Cesani et al., 2009; Polten et al., 1991). Abbildung 27 und Tabelle 6 zeigen den Zeitpunkt erster Krankheitszeichen in Abhängigkeit vom Genotyp. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Homozygotität für ein O - Allel (Mittelwert  $\approx$  1,7 Jahre) für die spät-infantile Form prädisponiert. Heterozygotität für ein O - Allel sowie ein R - Allel zeigt eine deutlich größere Schwankungsbreite mit Werten zwischen 1,5 und 13,5 Jahren. Allerdings verdeutlicht Abbildung 27, dass diese Patienten bei einem mittleren Erkrankungsalter von etwa 6,4 Jahren meist von der juvenilen Verlaufsform betroffen sind. Der Zeitpunkt erster Krankheitszeichen variiert auch bei den homozygoten Patienten für ein R - Allel (4,6 bis 15 Jahre). Bei einem Mittelwert von etwa 11,2 Jahren erkranken sie allerdings deutlich später.

Außerdem zeigt Abbildung 27 den Zeitpunkt erster Krankheitszeichen dreier Geschwisterpaare in jeweils einer Genotyp-Gruppe. Diese drei Beispiele machen deutlich, dass verglichen mit anderen Patienten derselben Genotyp-Gruppe auch unter den Geschwistern eine vergleichbare Schwankungsbreite bezüglich Zeitpunkt erster Krankheitszeichen besteht. In die Überlegungen zu der intrafamiliären Variabilität muss daher auch immer der Genotypeinfluss mit einbezogen werden muss.

### 4.3 Kohorten

Der Zeitpunkt der ersten Krankheitszeichen liegt in der spät - infantilen Form meist im zweiten Lebensjahr. Mit mehr als 80% wird der Großteil dieser Kinder innerhalb dieser 12 Monate auffällig. Ein Häufigkeitsmaximum ist um den 18. Lebensmonat zu erkennen (Abbildung 6). Diese Verteilung deckt sich mit bereits beschriebenen Häufigkeiten (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2014). In der juvenilen Kohorte stellt sich dieser Zeitpunkt heterogener dar, allerdings werden hier mehr als die Hälfte der Patienten zwischen dem fünften und achten Lebensjahr auffällig. Um die fünften und elften Lebensjahre lassen sich zwei Häufigkeitsmaxima aus Abbildung 10 erkennen.

Bezüglich der ersten Krankheitszeichen herrscht in der spät - infantilen Kohorte eindeutig der motorische Abbau vor. Lediglich ein geringer Anteil wird gleichzeitig kognitiv auffällig, beispielsweise durch eine auffällige Verhaltensweise. Rein kognitiv wurde in dieser Gruppe kein Patient auffällig. Auch dies stellt sich in der juvenilen Kohorte deutlich heterogener dar. Der Anteil der Patienten mit rein motorischer und rein kognitiver Erstsymptomatik ist etwas gleich groß. Zudem fällt jeder fünfte Patient gleichzeitig mit motorischer sowie kognitiver Symptomatik auf (Abbildung 11). Auch wenn in der spät - infantilen Kohorte die kognitiven Symptome als Erstsymptomatik eine untergeordnete Rolle spielen, kommt es im späteren Krankheitsverlauf meist zu Verhaltensauffälligkeiten wie erhöhter Weinerlichkeit. Dies geschieht meist schon wenige Monate nach den ersten Krankheitszeichen (Abbildung 8). In der juvenilen Kohorte werden die Patienten kognitiv am häufigsten zunächst mit Konzentrationsstörungen, kurz darauf gefolgt von Verhaltensstörungen, auffällig. Sehr häufig werden die Kinder dabei in der Schule auffällig.

Die Abbildungen 8 und 13 zeigen u.a. den Zeitpunkt des ersten epileptischen Krampfanfalles. Es wird deutlich, dass sowohl in der spät-infantilen als auch in der juvenilen Kohorte dies als Spätsymptom anzusehen ist. Der Mittelwert liegt hierbei

etwa zur gleichen Zeit wie der Verlust jeglicher Kommunikation. Die Häufigkeit von epileptischen Krampfanfällen ist mit 69,2% in der spät-infantilen und 61,5% in der juvenilen Kohorte sehr groß. Dies stellt einen deutlich höheren Anteil als den in der spät-infantilen Kohorte beschriebenen 25% (Balslev et al., 1997) und in der juvenilen Kohorte beschriebenen 50% (Gieselmann und Krägeloh-Mann, 2014) dar.

Bei Betrachtung der Daten des GMFC - MLD - Scores (Abbildung 15) fällt auf, dass zu Beginn der Erkrankung sich die beiden Kohorten deutlich unterscheiden. Die spät - infantilen Kinder zeigen einen deutlich rapideren motorischen Abbau. Etwa die Hälfte der Kinder zeigten bereits vor dem Alter von 18 Monaten motorische Auffälligkeiten. Mehr als 50% waren bereits mit 18 Monaten im GMFC-MLD-Level 2, 22 Monate nach Eintritt in Level 1 wurde kein Studienpatient mehr in diesem Level geführt. In der juvenilen Kohorte ist in dieser Phase der Abbau deutlich langsamer ( $p$  (log rank)  $< 0,001$ ). 16 Monate nach Eintritt in Level 1 wurden die Hälfte der juvenilen MLD - Patienten in dem nächst höheren GMFC-MLD-Level geführt, erst mehr als 6 Jahre danach wurde kein Patient mehr in Level 1 geführt. Anders stellen sich die Daten im mittleren Verlauf der Erkrankung dar. Zwischen der Zeitspanne von Eintritt in GMFC-MLD-Level 2 und Level 5 ist bezüglich der beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p$  (log rank) = 0,472). Der Zeitraum GMFC-MLD-Level 5 bis 6 ist in der spät - infantilen Gruppe dagegen wieder deutlich kürzer ( $p$  (log rank)  $< 0,001$ ): Bei den Spät - infantilen dauert dies niemals länger als sieben Monate, bei den Juvenilen dagegen bis hin zu sechs Jahre. Diese Ergebnisse zeigen, dass in der spät - infantilen Kohorte insgesamt der grobmotorische Abbau rapider verläuft, besonders zu Beginn und Ende der Erkrankung. Allerdings zeigen sie auch, dass viele der juvenilen Patienten nach Erreichen des GMFC-MLD-Levels 2, das heißt nach Verlust des freien Gehens, einen ähnlich schnellen oder sogar noch schnelleren Krankheitsverlauf bis hin zum Verlust der Bewegungsfähigkeit aufweisen. Wenn man Abbildung 15 (b) betrachtet, kann man erkennen, dass viele juvenile MLD - Patienten in dieser Phase einen ähnlich schnellen grobmotorischen Abbau verzeichnen wie die spät - infantilen Kinder. Allerdings zeigt sich auch, dass

etwa 30% der Juvenilen einen erheblich langsameren Abbau verzeichnen. In der spät -infantilen Kohorte dauert die Zeitspanne von GMFC - MLD - Level 2 bis 5 maximal 18 Monate, bei der juvenilen sind es 45 Monate. Bis hin zum Verlust der Kopfkontrolle dauert es bei den juvenilen Patienten allerdings eindeutig länger. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse von Kehrer et al. aus dem Jahr 2011 (Kehrer et al., 2011-b).

## **4.4 Geschwister - Kohortenvergleich**

### **4.4.1 Zeitpunkt und Art der Erstsymptomatik**

Eine wesentliche Fragestellung dieser Arbeit war, ob sich Geschwister hinsichtlich des Zeitpunktes und der Art der Erstsymptomatik ähnlich sind. In der spät-infantilen Kohorte konnten wir zwei Geschwisterpaare vergleichen. Ein Geschwisterpaar wurde zur gleichen Zeit auffällig, bei dem zweiten Paar fand sich jedoch eine Differenz von 12 Monaten. Auch wenn die Anzahl der Geschwisterpaare klein ist, lässt sich somit also zeigen, dass der Zeitpunkt der Erstsymptomatik auch innerhalb einer Familie erheblich verschieden sein kann. Beide Geschwisterpaare fallen motorisch mit Gangunsicherheiten auf, doch herrscht auch in der Kohorte eine große Homogenität bezüglich der Art der Erstsymptomatik, da mehr als 90% mit rein motorischen Symptomen auffällig wurden.

In der juvenilen Kohorte stellt sich dies ähnlich dar. Der Zeitpunkt der ersten Krankheitszeichen unter den Geschwistern mit juveniler MLD ist so variabel wie in der gesamten Kohorte. Abbildung 24 zeigt diese Schwankungsbreite verglichen mit der Kohorte. Der Mittelwert der Distanzen ist in der Kohorte zwar etwas größer

(siehe Tabelle 4), ein signifikanter Unterschied zu der Gruppe der Geschwisterpaare ergibt sich dadurch jedoch nicht. In der Art der Erstsymptomatik gleichen sich die Geschwisterpaare: Alle Geschwisterpaare werden entweder motorisch, kognitiv oder mit motorisch/kognitiv gemischten Symptomen auffällig. Dies lässt sich beispielsweise durch die Geschwisterpaare 3 und 5 illustrieren (siehe Kapitel 3.4.3 und 3.4.5). So wurden 3.1 und 3.2 in unterschiedlichem Alter, aber beide in der Schule mit nachlassenden Leistungen auffällig. Auch Geschwisterpaar 5 zeigt eine fünfjährige Differenz zwischen den ersten Krankheitsauffälligkeiten. Beide wurden jedoch durch ein unsicheres Gangbild erstmals auffällig.

#### **4.4.2 Krankheitsdynamik**

Eine weitere Frage war, wie groß die intrafamiliäre Varianz der Krankheitsdynamik ist. Hierzu wurde der motorische Abbau anhand des GMFC - MLD - Scores der Kohorten mit dem der Geschwisterpaare verglichen (Abbildungen 23 und 25). Dies legt nahe, dass die Dynamik des motorischen Abbaus der Geschwisterkinder sowohl in der spät-infantilen als auch in der juvenilen Kohorte ähnlich ist. Es ist zu erkennen, dass die Geschwisterkinder, wie bereits beschrieben, zu mitunter sehr unterschiedlichen Zeitpunkten zum ersten Mal auffällig werden. Jedoch lässt sich erkennen, dass ab diesem Zeitpunkt die Dynamik einen ähnlichen Verlauf nimmt. Besonders in der juvenilen Kohorte, in der mehr Geschwisterpaare in ihrem Verlauf beobachtet werden konnten, lässt sich dies beobachten. Betrachtet man beispielsweise Geschwisterpaar B in Abbildung 25, so erkennt man den deutlichen Unterschied des Zeitpunktes des Eintritts in GMFC-Level 1. Allerdings ist auch erkenntlich, dass ab diesem Zeitpunkt die Linien in der Abbildung nahezu parallel verlaufen.

Es wurde außerdem der MRT - Severity - Score verglichen. Abbildung 26 zeigt Mittelwert und Standardfehler des gesamten Patientengutes, bei denen MRT-Untersuchungen stattgefunden hatten. Hier lässt sich erkennen, dass die Punktwerte der Geschwisterpaare, welche zu ähnlichen Zeitpunkten erhoben wurden, sehr nahe beieinander liegen. Dies lässt vermuten, dass sich die Progression der MRT-Veränderungen der Geschwisterpaare ähnlich sind. Dazu passend zeigt Abbildung 21 die MRT-Bilder betroffener Geschwisterpaare. Auch hierbei lassen sich MRT-Veränderungen erkennen, die sich im Verlauf der Erkrankung ähneln. Man erkennt ein Verteilungsmuster, welches sich zwischen den Geschwisterpaaren ähnelt.

Diese Arbeit wurde erstellt, um sich mit der Fragestellung, ob sich Geschwisterpaare hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufes ähneln, zu beschäftigen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Variabilität hinsichtlich Zeitpunkt, Art der Erstsymptomatik und Krankheitsdynamik zwischen Geschwisterpaaren geringer ist als im Vergleich dazu in einer größeren Kohorte. Die Ergebnisse zeigen, dass in der Art, wie die Geschwisterpaare auffällig werden, große Homogenität herrscht: Alle untersuchten Geschwisterpaare fielen mit Symptomen aus der gleichen Gruppe (Motorisch, Kognitiv, Gemischt) auf. Die Ähnlichkeit dieser Symptomatik zeigt sich besonders auch in den erstellten Fallberichten. Was den Zeitpunkt der Erstsymptomatik betrifft, zeigen die Ergebnisse jedoch, dass die Zeitpunkte der ersten Krankheitszeichen im Vergleich zu der Schwankungsbreite innerhalb einer größeren Kohorte nicht signifikant näher beieinander liegen. Anders hingegen sieht es bei der Krankheitsdynamik aus. Die Ergebnisse zeigen hier, dass der motorische Abbau der Geschwister ab dem Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome sehr ähnlich verläuft.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die durch einen Mangel an dem Enzym Arylsulfatase A hervorgerufene Metachromatische Leukodystrophie ist eine sehr seltene lysosomale Speichererkrankung. Neue Therapieansätze evaluieren teilweise Therapieeffekte im Vergleich mit nichtbehandelten Geschwisterpaaren. Ob dies methodisch zulässig ist und wie groß die intrafamiliäre Variabilität des Krankheitsverlaufs ist, wurde erstmals systematisch in dieser Arbeit an einer großen Kohorte von Kindern mit MLD untersucht. Es wurde die Hypothese geprüft, ob hinsichtlich Zeitpunkt und Art der Erstsymptomatik sowie Krankheitsdynamik die Variabilität zwischen Geschwisterpaaren geringer als im Vergleich dazu in einer größeren Kohorte ist. Zunächst wurde in einer Kohorte von 85 Kindern mit spät-infantiler und juveniler MLD die Variabilität der Erstsymptomatik und des Krankheitsverlaufs untersucht und damit Referenzdaten zusammengestellt. Die Ergebnisse bestätigen dabei zum Großteil die bereits in der Literatur postulierten Aussagen.

Zudem konnten 2 Geschwisterpaare mit spät-infantiler MLD und 9 Geschwisterpaare mit juveniler MLD untersucht werden. Die Ergebnisse der intrafamiliären Variabilität zeigten, dass sich die Krankheitsverläufe von Geschwisterkindern stark ähneln bezüglich Art der Erstsymptomatik und Dynamik der Erkrankung. Der Zeitpunkt der Erstsymptomatik hingegen variierte zwischen den Geschwisterpaaren im gleichen Ausmaß wie innerhalb der Gesamtkohorte. Dies konnte spezifisch illustriert werden mit detaillierten Fallberichten von fünf Geschwisterpaaren, bei denen ausreichend Daten eines Langzeitverlaufes vorlagen.

Diese Ergebnisse ermöglichen eine bessere Interpretation hinsichtlich Therapiestudien, in denen behandelte mit nicht behandelten Geschwistern verglichen werden. Dies legt nahe, dass Geschwister nicht spezifisch herangezogen werden können, wenn es um den Zeitpunkt der Erstsymptomatik

geht, dass sie jedoch von spezifischer Bedeutung sind, wenn es um die Art der Erstsymptomatik und die Krankheitsdynamik geht. Zudem konnten erstmal Daten zur intrafamiliären Geschwistervariabilität bei Kindern mit MLD gezeigt werden, was für die Beratung von Familien von Wichtigkeit ist.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Alves D, Pires MM, Guimaraes A, Miranda MC. Four cases of late onset metachromatic leucodystrophy in a family: clinical, biochemical and neuropathological studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dezember 1986;49(12):1417–22.

Alzheimer A : Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Zentralblatt* 23:1129, 1906.

Amaducci L, Sorbi S, Piacentini S, Bick KL. The first Alzheimer disease case: a metachromatic leukodystrophy? *Dev Neurosci*. 1991;13(4-5):186–7.

Arbour LT, Silver K, Hechtman P, Treacy EP, Coulter-Mackie MB. Variable onset of metachromatic leukodystrophy in a Vietnamese family. *Pediatr Neurol*. August 2000;23(2):173–6.

Artigalás O, Lagranha VL, Saraiva-Pereira ML, Burin MG, Lourenço CM, van der Linden H Jr, u. a. Clinical and biochemical study of 29 Brazilian patients with metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*. Dezember 2010;33 Suppl 3:S257–262.

Asheuer M, Pflumio F, Benhamida S, Dubart-Kupperschmitt A, Fouquet F, Imai Y, u. a. Human CD34+ cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein. *PNAS*. 3. September 2004;101(10):3557–62.

Austin JH, Balasubramanian AS, Pattabiraman TN, Saraswathi S, Basu DK, Bachhawat BK. A controlled study of enzymic activities in three human disorders of glycolipid metabolism. *J Neurochem*. Dezember 1963;10:805–16.

Balslev T, Cortez MA, Blaser SI, Haslam RH. Recurrent seizures in metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Neurol*. September 1997;17(2):150–4.

Barth ML, Fensom A, Harris A. Prevalence of common mutations in the arylsulphatase A gene in metachromatic leukodystrophy patients diagnosed in Britain. *Hum Genet*. März 1993;91(1):73–7.

Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, u. a. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 23. Mai 1991;324(21):1464–70.

Baum H, Dodgson KS, Spencer B. The assay of arylsulphatases A and B in human urine. *Clinica Chimica Acta*. Mai 1959;4(3):453–5.

Beratis NG, Aaron AM, Hirschhorn K. Metachromatic leukodystrophy: detection in serum. *J Pediatr*. November 1973;83(5):824–7.

Berger J, Löschl B, Bernheimer H, Lugowska A, Tylki-Szymanska A, Gieselmann V, u. a. Occurrence, distribution, and phenotype of arylsulfatase A mutations in patients with metachromatic leukodystrophy. *Am J Med Genet*. 31. März 1997;69(3):335–40.

Biffi A, Capotondo A, Fasano S, del Carro U, Marchesini S, Azuma H, u. a. Gene therapy of metachromatic leukodystrophy reverses neurological damage and deficits in mice. *J Clin Invest*. November 2006;116(11):3070–82.

Biffi A, Cesani M, Fumagalli F, Del Carro U, Baldoli C, Canale S, u. a. Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet*. Oktober 2008;74(4):349–57.

Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, u. a. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*. 23. August 2013;341(6148):1233158.

Blom S, Hagberg B. EEG findings in late infantile metachromatic and globoid cell leukodystrophy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. März 1967;22(3):253–9.

Bredius RGM, Laan LAEM, Lankester AC, Poorthuis BJHM, van Tol MJD, Egeler RM, u. a. Early marrow transplantation in a pre-symptomatic neonate with late infantile metachromatic leukodystrophy does not halt disease progression. *Bone Marrow Transplant*. März 2007;39(5):309–10.

Brion S, Mikol J, Graveleau J. [Metachromatic leukodystrophy in a young adult; clinical, biological and ultrastructural study]. *Rev Neurol (Paris)*. März 1970;122(3):161–76.

Cesani M, Capotondo A, Plati T, Sergi LS, Fumagalli F, Roncarolo MG, u. a. Characterization of new arylsulfatase A gene mutations reinforces genotype-phenotype correlation in metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat*. Oktober 2009;30(10):E936–945.

Clarke JT, Skomorowski MA, Chang PL. Marked clinical difference between two sibs affected with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Am J Med Genet*. Mai 1989;33(1):10–3.

Compston A. Magnetic Resonance of Myelin, Myelination, and Myelin Disorders. 2nd Edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dezember 1996;61(6):656–7.

Desnick RJ, Schuette JL, Golbus MS, Jackson L, Lubs HA, Ledbetter DH, u. a. First-trimester biochemical and molecular diagnoses using chorionic villi: high accuracy in the U.S. collaborative study. *Prenat Diagn*. Mai 1992;12(5):357–72.

Dubois G, Turpin JC, Georges MC, Baumann N. Arylsulfatases A and B in leukocytes: a comparative statistical study of late infantile and juvenile forms of metachromatic leukodystrophy and controls. *Biomedicine*. Februar 1980;33(1):2–4.

Duyff RF, Weinstein HC. Late-presenting metachromatic leukodystrophy. *Lancet*. 16. November 1996;348(9038):1382–3.

Eichler F, Grodd W, Grant E, Sessa M, Biffi A, Bley A, u. a. Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. November 2009;30(10):1893–7.

Fluharty AL. Arylsulfatase A Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, u. a., Herausgeber. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/>

Fukumizu M, Matsui K, Hanaoka S, Sakuragawa N, Kurokawa T. Partial Seizures in Two Cases of Metachromatic Leukodystrophy: Electrophysiologic and Neuroradiologic Findings. *J Child Neurol*. 10. Januar 1992;7(4):381–6.

Gieselmann V. Metachromatic leukodystrophy: genetics, pathogenesis and therapeutic options. *Acta Paediatr Suppl*. April 2008;97(457):15–21.

Gieselmann V., Krägeloh-Mann, I. (2014). Metachromatic Leukodystrophy. In *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, (New York: McGraw-Hill), chapter 148.

Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics*. Februar 2010;41(1):1–6.

Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of a polyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dezember 1989;86(23):9436–40.

Görg M, Wilck W, Granitzny B, Suerken A, Lukacs Z, Ding X, u. a. Stabilization of juvenile metachromatic leukodystrophy after bone marrow transplantation: a 13-year follow-up. *J Child Neurol*. September 2007;22(9):1139–42.

Groeschel S, Kehrer C, Engel C, I Dali C, Bley A, Steinfeld R, u. a. Metachromatic leukodystrophy: natural course of cerebral MRI changes in relation to clinical course. *J Inher Metab Dis.* Oktober 2011;34(5):1095–102.

Groeschel S, Kühl J-S, Bley AE, Kehrer C, Weschke B, Döring M, u. a. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol.* 1. September 2016;73(9):1133–40.

Heim P, Claussen M, Hoffmann B, Conzelmann E, Gärtner J, Harzer K, u. a. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet.* 5. September 1997;71(4):475–8.

Hirsch T v, Peiffer J. Über histologische Methoden in der Differentialdiagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen. *Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift Neurologie.* 1. Januar 1955;194(1):88–104.

Kaye EM, Ullman MD, Kolodny EH, Krivit W, Rischert JC. Possible use of CSF glycosphingolipids for the diagnosis and therapeutic monitoring of lysosomal storage diseases. *Neurology.* 12. Januar 1992;42(12):2290–2290.

Kehrer C, Blumenstock G, Raabe C, Krägeloh-Mann I. Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy. *Dev Med Child Neurol.* Februar 2011-a;53(2):156–60.

Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V, Krägeloh-Mann I, German Leukonet. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol.* September 2011-b;53(9):850–5.

Kehrer, C., Groeschel, S., Kustermann-Kuhn, B., Bürger, F., Köhler, W., Kohlschütter, A., Bley, A., Steinfeld, R., Gieselmann, V., and Krägeloh-Mann, I. (2014). Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet J. Rare Dis.* 9, 18.

Kennedy DW, Abkowitz JL. Kinetics of central nervous system microglial and macrophage engraftment: analysis using a transgenic bone marrow transplantation model. *Blood.* 1. August 1997;90(3):986–93.

Kihara H, Ho CK, Fluharty AL, Tsay KK, Hartlage PL. Prenatal diagnosis of metachromatic leukodystrophy in a family with pseudo arylsulfatase A deficiency by the cerebroside sulfate loading test. *Pediatr Res.* März 1980;14(3):224–7.

Kim TS, Kim IO, Kim WS, Choi YS, Lee JY, Kim OW, u. a. MR of childhood metachromatic leukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 4. Januar 1997;18(4):733–8.

Krägeloh-Mann, I., Groeschel, S., Kehrer, C., Opherk, K., Nägele, T., Handgretinger, R., and Müller, I. (2013). Juvenile metachromatic leukodystrophy 10 years post transplant compared with a non-transplanted cohort. *Bone Marrow Transplant.* 48, 369–375.

Krägeloh-Mann I, Groeschel S. Therapies of lysosomal storage disorders targeting the brain. *The Lancet.* 30. Juli 2016;388(10043):440–2.

Kreysing J, von Figura K, Gieselmann V. Structure of the arylsulfatase A gene. *Eur J Biochem.* 17. August 1990;191(3):627–31.

Krivit W, Shapiro E, Kennedy W, Lipton M, Lockman L, Smith S, u. a. Treatment of Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy by Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 1990;322(1):28–32.

Kuchar L, Ledvinová J, Hřebíček M, Mysková H, Dvůráková L, Berná L, u. a. Prosaposin deficiency and saposin B deficiency (activator-deficient metachromatic leukodystrophy): report on two patients detected by analysis of urinary sphingolipids and carrying novel PSAP gene mutations. *Am J Med Genet A.* 15. Februar 2009;149A(4):613–21.

Kurai T, Hisayasu S, Kitagawa R, Migita M, Suzuki H, Hirai Y, u. a. AAV1 mediated co-expression of formylglycine-generating enzyme and arylsulfatase a efficiently corrects sulfatide storage in a mouse model of metachromatic leukodystrophy. *Mol Ther.* Januar 2007;15(1):38–43.

Kurlemann G, Palm DG. Vigabatrin in metachromatic leucodystrophy; positive influence on spasticity. *Dev Med Child Neurol.* Februar 1991;33(2):182.

Leroy JG, Van Elsen AF, Martin JJ, Dumon JE, Hulet AE, Okada S, u. a. Infantile metachromatic leukodystrophy. Confirmation of a prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 28. Juni 1973;288(26):1365–9.

Lugowska A, Amaral O, Berger J, Berna L, Bosshard NU, Chabas A, u. a. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries. *Mol Genet Metab.* November 2005;86(3):353–9.

Lyon G. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2006. 542 p.

MacFaul R, Cavanagh N, Lake BD, Stephens R, Whitfield AE. Metachromatic leucodystrophy: review of 38 cases. *Arch Dis Child.* März 1982;57(3):168–75.

Malm G, Ringdén O, Winiarski J, Gröndahl E, Uyebrant P, Eriksson U, u. a. Clinical outcome in four children with metachromatic leukodystrophy treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Juni 1996;17(6):1003–8.

Matzner U, Herbst E, Hedayati KK, Lüllmann-Rauch R, Wessig C, Schröder S, u. a. Enzyme replacement improves nervous system pathology and function in a mouse model for metachromatic leukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 1. Mai 2005;14(9):1139–52.

Molzer B, Sundt-Heller R, Kainz-Korschinsky M, Zobel M. Elevated sulfatide excretion in heterozygotes of metachromatic leukodystrophy: dependence on reduction of arylsulfatase A activity. *Am J Med Genet.* 1. November 1992;44(4):523–6.

Moser H, Lees M. Sulfatide lipidosis: metachromatic leukodystrophy. In: StanburyJB, WyngaardenJB, FredricksonDS, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* New York: McGraw-Hill, 1965: 539–59.

Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* April 1997;39(4):214–23.

Patil SA, Maegawa GHB. Developing therapeutic approaches for metachromatic leukodystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:729–45.

Peiffer J. [On metachromatic leukodystrophy (Scholz type)]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr.* 1959;199:386–416.

Penzien JM, Kappler J, Herschkowitz N, Schuknecht B, Leinekugel P, Propping P, u. a. Compound heterozygosity for metachromatic leukodystrophy and arylsulfatase A pseudodeficiency alleles is not associated with progressive neurological disease. *Am J Hum Genet.* März 1993;52(3):557–64.

Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB, Kappler J, von Figura K, Gieselmann V. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *N Engl J Med.* 3. Januar 1991;324(1):18–22.

Porter MT, Fluharty AL, Kihara H. Metachromatic Leukodystrophy: Arylsulfatase-A deficiency in skin fibroblast cultures\*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* März 1969;62(3):887–91.

Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, Szabolcs P, Driscoll TA, Page K, u. a. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular

composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood*. 1. Oktober 2008;112(7):2979–89.

Ries M, Deeg KH. Polyposis of the gallbladder associated with metachromatic leukodystrophy. *Eur J Pediatr*. Mai 1993;152(5):450–1.

Scholz W. Klinische, Pathologisch-Anatomische und Erbbiologische Untersuchungen bei Familiärer, Diffuser Hirnsklerose im Kindesalter. *Z f d g Neur u Psych*. 1. Dezember 1925;99(1):651–717.

Scott IU, Green WR, Goyal AK, de la Cruz Z, Naidu S, Moser H. New sites of ocular involvement in late-infantile metachromatic leukodystrophy revealed by histopathologic studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. März 1993;231(3):187–91.

Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, u. a. 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*. 30. Juli 2016;388(10043):476–87.

Sevin C, Verot L, Benraiss A, Van Dam D, Bonnin D, Nagels G, u. a. Partial cure of established disease in an animal model of metachromatic leukodystrophy after intracerebral adeno-associated virus-mediated gene transfer. *Gene Ther*. März 2007;14(5):405–14.

Shapiro EG, Lockman LA, Knopman D, Krivit W. Characteristics of the dementia in late-onset metachromatic leukodystrophy. *Neurology*. April 1994;44(4):662–5.

Thomas GH, Howell RR. Arylsulfatase A activity in human urine: quantitative studies on patients with lysosomal disorders including metachromatic leukodystrophy. *Clin Chim Acta*. Januar 1972;36(1):99–103.

Van der Knaap MS, Smit LME, Barth PG, Catsman-Berrevoets CE, Brouwer OF, Begeer JH, u. a. Magnetic resonance imaging in classification of congenital muscular dystrophies with brain abnormalities. *Ann Neurol*. 1. Juli 1997;42(1):50–9.

Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK, u. a. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1. August 1996;88(3):795–802.

Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Michelakakis HM, Anastasiou AL, Gombakis NP. Neurophysiology and MRI in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Pediatric Neurology*. November 1999;21(5):843–6.

## 7 DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als Doktorand in der Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen.

Zuallererst danke ich den Patienten und den Familien der Patienten für die aufgewendete Zeit und Mühe. Sie haben den wichtigsten Beitrag zu dieser Arbeit geleistet. Ich bin dankbar für den dadurch sehr persönlichen Eindruck in das Krankheitsbild.

Ich danke der Ärztlichen Direktorin, Frau Prof. Dr. med. Krägeloh-Mann, für die Förderung und entgegengebrachte Unterstützung.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Samuel Gröschel aussprechen. Er hat eine tolle Betreuung geleistet und stets wichtige Fragestellungen mit mir zusammen zeitnah geklärt.

Auch Frau Dr. Christiane Kehrer möchte ich für ihre tatkräftige Unterstützung sowie für die Einsicht in die Patientenakten danken.

Außerdem möchte ich meinen Eltern für meine Förderung sowie die Korrektur der Dissertationsschrift danken.

## 8 LEBENS LAUF

### Persönliche Daten

Name: Jakob Erdmann Sié Ziehme, geb. Waibel  
Geburtsdatum: 06.12.1986  
Geburtsort: Gaoua / Burkina Faso  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Konfession: evangelisch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

1993 - 1996 Humperdinck Grundschule, Siegburg  
1996 - 1997 Vogelruth Grundschule, Bielefeld  
1997 - 2006 Friedrich-v.-Bodenschwingh-Gymnasium, Bielefeld  
06/2006 Allgemeine Hochschulreife

### Berufsausbildung

2007 – 2008 Studium der Biologie, Ruhr – Universität – Bochum  
2008 – 2009 Studium der Zahnmedizin, Universität Ulm  
2009 – 2015 Studium der Humanmedizin, Universität Tübingen  
11/2015 Ärztliche Prüfung

### Beruf

seit 03/2017 Assistenzarzt im Alexianer Krankenhaus Köln

## **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationschrift**

Die Arbeit wurde im Institut für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Krägeloh-Mann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med Samuel Gröschel, Assistenzarzt in der Pädiatrie des Universitätsklinikum Tübingen.

Die Aktualisierung der Leukonet-Datenbank sowie das Zusammenstellen der benötigten Daten wurde nach Einarbeitung durch Dr. Samuel Gröschel und Dr. Christiane Kehrer eigenständig durchgeführt.

Die Daten von den Geschwisterpaaren 9,10 und 11 wurden von Nicole Wolf von der Universität Amsterdam gesammelt und zur Verfügung gestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte selbstständig nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Köln, den 15.05.2018

Jakob Ziehme, geb. Waibel