

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

**Klinisches Bild, Entwicklungsparameter und
Kernspintomographie des Gehirns bei
Globoidzelleukodystrophie**

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

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

vorgelegt von

Krieg, Sarah Isabel

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. I. Krägeloh-Mann

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Grodd

Tag der Disputation: 11.02.2021

Meinen Eltern

Inhaltverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Historische Entwicklung.....	1
1.2 Pathogenese	2
1.3 Genetik.....	5
1.4 Epidemiologie.....	7
1.5 Klinisches Krankheitsbild.....	8
1.6 Diagnostik.....	9
1.6.1 Bildgebung.....	9
1.6.2 Weitere wegweisende Diagnostik	12
1.6.3 Beweisende Diagnostik	12
1.6.4 Diagnostik bei Verdacht auf Aktivatormangel	14
1.7 Therapieoptionen	14
1.8 Motivation und Zielsetzung der Arbeit	19
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.1.1 Zuordnung der Patienten zu Krankheitsformen	21
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.2 Klinische Daten	22
2.3 MRT-Daten.....	23
2.4 Statistische Auswertung	25
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Patientenkollektiv	28
3.1.1 Diagnosestellung	28
3.1.2 Häufigkeiten der Krankheitsformen.....	29
3.2 Genetik-Befunde	30
3.3 Erstsymptome	31
3.4 Entwicklungsschritte und Krankheitsverlauf der früh-infantilen Form	35

3.4.1	Darstellung des motorischen Verlaufs	35
3.4.2	Darstellung des sprachlichen Verlaufs.....	38
3.4.3	Darstellung von neurologischen Symptomen im Krankheitsverlauf	39
3.4.4	Darstellung des zeitlichen Auftretens von Krankheitssymptomen	42
3.5	Entwicklungsschritte und Krankheitsverlauf der spät-infantilen Form....	44
3.5.1	Fallbeschreibungen	45
3.5.2	Darstellung des grobmotorischen Verlaufs	48
3.5.3	Darstellung der feinmotorischen Entwicklung	49
3.5.4	Darstellung der sprachlichen Entwicklung	50
3.5.5	Darstellung des zeitlichen Auftretens von weiteren Krankheitszeichen	51
3.6	Entwicklungsschritte und Krankheitsverlauf der later onset Form	52
3.6.1	Fallbeschreibungen	52
3.6.2	Grobmotorik der later onset Form.....	56
3.6.3	Feinmotorik der later onset Form.....	57
3.6.4	Sprache der later onset Form	58
3.6.5	Zeitliches Auftreten von weiteren Krankheitszeichen.....	59
3.6.6	Gesamtbetrachtung des Entwicklungs- und Krankheitsverlaufs der later onset Patienten	60
3.7	Entwicklungsschritte und Krankheitsverlauf der adoleszenten/adulten Form	62
3.7.1	Fallbeschreibungen	62
3.7.2	Gesamtbetrachtung des Entwicklungs- und Krankheitsverlaufs der adoleszenten/adulten Form.....	62
3.8	Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse	63
3.9	MRT-Veränderungen.....	63
3.9.1	MRT-Veränderungen der früh-infantilen Gruppe	64
3.9.2	MRT-Veränderungen der spät-infantilen Gruppe.....	67
3.9.3	MRT-Veränderungen der later onset Gruppe	69
3.9.4	MRT-Veränderungen der adoleszenten und adulten Gruppe ...	70
3.9.5	Zusammenfassung der MRT-Ergebnisse	71

4	Diskussion.....	75
4.1	Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs des Morbus Krabbe.....	76
4.1.1	Zeitpunkt des Onsets und der Meilensteinverluste als prognostische Faktoren	76
4.1.2	Vergleich bzw. Abgrenzung zur MLD.....	77
4.2	Genotyp-Phänotyp-Korrelation	80
4.3	Differenzierung der Krankheitsformen.....	83
4.4	Vergleich der Symptomatik mit Literaturdaten.....	84
4.5	Die Rolle der MRT-Bildgebung in der Diagnostik und im Krankheitsverlauf.....	87
4.6	Schlussfolgerung.....	89
5	Zusammenfassung	93
6	Literaturverzeichnis.....	95
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	107
8	Anhang	108
9	Veröffentlichungen	125
	Danksagung.....	126
	Lebenslauf	127

Hinweis:

Um die Lesbarkeit zu erleichtern wird in dieser Arbeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Diese Formulierung schließt männliche und weibliche Personen in gleicher Weise ein.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abbau der Sphingolipide	2
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung des Symptombeginns über alle Krankheitsformen	30
Abbildung 3: Absolute Häufigkeiten der Erstsymptome nach Krankheitsform ..	34
Abbildung 4: Motorische Entwicklung im Krankheitsverlauf der früh-infantilen Gruppe	37
Abbildung 5: Zeitliches Auftreten neurologischer Symptome der früh-infantilen Gruppe	41
Abbildung 6: Zeitliches Auftreten der Krankheitsereignisse im Durchschnitt/Median.....	43
Abbildung 7: Grobmotorik der spät-infantilen Gruppe	48
Abbildung 8: Feinmotorik der spät-infantilen Gruppe	49
Abbildung 9: Sprache der spät-infantilen Gruppe.....	51
Abbildung 10: Symptome der spät-infantilen Gruppe	52
Abbildung 11: Einzelverläufe der Grobmotorik anhand dem GMFC-MLD	56
Abbildung 12: Feinmotorik der later onset Patienten.....	57
Abbildung 13: Symptome der later onset Gruppe.....	60
Abbildung 14: Gesamtverläufe der einzelnen later onset Patienten	61
Abbildung 15: Pattern A1 (früh-infantile Form)	65
Abbildung 16: Pattern A1 (früh-infantile Form) in einem fortgeschrittenen Stadium.....	66
Abbildung 17: Pattern A1: cerebelläre Veränderungen eines früh-infantilen Patienten im Krankheitsverlauf.....	66
Abbildung 18: Loes-Score-Verlauf in der früh-infantilen Gruppe	67
Abbildung 19: Pattern A2: MRT-Bilder eines spät-infantilen Patienten im Krankheitsverlauf.	68
Abbildung 20: Pattern B1: MRT-Bilder eines 'later onset' Patienten.....	70
Abbildung 21: Pattern B2: MRT-Bild eines adulten Patienten mit relativ isolierter Signalveränderung der Pyramidenbahn.....	71
Abbildung 22: Gegenüberstellung der MRT-Pattern.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Level des GMFC-MLD.....	23
Tabelle 2: GLD Scoring System	24
Tabelle 3: Absolute und relative Häufigkeiten der Erstsymptome.	32
Tabelle 4: Erste MRT-Bildgebung ggü. Verlaufs-MRTs über alle Gruppen	73
Tabelle 5: Onset, Genotyp und MRT Pattern aller Krankheitsformen.....	109

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
GALC	Galactocerebrosidase
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
h	hour (Stunde)
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
Kb	Kilobasen
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
NOEV	N-ocetyl-4-epi- β -valienamine
PCR	Polymerase Chain Reaction (dt. Polymerase-Kettenreaktion)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie (in klinischer Praxis auch als Abkürzung für PEG-Sonde verwendet)
PLIC	Posterior limb of the internal capsule (Posteriorer Schenkel der Capsula interna)
RD	Radial diffusivity (Radiale Diffusivität)

1 Einleitung

Die Globoidzelleukodystrophie, auch Morbus Krabbe genannt, ist eine seltene lysosomale Speichererkrankung, die durch einen genetisch bedingten Mangel des Enzyms β -Galactocerebrosidase hervorgerufen wird. Zunächst sollen der aktuelle Stand der Forschung sowie die Motivation und Zielsetzung der Arbeit in diesem Einleitungskapitel aufgezeigt werden. Teile dieser Arbeit wurden bereits vorab publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

1.1 Historische Entwicklung

Die Globoidzelleukodystrophie wurde vor gut 100 Jahren (1916) zunächst als klinische Entität – einer neuen familiären, infantilen Form von diffuser Hirnsklerose – von dem dänischen Neurologen Knud Krabbe beschrieben (Krabbe, 1916), daher auch der Name Morbus Krabbe. Die ‚diffuse Sklerose‘ beschreibt eine *„allgemeine Verhärtung, ohne damit eine bestimmte Krankheit zu meinen“* (Hallervorden, 1957, S. 716). Darunter werden Krankheitsbilder subsumiert, die mit Schädigungen des Marklagers mit reaktiver Gliafaserwucherung, die wiederum zu einer derben Konsistenz führt, einhergehen (Hallervorden, 1957). Die Erkrankung ist durch mehrkernige Makrophagen, den namensgebenden Globoidzellen, charakterisiert (Collier und Greenfield, 1924). Seit Entdeckung der Defizienz des Enzyms β -Galactocerebrosidase (auch als β -Galactosylceramidase bezeichnet) zählt die Erkrankung zu den lysosomalen Speichererkrankungen (Suzuki und Suzuki, 1970), spezifischer zu den Sphingolipidosen (s. Abbildung 1 (Sandhoff und Harzer, 2013)). Chen et al. (1993) gelang es gut zwanzig Jahre später die für das Enzym kodierende humane cDNA zu klonen. Die erste genetische Mutation, die zu Morbus Krabbe führt, konnte 1994 bei einem Patienten nachgewiesen werden (Sakai et al., 1994).

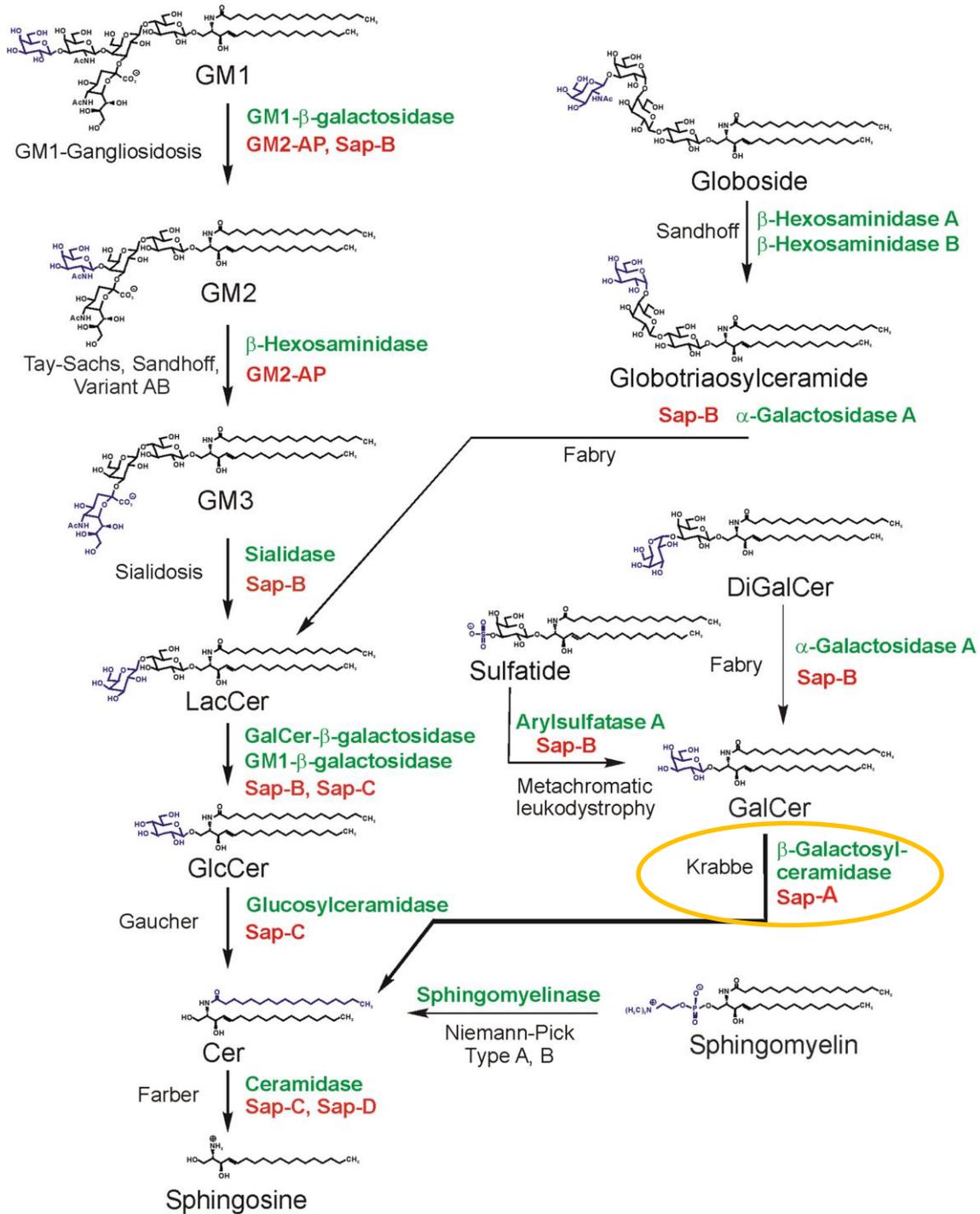


Abbildung 1: Abbau der Sphingolipide
geändert nach Sandhoff und Harzer (2013)

1.2 Pathogenese

In Oligodendrozyten und Gliazellen kommt das Enzym Galactocerebrosidase vor, welches für eine normale Funktionalität des Myelins essentiell ist

(Szymanska et al., 2012). Durch Mutationen und Deletionen im *GALC*-Gen auf Chromosom 14 kommt es zu einem Defekt der Galactocerebrosidase, was zur Akkumulation von Galactoceramiden führt. Durch Deacetylierung des Galactoceramids entsteht Psychosin (Galactosylsphingosin), welches wiederum die Proteinkinase C inhibiert und über eine Signalkaskade zu aktivierten Mikrogliazellen und Makrophagenexpression zum Myelinabbau führt. Diese Makrophagen sind als Globoidzellen charakteristisch für diese Leukodystrophie. (Pavuluri et al., 2017) In Ausnahmefällen konnten keine Globoidzellen gefunden werden, der Grund hierfür ist bisher unklar (Del Bigio et al., 2004). Die Zusammensetzung der Myelinscheide von Patienten mit und ohne Galactocerebrosidasedefekt unterscheidet sich allerdings nicht (Ellis et al., 1973), wenngleich sich ein quantitativer Unterschied zeigt (Suzuki, 1998).

Während es bei allen anderen Sphingolipidosen durch die verminderte Enzymaktivität zu einer Akkumulation des Substrats kommt, kommt es im Fall der Galactocerebrosidasedefizienz bei Morbus Krabbe nicht zu einem Anstieg der Galactocerebroside im Gehirn. (Szymanska et al., 2012)

In bisherigen Untersuchungen wurde kein anderer Stoffwechselweg des Cerebrosidabbaus gefunden (Miyatake und Suzuki, 1972), sodass momentan angenommen wird, dass Psychosin ausschließlich durch die Galactosylierung von Sphingosin entsteht (Cleland und Kennedy, 1960, Suzuki, 1998).

Physiologisch findet sich eine nur sehr geringe Menge an Psychosin im Gehirn (Szymanska et al., 2012). Kommt es zur Akkumulation von Psychosin, führt dies durch seine Toxizität zu metabolischen Störungen in der Zelle und löst die Apoptose der Oligodendrozyten im zentralen und peripheren Nervensystem aus (Tohyama et al., 2001). Psychosin entsteht in Oligodendrozyten, weshalb es vorwiegend hier zu finden ist. Durch Akkumulation von Psychosin in Lysosomen kommt es zur Zerstörung dieser Zellorganellen, indem es zur Auflösung ihrer Membran kommt (Suzuki, 1998). Vermutlich finden sich deshalb bei Morbus Krabbe im Gegensatz zu den anderen Sphingolipidosen keine vergrößerten Lysosomen (Szymanska et al., 2012). Darüber hinaus ist von direkten strukturellen Veränderungen im Sinne von Destabilisierung und Zerstörung des Myelins durch Psychosin auszugehen (D'Auria et al., 2017).

Veränderungen der Gefäßarchitektur und die mikrovaskuläre Dichteminderung wird zum einen dem toxischen Effekt des Psychosins zugeschrieben, zum anderen wird von einem direkten Effekt der Enzymdefizienz auf endotheliale neovaskuläre Signale ausgegangen, die ihrerseits wiederum einen schädlichen Einfluss auf das zentrale Nervensystem nehmen können (Belleri et al., 2013).

Das Substrat Galactocerebroside kommt hauptsächlich in Oligodendrozyten vor, weshalb es vor allem zum Verlust dieser Zellen kommt. Dennoch werden auch die Axone geschädigt. (White et al., 2009, Castelvetti et al., 2011) Castelvetti et al. (2011) konnten in Twitcher Mäusen (eine Maus mit Mutation im *GALC*-Gen) zeigen, dass die Axonopathie der Demyelinisierung vorausgeht. Axonale Schwellungen treten bereits drei bis vier Wochen postnatal auf und sprechen für neuronale Vulnerabilität bei Unreife, wenn noch keine Demyelinisierung stattfindet. Deutlicher werden die Axonopathien mit Beginn der Demyelinisierung. Sowohl das Rückenmark als auch das periphere Nervensystem sind von der Axonopathie betroffen. Die Axonopathie geht der Apoptose von Neuronen voraus. Begründet sein dürfte die Apoptose durch die Akkumulation von Psychosin in den Zellen. Auch wenn die Neuronen einen deutlich geringeren Psychosinspiegel aufweisen als die Oligodendrozyten, zeigen sie früh Auffälligkeiten wie verkürzte geschwollene Neuriten und Zelltod im Verlauf. (Castelvetti et al., 2011) Die Unterentwicklung von langen Axonen lässt an eine Deregulation des Zytoskelettwachstums (de Waegh et al., 1992, Decker et al., 2010) durch ein Ungleichgewicht der Neurofilamentphosphorylierung denken. Der genaue Pathomechanismus, der zum neuronalen Defizit führt, konnte noch nicht abschließend geklärt werden. (Castelvetti et al., 2011) Ähnliche pathologische Axonauffälligkeiten zeigen sich auch bei ganz anderen neurologischen Erkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose, der Multiplen Sklerose, beim Morbus Parkinson oder nach einem Trauma (Coleman, 2005, Tsai et al., 2004).

Während Axonauffälligkeiten schon in einem sehr frühen Stadium der postnatalen Entwicklung vor Beginn der Demyelinisierung zu sehen sind, zeigt sich ein Absterben von Neuronen erst nach Erkrankungsbeginn, nach Einsetzen der Demyelinisierung (Castelvetti et al., 2011, Boespflug-Tanguy et al., 2008).

Es scheint als ob dieser Prozess mit einem strukturellen und funktionellen Schaden am synaptischen Ende des Axons beginnt, was zunächst hier zu einer Beeinträchtigung der Effizienz in der Synapse führt. Im Verlauf kommt es dann zur Schädigung des Nervenzellkörpers. (Castelvetri et al., 2011, Coleman und Perry, 2002)

Zum Tod von Neuronen kommt es erst nach Beginn der Demyelinisierung, vermutlich getriggert durch gemeinsames Auftreten von Axonopathie, Myelinverlust, Astrogliose und Entzündungsprozessen (Castelvetri et al., 2011, Castaneda et al., 2008). Die psychosinvermittelte Entzündungsinduktion führt zur Herunterregulation der Peroxisomen, der Verlust von Peroxisomen wiederum zu einer Heraufregulation der Entzündungsaktivität (Singh et al., 2009).

Zusammengefasst kann man also im zeitlichen Verlauf zunächst von einem Beginn einer Axonopathie in der Frühphase sprechen. Anschließend ist ein Beginn der Demyelinisierung zu beobachten bevor der Tod von Neuronen eintritt. Dass auch Neuronen betroffen sind, ist im Hinblick auf den Nutzen und die Bewertung von therapeutischen Interventionen relevant, die vorrangig auf den Ausgleich von myelinisierenden Gliazellen abzielen (Castelvetri et al., 2011).

1.3 Genetik

Morbus Krabbe gehört zusammen mit der Metachromatischen Leukodystrophie (MLD) zu den Sphingolipidosen, die u.a. durch eine Leukodystrophie gekennzeichnet sind. Die Globoidzelleukodystrophie bzw. der Morbus Krabbe wird durch eine Mutation im *GALC*-Gen hervorgerufen und wird monogenetisch autosomal-rezessiv vererbt (Suzuki, 2003). Damit sind die Häufigkeiten bei beiden Geschlechtern ausgeglichen. Das *GALC*-Gen befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 14 (14q31) und besteht aus 17 Exons. (Szymanska et al., 2012)

Das insgesamt 56 Kilobasen große Gen (Suzuki, 2003) konnte 1993 erstmals geklont werden (Chen et al., 1993).

Bisher wurden bereits mehr als 140 verschiedene Mutationen des *GALC*-Gens beschrieben (Sakai und Otomo, 2016). Die mit 45 Prozent der mutierten Allele mit Abstand häufigste Mutation in der kaukasischen Bevölkerung stellt die 30kb-

Deletion dar (Duffner et al., 2009, Szymanska et al., 2012). Tritt diese Mutation homozygot oder compound-heterozygot mit einer anderen schweren Mutation auf, so kommt es zur klassischen infantilen Krankheitsform (Szymanska et al., 2012).

Meist ist das Auftreten der schweren infantilen Formen durch eine Mutation am 3'-Ende bedingt. Bei Mutationen am 5'-Ende kommt es hingegen eher zu einem späteren Krankheitsbeginn (Rafi et al., 1995).

Die Mutation c.857G>A (p.Gly286Asp) in Exon 8, welche einen Aminosäureaustausch von Glycin zu Aspartat mit sich bringt, führt sowohl im homozygoten wie auch im compound-heterozygoten Zustand mit einer zweiten Mutation im *GALC*-Gen zu einer Krankheitsform mit späterem Krankheitsbeginn (Szymanska et al., 2012).

In der Häufigkeit der verschiedenen Mutationen lassen sich deutliche regionale Unterschiede feststellen (Rafi et al., 1995). Zwischen europäischen und japanischen Krabbe-Patienten sind grundsätzliche Unterschiede im Mutationsprofil auszumachen (Tappino et al., 2010).

Unter betroffenen Geschwisterkindern zeigt sich ein gleiches Level der Enzymrestaktivität, allerdings ist eine Heterogenität im Alter des Onsets und im Krankheitsverlauf durchaus möglich (Krivit et al., 1998, Phelps et al., 1991).

In seltenen Fällen kann Morbus Krabbe durch einen Mangel des Aktivatorproteins Saposin A bedingt sein. Eine Defizienz dieses Enzyms kann durch Mutation oder Deletion im *PSAP*-Gen zustande kommen und führt zu Morbus Krabbe mit späterem Krankheitsbeginn. (Spiegel et al., 2005, Miyatake und Suzuki, 1972)

Auch Polymorphismen haben Einfluss auf die Schwere und den Beginn der Erkrankung. Die häufigsten bekannten Polymorphismen (c.550C>T, c.742G>A, c.1685T>C) werden von Wenger (2011) beschrieben und können zu einer Pseudodefizienz der β -Galactocerebrosidaseaktivität führen. Polymorphismen können zu einer veränderten Sekundär- und Tertiärstruktur des Enzyms bzw. Instabilität des Proteins führen, weshalb in vitro eine niedrigere Enzymaktivität gemessen wird. (Wenger, 2011) Welche Auswirkungen diese Veränderungen in vivo haben, ist nicht abschließend geklärt. Das in seiner Tertiärstruktur

veränderte β -Galactosidasemolekül kann in seiner Substrataffinität beeinflusst sein (Krägeloh-Mann et al., 2017).

Auch bei klinisch gesunden Menschen konnte eine verminderte Enzymaktivität der β -Galactocerebrosidase (in der Regel unter 15% des Normwerts) gefunden werden, was als Pseudodefizienz definiert wurde. Zur weiteren Diagnostik ist eine Untersuchung der Enzymaktivität von Familienmitgliedern und eine molekulargenetische Untersuchung angezeigt. (Wenger und Louie, 1991)

Neben der Enzymaktivität kann auch der Transport zum Lysosom verändert sein (Sakai und Otomo, 2016). Neuere Publikationen zeigen, dass insbesondere Polymorphismen in cis (einem Ort der Genregulation auf dem gleichen Allel), Einfluss auf die Enzymaktivität und den -transport durch Modulation des Enzyms nehmen könnten (Shin et al., 2016).

Trotz dieser Erkenntnisse und des Zusammenhangs dieser genetischen Veränderungen mit dem Krankheitsbeginn, ist eine verlässliche Vorhersage des Krankheitsverlaufs im Sinne einer sicheren Prognose durch Genotyp-Phänotyp-Korrelation auf Basis der Genetik momentan nicht möglich.

1.4 Epidemiologie

Tappino et al. (2010) geben die mittlere weltweite Inzidenz von Morbus Krabbe mit 1:100.000 Lebendgeburten an. Mit 0,6:100.000 (Heim et al., 1997) scheint die Inzidenz in Deutschland im europäischen Vergleich eher gering, für Schweden wird sie mit 1:53.000 angegeben (Hagberg et al., 1969) und mit 1,35:100.000 für die Niederlande (Tappino et al., 2010).

Hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Krankheitsformen sind für Deutschland keine Daten bekannt. Während ältere Daten wie z.B. von Wenger et al. (2001) davon ausgehen, dass mehr als 90% der Krabbe-Patienten unter der früh-infantilen Verlaufsform leiden, berichten neuere amerikanische Daten von Duffner et al. (2012), dass 62% der Patienten die früh-infantile Verlaufsform, 10% die spät-infantile, 22% die later onset und 5% die adoleszente/adulte Verlaufsform zeigen. Die Häufigkeiten der Krankheitsformen mit späterem Onset wurden wohl bisher unterschätzt (Duffner et al., 2011, Duffner et al., 2012, Sakai und Otomo, 2016).

1.5 Klinisches Krankheitsbild

Der klinische Phänotyp von Morbus Krabbe ist sehr variabel.

Bislang am besten beschrieben ist eine infantile Verlaufsform mit sehr früh auftretenden Symptomen – bereits im ersten Lebensjahr. Als initiale Symptome werden Schreien, Irritabilität, Fütterungsprobleme, schlechte Kopfkontrolle, geballte Fäuste und Verlust des Lächelns beschrieben. Während Schreien und Irritabilität im Verlauf abnehmen, zeigen sich dann eine schnelle motorische und mentale Verschlechterung, Hyperreflexibilität, hypertone Muskulatur, Sehverlust, Krämpfe und Hörverlust. Im Endstadium zeigen sich die Patienten weniger steif und ohne selbstständige Bewegung, darüber hinaus kommt es zu Hör- und Sehverlust. (Escolar et al., 2016) Der Verlauf ist rasch und die Patienten sterben sehr früh (Angaben variieren zwischen 5,5 Monaten und knapp drei Jahren). Ältere Daten geben ein Durchschnittsalter von 1,2 Jahren an (Hagberg et al., 1969). Aktuellere Daten von Duffner et al. (2009) berichten ein etwas längeres durchschnittliches Überleben, was auf die routinemäßige Verwendung von nasogastralen Sonden oder PEGs (Perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonden), die mit besserer Ernährung und geringerem Aspirationsrisiko einhergehen, zurückzuführen sein könnte (Duffner et al., 2009). Hossain et al. (2014) und Wenger et al. (2016) u.a. differenzieren noch weiter zwischen einer früh-infantilen (Onset bis zum sechsten Lebensmonat) und einer spät-infantilen Verlaufsform.

Wie oben angeführt, wird auch eine später beginnende Krankheitsform zunehmend beschrieben.

Die Symptome der Patienten mit späterem Onset werden als deutlich variabler beschrieben (Escolar et al., 2016).

Mit einem Onset in der späten Kindheit bzw. frühen Jugend wird das Nichterreichen von Meilensteinen der Entwicklung, Sehproblemen, Muskelschwäche und eine Veränderung des Gangbildes beschrieben. (Escolar et al., 2016, Wenger, 2011, Loonen et al., 1985)

Laut Debs et al. (2013) gehören Gangbildveränderungen, Schwäche, Hypästhesie der unteren Extremitäten und spastische Parese zu den ersten Symptomen des Morbus Krabbe bei Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter.

Die später beginnenden Krankheitsformen werden entsprechend dem Alter des Patienten bei den ersten Krankheitszeichen unterschiedlich abgegrenzt (Sakai und Otomo, 2016). Cousyn et al. (2019) teilen alle Patienten mit einem Onset ab zehn Jahren der adulten Form zu. Hossain et al. (2014) und Wenger et al. (2016) teilten die Patienten in eine früh-infantile (Onset 0-6 Monate), spät-infantile (Onset 7 Monate – 3 Jahre), juvenile (Onset 3-8 Jahre) und adulte (ab 9 Jahre) Krankheitsform ein. Von Loonen et al. (1985) wird eine Unterteilung in drei Krankheitsformen vorgenommen, in eine früh-infantile und zwei Formen mit späterem Onset. Teilweise wird von den Altersgrenzen abgewichen, v.a. bezüglich der juvenilen Form finden sich sehr unterschiedliche Abgrenzungen, was zum einen die Variabilität der Krankheitsverläufe und Unsicherheit im Umgang damit widerspiegelt, zum anderen eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse verschiedener Arbeiten schwierig macht.

Die meisten neueren Arbeiten verwenden die von Abdelhalim et al. (2014) beschriebene Einteilung in fünf Krankheitsformen: früh-infantil (Onset 0-6 Monate), spät-infantil (7 – 12 Monate), later onset (13 Monate bis 10 Jahre), adoleszent (11-20 Jahre) und adult (ab 21 Jahre).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Bildgebung

Ein wesentlicher und wegweisender Baustein in der Diagnostik bei Verdacht einer Schädigung im zentralen Nervensystem besteht in der Bildgebung des Schädels und des Rückenmarks. Hier eignet sich vor allem die Magnetresonanztomographie (MRT) als sehr sensitives Verfahren für die Darstellung von Läsionen der weißen Substanz (Barkhof und Scheltens, 2002). Neben der guten Abbildung des Gehirns stellt das MRT gegenüber der Computertomographie (CT) ein strahlenarmes Verfahren dar.

Demyelinisierung als charakteristisches Merkmal der Leukodystrophien und damit auch des Morbus Krabbe lässt sich im MRT erkennen. Myelin besteht vor allem aus Lipiden und weist damit einen hohen Fettanteil auf. Im T1-gewichteten Bild stellt es sich signalreich und damit hell bzw. hyperintens dar, im T2-gewichteten Bild hingegen signalarm und damit dunkel bzw. hypointens. (Zeitler,

1984, Weishaupt et al., 2014) Durch Demyelinisierung wird die in der Regel hypointense weiße Substanz (T2-Wichtung) hyperintens (Schiffmann und van der Knaap, 2009).

Im FLAIR-Bild (fluid attenuated inversion recovery) kommt der Liquor dunkel zur Darstellung, da das Liquorsignal unterdrückt wird. Ansonsten ist die FLAIR-Darstellung der T2-Wichtung sehr ähnlich. (Brant-Zawadzki et al., 1996)

Leukodystrophien weisen konfluierende, bilaterale und symmetrisch auftretende Auffälligkeiten der weißen Substanz auf (Schiffmann und van der Knaap, 2009). Wie Loes et al. (1999) und Abdelhalim et al. (2014) aufzeigen, treten die Hyperintensitäten je nach Krankheitsform an anderen Lokalisationen in Erscheinung.

Loes et al. (1999) unterscheiden bei der Auswertung ihrer insgesamt 34 MRT-Bilder von 22 Patienten zwischen Patienten mit früh-infantilem Onset und Patienten mit späterem Onset, für die sie keine weitere Unterteilung vornehmen. In den MRT-Bildern der früh-infantilen Patientengruppe konnten sie in den meisten Fällen eine Beteiligung der Pyramidenbahn (90%) und der weißen Substanz des Cerebellums (80%) ausmachen. In 60% war das posteriore Corpus callosum beteiligt, bei der Hälfte der Patienten war die parieto-occipitale weiße Substanz und bei 40% eine Atrophie zu erkennen. Alle Patienten mit späterem Onset zeigten sowohl eine Beteiligung der Pyramidenbahn als auch der parieto-occipitalen weißen Substanz, in 89% zeigten sich auch Auffälligkeiten des posterioren Corpus callosum. Auffälligkeiten in der cerebellären weißen Substanz oder eine Atrophie wurden nicht festgestellt. (Loes et al., 1999)

Abdelhalim et al. (2014) beschreiben bei der Hälfte ihrer 39 untersuchten früh-infantilen Patienten MRT-Auffälligkeiten im Nucleus (Ncl.) dentatus, der cerebellären weißen Substanz und der periventrikulären weißen Substanz. Ein Viertel ihrer Bilder zeigte darüber hinaus Auffälligkeiten im Motorcortex, des posterioren Corpus callosum, der posterioren Capsula interna und bzw. oder des Hirnstamms. Für einige Fälle wurde eine Atrophie oder ein Tigerfellmuster beschrieben. Für die Untersuchung der MRT-Bilder der Patienten mit späterem Onset erfolgte eine weitere Unterteilung entsprechend ihres Alters bei Onset. Die spät-infantilen zehn Patienten mit einem Onset in der zweiten Hälfte des ersten

Lebensjahrs zeigten hyperintense Bereiche (T2) in den vorderen, mittleren oder hinteren Regionen der weißen Substanz. Eine Hyperintensität im Ncl. dentatus zeigte sich nur bei vier der zehn Patienten, bei zwei davon war zusätzlich die cerebelläre weiße Substanz auffällig. In der Hälfte der Fälle waren Auffälligkeiten in der Pyramidenbahn mit Beteiligung des Motorcortex, des hinteren Teils des Corpus callosum und der Capsula interna sowie dem Hirnstamm festzustellen. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass ein Zusammenhang zwischen einer kürzeren Überlebenszeit und Auffälligkeiten im Nucleus dentatus bestehen könnte. Nahezu alle der elf later onset Patienten (mit Onset nach dem ersten bis zum zehnten Lebensjahr) zeigten eine parieto-occipitale Beteiligung ebenso wie auch eine Beteiligung der Pyramidenbahn (Motorcortex, hinteres Corpus callosum, hintere Capsula interna und/oder Hirnstamm). In ca. drei viertel der Fälle zeigten sich Hyperintensitäten im periventrikulären Marklager (entweder in der vorderen, mittleren und/oder hinteren Region). Eine Atrophie wurde lediglich bei einem Patienten festgestellt.

Von den vier adoleszenten bzw. adulten Patienten zeigten drei eine isolierte Beteiligung der Pyramidenbahn, bei einem Patienten zeigten sich diffuse Auffälligkeiten mit milder Atrophie. (Abdelhalim et al., 2014)

In der Arbeit von van der Knaap und Valk (2005) werden neben den Auffälligkeiten in der periventrikulären Substanz und im Corpus callosum eine Aussparung der U-Fasern bei der früh-infantilen Krankheitsform beschrieben. Sie beobachteten eine frühe Beteiligung des Hirnstamms und des Cerebellums, bevor es zu einer Beteiligung der weißen Substanz kommt. Bei Patienten mit späterem Onset sahen sie keine Beteiligung des Kleinhirns. Bei der adulten Form kommt es nur zu einer Beteiligung der Pyramidenbahn, vom Motorcortex zum Hirnstamm (van der Knaap und Valk, 2005, Szymanska et al., 2012).

Ergänzend zu den klassischen Wichtungen kann u.a. auch eine Diffusionsbildgebung von Nutzen sein. Die Bestimmung des Grads der Demyelinisierung kann für die Abschätzung der motorischen Einschränkung des Langzeitergebnisses nach Stammzelltransplantation hilfreich sein (Aldenhoven und Kurtzberg, 2015, Provenzale et al., 2005).

1.6.2 Weitere wegweisende Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose Morbus Krabbe wird anhand der in Kapitel 1.5 beschriebenen klinischen Symptomatik gestellt. Sobald der Verdacht auf eine Schädigung des zentralen und peripheren Nervensystems vorliegt, sollte eine weitere Abklärung erfolgen. Ein Schädel-MRT kann zeigen ob eine Schädigung der weißen Substanz vorliegt (Krägeloh-Mann et al., 2017).

Eine verminderte Nervenleitgeschwindigkeit sowie Proteine im Liquor kommen ebenfalls bei Morbus Krabbe vor, sind aber relativ unspezifisch.

In unklaren diagnostischen Situationen kann die Morphologie einer histopathologischen Untersuchung Aufschluss geben (Krägeloh-Mann et al., 2017) Hier können die in Kapitel 1.2 beschriebenen histopathologischen Krabbe-spezifischen Auffälligkeiten unterstützend für die Diagnosestellung sein.

Zur weiterführenden Diagnostik in solchen Fällen bietet sich die Untersuchung von ekkrinen Schweißdrüsen einer Hautbiopsie an, da zum einen eine solche Stelle peripher gut zugänglich ist, zum anderen da hier elektronenmikroskopisch Krabbe-spezifische Einschlüsse, sogenannte "Krabbe bodies", ausgemacht werden können (Krägeloh-Mann et al., 2017, Elleder, 1992, Goebel et al., 1993). Nicht abschließend geklärt ist, warum diese erstmals entdeckte Variante bzw. Mutation im *GALC*-Gen zu einer scheinbar unauffälligen Galactocerebrosidase-Aktivität *in vitro* führt.

1.6.3 Beweisende Diagnostik

Bei Verdacht auf eine Leukodystrophie mit oben genannten Symptomen sollte eine laborchemische Untersuchung der Aktivität des Enzyms β -Galactocerebrosidase erfolgen, diese beträgt null bis fünf Prozent der normalen Enzymaktivität gemessen in Leukozyten oder kultivierten Hautfibroblasten bei Morbus Krabbe (Wenger, 2011). Eine Enzymaktivität von 0,15 nmol/h/mg Protein gilt als hochrisikant, eine Enzymaktivität zwischen 0,16 und 0,29 nmol/h/mg Protein wird mit mittlerem Risiko bezüglich eines zugrundeliegenden Morbus Krabbe gewertet (Wasserstein et al., 2016). Durch die Verwendung eines natürlichen radioaktiven Sphingolipidsubstrats gibt es nur eine geringe

Fehlerquelle (Krägeloh-Mann et al., 2017). Eine molekulardiagnostische Bestätigung sollte durch Untersuchung des *GALC*-Gens erfolgen.

Ein Grund einer scheinbar normalen *GALC*-Aktivität bei klinisch dringendem Verdacht auf Morbus Krabbe kann durch ein fluorhaltiges Substrat bedingt sein. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Mutationen im *GALC*-Gen in bestimmte Veränderungen der β -Galactocerebrosidase resultieren, sodass das Enzym noch künstliches Substrat hydrolysieren kann. D.h. die in vitro Messung entspricht in diesem Fall nicht der Reaktion im Organismus. (Szymanska et al., 2012) In diesem Fall kann die Wiederholung der Messung mit radioaktivem natürlichen Substrat zur Klärung beitragen (Krägeloh-Mann et al., 2017).

Da ganze Leukozyten und nicht nur das reine *GALC*-Protein verwendet werden, besteht die Möglichkeit, dass durch die lange Inkubationszeit nicht nur substratspezifische Enzyme beim Abbau des künstlichen Substrats beteiligt sind (Martino et al., 2009).

Die Messung der Enzymaktivität aus Hautfibroblasten unterliegt grundsätzlich einer größeren Variabilität als die Aktivitätsbestimmung an isolierten Blutleukozyten (Szymanska et al., 2012).

Bisher konnte kein konsistenter Zusammenhang zwischen Alter des Krankheitsbeginns und der Restenzymaktivität in Leukozyten oder Hautfibroblasten gezeigt werden (Wenger, 2011). Weder die Enzymaktivität noch die Genmutation können den Krankheitsverlauf zuverlässig vorhersagen (Duffner et al., 2009). Dunn et al. (1976) vermuteten, dass die klinische Variabilität in einer unterschiedlichen Aktivierung der Enzyme mit Auswirkung auf das Psychosinlevel begründet sein könnte (Dunn et al., 1976, Barone et al., 1996).

Das *GALC*-Substrat Psychosin weist bei der infantilen Krankheitsform deutlich erhöhte Spiegel auf. Psychosin stellt einen vermeintlichen Biomarker für das Fortschreiten der Krabbe-Erkrankung dar. Er lässt sich aus Trockenblut bestimmen und kann als ergänzender Parameter bei der Abschätzung der Krankheitsform dienen. (Turgeon et al., 2015)

Der Morbus Krabbe muss differentialdiagnostisch zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. der metachromatischen Leukodystrophie (MLD), der GM2-Gangliosidose, dem Morbus Gaucher, dem

Morbus Niemann-Pick, der Adrenoleukodystrophie, der Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit und dem Morbus Alexander gesehen werden (Pavuluri et al., 2017). Schädigungen der weißen Substanz durch vaskuläre, entzündliche, neoplastische, toxische und metabolische Ursachen sind möglich (Schöls et al., 2017).

1.6.4 Diagnostik bei Verdacht auf Aktivormangel

In Fällen, in denen der dringende klinische Verdacht auf Morbus Krabbe besteht, dieser durch MRT-Bildgebung unterstützt wird, aber durch enzymatische und molekulargenetische Untersuchungen nicht bestätigt werden kann, werden zusätzliche Untersuchungen nötig. Differenzialdiagnostisch kommt hier eine Defizienz des Saposin A, eines nicht-enzymatischen Cofaktors des vom *GALC*-Gen codierten Proteins, in Betracht, dessen Vorliegen mittels molekulargenetischer Analyse des codierenden *PSAP*-Gens bestätigt oder ausgeschlossen werden kann.

1.7 Therapieoptionen

Da es für den Morbus Krabbe momentan keine kurative Therapiemöglichkeit gibt (Kondo und Duncan, 2016), sind die Therapieoptionen meist auf die symptomatische und supportive Therapie beschränkt. Im Moment ist lediglich die Stammzelltransplantation (HSZT) als kausale Therapie zugelassen und verfügbar (Karumuthil-Melethil und Gray, 2016).

Während es schwierig ist Patienten mit der häufigsten infantilen Form einer Transplantation ausreichend früh zuzuführen und damit Erfolgchancen zu bieten, können vor allem Patienten mit späterem Krankheitsbeginn von einer solchen Therapie profitieren (Sakai und Otomo, 2016).

Bei einer Stammzelltransplantation werden multipotente hämatopoetische Stammzellen transplantiert. Diese können sich ständig erneuern und in alle hämatopoetischen Zellen differenzieren, weshalb sie eine wichtige therapeutische Option für unterschiedlichste Erkrankungen sind. Die Stammzellen können sowohl mittels Knochenmarkstransplantation übertragen werden, wie auch aus dem peripheren Blut des Spenders entnommen werden.

Der Übertritt von Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut kann durch Zytokine, die colony stimulating factors (wie G-CSF) gefördert werden. (Lüllmann-Rauch, 2015)

Um Graft-versus-Host-Reaktionen zu vermeiden müssen Spender und Empfänger HLA kompatibel sein. Um das Risiko zu minimieren wird vor der Transplantation eine Immunsuppression beim Empfänger durchgeführt. (Herold, 2014)

Eine Alternative zur Vermeidung des Risikos der Graft-versus-Host-Reaktion besteht in der Transplantation von genetisch modifizierten autologen Stammzellen, die das fehlende Protein β -Galactocerebrosidase exprimieren. Diese Methode befindet sich in der klinischen Erprobung und zeigt bereits positive Langzeitergebnisse bei der MLD und steht kurz vor der Zulassung. (Biffi et al., 2013, Sessa et al., 2016)

Die Transplantation bei Morbus Krabbe zielt darauf ab, die mangelnde Enzymaktivität dauerhaft zu ersetzen. Die Spenderzellen sollen sich in verschiedenen Geweben ansiedeln und dort den Enzymmangel ausgleichen (Hoogerbrugge et al., 1988). Die Einwanderung der transplantierten Spenderzellen in das zentrale Nervensystem dauert allerdings mehrere Monate, wahrscheinlich sogar über ein Jahr (Unger et al., 1993, Peters und Krivit, 1997). Erst nach entsprechender Ausdifferenzierung der Zellen kann also mit einer adäquaten Enzymversorgung gerechnet werden (Krivit et al., 1995, Eglitis und Mezey, 1997).

Erste Einzelfallergebnisse wiesen darauf hin, dass sich eine Transplantation positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken kann und motorische und kognitive Funktionen erhalten bleiben können, wobei eine frühe Transplantation mit deutlich besserem Effekt einherging (Shapiro et al., 1995). Eine präsymptomatische Transplantation bei betroffenen Geschwistern von Patienten mit früh-infantilem Onset zeigte im Frühverlauf zunächst positive Ergebnisse (Escolar et al., 2005). Daher wurde 2006 im US-Bundesstaat New York ein Neugeborenencreening auf Morbus Krabbe etabliert. Von knapp zwei Millionen gescreenten Neugeborenen zeigten fünf Neugeborene ein mit der infantilen Krankheitsform konsistentes Enzymaktivitätslevel und ein entsprechendes

Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung. Vier der fünf Neugeborenen wurden einer Stammzelltransplantation zugeführt, zwei starben an Komplikationen der Transplantation und zwei überlebten mit moderaten bis schweren Einschränkungen (Orsini et al., 2016), sodass sich die Hoffnung nicht bestätigt hat, durch eine frühe Transplantation den bei der früh-infantilen Krankheitsform unaufhaltsam schnell progredienten Verlauf beeinflussen zu können. (Duffner et al., 2012)

Patienten mit späterem Onset profitieren hingegen von einer frühen Transplantation und haben durch diese kausale Therapieoption die Chance auf ein selbstbestimmtes Leben (Duffner et al., 2012, van den Broek et al., 2018).

Wie Ergebnisse im Mausversuch zeigen, könnte die Stammzelltransplantation in Kombination mit anderen Therapieansätzen sogar noch bessere Ergebnisse zeigen (Karumuthil-Melethil und Gray, 2016). Kondo und Duncan (2016) schlagen beispielsweise eine Kombination der HSZT mit der Transplantation von direkteren Vorläuferzellen der myelinbildenden Oligodendrozyten vor. Als Vorläuferzellen hätten sie gegenüber Oligodendrozyten noch das Potential zu proliferieren, könnten im Vergleich zu hämatopoetischen Stammzellen aber schneller zu myelinbildenden Zellen ausreifen (Kondo und Duncan, 2016).

Die verhältnismäßig ausgedehnten Schädigungen und die Aggressivität dieser Erkrankung im Vergleich zu anderen Myelinstoffwechselstörungen stellt eine besondere Herausforderung dar (Kondo und Duncan, 2016).

Da Demyelinisierung und Inflammation miteinander einhergehen, muss dies in jeglichen Therapieerwägungen berücksichtigt werden (Kondo und Duncan, 2016, Li und Sands, 2014, Lin et al., 2007, Potter und Petryniak, 2016).

Auch wenn im Moment lediglich die Transplantation als Therapieoption zur Verfügung steht, so gibt es weitere therapeutische Ansätze, die allerdings bislang noch nicht ausreichend Wirkung gezeigt haben um klinische Anwendung zu finden.

Dennoch soll das Spektrum der aktuellen therapeutischen Überlegungen und Ansätze kurz umrissen werden.

Die Enzymersatztherapie stellt einen Ansatz dar, der im Mausmodell zwar zu vorübergehenden Besserungen und einer Verlängerung der Überlebenszeit

geführt hat, aber letztendlich dennoch zum Tod führte (Lee et al., 2005). Da der Großteil des täglich peripher applizierten Enzyms auch in der Peripherie verbleibt, untersuchten Lee et al. (2007) im Mausmodell die einmalige intracerebroventrikuläre Gabe des Enzyms. Dabei konnte zum einen eine Verteilung des Enzyms auf andere Hirnbereiche festgestellt werden, zum anderen ließ sich eine signifikante Reduktion von Psychosin ausmachen (Lee et al., 2007). Ein neuer Verkapselungsansatz mittels vernetzten Enzymaggregaten (cross-linked enzyme aggregates – CLEAs) könnte bei der Aufrechterhaltung der Enzymaktivität helfen (Galliani et al., 2018).

Wie oben beschrieben fällt durch den Mangel des GALC-Enzyms vermehrt Psychosin an, was zu oxidativem Stress führt. Ziel eines pharmakologischen Ansatzes war, diesen oxidativen Stress mittels eines starken Antioxidans wie N-Acetylcystein oder L-Cycloserin zu reduzieren (Hawkins-Salsbury et al., 2015, Giri et al., 2002, Haq et al., 2003, Khan et al., 2005). Im Mausmodell zeigte sich, dass allein durch Reduktion des oxidativen Stresses oder der Substratmenge kein therapeutischer Effekt oder Überlebensvorteil erreicht werden konnte. In Kombination mit anderen Therapien könnte dieser Ansatz durch Reduktion der Astrogliose allerdings hilfreich sein. (Karumuthil-Melethil und Gray, 2016)

Ein vielversprechender Ansatz in der Therapie lysosomaler Speichererkrankungen könnte auch für die Behandlung von Morbus Krabbe in der Gentherapie liegen. Retro-, Lenti- und meist Adenoviren wurden für den Gentransfer als Vektoren genutzt, sowohl in vitro als auch in vivo. Die lysosomalen Enzyme werden in den Extrazellulärraum sezerniert und können so von benachbarten Zellen aufgenommen werden ohne dass die einzelnen Zellen gezielt behandelt werden müssen. Die meisten Studien im Tiermodell hierzu zeigten eine verlängerte Lebenszeit und eine verminderte Demyelinisierung und Globoidzellinfiltration. Auch wenn der Fokus der Beobachtung im Mausmodell bisher wenig auf der Inflammation lag, so scheint dieses Vorgehen ein guter Ansatz zu sein, die Neuroinflammationsinduktion zu verlangsamen. (Karumuthil-Melethil und Gray, 2016, Bradbury et al., 2018)

Ein Ansatz, der auch für bereits symptomatische Patienten eine Therapieoption sein soll, stellen pharmakologische Chaperone dar, die von Hossain et al. (2015)

im Mausmodell untersucht wurden und einen stabilisierenden Effekt auf das GALC-Protein zeigten. Chaperone, in diesem Fall N-ocetyl-4-epi- β -valienamine (NOEV), sind bei der Faltung von Proteinen, hier des GALC-Enzyms, beteiligt. NOEV führte in vitro zu einer gesteigerten GALC-Aktivität durch Unterstützung von GALC-Vorstufen zur reifen aktiven Form durch Bindung im aktiven Zentrum des Moleküls. (Hossain et al., 2015) Die gestörte Bildung eines funktionalen Enzyms aus seinen Vorstufen ist ein zentraler Faktor der Erkrankung (Hossain et al., 2014). Ein Effekt konnte für verschiedene mutierte GALC-Varianten, die für eine Krankheitsform mit späterem Onset verantwortlich sind, gezeigt werden (Hossain et al., 2015).

Die Substratreduktionstherapie inhibiert durch kleine Molekülkomplexe (L-Cycloserin) die Synthese von Galactosyl-abhängigen Lipiden wie Psychosin. Durch die gleichzeitige Inhibition der Synthese von anderen Cerebrosiden bestehe bei diesem Ansatz nur ein sehr enges therapeutisches Fenster. (Li und Sands, 2014)

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, dass es bereits verschiedene Ansätze für Therapieoptionen gibt. Viele dieser befinden sich allerdings noch in einem frühen experimentellen Stadium und die Stammzelltransplantation stellt daher momentan die einzig klinisch verfügbare Therapieoption dar. Die Transplantation hat allerdings nur Aussicht auf Erfolg, sofern sie in einem frühen Krankheitsstadium durchgeführt wird. Außerdem setzt dies einen langsamen Krankheitsverlauf voraus, was normalerweise nur bei Krankheitsformen mit späterem Onset gegeben ist.

Die Evaluation einer Therapieoption erfolgt stets durch Vergleich mit Daten des natürlichen Krankheitsverlaufs. Die Verlängerung der Lebenszeit, motorische und kognitive Funktion und das Erreichen von Meilensteinen sind unter anderem wichtige Parameter zur Beurteilung eines Therapieeffekts. Dies setzt gute Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf und eine Kenntnis des Krankheitsbildes voraus. Durch die Variabilität und die unterschiedlichen Krankheitsformen in Abhängigkeit vom Alter bei Onset, stellt dies bei Morbus Krabbe eine besondere

Herausforderung dar. Umso wichtiger wird hier die weitere Erforschung des Krankheitsverlaufs.

1.8 Motivation und Zielsetzung der Arbeit

Fokus dieser Arbeit ist die Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs des Morbus Krabbe mit klinischer und kernspintomographischer Charakterisierung seiner verschiedenen Formen in einem Kollektiv von Patienten, die deutschlandweit rekrutiert wurden.

Wie in Kapitel 1.5 beschrieben, wurden unterschiedliche Symptome der Patienten mit Morbus Krabbe in Abhängigkeit von ihrem Krankheitsbeginn in der Literatur beschrieben. Die (früh-)infantile Form ist im Verhältnis zu den Formen mit späterem Onset besser untersucht. Auch wenn der Morbus Krabbe insgesamt eine seltene Erkrankung darstellt und die späteren Formen allein damit noch deutlich seltener sind, so wurde ihre Häufigkeit bisher doch unterschätzt. Daher müssen auch Daten dieser Krankheitsformen systematisch noch weiter untersucht werden. Die Auswertung von Erstsymptomen, die zur Diagnosestellung führen, mit Herausarbeiten eines Patterns als auch die Auswertung des zeitlichen Auftretens neurologischer Auffälligkeiten und die Betrachtung der Entwicklung der Patienten im Verlauf, ist notwendig.

Ein großer Teil der Publikationen basiert auf amerikanischen Daten, auch aus Japan und einzelnen europäischen Ländern gibt es Publikationen.

Momentan gibt es keine systematische Untersuchung klinischer und kernspintomographischer Daten über das gesamte Spektrum der Krankheitsformen in dieser Größenordnung für Deutschland. Eine systematische Untersuchung dieser Daten ist wichtig, da auch regionale Unterschiede bestehen, die nicht zuletzt auch durch verschiedene genetische Mutationen bedingt sein können (Pavuluri et al., 2017).

Szymanska et al. (2012) berichten von verzögerten Diagnosestellungen aus unterschiedlichen Gründen. Zum einen erwähnen sie Angaben von Eltern, die die Ärzte in eine falsche Richtung denken ließen. Zum andern berichten sie von Fällen, in denen Eltern von einer verzögerten Entwicklung seit dem ersten Lebensmonat berichten, dies von den Ärzten allerdings nicht anerkannt wurde.

Dies zeigt, dass Morbus Krabbe, wohl nicht zuletzt bedingt durch sein seltenes Auftreten, bei vielen Ärzten nicht immer präsent ist bzw. als Differentialdiagnose in Betracht gezogen wird. Zum einen ist es an dieser Stelle bedeutsam einen guten Informationsaustausch zwischen Eltern und Ärzten als auch unter Ärzten zu gewährleisten, aber vor allem auch das klinische Bild, sowohl zu Beginn als auch im Verlauf zu kennen.

Damit ergeben sich folgende Fragestellungen:

Welche Erstsymptome zeigen sich bei den verschiedenen Krankheitsformen?

Welche Kombinationen von Symptomen deuten auf Morbus Krabbe hin?

Wie kann der kernspintomographische Befund in den verschiedenen Formen beschrieben werden?

Wie ist die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Krankheitsformen?

Welche Verluste treten wann im Krankheitsverlauf auf?

Welche neurologischen Symptome treten wann im Krankheitsverlauf auf?

Welche Handlungsempfehlungen können im Rahmen einer Leitlinie zur Diagnosestellung und Therapie gegeben werden? Welche weiteren Untersuchungen sind nötig, um eine solche Leitlinie zu erstellen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Deutsche Leukodystrophie Netzwerk LEUKONET bildete die Grundlage für die Erfassung des Patientenkollektivs. Ziel des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Netzwerks ist die deutschlandweite Sammlung von Daten zum Krankheitsverlauf zur weiteren Erforschung der Leukodystrophien.

Die Diagnose wurde anhand klinischer Auffälligkeiten, typischer MRT-Veränderungen und eines β -Galactocerebrosidase-Mangels im Blut gestellt. Häufig stützte eine molekulargenetische Untersuchung des *GALC*-Gens die Diagnose. Keiner der eingeschlossenen Patienten wurde präsymptomatisch diagnostiziert, beispielsweise aufgrund von Gendiagnostik nach Erkrankung eines Geschwisterkindes. (s. Krieg et al. (2020))

2.1.1 Zuordnung der Patienten zu Krankheitsformen

Die in die Auswertung eingeschlossenen Patienten wurden nach Abdelhalim et al. (2014) entsprechend ihrem Alter beim Auftreten der ersten Symptome den unterschiedlichen klinischen Formen zugeordnet (s. Krieg et al. (2020)). Die Zuordnung erfolgte nach der Angabe „Erste Krankheitszeichen im Alter von ...“ des Elternfragebogens.

Durch Berücksichtigung aller möglichen Krankheitsformen des Morbus Krabbe in dieser Arbeit gehen Patienten aller Altersschichten in die Auswertung ein.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten aller Krankheitsformen des Morbus Krabbe wurden eingeschlossen. Da die Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs Ziel dieser Arbeit ist werden keine Daten, die unter Therapie, z.B. nach HSZT, erhoben wurden, in die Auswertung mit einbezogen.

Für diese wissenschaftliche Arbeit wurden nur Daten, die im klinischen Kontext erhoben worden waren, verwendet. Für die LEUKONET-Studie liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission vor (Nr. 401/2005). Daten von Patienten wurden

bezüglich retrospektiv erfasster Angaben aus Arztbriefen und Fragebögen (letzteres üblicherweise mit vorliegender Einverständniserklärung der Patienten bzw. Eltern) ausgewertet. In Einzelfällen, wenn Patienten und deren Familien nicht mehr erreicht werden konnten, deren Daten jedoch vorlagen, wurden diese anonymisiert auch ohne vorliegende Einwilligungserklärung in die Auswertung einbezogen.

Um in die Datenauswertung eingeschlossen werden zu können, mussten neben allgemeinen Patientendaten mindestens Informationen zur Symptomatik und zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns durch den Fragebogen bzw. Arztbriefe vorliegen.

2.2 Klinische Daten

Anhand eines standardisierten Elternfragebogens (siehe Anhang) wurden Daten zur Familien- und Geburtsanamnese, Diagnosestellung, Entwicklung der Motorik, Sprache, Kognition und Kommunikation, sowie zum Neurostatus, den klinischen Parametern und den sozialpädiatrischen Aspekten erhoben.

Krankenhaus- und Arztberichte, Untersuchungsbefunde, Elterndokumentationen zu Veränderungen, die diese an ihrem Kind beobachtet haben, sowie Gespräche mit Eltern und Patienten ergänzten die Fragebogendaten und waren bei der Abbildung der Krankheitsverläufe hilfreich. (s. Krieg et al. (2020))

Das von Palisano et al. (1997) entwickelte Gross Motor Function Classification System (GMFCS) wurde von Kehrer et al. (2011b) mit dem GMFC-MLD an einer anderen Leukodystrophieform, der MLD, weiterentwickelt. Die Anwendung des GMFC-MLD ermöglicht eine standardisierte Bewertung der Grobmotorik. Dieses Klassifikationssystem (s. Tabelle 1), das in Kapitel 3.6.2 zur Anwendung kommt, kann ab einem Alter von 18 Monaten angewandt werden und besteht aus sieben Level, von altersentsprechender normaler Grobmotorik (Level 0) bis zum Verlust aller grobmotorischen Funktionen (Level 6).

Tabelle 1: Die Level des GMFC-MLD
in Anlehnung an Kehrer et al. (2011b)

Gross motor function	GMFC-MLD Level
Walking without support with quality of performance for normal age	0
Walking without support but with reduced quality of performance, i.e. instability when standing or walking	1
Walking with support. Walking without support not possible (fewer than five steps)	2
Sitting without support and locomotion such as crawling or rolling. Walking with or without support not possible	3
Sitting without support but no locomotion or	4 a
Sitting without support not possible, but locomotion such as crawling or rolling	4 b
No locomotion nor sitting without support, but head control is possible	5
Loss of any locomotion as well as loss of any head and trunk control	6

2.3 MRT-Daten

Im klinischen Kontext erstellte MRT-Aufnahmen wurden standardisiert ausgewertet.

Um in die Auswertung eingeschlossen zu werden, musste die Bildqualität eine Beurteilung der entsprechenden Strukturen zulassen. Für die Beurteilung war desweiteren mindestens das Vorliegen einer axialen T2-gewichteten Bildgebung erforderlich. (s. auch Krieg et al. (2020))

Die Auswertung erfolgte im Team und wurde wesentlich durch die Expertise von zwei Kinderneurologen mit jahrzehntelanger neuroradiologischer Erfahrung geprägt.

Zunächst erfolgte die Beurteilung der Bilder anhand des Scoring Systems von Loes et al. (1999). Die Bilder wurden zunächst ohne Kenntnis des Alters bei MRT und Onset, der klinischen Parameter und der Krankheitsform ausgewertet. Dieses Vorgehen ermöglicht die unvoreingenommene, neutrale Beurteilung der MRT-Bilder und erlaubt das Herausarbeiten neuer, in der Literatur ggf. noch nicht vorhandenen Pattern. (s. Krieg et al. (2020))

Tabelle 2: GLD Scoring System
in Anlehnung an Loes et al. (1999)

Location and extent of involvement	Points
Parietooccipital white matter	
- Periventricular	1
- Central	1
- Subcortical	1
- Atrophy	1
Anterior temporal white matter	
- Periventricular	1
- Central	1
- Subcortical	1
- Atrophy	1
Frontal white matter	
- Periventricular	1
- Central	1
- Subcortical	1
- Atrophy	1
Corpus callosum	
- Splenium	1
- Body	1
- Genu	1
- Atrophy (splenium)	1
- Atrophy (genu)	1
Visual pathway	
- Optic radiations	1
- Meyer's loop	1
- Lateral geniculate body	1
- Optic tract	1
Pyramidal system	
- Corona radiata	1
- Internal capsule	1
- Brain stem	1
Cerebellum	
- White matter	1
- Dentate nuclei	1
- Atrophy	1
Basal ganglia	1
Anterior thalamus	1
Atrophy	
- Mild global	1
- Moderate global	1
- Severe global	1
Total points possible	32

Dieser, in der weiteren Literatur bezeichnete Loes-Score, beschreibt das Ausmaß der Hirnveränderungen im MRT. Ein Score zwischen null und 32 Punkten ist möglich, je höher der Score, desto ausgedehnter die Hirnläsionen im MRT. Nach Bestimmung des Loes-Scores wurden aus den Konstellationen der auffälligen Strukturen verschiedene Pattern herausgearbeitet und mit den von

Abdelhalim et al. (2014) publizierten Pattern verglichen bzw. diesen zugeordnet. Abdelhalim et al. (2014) unterscheidet folgende Pattern: early-infantile (Intensitätssteigerung im Ncl. Dentatus und der cerebellären weißen Substanz sowie Veränderungen der cerebralen weißen Substanz), late-infantile (gemischtes Pattern: in 40% Beteiligung des Ncl. dentatus/der cerebellären weißen Substanz, bei den Patienten mit frühem Tod, Veränderungen der cerebralen weißen Substanz bei allen), later onset (keine cerebelläre Beteiligung, Veränderungen der cerebralen weißen Substanz, parieto-occipital, Corpus callosum posterior), adolescent/adult (corticospinaler Trakt isoliert betroffen). Die herausgearbeiteten Pattern wurden in Zusammenschau mit den klinischen Parametern und den bisher angenommenen Krankheitsformen betrachtet.

2.4 Statistische Auswertung

Ziel war es, durch Auswertung der Fragebögen den zeitlichen Entwicklungs- und Krankheitsverlauf darzustellen.

Ausgewertet wurde, wann es zum Erlernen und Verlernen von Fähigkeiten und zum Auftreten von typischen Krankheitssymptomen kommt. In dem der Auswertung zugrundeliegenden Patientenkollektiv gibt es sowohl Patienten, die die jeweiligen Fähigkeiten zu unterschiedlichen Zeitpunkten verlernt haben, als auch Patienten, die diese Fähigkeit nicht verlernt haben. Damit wäre die Darstellung der Ergebnisse prinzipiell mittels Kaplan-Meier-Kurven möglich. Zu verschiedenen Parametern wurden teilweise keine Angaben gemacht, allerdings gibt diese Methode festgelegte Grenzwerte für fehlende Werte für jeden Parameter vor.

Außerdem war ein heterogenes Patientenkollektiv und unterschiedliche Gruppengrößen mit wahrscheinlich deutlich weniger Patienten mit späterem Onset zu erwarten, weshalb ein deskriptiver Gruppenvergleich als erster Ansatz gewählt wurde.

Die Auswertung und Darstellung einzelner Entwicklungs- und Krankheitsverläufe gruppiert nach Krankheitsform stellt damit die sinnvollste und zielführendste Methode der erhobenen klinischen und entwicklungsbezogenen Parameter dar (s. auch Krieg et al. (2020)). Damit wird auch den Parametern, für die für einige

Patienten keine Angaben gemacht wurden, adäquat Rechnung getragen. Vor allem für Parameter, die die Entwicklung nach dem ersten Lebensjahr abbilden oder dort relevant werden, wurden bei einem großen Teil der Fragebögen keine Angaben gemacht, da Patienten mit einem Onset in den ersten sechs Lebensmonaten den Großteil der Patienten ausmachen und diese häufig keine Entwicklung mehr nach dem ersten Lebensjahr zeigen. Der rapide Krankheitsverlauf vieler Patienten kann eine retrospektive Beurteilung für die Eltern sehr schwierig gemacht haben.

Sofern möglich, beispielsweise wenn die Patienten aktuell in der Universitätskinderklinik Tübingen betreut wurden, wurden fehlende Daten nachgetragen. In einigen Fällen wurde darauf verzichtet einen entsprechenden Versuch der Vervollständigung zu unternehmen, beispielsweise wenn der Tod des Patienten schon einige Jahre zurücklag, sodass auch davon ausgegangen werden musste, dass die Erinnerungen seitens der Eltern an monatsgenaue Zeitpunkte von Ereignissen nicht gegeben waren. In diesen Fällen wurde unter Abwägung einer psychischen Belastung der Eltern durch Hervorrufen entsprechender Erinnerungen auf ein erneutes Ansprechen bei wenig Aussicht auf Erfolg verzichtet.

Wenn keine konkreten Altersangaben zu den Entwicklungsmeilensteinen gemacht oder erinnert werden konnten, aber eine unauffällige oder altersgerechte Entwicklung im Elternfragebogen angemerkt oder aus Arztbriefen ersichtlich war, wurden die fehlenden Altersangaben durch 90%-Perzentilen entsprechend Michaelis et al. (2013), Largo et al. (1986) und Touwen (1984) ersetzt.

Im folgenden Ergebniskapitel wurden zur Abbildung der Krankheitsverläufe teilweise unterschiedliche Darstellungsformen gewählt, um je nach Krankheitsform die relevanten Aspekte mit den aussagefähigsten Parametern abzubilden.

Der Fragebogen erhebt das Alter des Erlernens und Verlernens der jeweiligen Fähigkeiten und Entwicklungsschritte sowie das erstmalige Auftreten von Krankheitssymptomen in der Form „erlernt im Alter von...“, „verlernt im Alter von...“, „eingetreten im Alter von...“ etc. (s. Fragebogen im Anhang). Da sowohl

das Erlernen als auch das Verlernen eher Prozesse als Zeitpunkte darstellen, müssen die angegebenen Zeitpunkte bzw. das angegebene Alter entsprechend definiert werden. Der Fragebogen erhebt mit „erlernt im Alter von...“ den Zeitpunkt ab wann die entsprechende Fähigkeit selbstständig möglich war und mit „verlernt im Alter von...“ den Zeitpunkt des kompletten Verlusts.

Die Auswertung und Erstellung der Graphiken erfolgte mit Microsoft Excel aus Microsoft Office 365 ProPlus.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Daten von 51 Patienten aus ganz Deutschland wurden eruiert, davon erfüllten 38 die Einschlusskriterien. Bei sechs der 38 Patienten lag eine Blutsverwandtschaft der Eltern vor. Vier der sechs Patienten hatten Eltern, die Cousins ersten Grades waren. Bei zweien lag ein indirektes Verwandtschaftsverhältnis vor. Von 33 Patienten, von denen genauere Angaben zur Geburt vorlagen, wurden alle bis auf einen Patienten reif, jenseits der 37. Schwangerschaftswoche, geboren. Bei einem Patienten mit Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche erfolgte eine Alterskorrektur. Bei dem Patientenkollektiv gab es keine bekannten perinatalen neurologisch relevanten Komplikationen.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 17 (45%) weiblichen und 21 (55%) männlichen Patienten zusammen.

Alle Patienten wiesen einen natürlichen Krankheitsverlauf auf, d.h. keiner der Patienten hat sich einer kausalen Therapie, wie der hämatopoetischen Stammzelltransplantation, bis zum Zeitpunkt der Erhebung des Fragebogens unterzogen.

Bei allen Patienten wurde die Diagnose aufgrund des klinischen Bildes und nachfolgenden Untersuchungen gestellt. Bei keinem Patienten wurde die Diagnose aufgrund eines Zufallsbefundes oder eines betroffenen Geschwisterkindes mit nachfolgender Diagnostik gestellt. (s. Krieg et al. (2020))

3.1.1 Diagnosestellung

In den meisten Fällen kann nach dem Verdacht auf Morbus Krabbe durch das klinische Bild und das MRT die Diagnose durch die laborchemische Bestimmung der Enzymaktivität der β -Galactocerebrosidase gestellt werden. Die molekulargenetische Untersuchung wird dann meist nur noch zur Sicherung der Diagnose durchgeführt.

Die Diagnosestellung durch die Enzymbestimmung erfolgte im Mittel knapp acht Monate (zwischen wenigen Tagen bis zu über acht Jahren) nach Auftreten der

Erstsymptome (früh-infantil: ca. drei Monate, spät-infantil: ca. zwei Monate, later onset: ca. zehn Monate, adolescent: knapp zwei Jahre, adult: knapp neun Jahre). Das erste Schädel-MRT wurde im Mittel ca. vier Monate (zwischen wenigen Tagen und ca. 2,5 Jahren) nach Auftreten der Erstsymptome durchgeführt (früh-infantil: ca. zwei Monate, spät-infantil: ca. einen Monat, later onset: ca. neun Monate, adolescent: knapp zwei Jahre, adult: fünf Monate). Drei Patienten erhielten kein MRT. War in einzelnen Fällen das Datum der Enzymbestimmung nicht bekannt, so wurde das im Elternfragebogen ermittelte Datum der Diagnosestellung verwendet.

3.1.2 Häufigkeiten der Krankheitsformen

Die folgende Abbildung 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Symptombeginns über alle Krankheitsformen. Der Symptombeginn bei Morbus Krabbe liegt meist zwischen dem ersten und sechsten Lebensmonat. Die früh-infantile Form kommt damit weit häufiger vor als Krankheitsformen mit späterem Onset. Der Symptombeginn erstreckt sich vom Säuglings- bis in das hohe Lebensalter, in unserer Kohorte vom ersten Lebensmonat bis ins 60. Lebensjahr. (s. Krieg et al. (2020))

Die 27 Patienten mit früh-infantiler Form machen einen Anteil von 71% aus. Mit ersten Symptomen bzw. einem Onset im Alter von sieben bis zwölf Monaten wurden drei (8%) Patienten der ‚spät-infantilen‘ Krankheitsform zugeordnet. Einen Onset zwischen dreizehn Monaten und zehn Jahren zeigten fünf (13%) Patienten und fielen damit in die ‚later onset‘ Form. Zur ‚adoleszenten‘ (Onset zwischen elf und zwanzig Jahren) bzw. ‚adulten‘ (Onset ab 21 Jahren) Form konnten lediglich zwei Patienten bzw. ein Patient zugeordnet werden, sodass diese drei Patienten zu einer Gruppe ‚adoleszent/adult‘ zusammengefasst wurden. (s. Krieg et al. (2020))

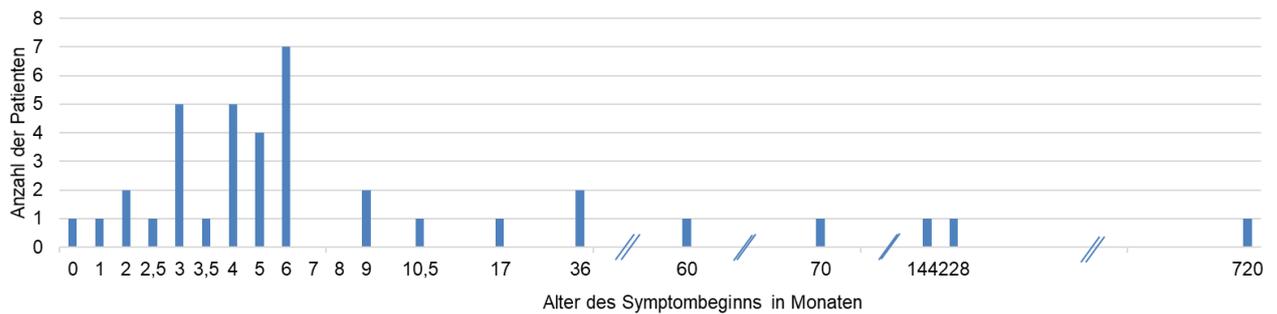


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung des Symptombeginns über alle Krankheitsformen

3.2 Genetik-Befunde

Bei insgesamt 13 der 38 Patienten lagen Befunde genetischer Diagnostik vor (siehe auch Tabelle 5 auf S. 109 im Anhang).

Bei fünf Patienten konnte die 30kb-Deletion (c.1161+6532_polyA+9kbbdel) gefunden werden, davon bei einem Patienten in homozygoter Form. In den anderen vier Fällen war die zweite Mutation eine Punktmutation (zweimal c.1586C>T, p.Thr529Met; c.905C>G, p.Thr302Ser; c.1829A>C, p.Asp610Ala).

Der Patient mit der homozygoten Mutation zeigte einen früh-infantilen Onset. Die zweimal auftretende Punktmutation zeigte sich einmal bei einem früh-infantilen Patienten, zum anderen bei einem spät-infantilen. Der Patient mit der Mutation c.905C>G, p.Thr302Ser zeigte einen früh-infantilen Onset, der Patient mit der heterozygoten Punktmutation c.1829A>C, p.Asp610Ala zeigte einen adoleszenten Onset. (s. Krieg et al. (2020))

Im Fall des Patienten mit adultem Onset lag der Originalbefund der Genetik nicht vor. Aus den vorliegenden Arztbriefen ging hervor, dass die Sequenzierung aller Exone des *GALC*-Gens keine Auffälligkeiten erbrachte, in der quantitativen PCR (Polymerase Chain Reaction) zeigte sich allerdings eine heterozygote Deletion, die auf das Vorliegen der o.g. 30kb-Deletion hinweist. Eine zweite Mutation konnte nicht gefunden werden, wobei Bereiche wie Introns, Promotor, Enhancer und Deletionen anderer Exone nicht untersucht wurden.

Vier der verbleibenden sieben Patienten, für die ein Genetik-Befund vorlag, zeigten einen früh-infantilen Onset.

Ein Patient wies die Mutation c.860C>T, p.S287F in homozygoter Form auf. Ein anderer Patient wies zwei verschiedene Mutationen auf, c.966delA, Cys322Trpfs* und c.1901T>C, p.Leu634Ser. Der dritte Patient wies die Mutation c.453G>A, p.Trp151* und c.1586C>T, p.Thr529Met auf. Neben diesem früh-infantilen Patienten wies auch ein spät-infantiler Patient die letztgenannte Mutation in heterozygoter Form auf. Der vierte Patient wies die heterozygote Einbasenpaardeletion c.430delA, p.Ile144Leufs*27 und die Mutation c.1186C>T, p.Arg396Trp auf. Darüber hinaus war diese Einbasenpaardeletion auch noch bei einem later onset Patienten in unserem Kollektiv zu finden, hier in Verbindung mit der Mutation c.857G>A, p.Gly286Asp.

Der zweite later onset Patient mit durch diesen Fall erstmals beschriebenem Genotyp wies die homozygote Punktmutation c.1627G>C, p.Ala543Pro auf.

Der dritte later onset Patient mit bekanntem Genotyp weist die heterozygoten pathogenen Varianten c.205C>T, p.Arg69* und c.1700A>C, p.Try567Ser auf.

3.3 Erstsymptome

In Tabelle 3 sind die am häufigsten genannten Symptome, die zur Diagnosestellung geführt haben, ersichtlich. Der Zeitraum und damit auch die Anzahl der Symptome, die bis zur Diagnosestellung aufgetreten sind, variieren zwar, dennoch handelt es sich bei den genannten Symptomen um frühe Symptome bzw. Erstsymptome. Das Spektrum der Symptome zeigt die größten Unterschiede zwischen einem Krankheitsbeginn im ersten Lebensjahr und einem späteren Onset, d.h. einem Krankheitsbeginn nach dem ersten Lebensjahr. Während sich ein Krankheitsbeginn im ersten Lebensjahr zunächst in Unruhe, Reizbarkeit und Auffälligkeiten im Bewegungsmuster wie auch Entwicklungsrückschritten äußert, zeigen sich bei einem Krankheitsbeginn nach dem ersten Lebensjahr bei allen Patienten eine Gangstörung bzw. Auffälligkeiten in der Grobmotorik sowie häufig eine auffällige Feinmotorik und Entwicklungsrückschritte (s. Krieg et al. (2020)).

Auch wenn Unruhe bzw. Reizbarkeit die häufigsten Auffälligkeiten bei einem Onset im ersten Lebensjahr darstellen, so zeigen immerhin fast zwei Drittel der Patienten direkt zu Beginn grobmotorische Auffälligkeiten. Bei Patienten mit späterem Onset ist dies sogar in hundert Prozent der Fälle zu beobachten.

Diese Daten zeigen also, dass der Morbus Krabbe zunächst grobmotorisch beginnt.

Tabelle 3: Absolute und relative Häufigkeiten der Erstsymptome.
Diese Tabelle wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Erstsymptome bei infantilem Onset (0 bis 12 Monate)		30 Patienten
1. Unruhe/Reizbarkeit	24/30	80%
2. Auffälligkeiten im Bewegungsmuster	19/30	63%
3. Entwicklungsrückschritte allgemein	19/30	63%
Erstsymptome bei späterem Onset (ab 13 Monate)		8 Patienten
1. Gangstörung/Auffälligkeiten im Bewegungsmuster	8/8	100%
2. Auffällige Feinmotorik	5/8	63%
3. Entwicklungsrückschritte allgemein	4/8	50%

Die nachstehende Abbildung 3 zeigt das Vorkommen häufiger Erstsymptome nach Krankheitsform. Neben den vorstehend genannten am häufigsten vorkommenden Symptomen wie schrilles Schreien und Auffälligkeiten im Bewegungsmuster, welches sich zum Beispiel mit Überstrecken äußert, werden vor allem Trinkschwäche, Schwäche und Schmerzen für die Patienten mit Onset im ersten Lebensjahr genannt.

Bei den Patienten mit einem Onset nach dem ersten bis zum zehnten Lebensjahr (later onset) stehen die grobmotorischen Auffälligkeiten im Vordergrund. Daneben wurden Verhaltensauffälligkeiten, Unruhe und bei einem Patienten Schmerzen genannt.

Auch die Patienten mit Krankheitsbeginn in der Adoleszenz bzw. im Erwachsenenalter werden zunächst vor allem grobmotorisch auffällig. Bei den beiden Jugendlichen wird zudem eine Konzentrationsstörung angegeben. Diese

bestand allerdings schon einige Zeit vor dem Auftreten anderer Symptome und muss damit nicht unbedingt im Morbus Krabbe begründet sein.

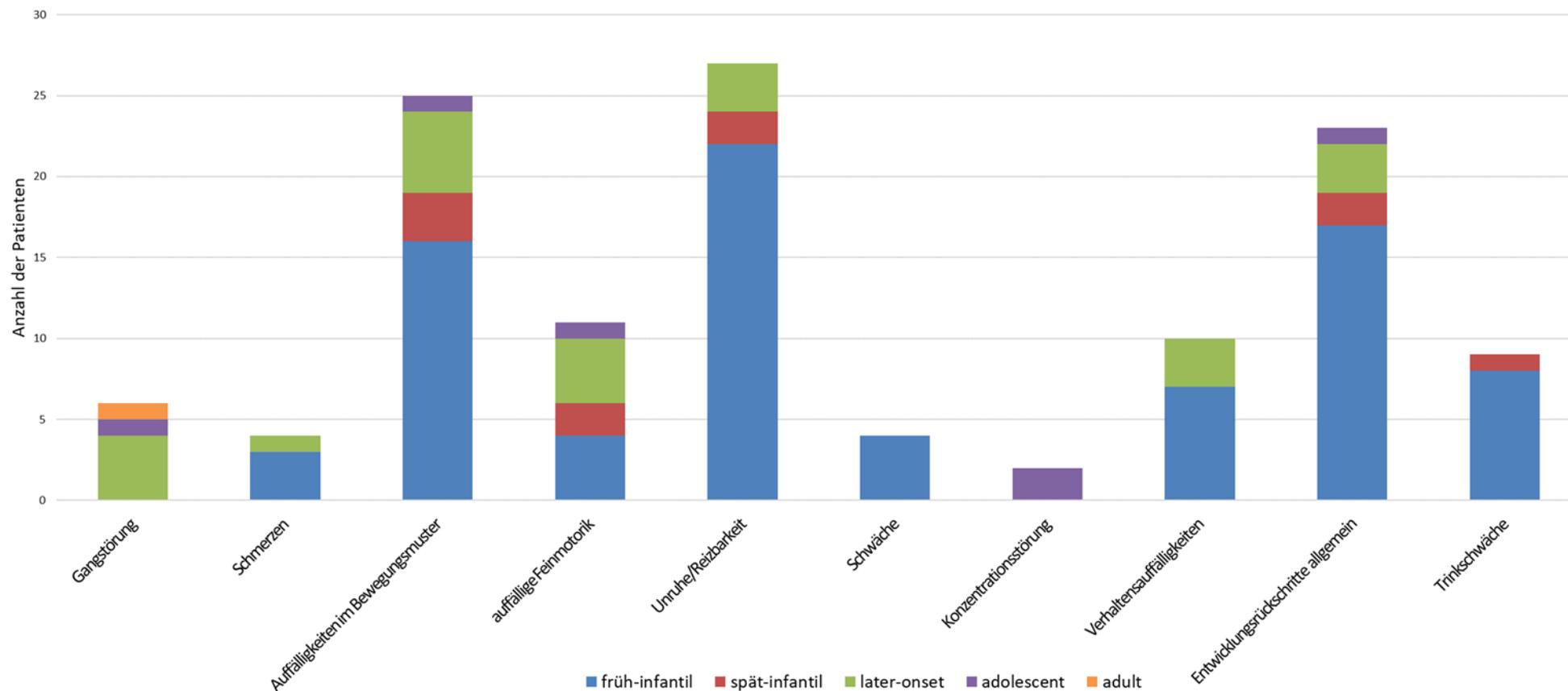


Abbildung 3: Absolute Häufigkeiten der Erstsymptome nach Krankheitsform

3.4 Entwicklungsschritte und Krankheitsverlauf der früh-infantilen Form

Bei zwölf der 27 Patienten mit früh-infantilem Verlauf liegen Daten bis zum Tod vor. Die mittlere Überlebenszeit (Median) lag bei 14 Monaten, was eine Betrachtung des gesamten natürlichen Krankheitsverlaufs erlaubt.

Die Verbindungslinie der einzelnen Todeszeitpunkte in Abbildung 4 auf S. 37 zeigt eine etwas größere zeitliche Variabilität gegenüber einschneidenden Ereignissen wie Fixierverlust und Magensonden- bzw. PEG-Anlage.

Die meisten Patienten sterben vor dem zweiten Geburtstag. Zwischen sechs und 29 Monate lagen zwischen dem Onset und dem Tod, im Schnitt betrug die verbleibende Lebenszeit nach Onset knapp 13 Monate. Die Patienten waren zum Zeitpunkt ihres Todes zwischen 10 und 32 Monate (mittlere Überlebenszeit (Median) 14 Monate) alt.

Bei den anderen Patienten wird jeweils der Zeitpunkt der letzten Daten anstatt dem Todeszeitpunkt in den folgenden Abbildungen zum Krankheitsverlauf abgebildet.

3.4.1 Darstellung des motorischen Verlaufs

Abbildung 4 auf S. 37 zeigt die frühkindliche motorische Entwicklung sowie den Verlust der motorischen Fähigkeiten im Krankheitsverlauf.

Nach Onset, also dem Auftreten von ersten Krankheitszeichen, kommt es, soweit die Zeitpunkte der motorischen Entwicklungsschritte bekannt sind, außer bei vier Patienten (1, 2, 8, 27), zu keinen weiteren Entwicklungsschritten. In Abbildung 4 auf S. 37 ist für 16 der 27 Patienten kein Erlernen der Kopfkontrolle abzulesen. Sieben Patienten haben keine Kopfkontrolle erlernt, zwei Patienten hiervon haben die Kopfkontrolle zu nicht angegebenem Zeitpunkt erlernt und zu acht Patienten liegen hierzu keine Angaben vor. (s. Krieg et al. (2020))

Bei elf der 27 Patienten ist in der Graphik ein Zeitpunkt des Erlernens des Greifens abgebildet, acht der 16 Patienten haben das Greifen nicht erlernt, zwei der 16 Patienten hat das Greifen zu nicht angegebenem Zeitpunkt erlernt und bei sechs der 16 Patienten wurden keine Angaben zum Erlernen des Greifens gemacht.

In vier Fällen wird die Kopfkontrolle zum Zeitpunkt des Onsets verlernt, die anderen fünf Patienten, deren Zeitpunkt des Verlusts der Kopfkontrolle bekannt ist, haben diese nach spätestens einem halben Jahr nach Onset bereits verloren (im Durchschnitt bereits nach knapp 1,5 Monaten). Bei Patient 22 ist abzulesen, dass die Kopfkontrolle mit sechs Monaten verlernt wurde, wann genau sie erlernt wurde ist nicht bekannt. Fünf weitere Patienten haben ebenfalls ihre Kopfkontrolle verloren, bei ihnen liegen allerdings zum Zeitpunkt des Verlusts keine Daten vor. Bei Patient 27, ein Patient mit relativ spätem Onset innerhalb der früh-infantilen Gruppe (Onset mit sechs Monaten), der die Kopfkontrolle mit 11 Monaten (nach seinem Onset) relativ spät erlernt hat, ist die Kopfkontrolle zum Zeitpunkt des Fragebogens mit zwölf Monaten weiterhin erhalten. Die weitere Entwicklung ist unbekannt.

13 der 27 Patienten haben das Greifen erlernt, acht Patienten nicht und bei sechs Patienten liegen keine Angaben hierzu vor. 12 Patienten haben diese Fähigkeit wieder verlernt, fünf bei Onset, die anderen spätestens 9 Monate nach Onset (im Durchschnitt knapp zwei Monate nach Onset).

Zwei Patienten haben das Greifen nach ihrem Onset zeitgerecht erlernt. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einem auch für die früh-infantile Gruppe relativ frühen Onset mit ein bzw. drei Monaten. Der Verlust des Greifens trat ca. zwei bzw. sechs Monate später ein. Ein weiterer Patient (10) hat das Greifen zum Zeitpunkt seines Onsets mit drei Monaten erlernt und dann direkt wieder verlernt.

Zusammenfassend kommt es - wie die beiden Verbindungslinien zwischen den Ausprägungen der Patienten der Parameter „Kopfkontrolle verlernt“ und „Greifen verlernt“ in Abbildung 4 auf S. 37 visualisieren - bereits kurze Zeit nach Onset zum Verlust der motorischen Meilensteine. Zu Krankheitsbeginn zeigen sich also motorische Auffälligkeiten und bereits nach kurzer Zeit kommt es zum Verlust aller grobmotorischen Fähigkeiten.

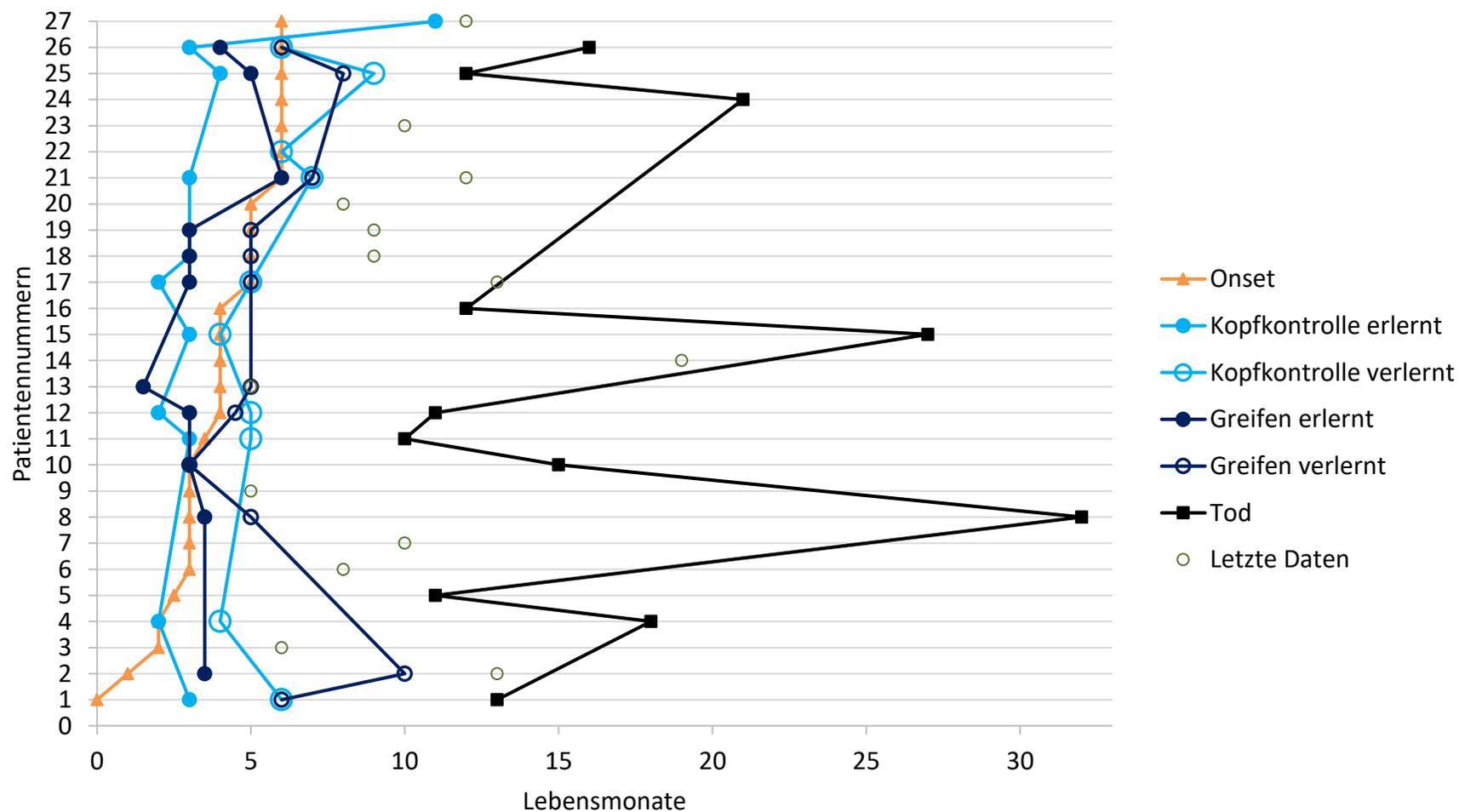


Abbildung 4: Motorische Entwicklung im Krankheitsverlauf der früh-infantilen Gruppe
 Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020))

3.4.2 Darstellung des sprachlichen Verlaufs

Für die früh-infantilen Patienten zeigen die vorliegenden Daten nach Onset auch keine weiteren sprachlichen Entwicklungsschritte (s. Krieg et al. (2020)). Im Fragebogen wurde das Erlernen und Verlernen von ersten bzw. einzelnen sinnvollen Wörtern, 2-Wort-Kombinationen und ganzen Sätzen erfasst, wobei die 90%-Perzentile für den ersten sprachlichen erfassten Meilenstein, der ersten bzw. einzelnen sinnvollen Wörter, bei 18 Monaten liegt. Nur einer der 27 früh-infantilen Patienten erlernte überhaupt Wörter. 20 der 27 Patienten erlernten keine Wörter, für sechs Patienten liegen keine Angaben hierzu vor. Allerdings haben mindestens sieben Patienten das Alter von 18 Monaten nicht erreicht, da sie vorher verstorben sind. Nur fünf der 27 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung mit ihrem Alter bei bzw. über 18 Monate, vier von ihnen sind in diesem Alter oder kurz darauf verstorben. Auch wenn Patienten in diesem Alter noch am Leben sind, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass sie den sprachlichen Meilenstein einzelner Wörter erreichen, da bereits kurz nach Onset, wie in Abbildung 4 ersichtlich, alle bereits erreichten motorischen Meilensteine verloren waren und weitere schwerwiegende Krankheitssymptome eingetreten sind. Zur Frage nach einem Sprachabbau wurden von den meisten Eltern keine Angaben gemacht, vermutlich weil dies in diesem Alter kaum oder nur schwer zu beurteilen ist. Fünf Eltern gaben an, einen Sprachabbau, beispielsweise im Sinne einer Abnahme des Lautierens, beobachtet zu haben, fünf Eltern verneinen einen Sprachabbau.

Auch bei den Fragen zum Sprachverständnisverlust (70%) und Kommunikationsverlust (37%) wurden häufig keine Angaben gemacht.

Das Sprachverständnis dürfte in diesem Alter für die meisten Eltern kaum oder nur schwer einzuschätzen gewesen sein.

Daher ist auch nachvollziehbar, dass in keinem der Elternfragebögen angegeben wurde, dass der Patient einen Sprachverständnisverlust erlitten hat. Die vielen fehlenden Angaben bei dieser Frage lassen annehmen, dass die Eltern diese Frage nicht eindeutig beantworten konnten, da sie beispielsweise nicht wissen, an was sie ihre Einschätzung fest machen sollen, vor allem vor dem Hintergrund,

dass es sich bei der Mehrzahl der Patienten um Säuglinge (also um Babys bis ein Jahr) handelt. Dies kann einerseits darin begründet sein, dass es den Eltern schwerfällt, in einem Fragebogen zum Ausdruck zu bringen, dass ihr Kind keinerlei Ansprache mehr wahrnimmt, andererseits muss dies nicht bedeuten, dass es bei fehlendem Sprachverständnis kein Kontakt bzw. keine Kommunikation mehr mit dem Kind stattfinden kann, da Kommunikation auch visuell (wobei dies bei diesem Krankheitsbild häufig auch beeinträchtigt ist) oder durch Berührung stattfinden kann. Letztlich bleibt an dieser Stelle offen, inwieweit eine laut manchen Eltern noch bestehende Kommunikation mit der eines gesunden Kindes vergleichbar ist. Dennoch gaben zehn der 27 Eltern an, dass eine Kommunikation mit dem Kind möglich ist. Diese dürfte allerdings deutlich eingeschränkt und eher auf emotionaler Ebene bestehen, nachdem bei einigen Kindern bereits eine Einschränkung des Seh- und Hörvermögens, wenn nicht gar ein Verlust dieser Fähigkeiten, bestand.

3.4.3 Darstellung von neurologischen Symptomen im Krankheitsverlauf

Die folgende Abbildung 5 auf S. 41 zeigt das zeitliche Auftreten neurologischer Symptome (Spastik, epileptische Anfälle (im Fragebogen unter „Krampfanfälle“ erhoben), Schluckprobleme) der Patienten der früh-infantilen Gruppe im Krankheitsverlauf.

Es zeigt sich, dass die Spastik (im Durchschnitt 1,6 Monate nach Onset) meist früher im Krankheitsverlauf auftritt als andere neurologische Symptome wie Schluckprobleme (im Durchschnitt 2,4 Monate nach Onset) oder epileptische Anfälle (im Durchschnitt sieben Monate nach Onset). (s. Krieg et al. (2020))

Bei sieben Patienten trat die Spastik bereits zum Zeitpunkt des Onsets auf, bei zwei Patienten wurde sie sogar explizit als Erstsymptom, das u.a. zur Diagnosestellung geführt hat, im Textfeld „Sonstige“ genannt. (s. Krieg et al. (2020))

Bei 21 der 27 Patienten trat eine Spastik auf, davon lag bei zwei Patienten der Zeitpunkt des Auftretens einer Spastik nicht vor. Bei zwei Patienten ist nicht bekannt ob eine Spastik auftrat.

Bei 13 der 27 Patienten kam es zu epileptischen Anfällen. Bei zwei Patienten lagen keine Angaben zu möglichen Anfällen vor.

Schluckprobleme treten im Durchschnitt 2,4 Monate nach Onset auf, wobei diese Problematik bei einem Patienten (23) schon drei Monate vor Onset bestand.

16 der 27 Patienten litten unter Schluckproblemen, bei einem Patienten (5) lag der Zeitpunkt des Auftretens der Schluckprobleme nicht vor, bei sieben Patienten gab es keine Angaben ob Schluckprobleme vorhanden waren oder nicht.

Einschränkung und Verlust der Schluckfähigkeit bedeuten ein einschneidendes Ereignis im Verlauf einer degenerativen Erkrankung. Abbildung 5 auf S. 41 zeigt neben dem Zeitpunkt der Einschränkung bzw. des Verlusts der Schluckfähigkeit den Zeitpunkt der Anlage einer Magensonde bzw. PEG bei 17 Patienten. Fünf Patienten hatten bis zum Zeitpunkt des Fragebogens keine Magensonde oder PEG erhalten, bei vier Patienten lagen keine Angaben (bei einem weiteren kein genauer Zeitpunkt wann die Magensonden- bzw. PEG-Anlage erfolgte) hierzu vor. Alle außer einer der verstorbenen Patienten waren mit einer Magensonde bzw. PEG versorgt. Durch die Verbindungslinie der Magensonden- bzw. PEG-Anlage wird deutlich, dass dieses schwerwiegende Ereignis einer verlorenen Schluckfähigkeit, das eine Magensonde bzw. PEG notwendig macht, stets in einem Zeitfenster von nur wenigen Monaten nach Onset (im Durchschnitt vier Monate) eintrat (s. Krieg et al. (2020)).

Im gleichen Zeitraum (im Durchschnitt nach knapp 4,5 Monaten) kam es mit dem Fixierverlust zu einem weiteren schweren Ereignis bei 14 Patienten. Elf Patienten haben bis zum Zeitpunkt des Fragebogens keinen Fixierverlust erlitten, bei zwei Patienten liegen keine Angaben hierzu vor. Es kommt also schon nach relativ kurzer Zeit zu einem Seh- bzw. Fixierverlust, was ein weiteres schweres Krankheitsereignis darstellt (s. Krieg et al. (2020)).

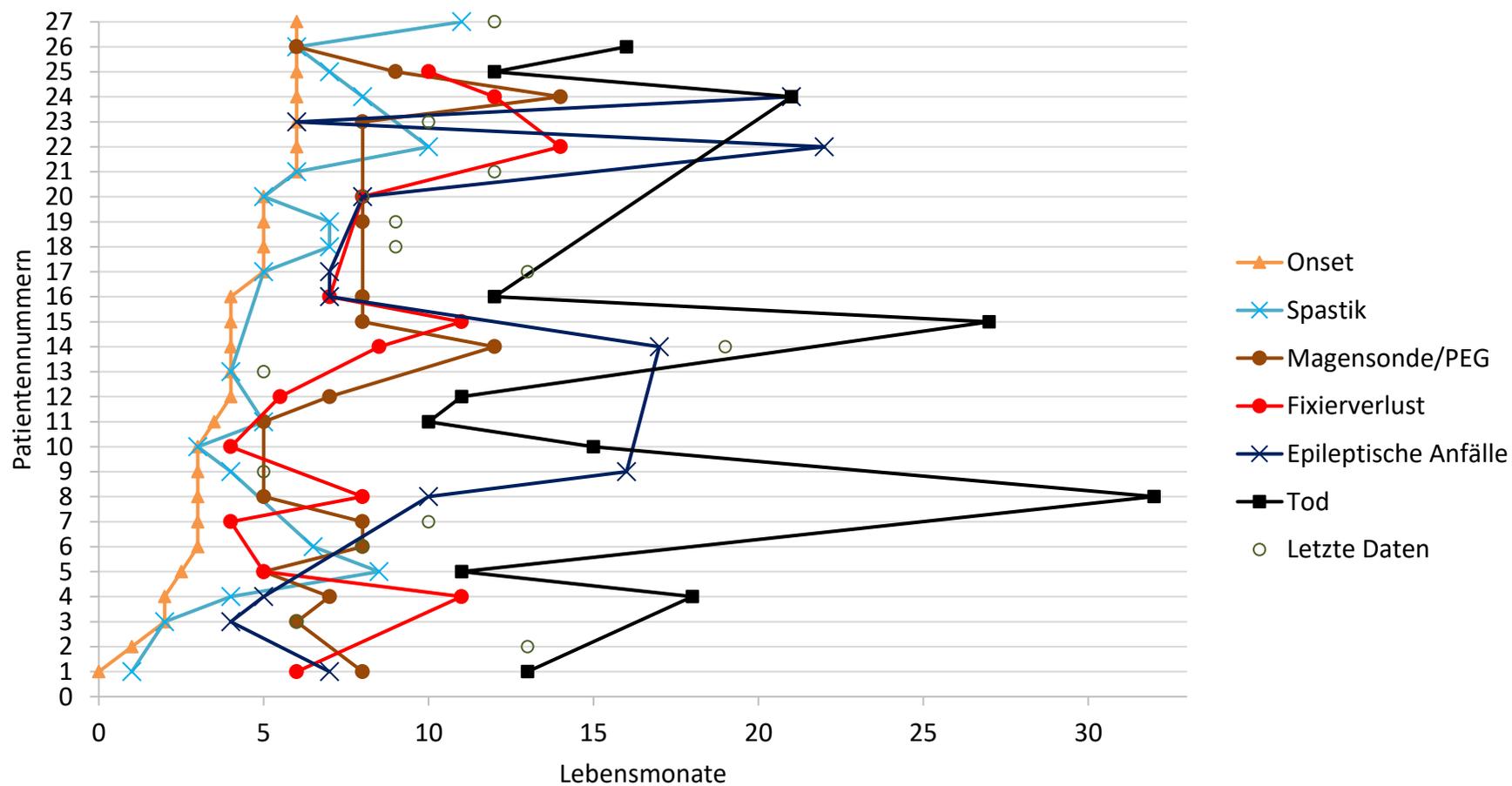


Abbildung 5: Zeitliches Auftreten neurologischer Symptome der früh-infantilen Gruppe
 Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020))

3.4.4 Darstellung des zeitlichen Auftretens von Krankheitssymptomen

Wenn man die unterschiedlichen Charakteristika des Krankheitsverlaufs betrachtet, zeigt sich eine gewisse Sequenz des Auftretens von Symptomen (s. auch Abbildung 6 auf S. 43): Verlust motorischer Meilensteine (durchschnittliche Zeit von Onset bis zum Auftreten von Symptomen (Mittelwert: ca. 1,5 Monate, Standardabweichung: knapp 2 Monate)) sowie eine Spastik (Mittelwert: 1,6 Monate, Standardabweichung: 1,8 Monate) sind frühe Symptome nach Onset bzw. markieren den Onset. Schluckprobleme (Mittelwert: 2,4 Monate, Standardabweichung: 2,6 Monate), die zur Magensonden- oder PEG-Anlage führen (Mittelwert: 9,2 Monate, Standardabweichung: 2,3 Monate), sowie auch ein Fixierverlust (Mittelwert: 4,4 Monate, Standardabweichung: 2,6 Monate) sind spätere Symptome im Krankheitsverlauf. Das Auftreten von epileptischen Anfällen ist variabler (Mittelwert: 7 Monate, Standardabweichung: 5,7 Monate), kennzeichnet jedoch auch eher den späteren Verlauf.

Der Krankheitsverlauf und die Lebensdauer bewegt sich meist innerhalb von zwei Jahren und zeigt sich in der früh-infantilen Form im Vergleich zu den Formen mit späterem Onset homogener. Die zeitliche Abfolge der dargestellten Ereignisse und Verluste ist allerdings von Patient zu Patient verschieden. Auch wenn das Alter bei Onset die Krankheitsformen definiert und eine wichtige Rolle für den Krankheitsverlauf spielt, so scheint dies innerhalb einer Krankheitsform, wie dieses Kollektiv der 27 früh-infantilen Patienten zeigt, für die Prognose kein maßgeblicher Faktor zu sein. Es zeigt sich, dass ein späterer Onset innerhalb der früh-infantilen Gruppe nicht unbedingt mit einer besseren Prognose und längeren Lebensdauer einhergeht.

Die folgende Abbildung 6 auf S. 43 soll den zeitlichen Verlauf des Eintretens der Krankheitszeichen von Beginn der Erkrankung bis zum Tod im Mittel (Median und Durchschnitt) abbilden. Wann im Krankheitsverlauf mit den entsprechenden Symptomen und Ereignissen gerechnet werden muss, ist wichtig für die Beratung betroffener Familien. Zum einen stellt Abbildung 6 das arithmetische Mittel als klassischen Durchschnitt dar, zum anderen wird der Median abgebildet, da dieser robust gegenüber Schwankungen des zeitlichen Auftretens einzelner Symptome

nach oben ist. Damit liegt der Median in der Regel in dieser Auswertung unter dem Durchschnitt.

Wie in den vorhergehenden Unterkapiteln aufgezeigt, unterliegt das Auftreten von frühen Symptomen und Krankheitszeichen (z.B. motorische Verschlechterung) kaum zeitlichen Schwankungen, während sich das zeitliche Auftreten von Anfällen, der Anlage einer Magensonde bzw. PEG und das Eintreten des Todes von Patient zu Patient unterscheidet. Im Durchschnitt treten Anfälle sieben Monate nach Onset auf, der Median liegt hier bei fünf Monaten. Der Tod tritt durchschnittlich 13 Monate nach Onset ein, wobei der Median hier bei elf Monaten liegt. Die Anlage einer Magensonde bzw. PEG erfolgt im Durchschnitt nach neun Monaten, der Median liegt hier bei sechs Monaten. Bezogen auf den doch in der Regel sehr kurzen Krankheitsverlauf mit Tod im zweiten Lebensjahr sind wenige Monate mehr oder weniger bei einer Prognoseeinschätzung doch nicht unerheblich.

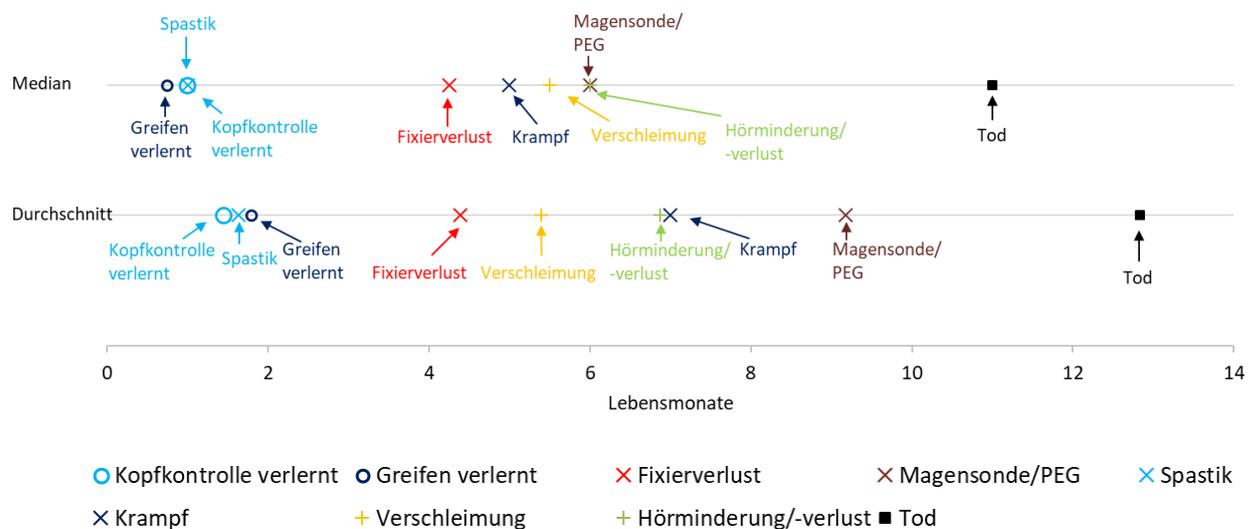


Abbildung 6: Zeitliches Auftreten der Krankheitsereignisse im Durchschnitt/Median

Wie aufgezeigt unterliegt das zeitliche Auftreten von Krankheitszeichen und der Todeszeitpunkt der früh-infantilen Krankheitsform Schwankungen, dennoch treten diese Ereignisse in der Regel mit einer Variabilität von wenigen Monaten ein.

Bei einer Patientin (22) unseres Kollektivs ist in den Abbildungen der vorausgegangenen Unterkapitel weder ein Todeszeitpunkt noch ein Zeitpunkt der letzten vorliegenden Daten vermerkt. Dies liegt daran, dass diese Patientin zwar einen in die normalen Schwankungen passenden Eintritt von frühen Krankheitssymptomen wie auch von etwas späteren Krankheitszeichen aufweist, aber dennoch mit inzwischen 19 Jahren am Leben ist. Dieser sehr vom Durchschnitt abweichende Verlauf geht damit in diese Auswertung nur mit dem relativ normalen Krankheitsverlauf ein. Dies zeigt, dass in der Beratung der betroffenen Familien auf Basis der Auswertung von Patientenkollektiven lediglich eine Prognose zu einem wahrscheinlichen Krankheitsverlauf gegeben werden kann und eine Aufklärung über mögliche Abweichungen wichtig ist.

3.5 Entwicklungsschritte und Krankheitsverlauf der spät-infantilen Form

Im Folgenden sollen zunächst die Fallbeschreibungen von drei spät-infantilen Patienten im Überblick dargestellt werden. Im Verlauf finden sich die graphisch dargestellten Entwicklungsverläufe der grobmotorischen, feinmotorischen und sprachlichen Fähigkeiten.

Ereignisse wie das Erlernen und Verlernen von Fähigkeiten sowie das Auftreten von Krankheitssymptomen sind in Form von Punkten dargestellt. Die Punkte symbolisieren einen Entwicklungszuwachs, eine Stagnation oder einen Fähigkeitsverlust (auf der y-Achse abgetragen) zum jeweiligen Alter (auf der x-Achse abgetragen). Jeder Meilenstein der Entwicklung, also jede erlernte Fähigkeit führte zu einem Anstieg um einen Punkt auf der y-Achse. Das Verlernen einer Fähigkeit führte entsprechend zu einem Abfall um einen Punkt. Aus Gründen der Leserlichkeit und Anschaulichkeit wurden die Ereignispunkte eines Patienten durch Linien verbunden. Die Linien sollen die Zusammengehörigkeit und keine mathematische Funktion symbolisieren.

Diese Arbeit hat zum Ziel die Dynamik des Entwicklungs- und Krankheitsverlaufs so realistisch wie möglich mit Entwicklungs-, Stagnations- und Regressionsphasen abzubilden. Der Fragebogen liefert hierzu die Zeitpunkte, wann eine Fähigkeit definitiv hinzugewonnen oder verloren war. Es ist möglich,

dass zwischen erfassten Parametern Zeiträume von Monaten oder gar Jahren liegen. Wie oben erwähnt treten diese Veränderungen in den seltensten Fällen plötzlich auf. Es ist prinzipiell denkbar, dass dieser Prozess stufenförmig, stetig oder gar linear abläuft. Dies mag sich auch von Patient zu Patient und zwischen Parametern und Fähigkeiten unterscheiden. Aufgrund dieser Variabilität wird in den Abbildungen durch die Verbindungslinien lediglich die Zusammengehörigkeit der Datenpunkte zu einem Patienten dargestellt.

Analog wurde bei der Darstellung der Ergebnisse in den Kapiteln 3.5, 3.6 und 3.7 vorgegangen.

3.5.1 Fallbeschreibungen

Patient 28 weist bis zum neunten Lebensmonat, dem Zeitpunkt des Onsets, eine normale Entwicklung mit zeitgerechtem Erlernen der grob- und feinmotorischen Fähigkeiten auf. Robben, das bis zum neunten Lebensmonat erlernt werden sollte, wird jedoch nicht mehr erlernt, wie auch das freie Gehen nicht mehr erlernt wird. Die Meilensteine der feinmotorischen Entwicklung (gezieltes Greifen, Transferieren von einer Hand in die andere, Pinzettengriff) werden zeitgerecht erlernt. Patient 28 hat keinen der sprachlichen Meilensteine erreicht, wie sie im Fragebogen abgefragt werden (der erste Meilenstein, erste sinnvolle einzelne Wörter, liegt mit 18 Monaten allerdings auch deutlich nach seinem Onset im Alter von neun Monaten). Dennoch wurde ein Sprachabbau seitens der Eltern im Alter von zwölf Monaten festgestellt, gefolgt von einem Sprachverlust im Alter von 15 Monaten. Bis zum neunten Lebensmonat werden normalerweise zunächst Lautieren, später spontanes Vokalisieren, gefolgt von einem antwortenden Vokalisieren und Silbenketten (wawawa) erlernt. Auch wenn der Fragebogen nicht weiter erfragt wie sich dieser Sprachabbau äußert, so muss es sich in diesem Alter um den Abbau bzw. den Verlust von Lautieren, Vokalisieren und Silbenkettenbildung handeln.

Insgesamt werden die Meilensteine der Entwicklung bis zum neunten Lebensmonat vor der 90%-Perzentile erlernt.

Im Alter von zwölf Monaten wurden das freie Sitzen und die Kopfkontrolle als grobmotorische Fähigkeiten verlernt, begleitet vom Verlernen des Pinzettengriffs

und des Transferierens von einer Hand in die andere als feinmotorische Fähigkeiten. Greifen war noch bis zum Alter von 14 Monaten möglich und wurde dann ebenfalls verlernt. So wurden innerhalb von fünf Monaten alle Meilensteine verlernt, die bis zum neunten Lebensmonat erlernt wurden.

Dieser rapide Abbau verschiedener Fähigkeiten war von dem zeitgleichen Auftreten weiterer Auffälligkeiten und Symptomen begleitet. Im Alter von zwölf Monaten waren Verhaltensstörungen, Rückschritte im Spielverhalten, eine Spastik in Beinen und Armen, eine Ataxie sowie Krämpfe im Sinne epileptischer Anfälle festzustellen. Einen Monat später fielen auch Schluckstörungen auf. Darauf folgte nochmals einen Monat später die Versorgung mit einer Magensonde und PEG. Mit 16 Monaten wurde eine Dyskinesie beobachtet, mit 18 Monaten kam es zu einer Sehinderung und zum Fixierverlust und damit dann auch zum Sehverlust. Die Problematik der Verschleimung wurde seit dem Alter von 19 Monaten festgestellt, eine Hörminderung ist mit 20 Monaten aufgefallen. Im Alter von 20 Monaten wurde von den Eltern der Fragebogen ausgefüllt, der weitere Krankheitsverlauf des Patienten ist nicht bekannt.

Nach dem Krankheitsbeginn im neunten Lebensmonat mit grob- und feinmotorischen Bewegungsauffälligkeiten, Unruhe, Reizbarkeit und Entwicklungsrückschritten kam es zu keiner weiteren Entwicklung von Fähigkeiten oder Erreichen von Meilensteinen. Innerhalb von fünf Monaten wurden alle erreichten Meilensteine verlernt und es traten weitere Auffälligkeiten und zusätzliche Symptome auf.

Bei **Patient 29** ist nur wenig zum Entwicklungs- und Krankheitsverlauf bekannt, da es zu einigen Fragebogenpunkten keine Angaben gibt.

Soweit Angaben vorhanden sind, weist Patient 29 wie auch Patient 28 bis zum neunten Lebensmonat (Onset mit grob- und feinmotorischen Bewegungsauffälligkeiten, Entwicklungsrückschritten, Trinkschwäche) eine zeitgerechte grobmotorische Entwicklung auf. Die grobmotorischen Entwicklungsmeilensteine Kopfkontrolle, Fortbewegung in Bauchlage (Robben, Rollen, Krabbeln) und freies Sitzen werden zeitgerecht erlernt. In Arztbriefen ist ersichtlich, dass der Patient mit acht Monaten gezielt greifen kann. Dies würde

eine verzögerte feinmotorische Entwicklung bedeuten (90%-Perzentile für gezieltes Greifen liegt bei vier Monaten). Da die Datenlage bei diesem Patienten eingeschränkt ist, besteht die Möglichkeit, dass eventuell die Fähigkeit des Greifens schon früher bestand und soll an dieser Stelle nicht überbewertet werden. Zur sprachlichen Entwicklung liegen keine näheren Angaben vor, allerdings sind hierzu in den vorliegenden Arztbriefen auch keine Hinweise auf verzögerte Sprachentwicklung zu finden. Wie bei Patient 28, gibt es hier zum Zeitpunkt des Onsets mit neun Monaten keinen sprachlichen Entwicklungsmeilenstein in diesem Fragebogen, der mit neun Monaten hätte erreicht werden müssen. Zu einem Sprachabbau oder Verlust liegen keine Angaben vor. Weitere Auffälligkeiten im Sinne einer Muskelschwäche und einer Dyskinesie konnten im Alter von zehn Monaten, also einen Monat nach Onset festgestellt werden. Zum weiteren Entwicklungs- und Krankheitsverlauf ab dem Alter von 17 Monaten liegen keine weiteren Angaben vor.

Patient 30 zeigt mit 10,5 Monaten (Onset) mit Bewegungsauffälligkeiten, Unruhe und Reizbarkeit erste Symptome. Die grobmotorischen Meilensteine Kopfkontrolle und freies Sitzen werden zeitgerecht erlernt. Die Fortbewegung in Bauchlage (Robben, Rollen, Krabbeln) wird hingegen nicht erlernt. Die feinmotorischen Fähigkeiten gezieltes Greifen, Transferieren von einer Hand zur anderen und der Pinzettengriff sowie das Sprechen einzelner Wörter wurden zeitgerecht erlernt.

Kurz vor bzw. mit Krankheitsbeginn kam es im Alter von zehn bis 10,5 Monaten zum Verlernen des freien Sitzens, des Pinzettengriffs und zum Sprachabbau bzw. zum Verlust des Sprechens einzelner Wörter. Die ersten Rückschritte waren also sowohl in der Grobmotorik, der Feinmotorik und der Sprache festzustellen. Bereits einen Monat später kam es zum Verlust des gezielten Greifens und der Fähigkeit des Transferierens von einer Hand in die andere. Im Alter von zwölf Monaten kam es zu einer Muskelschwäche, einer Sehminderung und Schluckstörungen. Einen Monat später traten Verhaltensstörungen und eine Spastik in den Beinen auf. Nach den Entwicklungsrückschritten zeigten sich dann also im Alter von einem Jahr, also knapp zwei Monate nach Onset, neurologische

Symptome. Die Problematik der Verschleimung war mit 14 Monaten festzustellen. Hier erfolgte dann auch die Anlage einer PEG. Ein weiterer Abbau der Grobmotorik war im Alter von 14,5 Monaten mit Verlernen der Kopfkontrolle auszumachen. Kurz darauf kam es mit 15 Monaten zum Seh- und Fixierverlust. Mit 17 Monaten war laut Elternfragebogen keine Kommunikation mehr möglich. Zum Zeitpunkt des Fragebogens ist der Patient 20 Monate alt. Auch hier zeigt sich also ein rapider Verlauf mit Verlust aller erreichten Meilensteine, dem Auftreten neurologischer Symptome und dem Funktionsverlust von Sinnesorganen bis hin zum Kommunikationsverlust innerhalb weniger als einem Jahr.

3.5.2 Darstellung des grobmotorischen Verlaufs

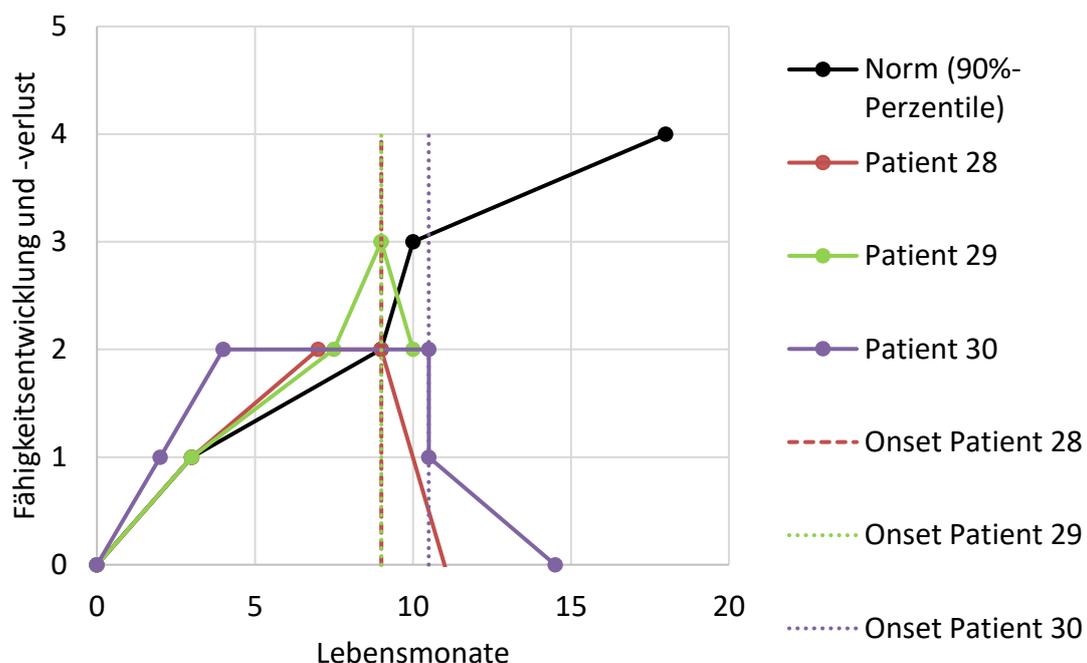


Abbildung 7: Grobmotorik der spät-infantilen Gruppe

Ein Anstieg um einen Punkt bedeutet das Erreichen eines Meilensteins bzw. das Erlernen einer Fähigkeit. Ein Abfall um einen Punkt bedeutet den Verlust eines Meilensteins bzw. das Verlernen einer Fähigkeit.

Wie in der Fallbeschreibung aufgezeigt, zeigt **Patient 28** eine zeitgerechte Entwicklung der ersten beiden grobmotorischen Meilensteine. Der Onset wurde mit neun Monaten angegeben. Der komplette Verlust von Kopfkontrolle und

freiem Sitzen wurde mit zwölf Monaten festgestellt. Wie oben erwähnt ist davon auszugehen, dass es sich beim Verlust der Grobmotorik um einen Prozess handelt und dass schon zum Zeitpunkt des Onsets bereits die grobmotorische Regression begann, wie durch Linie 28 entsprechend veranschaulicht.

Auch **Patient 29** zeigt bis zum neunten Lebensmonat, dem Zeitpunkt seines Onsets, ein zeitgerechtes Erreichen der grobmotorischen Meilensteine und erlernt im Gegensatz zu Patient 28 auch die Fortbewegung in Bauchlage (Robben). Innerhalb eines Monats nach Onset wird das freie Sitzen verlernt. Die grobmotorische Regression beginnt hier also direkt mit dem Onset.

Patient 30 erreicht zeitgerecht die beiden ersten grobmotorischen Meilensteine. Zum Zeitpunkt des Onsets mit 10,5 Monaten war bereits der komplette Verlust des freien Sitzens zu beobachten, der Verlust der Kopfkontrolle dann vier Monate später. Es ist denkbar, dass es hier eventuell schon erste grobmotorische Auffälligkeiten vor dem angegebenen Onset mit 10,5 Monaten gab, da auch hier von einem Prozess bis zum definitiven Verlust des freien Sitzens auszugehen ist.

3.5.3 Darstellung der feinmotorischen Entwicklung

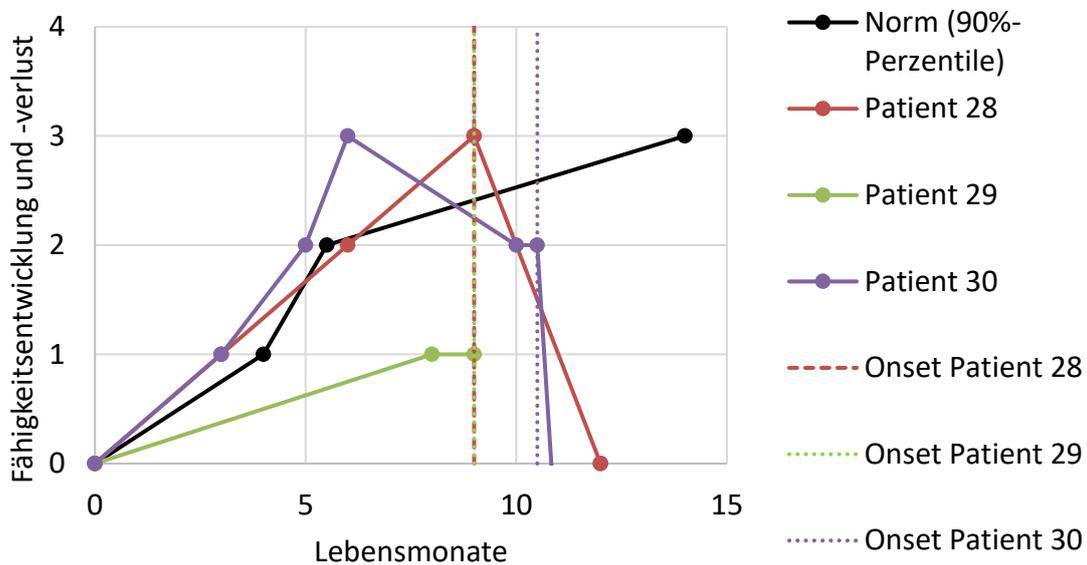


Abbildung 8: Feinmotorik der spät-infantilen Gruppe

Wie in Abbildung 8 ersichtlich, erreicht **Patient 28** die drei feinmotorischen Meilensteine der Entwicklung zeitgerecht, den letzten zum Zeitpunkt des Onsets. Fünf Monate später waren alle feinmotorischen Fähigkeiten wieder verloren.

Von **Patient 29** ist lediglich bekannt, dass die Fähigkeit des Greifens mit acht Monaten vorhanden war. Wird das gezielte Greifen von Gegenständen tatsächlich erst mit acht Monaten erlernt, liegt dies unter der 90%-Perzentile und ist damit nicht mehr zeitgerecht.

Patient 30 hatte alle drei feinmotorischen Fähigkeiten zeitgerecht erlernt. Der Verlust des Pinzettengriffs wurde einen halben Monat vor dem Zeitpunkt des Onsets angegeben (angesichts der kurzen Zeit und raschen Dynamik ist dies als Ungenauigkeit der Erinnerung und damit als Verlust zum Zeitpunkt des Onsets zu werten). Der Verlust der anderen feinmotorischen Fähigkeiten erfolgte innerhalb des folgenden Monats.

3.5.4 Darstellung der sprachlichen Entwicklung

Der erste Meilenstein der sprachlichen Entwicklung, der durch den Elternfragebogen erfasst wird, stellt das Erlernen von einzelnen Wörtern dar. Die 90%-Perzentile hierfür liegt bei 18 Monaten. Da der Onset der Patienten der spät-infantilen Gruppe vorher liegt, kann die sprachliche Entwicklung bzw. der Verlust sprachlicher Fähigkeiten für dieses Alter nicht adäquat abgebildet werden. Darüber hinaus wurden mit den Fragen nach „Sprachabbau“, „Sprachverlust“ und „Sprachverständnisverlust“ die Sprachentwicklung bzw. die Regression der sprachlichen Fähigkeiten nach Einschätzung der Eltern allgemeiner erfasst, die auch eine Aussage hierzu für Patienten unter 18 Monaten zulässt.

Aufgrund der nur eingeschränkten Beurteilbarkeit der sprachlichen Entwicklung aber möglichen Einschätzung der Regression wurde hier eine andere Darstellung der Ergebnisse gewählt.

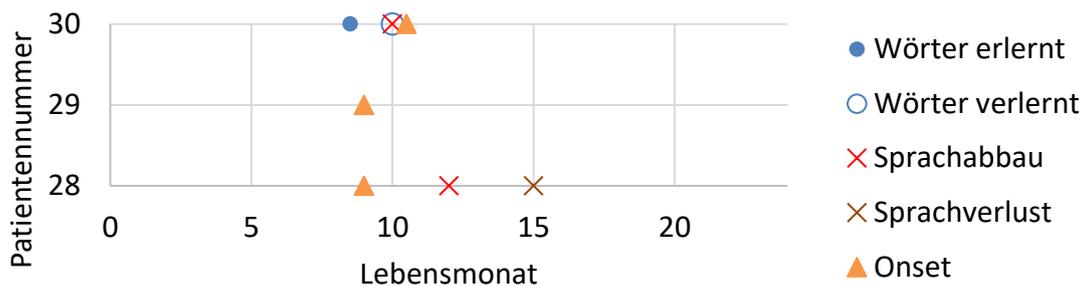


Abbildung 9: Sprache der spät-infantilen Gruppe

Patient 28 zeigte mit zwölf Monaten einen Sprachabbau und mit 15 Monaten einen Sprachverlust. Denkbar wäre der Verlust von Silbenketten oder des Lautierens.

Für **Patient 29** gibt es keine Angaben zur Entwicklung der sprachlichen Fähigkeiten.

Patient 30 erlernte im Alter von 8,5 Monaten Wörter, die mit dem Zeitpunkt des Onsets im Zuge des Sprachabbaus wieder verlernt wurden (im Elternfragebogen wurde der Zeitpunkt des Verlusts zwei Wochen vor dem Zeitpunkt des Onsets angegeben, angesichts der kurzen Zeit und raschen Dynamik ist dies als Ungenauigkeit der Erinnerung und damit als Verlust zum Zeitpunkt des Onsets zu werten).

Bezüglich einem Sprachverständnisverlust gibt es für Patient 28 und 29 keine Angaben, Patient 30 hat keinen Sprachverständnisverlust erlitten.

3.5.5 Darstellung des zeitlichen Auftretens von weiteren Krankheitszeichen

Die folgende Abbildung 10 zeigt das zeitliche Auftreten von Krankheitssymptomen.

Zu **Patient 29** gibt es kaum Angaben, dies bedeutet, dass bei diesem vermutlich auch weitere Krankheitssymptome bestanden, diese aber nicht bekannt und damit in der folgenden Abbildung nicht dargestellt werden konnten.

Bei **Patient 28 und 30** traten wie auch bei den früh-infantilen Patienten innerhalb weniger Monate nach Onset mehrere schwerwiegende Symptome und

Krankheitszeichen auf. Hier unterscheidet sich der Verlauf von früh- und spätinfantilen Patienten also grundsätzlich nicht.

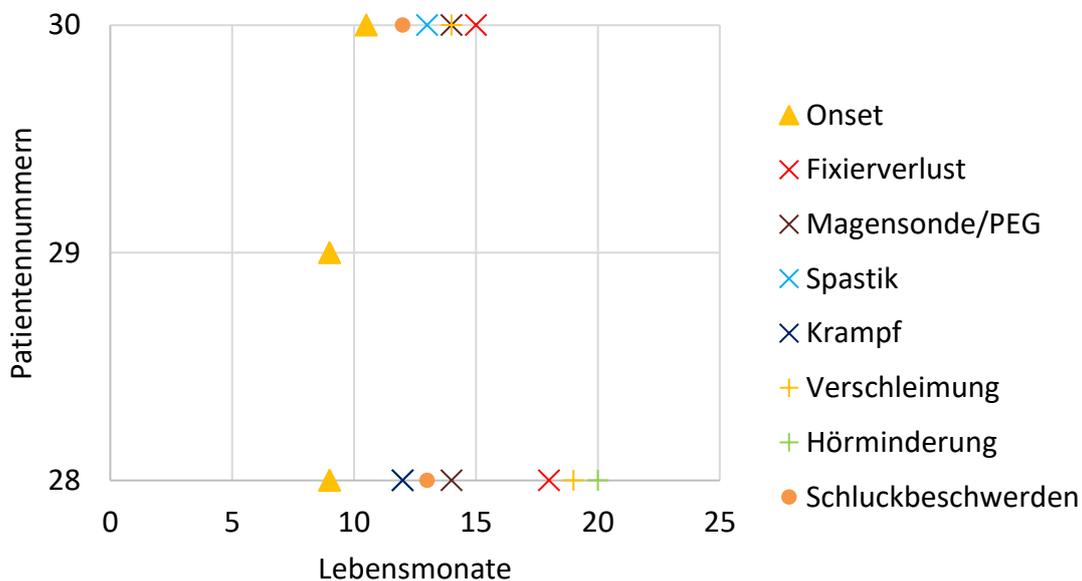


Abbildung 10: Symptome der spät-infantilen Gruppe

3.6 Entwicklungsschritte und Krankheitsverlauf der later onset Form

3.6.1 Fallbeschreibungen

Zur later onset Gruppe gehören Patienten, deren Alter bei Onset zwischen 13 Monaten und zehn Jahren liegt. Dieses Kriterium erfüllten in diesem Kollektiv fünf Patienten: Patient 31 (1 Jahr 5 Monate), Patient 32 (3 Jahre), Patient 33 (3 Jahre), Patient 34 (5 Jahre) und Patient 35 (5 Jahre 10 Monate).

Damit liegt der Onset bei der later onset Gruppe dieses Patientenkollektivs relativ früh.

Bei **Patient 31** zeigten sich im Alter von 17 Monaten Auffälligkeiten in der Grob- und Feinmotorik, Unruhe, Reizbarkeit, Schmerzen, Verhaltensauffälligkeiten und Entwicklungsrückschritte als Erstsymptome. Die Meilensteine der Entwicklung wurden teilweise zeitgerecht, teilweise verzögert und einzelne nicht erreicht. Die Kopfkontrolle wurde erlernt, zum genauen Alter liegen keine Angaben vor, die Fortbewegung in Bauchlage wurde nicht erlernt, das freie Sitzen wurde zeitgerecht erlernt, das freie Gehen nicht. Das gezielte Greifen wurde im Alter

von fünf bis sechs Monaten etwas zeitlich verzögert erlernt. Das Transferieren von Gegenständen wurde nicht erlernt, der Pinzettengriff im Alter von acht bis neun Monaten dann zeitgerecht. Die sprachliche Entwicklung erfolgt bis zum Onset zeitgerecht, im Alter von sieben Monaten wurden einzelne Wörter gesprochen. Die 90%-Perzentile für die weiteren sprachlichen Meilensteine liegt für 2-Wort-Kombinationen nach dem Onset und für ganze Sätze nach dem Alter zum Zeitpunkt des Fragebogens.

Während die sprachliche Entwicklung, soweit in diesem frühen Alter anhand dieses Fragebogens beurteilbar, also unauffällig war, zeigte sich grob- und feinmotorisch eine Entwicklungsverzögerung.

Einen Monat nach Onset zeigte sich ein Abbau der grob- und feinmotorischen sowie der sprachlichen Fähigkeiten - das freie Sitzen sowie das gezielte Greifen wurden verlernt. Einen Monat später wurden der Pinzettengriff und Wörter verlernt.

Mit Krankheitsbeginn kam es zu Rückschritten im Spielverhalten, Krämpfen im Sinne epileptischer Anfälle. Zeitgleich mit dem motorischen Abbau kommt es zu Schluckbeschwerden. Darauf folgt mit dem Auftreten von Spastik ein weiteres neurologisches Symptom, sowie Verschleimung und die Anlage einer PEG. Eine Muskelschwäche wird bereits im Alter von sechs Monaten, mehr als einem Jahr vor Onset, berichtet – zusammen mit den etwas inkonsistent erlernten motorischen Meilensteine zeigt auch dies eine nicht ganz unauffällige erste motorische Entwicklung.

Patient 32 wurde mit 3 Jahren und 4 Monaten neuropädiatrisch mit auffälligem Gangbild und deutlicher Fußheberschwäche vorgestellt.

Die Entwicklung war bis zum dritten Lebensjahr nicht verzögert, so dass die Meilensteine der grob- und feinmotorischen sowie sprachlichen Entwicklung zeitgerecht erreicht wurden. Das freie Sitzen wurde mit sechs Monaten erlernt, mit sieben bis acht Monaten war Krabbeln möglich, freies Gehen wurde mit 15 Monaten erlernt. Nach Erlernen des freien Gehens mit 15 Monaten fielen ein paar motorische Besonderheiten bei Entwicklungsfortschritten auf (Innenrotationen der Füße und X-Beinstellung, Ungeschicklichkeit beim Gehen im Vergleich zu

anderen Kindern gleichen Alters). Im Alter von drei Jahren kam es zur Stagnation der motorischen Entwicklung, gefolgt von einer zunehmenden Verschlechterung des Gehens mit häufigen Stürzen. Mit 3 Jahren und 4 Monaten war das freie Gehen verlernt. Mit 3 Jahren und 6 Monaten wurde die Sprache insgesamt deutlich undeutlicher, der Wortschatz nahm ab. Die erreichten Meilensteine der feinmotorischen Entwicklung (Greifen, Transferieren von Gegenständen und Pinzettengriff) waren weiterhin erhalten. Allerdings wurde zunehmend Hilfe beim An- und Ausziehen sowie beim Essen benötigt, was für einen Abbau der feinmotorischen Fähigkeiten spricht.

Bereits im Säuglingsalter war ein eher höherer Muskeltonus aufgefallen, der allerdings ohne weitere Auffälligkeiten nicht als Onset gewertet werden sollte, aber dennoch als frühes Zeichen des Morbus Krabbe einzuordnen ist. Über die weitere Entwicklung ab dem Alter von 3 Jahren und 6 Monaten liegen keine Daten vor.

Patient 33 war zum Zeitpunkt des Fragebogens knapp 13 Jahre alt. Erste Symptome mit Gangstörung, Auffälligkeiten im Bewegungsmuster, auffällige Feinmotorik, Unruhe, Reizbarkeit und Verhaltensauffälligkeiten traten im Alter von drei Jahren auf. Nur für wenige Meilensteine der Entwicklung war das Alter, wann diese erreicht wurden, bekannt. Für die grobmotorische Entwicklung der Fortbewegung in Bauchlage, des freien Sitzens und des freien Gehens waren die jeweiligen Altersangaben vorhanden und zeitgerecht. Laut den Eltern war die frühkindliche Entwicklung unauffällig. Bezüglich der sprachlichen Entwicklung wurden widersprüchliche Angaben gemacht. Zum einen wurde der Sprachbeginn als normal bezeichnet, an einer anderen Stelle wurde die sprachliche Entwicklung als verzögert beschrieben. Da nicht weiter auf die Verzögerung eingegangen wurde, soll dies hier nicht überbewertet werden.

Später kam es zu einer langsameren Entwicklung mit Stagnation. Es zeigte sich zunehmend eine verwaschene Sprache. Im Alter von vier Jahren waren auffällige Gleichgewichtsstörungen wie Unterbrechungen des freien Gehens und häufigere Stürze zu beobachten. Dann kam es zu einer Phase der rapiden Verschlechterung.

Gut ein Jahr nach Onset, im Alter von vier Jahren und drei Monaten kommt es mit Verlernen des freien Gehens zum Verlust des ersten grobmotorischen Meilensteins. Ein knappes Jahr darauf ist kein freies Sitzen mehr möglich. Gezieltes Greifen ist weiterhin möglich.

Nach einer Phase der raschen Verschlechterung kam es zu einer Stabilisierung. Seit dem Alter von vier Jahren und acht Monaten besteht eine Spastik. Seit dem Alter von neun Jahren traten Krampfanfälle auf. Mit 12,5 Jahren war eine Muskelschwäche im Rumpfbereich sowie kurz darauf eine Ataxie diagnostiziert worden. Seh- und Hörfähigkeit waren bis zum Alter von 13 Jahren normal.

Patient 34 war zum Zeitpunkt des Fragebogens neun Jahre und drei Monate alt. Die grobmotorische Entwicklung war zu Beginn etwas verzögert. Die Kopfkontrolle (mit sechs Monaten) und die Fortbewegung (mit einem Jahr) wurden verzögert erlernt. Freies Sitzen (mit acht Monaten) und freies Gehen (mit 18 Monaten) wurden knapp zeitgerecht erlernt.

In welchem Alter das gezielte Greifen erlernt wurde ist nicht klar, Transferieren von einer Hand in die andere wurde verzögert erlernt, der Pinzettengriff zeitgerecht. Insgesamt wurden die Meilensteine der Feinmotorik also erlernt, teilweise jedoch zeitlich verzögert.

Die sprachliche Entwicklung erfolgte zeitgerecht.

Drei Monate nach Onset im Alter von fünf Jahren wurde das freie Gehen verlernt. Kurz darauf fiel eine Instabilität bei freiem Sitzen auf, das mit fünf Jahren und zehn Monaten schließlich nicht mehr möglich war. Die erreichten Meilensteine der Feinmotorik und der Sprache wurden nicht wieder verlernt.

Der weitere Krankheitsverlauf war relativ stabil.

Die Datenerhebung von **Patient 35** gestaltete sich teilweise schwierig, da zunächst zum Teil inkonsistente Daten vorlagen. In Rücksprache mit den Eltern sowie durch Ergänzung des Fragebogens mit Hilfe von Arztbriefen konnte letztendlich ein relativ vollständig abgebildeter Krankheitsverlauf dargestellt werden.

Neben einer grenzwertig normalen motorischen Entwicklung zeigte sich eine primäre verzögerte sprachliche Entwicklung. Einzelne Wörter wurden erst im Alter von drei Jahren erlernt, 2-Wort-Kombinationen im Alter von 3,5 Jahren und ganze Sätze mit knapp vier Jahren.

Als Zeitpunkt des Onsets sind Auffälligkeiten in der Grob- und Feinmotorik sowie Entwicklungsrückschritte mit fünf Jahren und zehn Monaten zu werten.

Das Verlernen von freiem Gehen erfolgte im achten Lebensjahr. Bis zum Fragebogenzeitpunkt stabilisierte sich die Grobmotorik auf GMFC-MLD-Level 3. Schwankungen in den Fähigkeiten der Grobmotorik wurden angegeben, insgesamt mit Tendenz zur Regression. Ein Verlernen feinmotorischer Fähigkeiten erfolgte nicht.

Hinsichtlich der sprachlichen Fähigkeiten fanden keine Rückschritte statt, allerdings war laut Eltern die Sprache nie ganz unauffällig und vollständig erworben. Ein knappes halbes Jahr nach Onset traten Verhaltensstörungen v.a. in Form von Weinerlichkeit auf, was ein knappes Jahr später wieder deutlich besser wurde. Zu dieser Zeit traten jedoch Krampfanfälle und eine Spastik auf.

3.6.2 Grobmotorik der later onset Form

In Abbildung 11 ist die grobmotorische Funktion der Patienten der later onset Gruppe im Krankheitsverlauf dargestellt.

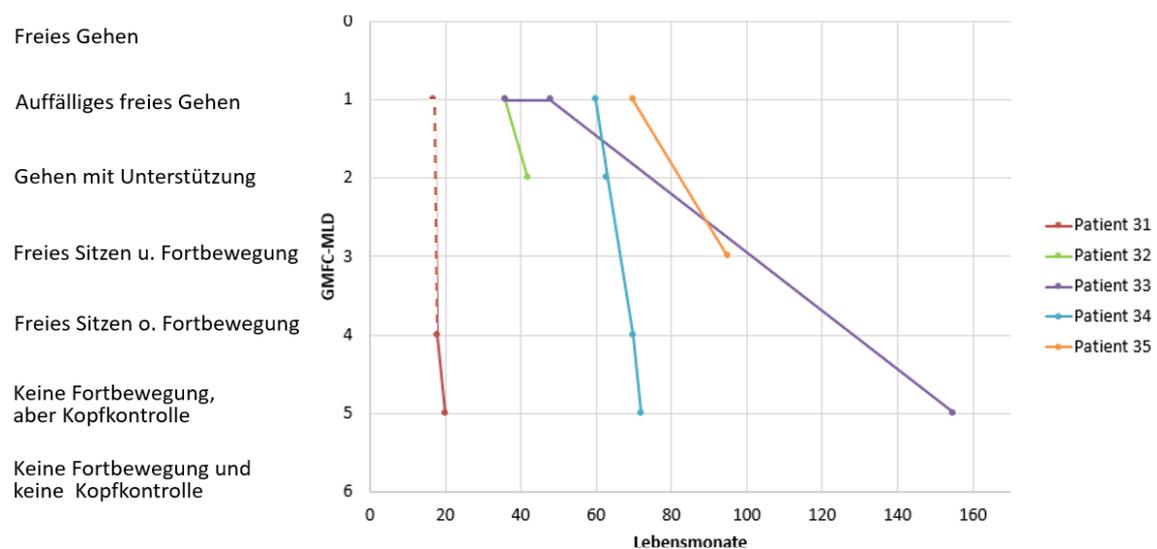


Abbildung 11: Einzelerläufe der Grobmotorik anhand dem GMFC-MLD
Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Alle Patienten außer Patient 31 haben das freie Gehen zeitgerecht, also spätestens im 18. Lebensmonat (90%-Perzentile) erlernt und haben dieses dementsprechend ab Level 2 und höher wieder verlernt. Patient 31 hat das freie Gehen nicht erlernt, was hier durch den Onset mit 17 Monaten als krankheitsbedingt zu werten ist.

Die Patienten zeigen ein unterschiedliches Muster der grobmotorischen Verschlechterung, die anhand des GMFC-MLD-Scores dargestellt wird (s. Abbildung 11).

3.6.3 Feinmotorik der later onset Form

Wie in unten stehender Abbildung 12 ersichtlich, ist sowohl die Entwicklung wie auch Stagnation und Regression der feinmotorischen Fähigkeiten dargestellt. Hier fällt auf, dass lediglich einer der Patienten (Patient 31) im beobachteten Zeitraum einen Verlust von erreichten feinmotorischen Meilensteinen erleidet.

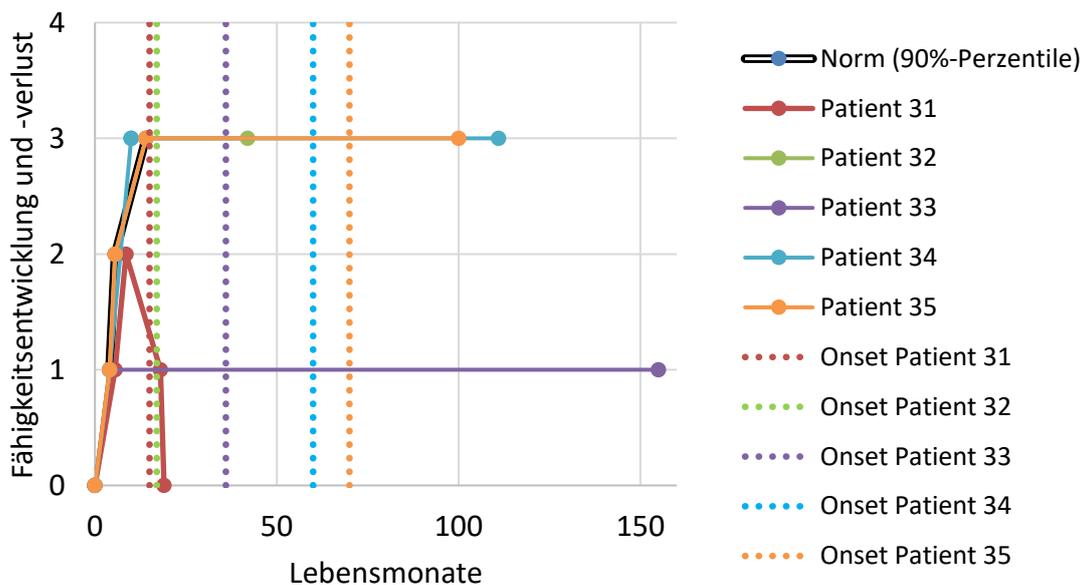


Abbildung 12: Feinmotorik der later onset Patienten

Mit dem letzten (am weitesten rechts stehenden) Punkt der Kurven wird jeweils der Zeitpunkt des Fragebogens - das Ende der Beobachtung - angezeigt.

Allerdings stellt sich die feinmotorische Funktion dennoch unterschiedlich dar.

Patient 31 verlor jegliche Funktion beider Hände innerhalb von zwei Monaten nach Onset.

Bei **Patient 32** funktionierten beide Hände, jedoch mit Einschränkungen bei komplexeren feinmotorischen Aufgaben.

Bei **Patient 33** funktionierte die rechte Hand mit Einschränkung bei komplexeren feinmotorischen Aufgaben, die Funktion der linken Hand zum Zeitpunkt des Fragebogens ist unklar.

Bei **Patient 34** hatte die rechte Hand zum Zeitpunkt des Fragebogens eine bessere Funktion als die linke. Die rechte Hand weist Einschränkungen bei komplexeren feinmotorischen Aufgaben auf, links ist nur Greifen oder Halten möglich.

Bei **Patient 35** funktionierten beide Hände jeweils mit Einschränkungen bei komplexeren feinmotorischen Aufgaben.

Insgesamt trat also nur bei einem der fünf later onset Patienten ein Verlust von bereits erreichten Meilensteinen auf. Dennoch zeigt keiner der Patienten eine volle Funktionalität der Hände. Alle Patienten leiden zumindest unter Einschränkungen bei komplexen feinmotorischen Aufgaben. Bei dem Patienten, der alle bereits erlernten feinmotorischen Fähigkeiten wieder verlernt hat, sind beide Hände funktionslos.

3.6.4 Sprache der later onset Form

Auch hier kam es bei nur einem der fünf later onset Patienten (wieder Patient 31) zu einem Verlust von bereits erreichten Meilensteinen.

Patient 31, der auch einen Verlust von grob- und feinmotorischen Fähigkeiten aufwies, zeigte kurz nach Onset einen Sprachabbau mit Verlernen von Wörtern und damit aller erreichten sprachlichen Meilensteine.

Bei **Patient 32** kam es ca. zwei Jahre nach Onset, parallel zur Phase der motorischen Verschlechterung zum Sprachabbau, nicht aber zum Verlust erreichter sprachlicher Meilensteine.

Patient 33 verlor bislang keinen der erreichten sprachlichen Meilensteine. Allerdings zeigte sich eine bulbäre Sprache.

Patient 34 hat die erreichten Meilensteine der Sprache nicht wieder verlernt, ein Sprachabbau oder Verlust des Sprachverständnisses war nicht eingetreten, allerdings war eine verwaschene Sprache zu beobachten.

Patient 35 zeigte eine deutlich verzögerte Sprachentwicklung, zu einem Sprachabbau oder Verlust von sprachlichen Meilensteinen kam es nicht.

3.6.5 Zeitliches Auftreten von weiteren Krankheitszeichen

Nachstehende Abbildung 13 zeigt das Auftreten von häufigen neurologischen Symptomen wie Spastik, Krampfanfälle und Ataxie sowie Verhaltensstörungen im Krankheitsverlauf.

Bei allen fünf Patienten tritt eine Spastik auf, teilweise direkt nach Onset, teilweise erst nach ca. zwei Jahren nach Onset wie bei Patient 31. Allerdings bestand hier bereits im Säuglingsalter ein erhöhter Muskeltonus.

Krampfanfälle traten bei drei von fünf Patienten auf, teilweise direkt bei Onset, teilweise erst später im Verlauf.

Eine Ataxie wurde bei zwei Patienten angegeben, auch hier trat diese zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf.

Verhaltensstörungen sind ein weiteres Symptom, das bei drei Patienten im Verlauf auftritt, ab ca. drei Jahre nach Onset.

Vier der fünf Patienten wiesen während ihres bis zum Fragebogenzeitpunkt bekannten Krankheitsverlaufs drei dieser vier Symptome auf, der fünfte Patient zwei. Alle Patienten zeigten mindestens eines der drei abgebildeten neurologischen Symptome.

Überwiegend treten die Symptome erst einige Monate nach Onset auf. Im Vergleich zur infantilen Krankheitsform erstreckt sich das Auftreten mehrerer Krankheitszeichen über einen deutlich längeren Zeitraum.

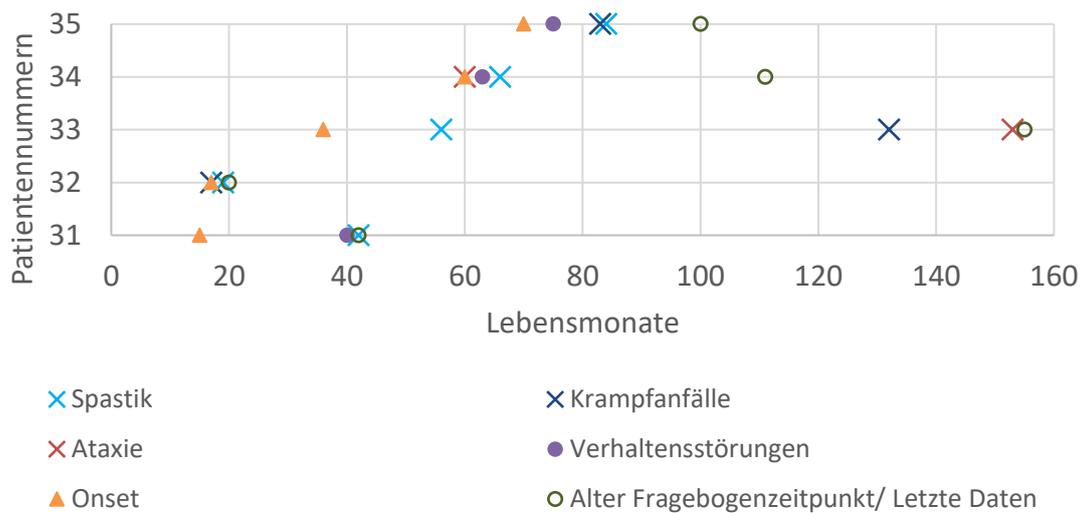


Abbildung 13: Symptome der later onset Gruppe

3.6.6 Gesamtbetrachtung des Entwicklungs- und Krankheitsverlaufs der later onset Patienten

Die folgenden Abbildungen zeigen die Entwicklungsverläufe bzw. die Regression der einzelnen later onset Patienten in den verschiedenen Bereichen (Grobmotorik, Feinmotorik und Sprache).

Hieraus lässt sich ablesen wann im Krankheitsverlauf es zu Entwicklungsverzögerungen und Auffälligkeiten bzw. Regression in welchen Bereichen kommt.

Es zeigt sich, dass alle fünf Patienten zunächst grobmotorisch auffällig werden – bei Patient 32 trat gleichzeitig auch ein Sprachabbau auf, bei Patient 31 traten zeitgleich Auffälligkeiten in allen drei Bereichen auf.

Die Entwicklung verlief bei drei der fünf Patienten normwertig (Patienten 32, 33 und 34), bei Patient 35 war die sprachliche Entwicklung zeitlich verzögert, Patient 31 zeigte schon einige Monate vor Onset einen Entwicklungsstillstand, vor allem motorisch.

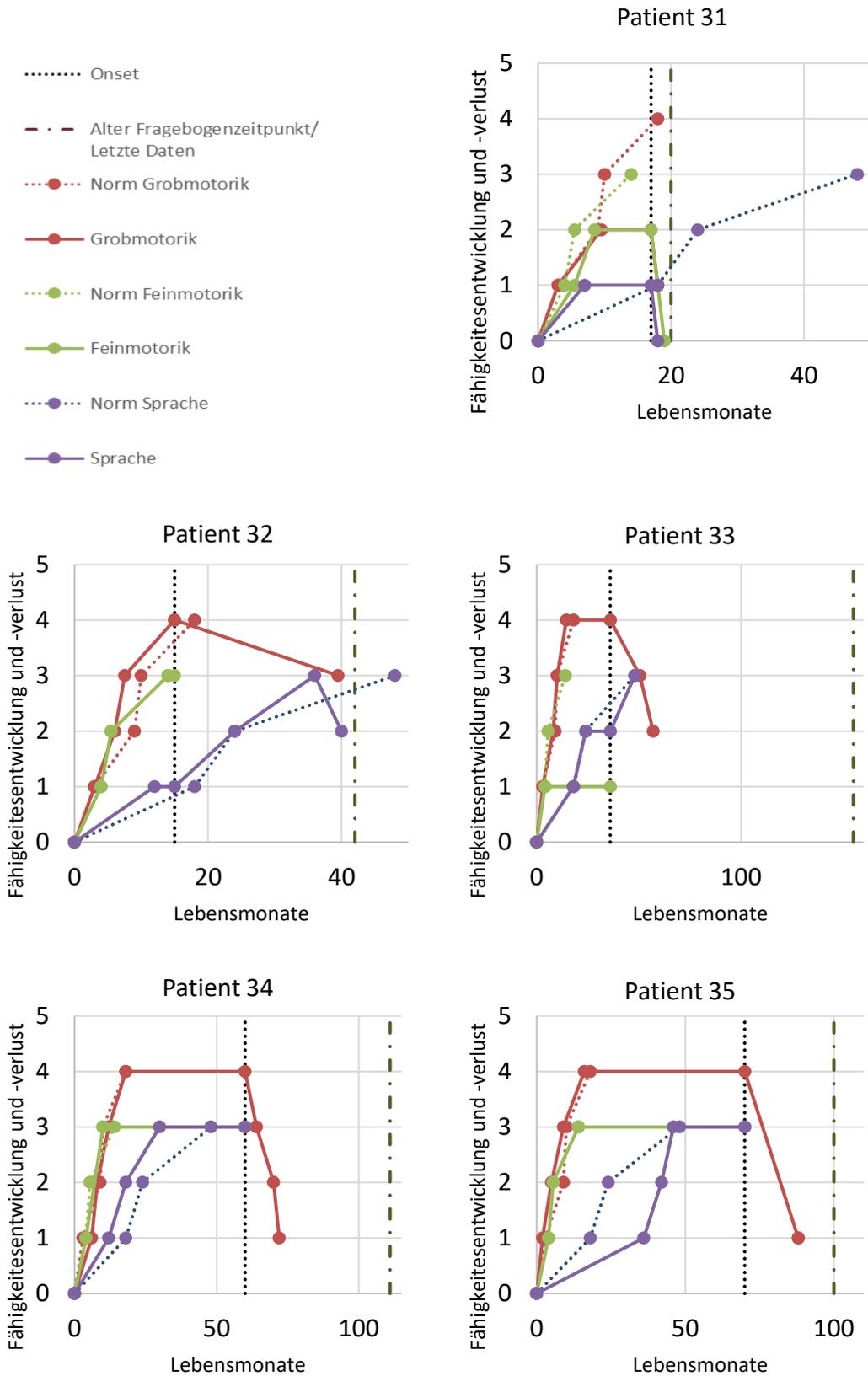


Abbildung 14: Gesamtverläufe der einzelnen later onset Patienten

3.7 Entwicklungsschritte und Krankheitsverlauf der adoleszenten/adulten Form

Zwei der insgesamt 38 Patienten des Patientenkollektivs hatten einen Onset zwischen elf und 20 Jahren und fallen damit in die Gruppe der Adoleszenten. Ein Patient war zum Zeitpunkt seines Onsets älter als 20 Jahre und gehört damit zur adulten Gruppe.

3.7.1 Fallbeschreibungen

Patient 36 erreichte alle im Fragebogen erfassten Meilensteine der Entwicklung zeitgerecht. Der Onset zeigte sich mit Auffälligkeiten im Bewegungsmuster im Alter von zwölf Jahren. Ein Hohlfuß wie auch Auffälligkeiten im Gangbild fielen auf. Eine Konzentrationsstörung wurde schon sechs Jahre vor Onset im Alter von sechs Jahren diagnostiziert. Bis zum Fragebogenzeitpunkt im Alter von knapp 14 Jahren wurden keine Fähigkeiten verloren und es traten keine weiteren Krankheitssymptome auf.

Bei **Patient 37** wurde die Entwicklung der Grobmotorik, Feinmotorik und Sprache als normal angegeben. Auch bei diesem Patienten trat bereits sechs Jahre vor Onset eine Konzentrationsstörung auf. Ein knappes Jahr nach Onset, im Alter von knapp 20 Jahren, wurde eine Ataxie festgestellt. Unter Erhalt aller erreichten Meilensteine zeigten sich sowohl motorische und intellektuelle Probleme als auch ein Entwicklungsstillstand.

Patient 38 wurde mit 60 Jahren (Onset) durch eine progrediente Gangstörung auffällig. Mit 68,5 Jahren wurde das freie Gehen verlernt. Eine Spastik in den Beinen besteht seit dem 60. Lebensjahr. Ebenso besteht eine Ataxie, seit wann ist unbekannt.

3.7.2 Gesamtbetrachtung des Entwicklungs- und Krankheitsverlaufs der adoleszenten/adulten Form

Die beiden Patienten mit adoleszentem Onset zeigten eine zeitgerechte grob- und feinmotorische sowie sprachliche Entwicklung mit Erreichen aller im Elternfragebogen erfragten Meilensteine.

Bei Patient 36 ist das Alter indem die Meilensteine erreicht wurden bekannt. Der Patient liegt damit auf der 90%-Perzentile, dies bedeutet, dass die Entwicklung nicht verzögert, aber im Vergleich zu gesunden Kindern vergleichsweise spät, erfolgte.

Bei Patient 37 konnten keine genauen Altersangaben zu den Meilensteinen gemacht werden, laut Eltern war die Entwicklung in diesen Bereichen normal.

Patient 38 war bei Onset 60 Jahre alt. Zu seiner kindlichen Entwicklung konnten keine Angaben mehr gemacht werden.

Bei allen drei Patienten stehen die grobmotorischen Auffälligkeiten im Vordergrund. Auch wenn bei den beiden adoleszenten Patienten einige Jahre vor dem Onset Konzentrationsstörungen auftraten, so sind es die grobmotorischen Auffälligkeiten, die schließlich den tatsächlichen Krankheitsbeginn als Anlass zu entsprechender Diagnostik darstellten. (s. Krieg et al. (2020))

3.8 Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich bereits in der unterschiedlichen Ausführlichkeit der Darstellung der klinischen Verläufe erkennen, dass die Patienten der Krankheitsformen mit früherem Onset deutlich stärker und in mehreren Bereichen beeinträchtigt sind als Patienten mit sehr spätem Krankheitsbeginn.

Während die later onset sowie die adoleszenten/adulten Patienten zunächst mehr oder weniger nur grobmotorisch im Sinne einer Gangstörung auffällig sind, fallen die infantilen Patienten in der Regel durch Irritabilität und Entwicklungsrückschritte sowie Störungen im Bewegungsmuster auf. Über die Krankheitsformen hinweg korreliert das Alter bei Onset in der Regel mit der Schwere sowie mit der Schnelligkeit der Progredienz der Erkrankung, weshalb die früh-infantilen Patienten meist vor dem zweiten Geburtstag sterben und die adoleszenten/adulten Patienten oft noch viele Jahre mit nur relativ geringen Beeinträchtigungen leben können. (s. Krieg et al. (2020))

3.9 MRT-Veränderungen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der MRT-Auswertung dargestellt.

Von 27 der insgesamt 38 eingeschlossenen Patienten lagen MRT-Bilder vor. Die 27 Patienten haben zwischen einem und vier MRTs erhalten, sodass insgesamt 40 Bilder vorlagen. Zwei MRT-Bilder erfüllten die qualitativen Anforderungen nicht und mussten daher ausgeschlossen werden. Damit gingen letztendlich 38 MRT-Bilder von 26 Patienten in die Auswertung ein. (s. Krieg et al. (2020))

Im Rahmen der Beurteilung aller MRT-Bilder nach dem Loes Scoring System (s. Tabelle 2 in Kapitel 2.3) kristallisierten sich verschiedene MRT-Muster heraus (s. Tabelle 4 S. 23). Die unterschiedlichen MRT-Muster lassen sich weitgehend den nach Onset definierten Krankheitsformen zuordnen. Dies bedeutet, dass sich die MRT-Auffälligkeiten nach Krankheitsform unterscheiden und damit die Formen mit unterschiedlichen MRT-Pattern einhergehen. In den folgenden Unterkapiteln werden die Ergebnisse der MRT-Auswertung nach den Krankheitsformen und bezüglich der verschiedenen Pattern dargestellt. Desweiteren werden die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des MRTs nach Onset dargestellt. Tabelle 4 auf S. 73 bietet eine tabellarische Übersicht der MRT-Ergebnisse. (s. Krieg et al. (2020))

3.9.1 MRT-Veränderungen der früh-infantilen Gruppe

Von 17 der 27 früh-infantilen Patienten lag eine MRT-Bildgebung vor. Für die einzelnen Patienten lagen zwischen ein und drei MRTs vor, die die qualitativen Voraussetzungen erfüllten, um in die Auswertung eingeschlossen zu werden. In die MRT-Auswertung der früh-infantilen Gruppe gingen insgesamt 25 Bilder ein.

Beschreibende Analyse:

In 24 der 25 Bilder zeigten sich Auffälligkeiten der parieto-occipitalen und frontalen weißen Substanz, insbesondere periventrikulär und zentral (s. Abbildung 15 unten). Veränderungen waren bei geringer Ausprägung im Zentralbereich zu sehen, bei stärkerer auch frontal und parieto-occipital.

Auch im Cerebellum zeigten sich Auffälligkeiten in nahezu allen Bildern, sowohl im Ncl. dentatus (24 Bilder) als auch in der cerebellären weißen Substanz (s. Abbildung 15 oben). In der Regel ist der Ncl. dentatus in diesem Alter aufgrund

der noch nicht abgeschlossenen Gehirnreifung nicht sichtbar (Grodd, 1993). Dass er hier in einer veränderten Form sichtbar wird, weist auf eine pathologische Veränderung hin.

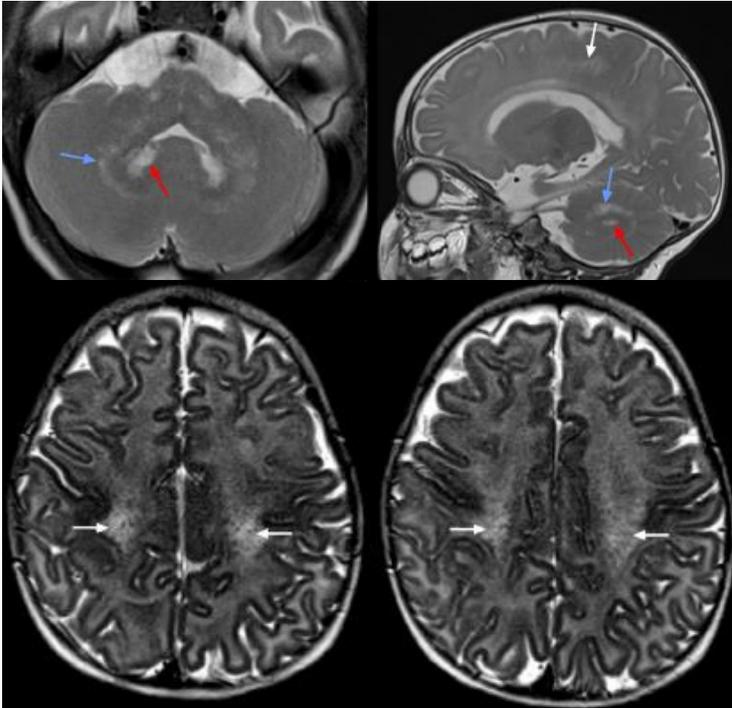


Abbildung 15: Pattern A1 (früh-infantile Form)

Prominente Marklagerveränderungen in der Zentralregion (weiße Pfeile), cerebelläre weiße Substanz (blaue Pfeile) und Veränderungen im Ncl. dentatus (rote Pfeile). Axiale T2w Bilder im unteren Teil, coronar oben links und sagittal oben rechts. Patient 4 (Onset 2 Monate, Alter bei MRT 5 Monate). Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Das Corpus callosum bzw. der Balken war ebenso bei den meisten Patienten in mehreren Bereichen auffällig (Splenum (20), Stamm (24), Genu (15)).

In allen Bildern zeigten sich Veränderungen der Pyramidenbahn. Immer betroffen war die Corona radiata (25), häufig zusätzlich die Capsula interna (20) und der Hirnstamm (17).

Darüber hinaus zeigten sich häufig Auffälligkeiten im anterioren Thalamus (22) und eine Atrophie (24), meist in milder Ausprägung (15), sowie teilweise Läsionen in der Sehbahn (Sehstrahlung (10), Meyer's loop (9), Ncl. geniculatum laterale (2)).

Damit sind die zentrale und periventrikuläre weiße Substanz, das Cerebellum, der Balken und die Pyramidenbahn die am häufigsten betroffenen Strukturen bei

früh-infantilen Patienten. Dieses Muster wurde in Anlehnung an Abdelhalim et al. (2014) als **Pattern A1** zusammengefasst.

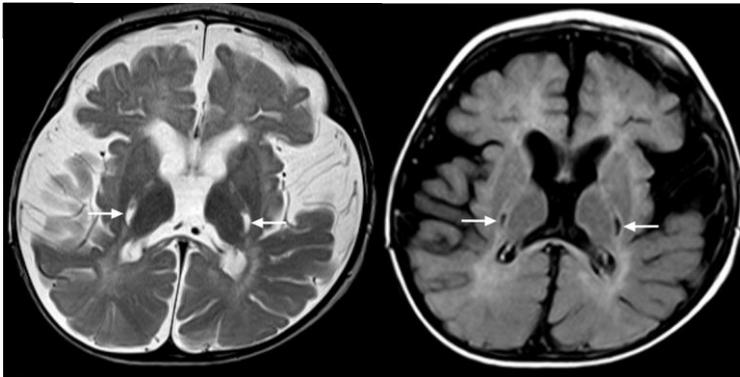
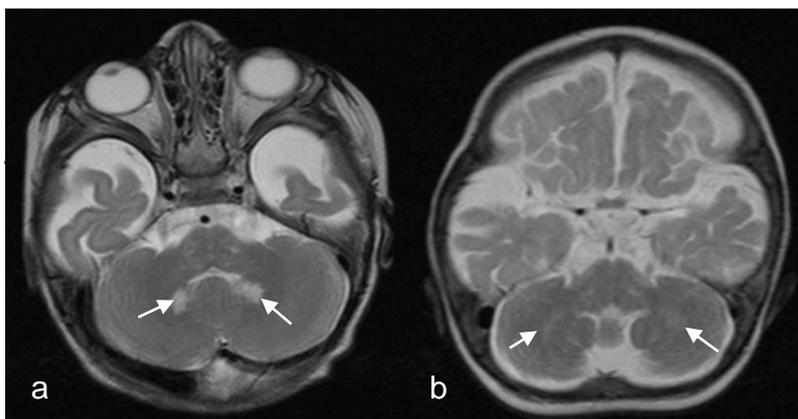


Abbildung 16: Pattern A1 (früh-infantile Form) in einem fortgeschrittenen Stadium.

Axiale Bilder (T2w links, Flair rechts) zeigt eine zystische Degeneration der Pyramidenbahn (weiße Pfeile), eine ausgedehnte Atrophie mit erweiterten Inseln und einer diffus betroffenen weißen Substanz. Patient 12 (Onset 4 Monate, Alter bei MRT 8 Monate). Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Veränderungen im Verlauf: bei raschem und schwerem Krankheitsverlauf zeigten sich Pyramidenbahnveränderungen in Form von zystischer Degeneration (s. Abbildung 16). Die typischen Signalveränderungen auf T2w des Ncl. dentatus sind ggf. im Verlauf nicht mehr zu sehen wie das Beispiel in Abbildung 17 zeigt.



a.) 5,5 Monate

b) 13,5 Monate

Abbildung 17: Pattern A1: cerebelläre Veränderungen eines früh-infantilen Patienten im Krankheitsverlauf.

Patient 13 (Onset: 4 Monate). Das T2-gewichtete axiale MRT im Alter von 5,5 Monate zeigt eine Hyperintensität im Ncl. dentatus (a), die acht Monate später verschwand (b). Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Analyse anhand des Loes-Scores:

Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse der 25 MRTs in der Gruppe der früh-infantilen Patienten.

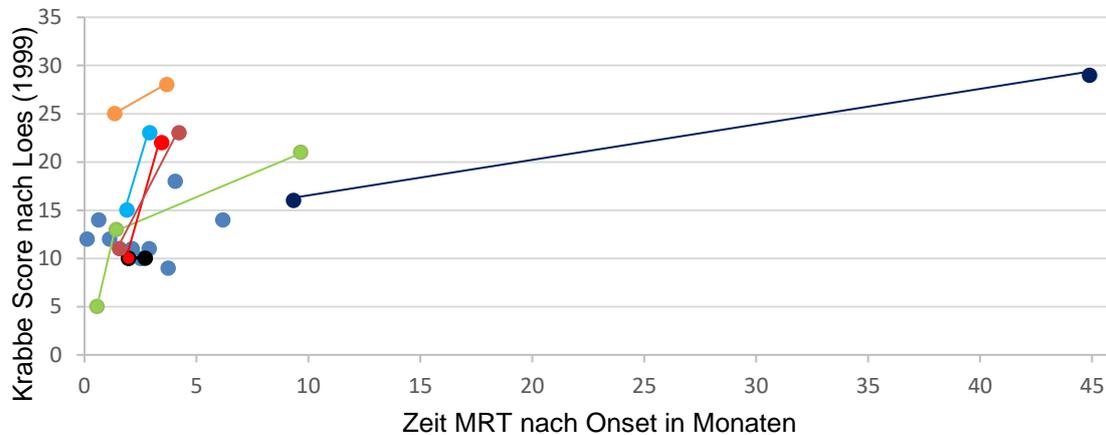


Abbildung 18: Loes-Score-Verlauf in der früh-infantilen Gruppe

Loes-Score gegen Zeit MRT nach Onset

Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Je mehr Zeit zwischen Onset und Zeitpunkt des MRTs vergangen ist, desto höher ist der Loes-Score, also das Ausmaß der MRT-Veränderungen.

Diese Graphik zeigt, dass sich der Score innerhalb kurzer Zeit, oft weniger Wochen, extrem verschlechtern kann. Ein Kind unserer Kohorte (Loes-Score-Verlauf in Rot in Abbildung 18) zeigte beispielsweise eine Verschlechterung von 10 auf 22 Punkte innerhalb ca. 6 Wochen. Im Gegensatz zu einem extrem schnellen Verlauf zeigte ein Patient (Loes-Score-Verlauf in dunkelblau in Abbildung 18) einen Krankheitsverlauf über viele Jahre (im Alter von 19 Jahren noch am Leben). (s. Krieg et al. (2020))

3.9.2 MRT-Veränderungen der spät-infantilen Gruppe

Von zwei der drei spät-infantilen Patienten lag eine MRT-Bildgebung vor, bei einem der beiden Patienten war viermal eine MRT-Bildgebung erfolgt, sodass insgesamt fünf MRTs vorlagen.

Alle MRT-Bilder wiesen eine periventrikulär und zentral betonte frontale und parieto-occipitale Demyelinisierung auf.

Desweiteren zeigten sich in allen Bildern Auffälligkeiten der Pyramidenbahn in allen Bereichen (Corona radiata (5), Capsula interna (5) und Hirnstamm (5)).

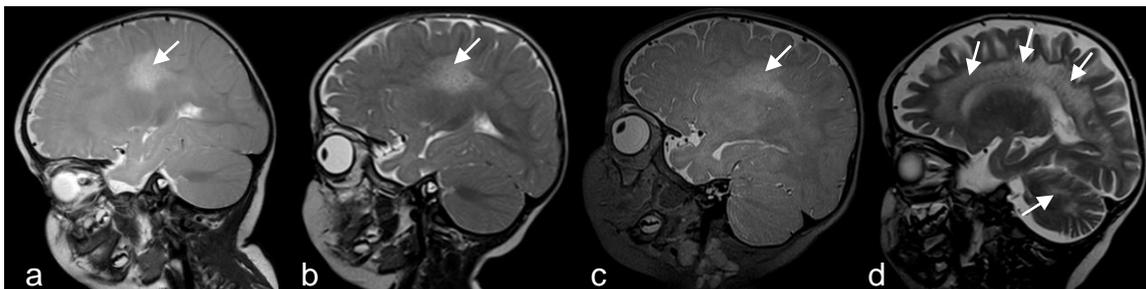
Auch Auffälligkeiten im Stamm des Corpus callosums waren auf allen Bildern dieser Patientengruppe zu finden, zum Teil war auch das Splenium (3) und das Genu (1) betroffen.

Das Cerebellum (weiße Substanz und Atrophie) sowie die Sehbahn waren nur im vierten MRT-Bild (zehn Monate) des Patienten mit mehreren Verlaufs-MRT-Bildern auffällig.

Eine Atrophie zeigte sich bei beiden Patienten, bei dem Patienten mit mehreren MRTs jedoch nur beim letzten Bild zehn Monate nach Onset, das Bild des anderen Patienten wurde einen Monat nach Onset gemacht.

Auffälligkeiten im anterioren Thalamus zeigten sich nur bei dem Patienten, von dem nur ein MRT-Bild vorlag.

Die vier MRT-Bilder eines Patienten ließen die Beurteilung der Veränderungen im Verlauf zu (Abbildung 19).



a.) 11,5 Monate b.) 12,5 Monate c.) 13 Monate d.) 19 Monate

Abbildung 19: Pattern A2: MRT-Bilder eines spät-infantilen Patienten im Krankheitsverlauf.

Patient 28 (Onset: 9 Monate). Mit 11,5 Monaten zeigen sich im zentralen Marklager Abnormalitäten, im cerebellären Marklager nicht (a). Ein und 1,5 Monate später ist das parieto-occipitale Marklager zunehmend betroffen, das cerebelläre Marklager weiterhin nicht (b, c). Sechs Monate später ist das frontale, zentrale und parieto-occipitale Marklager und das Cerebellum sind betroffen (d). Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Dieses Muster mit Auffälligkeiten in der zunächst zentral, dann zunehmend auch parieto-occipitalen weißen Substanz, der Pyramidenbahn, des Corpus callosums und erst relativ spät in der cerebellären weißen Substanz wurde in Anlehnung an Abdelhalim et al. (2014) als **Pattern A2** zusammengefasst (s. Krieg et al. (2020)).

D.h. dass die spät-infantile Gruppe im frühen Krankheitsverlauf durch Auffälligkeiten in der parieto-occipitalen und frontalen weißen Substanz, im Corpus callosum und der Pyramidenbahn charakterisiert ist, das Cerebellum hingegen (noch) nicht betroffen ist.

3.9.3 MRT-Veränderungen der later onset Gruppe

Von allen fünf Patienten mit einem later onset lag eine MRT-Bildgebung vor, bei einer Patientin zusätzlich eine zweite im Verlauf, sodass hier sechs MRTs vorlagen. Alle MRT-Bilder zeigten Demyelinisierungen im Marklager, vorwiegend parieto-occipital und in der Zentralregion (Abbildung 20).

Auch die Pyramidenbahn war in allen MRT-Bildern betroffen (Corona radiata (6), Capsula interna (5), Hirnstamm (3)). In fünf von sechs Bildern war das Splenium und der Stamm des Corpus callosums betroffen und atroph (Abbildung 20). Von der Sehbahn war die Sehstrahlung in fünf von sechs Bildern auffällig.

Auch in dieser Patientengruppe ließ sich ein Muster aus den MRT-Bildern herausarbeiten, das sich aus Auffälligkeiten im Marklager, parieto-occipital betont, im Balken und vor allem in der Pyramidenbahn ergibt. Dies wird in Anlehnung an Abdelhalim et al. (2014) als **Pattern B1** zusammengefasst. (s. Krieg et al. (2020))

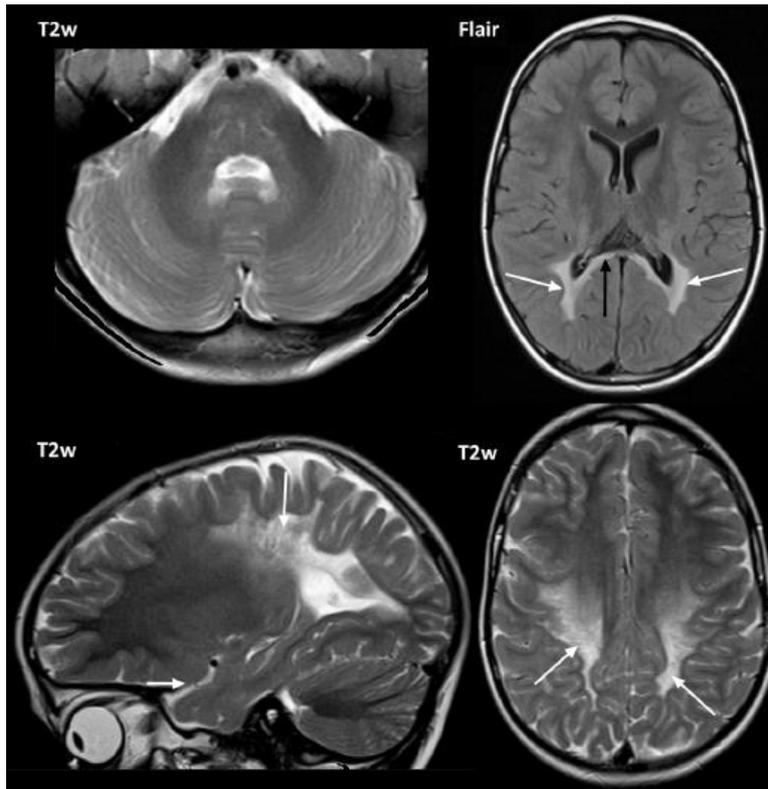


Abbildung 20: Pattern B1: MRT-Bilder eines 'later onset' Patienten. Patient 34 (Onset: 5 Jahre, Alter bei MRT: 5 Jahre 1 Monat). Das Marklager ist vorwiegend periventrikulär parieto-occipital betroffen (Pfeile im Flair Bild oben rechts, im sagittalen Bild links unten und im T2w Bild rechts unten). Das Flair Bild zeigt eine Beteiligung des Spleniums im Corpus callosum (schwarzer Pfeil). Das cerebelläre Marklager ist nicht betroffen (axiales T2w Bild links oben). Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

3.9.4 MRT-Veränderungen der adoleszenten und adulten Gruppe

Von einem der beiden adoleszenten Patienten lag ein MRT-Bild vor. Mit dem MRT-Bild des adulten Patienten lagen der Auswertung dieser Gruppe damit insgesamt zwei MRT-Bilder zugrunde.

Bei beiden MRT-Bildern war die Pyramidenbahn deutlich auffällig. Im Bild des adulten Patienten stellt sich die Pyramidenbahnauffälligkeit (Corona radiata und Capsula interna) neben diskreten Demyelinisierungen im parieto-occipitalen (zentral) und frontalen (zentral und subkortikalen) Marklager relativ isoliert dar.

Bei dem adoleszenten Patienten waren neben der Pyramidenbahn auch das periventrikuläre und zentrale parieto-occipitale Marklager sowie das Marklager periventrikulär frontal betroffen. Außerdem zeigten sich Auffälligkeiten im Balken (Splenium) der Sehbahn (Sehstrahlung und Meyer's loop).

Damit lässt sich die Pyramidenbahn als wesentlicher Läsionsort bei den Patienten mit spätem Onset identifizieren und als **Pattern B2** zusammenfassen, wenn die Pyramidenbahn isoliert betroffen ist wie bei dem erwachsenen Patienten. (s. Krieg et al. (2020))

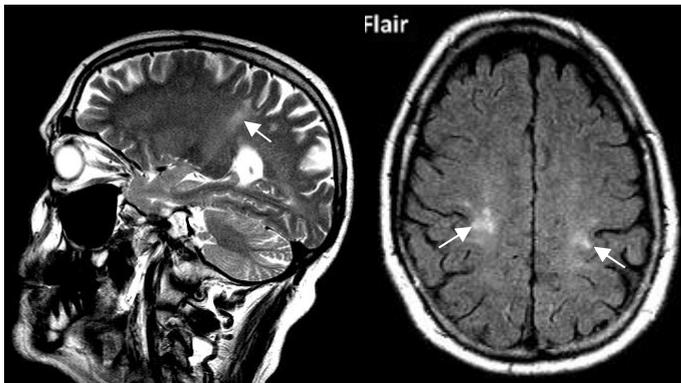


Abbildung 21: Pattern B2: MRT-Bild eines adulten Patienten mit relativ isolierter Signalveränderung der Pyramidenbahn

Pfeile, sagittales T2w-Bild links, axiales Flair rechts. Das Cerebellum zeigt keine Signalveränderungen. Patient 38 (Onset: 60 Jahre, Alter bei MRT: 69 Jahre). Diese Abbildung wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

3.9.5 Zusammenfassung der MRT-Ergebnisse

Bei der Auswertung der MRT-Ergebnisse ergaben sich vier unterschiedliche Muster bzw. Pattern, die tabellarisch in Tabelle 4 auf S. 73 dargestellt sind.

Die Glasgehirne in Abbildung 22 sind aus einer 3D-Abbildung durch Einfärben der auffälligen Strukturen in allen MRT-Schichten entstanden. Diese Methode ermöglicht die Darstellung aller betroffenen Strukturen auf einen Blick.

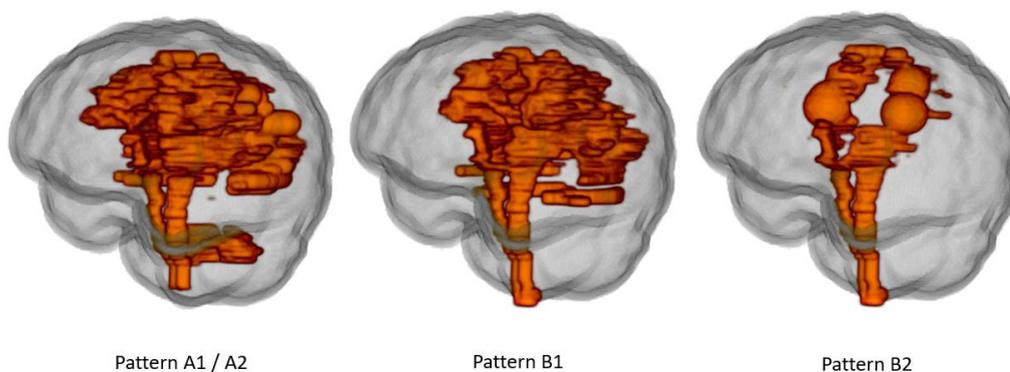


Abbildung 22: Gegenüberstellung der MRT-Pattern

Das Pattern A1, das die meisten auffälligen Strukturen umfasst, zeigt Demyelinisierungen in der weißen Substanz, beginnend in der Zentralregion, sowie in der cerebellären weißen Substanz und im Ncl. dentatus als auch im Corpus callosum und der Pyramidenbahn. Dieses Pattern zeigten alle Patienten, die einen Onset im ersten halben Lebensjahr aufwiesen.

Desweiteren ergab sich ein Pattern A2. Dieses ist Pattern A1 relativ ähnlich, allerdings ist hier der Ncl. dentatus nicht betroffen. Die Verlaufsbilder zeigen, dass die cerebelläre weiße Substanz erst sehr spät betroffen ist. Desweiteren ist zu sehen, dass die Demyelinisierung zentral beginnt und sich von dort aus weiter nach vorne und hinten ausbreitet.

Bei Pattern B1 weist das Cerebellum keine Auffälligkeiten auf. Die weiße Substanz ist vor allem parieto-occipital demyelinisiert, weniger frontal, das Corpus callosum in Body und Splenium betroffen. Außerdem zeigen sich Auffälligkeiten in der Pyramidenbahn wie auch bei den Pattern A1 und A2. Dieses Pattern B1 zeigen alle later onset Patienten, also alle Patienten mit Krankheitssymptombeginn im Alter zwischen ein und zehn Jahren. Auch ein Patient der spät-infantilen Gruppe sowie ein Patient der adoleszenten Gruppe wiesen dieses Pattern auf.

Pattern B2 zeigt eine relativ isolierte Betroffenheit der Pyramidenbahn mit kleinen Auffälligkeiten in der weißen Substanz. Dieses Pattern zeigte sich bei einem klinisch verhältnismäßig wenig und erst spät betroffenen adulten Patienten im höheren Lebensalter.

Die Beteiligung der Pyramidenbahn tritt bei allen Krankheitsformen auf.

Da sich Pattern A1 und A2 sowie B1 und B2 relativ ähnlich sind, wurde diese Bezeichnung entsprechend gewählt, abweichend von Abdelhalim et al. (2014). Die Krankheitsformen entsprechend Alter bei Onset entsprechen den Altersgrenzen bei Abdelhalim et al. (2014).

Tabelle 4: Erste MRT-Bildgebung ggü. Verlaufs-MRTs über alle Gruppen

Diese Tabelle wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Pat. Nummer	Onsetalter, m	Zeit MR n. Ons	Par-occ wm				Ant-temp wm				Frontal wm				Corpus callosum				Visual pathway				Pyram syst			Cerebellum			Atrophy			Loes Score			
			Periventr.	Central	Subcortic.	Atrophy	Periventr.	Central	Subcortic.	Atrophy	Periventr.	Central	Subcortic.	Atrophy	Splenium	Body	Genu	Atr. Sple.	Atr. Genu	Optic rad.	Mey. loop	Lat gen b.	Optic tract	Cor. rad.	Int caps.	Brain stem	WM	Den. nuc.	Atrophy	Basal ganglia	Ant. thalamus		Mild	Moderate ¹	Severe ¹
Erste MRT-Bildgebung früh-infantil																																			
1	0	6	•	•						•	•			•	•	•								•	•	•									14
4	2	2	•	•						•	•				•									•	•										10
5	2,5	2	•	•						•	•			•	•									•	•										10
6	3	3	•	•						•	•				•									•	•										11
8	3	1,5	•	•						•	•			•	•									•	•										11
12	4	1,5		•	•			•	•	•			•	•	•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•			•	•	•			25
13	4	0,5								•	•												•												5
14	4	4	•	•					•	•			•	•	•				•	•			•	•	•	•	•								18
16	4	1	•	•					•	•				•	•								•	•	•	•	•								12
17	5	3,5	•	•						•					•								•		•	•									9
18	5	2	•	•						•	•			•	•	•							•		•	•									11
19	5	2	•	•						•	•			•	•	•							•	•	•	•	•								15
22	6	9	•	•						•	•			•	•	•							•	•	•	•	•								16
23	6	0,5	•	•						•	•			•	•	•							•	•	•	•	•								14
25	6	2,5	•	•						•	•			•	•	•							•	•	•	•	•								10
26	6	0	•	•						•	•			•	•								•	•	•	•	•								12
27	6	6,5	•	•		•	•			•	•			•	•	•	•		•	•			•	•	•	•	•								20
Verlaufs-MRT-Bildgebung früh-infantil																																			
4	2	3,5	•	•	•		•	•			•	•	•	•	•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•								22
5	2,5	2,5	•	•						•	•			•	•								•		•	•									10
8	3	4	•	•	•		•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•		•	nb	nb	nb			23
12	4	3,5	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•			•	•	•	•		28
13	4	1,5	•	•						•	•			•	•	•							•	•	•	•	•								13
13	4	9,5	•	•	•	•			•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•								21
19	5	3	•	•	•		•	•			•	•	•	•	•	•							•	•	•	•	•								23
22	6	45	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•							29

Erste MRT-Bildgebung spät-infantil																				
28	9	2,5	•	•																8
30	10,5	1	•	•																11
Verlaufs-MRT-Bildgebung spät-infantil																				
28	9	3,5	•	•	•															9
28	9	4	•	•	•															10
28	9	10	•	•	•		•	•	•		•	•	•		•	•	•		•	21
Erste MRT-Bildgebung later onset																				
31	17	1	•	•			•	•												11
32	36	4	•	•			•	•												10
33	36	118	•	•	•	•														13
34	60	2	•	•	•	•														13
35	70	5	•	•	•	•	•	•												16
Verlaufs-MRT-Bildgebung later onset																				
34	60	3	•	•	•	•														13
Erste MRT-Bildgebung adoleszent/adult																				
36	144	16	•	•			•													8
38	720	115		•															•	7

• - Struktur betroffen, leere Zelle - Struktur nicht betroffen, ¹ Atrophie: Kumulation der Punkte, nb - Struktur nicht beurteilbar

4 Diskussion

Der Großteil der Publikationen zum klinischen Verlauf des Morbus Krabbe beschäftigt sich mit der klassischen infantilen Form. Weniger bekannt und erforscht sind später beginnende langsamer verlaufende Formen.

Für die frühe Diagnosestellung, Beratung Betroffener und gegebenenfalls therapeutische Optionen ist die Kenntnis distinkter Verlaufsformen wichtig. (s. Krieg et al. (2020))

Bezüglich der Einteilung der Krankheitsformen erwies sich bei Sichtung der Daten sowohl bezüglich Krankheitsverlauf und -dynamik als auch bezüglich typischer MRT-Veränderungen die Klassifizierung nach Abdelhalim et al. (2014) als sinnvoll. Sie wurde leicht modifiziert in der Bezeichnung der MRT-Pattern: die beiden infantilen Gruppen wurden mit A1 und A2 zusammengefasst, da sie sich nur im Betroffensein des Cerebellums unterscheiden. Auch die Muster der späteren Verläufe ähneln sich und werden daher als B1 und B2 zusammengefasst. Allen gemeinsam ist ein Betroffensein der Pyramidenbahn.

Die klassische früh-infantile Form stellt eine relativ homogene Krankheitsgruppe dar, die durch den Verlust (grob)motorischer Meilensteine kurze Zeit nach Onset charakterisiert ist. Außerdem kommt es sehr schnell zu einem Seh- bzw. Fixierverlust. Kernspintomographisch geht diese Form vor allem mit Demyelinisierung in der zentralen und periventrikulären weißen Substanz, im Cerebellum, dem Balken und der Pyramidenbahn (v.a. Corona radiata) einher.

Auch die Patienten mit spät-infantilem Onset weisen direkt nach Onset eine schnelle motorische Regression mit Meilensteinverlust nach einer zeitgerechten Entwicklung auf. Die spät-infantile Form könnte als intermediäre Form zwischen früh-infantiler klassischer Form und later onset Form gesehen werden und kann sich somit eher als früh-infantile Form mit rascher Progredienz bis zum Tod oder eher ähnlich der later onset Form mit längerem Krankheitsverlauf zeigen.

Kernspintomographisch zeigt sich eine periventrikulär und zentral betonte frontale und parieto-occipitale Demyelinisierung wie auch bei der früh-infantilen Form. Im Vergleich zu den Bildern der früh-infantilen Gruppe zeigten sich auf den

Bildern der spät-infantilen Gruppe nie Auffälligkeiten im Ncl. dentatus. Die cerebelläre weiße Substanz war teilweise auffällig.

Die later onset Form zeigt sich variabler in Bezug auf die Erstsymptome und den zeitlichen Eintritt weiterer Symptome und Meilensteinverluste. Im MRT zeigen sich parieto-occipital betonte Demyelinisierungen in der Zentralregion des Marklagers, in der Pyramidenbahn, vorwiegend in der Corona radiata und der Capsula interna sowie im Balken und der Sehstrahlung. Dieses Muster entspricht dem Muster der spät-infantilen Gruppe ohne Beteiligung des Cerebellums.

Bei der adoleszenten und adulten Form können Meilensteinverluste oft erst Jahre nach Onset eintreten. Das MRT-Muster des adoleszenten Patienten geht in die Richtung des Musters der later onset Patienten, wobei die Pyramidenbahnläsion im Vordergrund steht. Das Bild des adulten Patienten zeigt nur diskrete Demyelinisierungen im Marklager, sodass sich die Pyramidenbahnauffälligkeiten relativ isoliert darstellen, was das adulte kernspintomographische Pattern charakterisiert.

4.1 Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs des Morbus Krabbe

4.1.1 Zeitpunkt des Onsets und der Meilensteinverluste als prognostische Faktoren

Gegenüber den Gruppen mit späterem Onset zeigen die Krankheitsverläufe der früh-infantilen Patienten einen homogeneren Verlauf (s. Krieg et al. (2020)).

Patienten mit späterem Onset zeigen dagegen einen deutlich langsameren Verlauf wie auch schon in der Literatur beschrieben (vgl. u.a. Loes et al. (1999)).

Beim Vergleich dieser klinischen Krankheitsverläufe erinnert Patient 31 mit einem relativ frühen Onset innerhalb der later onset Gruppe und einer schnellen Regression an einen spät-infantilen Verlauf. Im Vergleich zu den früh-infantilen Krankheitsverläufen zeigt sich also ein langsamerer und variablerer Verlauf.

Da sich bei den fünf Patienten (mit Onset zwischen 1 Jahr 5 Monaten und 5 Jahren 10 Monaten) keine strenge Abhängigkeit zwischen Alter bei Onset und Zeitpunkt der Meilensteinverluste erkennen lässt, lässt sich innerhalb dieser

Krankheitsgruppe das Alter bei Onset nur schwer als prognostischer Marker für die Dynamik des Krankheitsverlaufs innerhalb der later onset Gruppe verwenden. Auch die Progression von neurophysiologischen Abweichungen zeigte in der Kohorte von sechs Krabbe-Patienten (Onset zwischen zehn und sechzig Monaten) von Husain et al. (2004) mit späterem Onset kein konsistentes Muster, sodass der klinische Verlauf umso wichtiger erscheint.

4.1.2 Vergleich bzw. Abgrenzung zur MLD

Neben Morbus Krabbe ist die metachromatische Leukodystrophie (MLD) die andere klassische demyelinisierende Leukodystrophie im Bereich der Sphingolipidosen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten mit Morbus Krabbe bei Onset nach dem ersten Lebensjahr eine kontinuierliche Regression aufweisen. Arbeiten zur MLD (zum Beispiel Kehrer et al. (2014), Kehrer et al. (2011a)) konnten zeigen, dass es hier nach einer relativ stabilen Phase zu einer schnellen Regression kommt, also einem zwei-phasischen Krankheitsverlauf. Nach Verlust des freien Gehens verlaufen die spät-infantile und juvenile Form gleich steil (Kehrer et al., 2011a), während beim Morbus Krabbe der Abbau im späteren Verlauf deutlich langsamer als im früheren ablief.

Kehrer et al. beschäftigen sich mit der spät-infantilen (Onset bis 2,5 Jahre) und der juvenilen (Onset zwischen 2,5 und 16 Jahren) Form der MLD (Kehrer et al., 2011a, Kehrer et al., 2014, Moser und Lees, 1965). Die spät-infantilen Patienten bei MLD entsprechen vom Altersspektrum damit den frühen later onset Patienten bei Morbus Krabbe, die juvenilen den later onset und teilweise den adoleszenten Patienten. Bei beiden Leukodystrophien sind die frühen Formen deutlich häufiger, wobei der Beginn beim Morbus Krabbe viel früher liegt (bei der MLD ist ein Beginn im ersten Lebensjahr nicht sicher beschrieben) und spätere Verläufe im Verhältnis seltener sind. Nach unseren Daten zeigen knapp 80% der Morbus Krabbe Patienten einen frühen Beginn (definiert als Onset im ersten Lebensjahr); dahingegen zeigen knapp 40% der MLD Patienten einen frühen Beginn (definiert als Onset vor 2 ½ Jahren) (Kehrer et al. in preparation).

Die juvenile Form ist variabler und langsamer im Vergleich zum spät-infantilen Krankheitsverlauf der MLD. Allerdings zeigte sich kein Unterschied im Verlauf des Grobmotorikverlusts zwischen den beiden Formen (Gehverlust bis hin zu jeglicher Fortbewegungsfähigkeit und Rumpfkontrolle). Der Verlust der Kopfkontrolle stellt eine sehr späte motorische Verschlechterung dar und trat zwei (spät-infantil) bzw. zwölf (juvenil) Monate nach Verlust des freien Sitzens ein. (Kehrer et al., 2011a)

Bei den later onset und adoleszenten Patienten mit Morbus Krabbe kam es bei keinem der Patienten zum Verlust der Kopfkontrolle (Beobachtung der Patienten seit dem Onset zwischen drei Monaten und zehn Jahren (later onset) und zwischen knapp zwei und knapp zehn Jahren (adoleszent)).

Alle spät-infantilen MLD-Patienten verloren die Kopfkontrolle spätestens 15 Monate nach Onset, die juvenilen nach sechs Jahren (abgesehen von 13% der juvenilen Patienten mit einem stabilen Verlauf bis zum Alter von zwanzig Jahren, was eher einem adulten Verlauf entspricht) (Kehrer et al., 2011a).

Bei beiden Formen der MLD treten Gangstörungen und Auffälligkeiten im Bewegungsmuster als Erstsymptome auf. Diese motorischen Erstsymptome stehen bei der spät-infantilen Form im Vordergrund, während bei der juvenilen Form in den meisten Fällen zusätzlich Konzentrationsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und Auffälligkeiten in der Feinmotorik zum Erkrankungsbeginn auftreten und hier im Vordergrund stehen. Acht (spät-infantil) bzw. 27 (juvenil) Monate nach Onset ist das freie Gehen nicht mehr möglich (Meilensteinverlust der Grobmotorik). Der Sprachabbau der spät-infantilen Patienten beginnt ein Jahr nach Onset, bei den juvenilen Patienten erst später (sechs Jahre nach Onset) und verläuft verzögert (Kehrer et al., 2014).

Im Gegensatz hierzu stehen beim Morbus Krabbe stets die (grob)motorischen Auffälligkeiten im Vordergrund. Erste Meilensteinverluste der Grobmotorik können nur wenige Monate nach Onset auftreten, bei den later onset Patienten im Vergleich zu den juvenilen MLD-Patienten etwas früher. Außer bei einem Patienten (mit dem frühesten Onset innerhalb der Gruppe) kam es in den zwei Jahren nach Onset weder zu Meilensteinverlusten in der Feinmotorik noch in der Sprache. (s. Krieg et al. (2020))

Vorausgehende und im Vordergrund stehende Kognitions- und Verhaltensstörungen bei MLD wurden von Gieselmann und Krägeloh-Mann (2010) beschrieben und charakterisieren vor allem die adulte Form.

In den Morbus Krabbe Daten wurden bei zwei adoleszenten Patienten Konzentrationsstörungen beschrieben. Allerdings wurde hier der Beginn der Konzentrationsschwäche schon sechs bzw. zwölf Jahre vor Onset, also den ersten Krankheitssymptomen von Morbus Krabbe angegeben. Ob das Auftreten der Konzentrationsschwäche hier bereits als Onset zu bewerten ist wurde diskutiert und es wurden, soweit möglich, hierzu genauere Informationen zum Beginn der Konzentrationsschwäche durch Rücksprache mit den Eltern eingeholt. Das Auftreten der Konzentrationsschwäche als frühes Symptom des Morbus Krabbe kann letztendlich nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, scheint aber sehr unwahrscheinlich. Unpassend erscheint die lange Zeitperiode von mehreren Jahren zwischen Auftreten der Konzentrationsstörung und dem Auftreten von ersten motorischen Symptomen mit Progredienz, die Anlass zur Diagnostik gaben und schlussendlich zur Diagnosestellung führten. Auch die bisherige Literatur gibt keine Hinweise auf Konzentrationsstörungen als Erstsymptome.

Bei beiden Leukodystrophien konnten die Eltern auch im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf nach Eintritt von Sprachverlust und Blindheit weiterhin mit dem Patienten interagieren und Kontakt aufnehmen.

Dieses unterschiedliche Verlaufsmuster spielt auch im Hinblick auf die therapeutische Option der HSZT eine Rolle. Ein langsamerer Verlauf bzw. eine langsamere Regression mit relativ stabilem klinischen Zustand bietet das Zeitfenster für das Einwandern der Spenderzellen in das zentrale Nervensystem des Empfängers (s. Kapitel 1.7).

Eine Transplantation bei der MLD kurz vor Eintritt der Regressionsphase kann möglicherweise eine Verschlechterung triggern (Beschle et al., 2017). Der kontinuierliche und insgesamt wohl langsamere Regressionsverlauf bei Morbus Krabbe, wenn er nach dem ersten Lebensjahr beginnt, lässt dies weniger befürchten, ist bislang jedoch nicht untersucht.

Die beiden Leukodystrophien lassen sich bei Kenntnis der unterschiedlichen Dynamik des Krankheitsverlaufs in Verbindung mit dem Alter bei Onset bereits klinisch deutlich unterscheiden. Das Einbeziehen der kernspintomographischen Veränderungen mit den typischen Pattern abhängig vom Krankheitsbeginn sind eine weitere Hilfestellung für das Vermuten der Diagnose. Die MRT-Veränderungen bei der MLD unterscheiden sich klar vom Morbus Krabbe. Zwar ist auch die weiße Substanz supratentoriell primär betroffen mit einer primär zentralen Betonung und Einbeziehung des Balkens. Das Cerebellum ist jedoch erst später im Verlauf auffällig und die als Pattern B1 und B2 hier beschriebenen Veränderungen bei den späteren Krabbeformen sind bei der MLD nicht zu sehen (Groschel et al., 2011).

4.2 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Im Folgenden sollen die in Kapitel 3.2 dargestellten, in diesem Kollektiv auftretenden, Genotypen in Bezug zu den verschiedenen Krankheitsformen und zu in der Literatur bereits beschriebenen Genveränderungen diskutiert werden. Die bei fünf Patienten nachgewiesene 30kb-Deletion (c.1161+6532_polyA+9kdel) ist die mit Abstand häufigste Mutation in der kaukasischen Bevölkerung (Duffner et al., 2009, Szymanska et al., 2012). Tritt diese Deletion homozygot oder compound-heterozygot zusammen mit einer anderen schweren Mutation auf, so kommt es zur klassischen infantilen Krankheitsform (Szymanska et al., 2012). Bei vier der fünf Patienten dieses Kollektivs mit dieser Deletion trifft dies zu. Der Patient mit der homozygoten Mutation zeigte einen früh-infantilen Onset. Die zweimal heterozygot auftretende Punktmutation zeigte sich einmal bei einem früh-infantilen Patienten sowie einmal bei einem spät-infantilen. Diese Punktmutation war in der Literatur bereits bei Patienten mit infantilem Onset beschrieben worden (Tappino et al., 2010). Der Patient mit der Mutation c.905C>G, p.Thr302Ser zeigte einen früh-infantilen Onset, der Patient mit der heterozygoten Punktmutation c.1829A>C, p.Asp610Ala zeigte einen adoleszenten Onset. Die Mutation c.905C>G, p.Thr302Ser, die zu einem Aminosäureaustausch führt, war noch nicht beschrieben worden. Die Mutation c.1829A>C, p.Asp610Ala ist bei zwei

Patienten mit einem späteren Onset (Pat 1.: Onsetalter 7 Jahre, Diagnosealter 37 Jahre, Pat. 2.: Onsetalter unbekannt, Diagnosealter 42 Jahre) beschrieben (Dimitriou et al., 2015). Auch wenn das Onsetalter von 7 Jahren einem later onset und das Diagnosealter einem adulten Onset entspricht, so sind es zumindest beides Krankheitsformen mit späterem Onset und langsamerem Verlauf. Bei dem Patienten unseres Kollektivs mit der heterozygoten 30kb-Deletion, die mit der infantilen Form assoziiert ist, spricht für die Dominanz bzw. möglicherweise teilweisen Kompensation durch die c.1829A>C, p.Asp610Ala Mutation, die dann zu einem späteren Onset führt.

In einem weiteren Fall, dem adulten Patienten des Kollektivs, ist von einer 30kb-Deletion auszugehen. Hier lag der Originalbefund der Genetik nicht vor. Aus den vorliegenden Arztbriefen ging hervor, dass die Sequenzierung aller Exone des *GALC*-Gens keine Auffälligkeiten erbrachte, in der quantitativen PCR zeigte sich allerdings eine heterozygote Deletion, die auf das Vorliegen der o.g. 30kb-Deletion hinweist. Eine zweite Mutation konnte nicht gefunden werden, wobei Bereiche wie Introns, Promotor, Enhancer und Deletionen anderer Exone nicht untersucht wurden. Denkbar ist auch, dass auch die unterschiedliche Genregulation (s. auch Kapitel 1.3) neben der Mutation die jeweilige Krankheitsform mitbestimmt.

Vier der verbleibenden sieben Patienten, für die ein Genetik-Befund vorlag, zeigten einen früh-infantilen Onset. Ein Patient wies die Mutation c.908C>T, p.Ser303Phe in homozygoter Form auf. Diese Mutation wurde in homozygoter Form bereits von Zayed (2015) bzw. Wenger et al. (1997) bei einem Patienten mit infantilem Morbus Krabbe beschrieben. Ein anderer Patient wies zwei verschiedene Mutationen auf, c.966delA, Cys322Trpfs* führt zu einem vorzeitigen Stopp der Proteinsynthese und c.1901T>C, p.Leu634Ser zu einem Aminosäureaustausch. Diese beiden Mutationen wurden bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Der dritte Patient wies die Mutation c.453G>A, p.Trp151* auf, die zu einem frühzeitigen Stopp der Proteinbiosynthese führt und bisher nicht beschrieben ist. Die zweite Mutation c.1586C>T, p.Thr529Met wurde von Tappino et al. (2010) als häufige Mutation bei infantilen Patienten beschrieben. Neben diesem früh-infantilen Patienten wies auch ein spät-infantiler Patient diese

Mutation in heterozygoter Form auf. Der vierte Patient wies die heterozygote Einbasenpaardeletion c.430delA, p.Ile144Leufs*27 auf, was zu einem vorzeitigen Stopcodon führt. Diese Einbasenpaardeletion ist bereits in genetischen Datenbanken in Zusammenhang mit Morbus Krabbe gelistet, Angaben zur Krankheitsform wurden dabei nicht gemacht. Die zweite heterozygote Mutation c.1186C>T, p.Arg396Trp führt zu einem Aminosäureaustausch und wurde bei einem spät-infantilen Patienten beschrieben (Tappino et al., 2010). Darüber hinaus war diese Einbasenpaardeletion auch noch bei einem Patienten mit einem later onset in diesem Kollektiv zu finden, hier in Verbindung mit der Mutation c.857G>A, p.Gly286Asp, die durch Basenaustausch zu einem Aminosäureaustausch führt und heterozygot wie auch homozygot immer zu einer later onset Form führt (Szymanska et al., 2012).

Der zweite later onset Patient mit durch diesen Fall erstmals beschriebenem Genotyp wies die homozygote Punktmutation c.1627G>C, p.Ala543Pro auf, welche auf einen Basen- und folglich Aminosäureaustausch zurückzuführen ist und zu einer entsprechenden Symptomatik bei verminderter Enzymexpression in vivo und hoher residuellem Enzymlevel in vitro führt (s. Kapitel 1.6.3, (Krägeloh-Mann et al., 2017)).

Der dritte later onset Patient mit bekanntem Genotyp weist die heterozygote Nonsense-Mutation c.205C>T, p.Arg69* auf, die in Kombination mit einer anderen heterozygoten Mutation bei einem later onset Patienten bereits beschrieben wurde (Tappino et al., 2010). Dazu weist er die Mutation c.1700A>C, p.Try567Ser auf, die bei einem früh-infantilen Patienten in heterozygoter Form mit einer weiteren Mutation in der Literatur beschrieben wurde (Tappino et al., 2010).

Die Zusammenschau der verschiedenen Mutationen mit dem Alter bei Onset bzw. den Krankheitsformen legt den Schluss nahe, dass zum einen die Kombination der beiden Genveränderungen entscheidend ist. So ist es dann erklärbar, dass eine große Deletion zum einen zu dem schweren und schnell progredient verlaufenden Krankheitsbild eines früh-infantilen Patienten führt und zum anderen aber auch bei einem Patienten mit adoleszentem oder adultem

Onset mit langsam progredienter Symptomatik zu finden ist. (s. Krieg et al. (2020))

Desweiteren scheinen auch Genregulation, epigenetische Faktoren und Polymorphismen die Auswirkungen der Varianten zu beeinflussen, was die Genotyp-Phänotyp-Korrelation erschwert. Durch einen Polymorphismus kann eine zunächst benigne Veränderung zu einer krankheitsverursachenden Variante werden (Wenger et al., 2014). (s. Krieg et al. (2020))

4.3 Differenzierung der Krankheitsformen

In Anbetracht der bisher durch einzelne Mutationen nicht sicher vorhersagbaren Krankheitsform und dem kaum zu prognostizierenden individuellen Krankheitsverlauf, wird das klinische und kernspintomographische Bild weiterhin von Bedeutung sein. Auch deshalb kommt der weiteren Erforschung des Spektrums des natürlichen Krankheitsverlaufs weiterhin große Bedeutung zu.

Wie in Kapitel 1.5 vorgestellt, gibt es einige verschiedene Klassifikationen von Morbus Krabbe in der Literatur. Diese Arbeit trägt dazu bei, mittels eines weiteren gut untersuchten Kollektivs von Patienten eines breiten Altersspektrums bei Onset eine Grundlage für eine Vereinheitlichung dieser Klassifikation zu bieten, die die zukünftige Vergleichbarkeit von Krankheitsverläufen und Arbeiten ermöglichen und erleichtern soll.

Anfang der 1990er Jahre waren die Dynamik und das breite Spektrum der späten Formen nahezu unbekannt. 18 Einzelfallberichte berichteten von Patienten, die Erstsymptome bis zum Alter von zehn Jahren zeigten. Kein Patient mit späterem Onset wurde ante mortem diagnostiziert (Grewal et al., 1991).

In den letzten knapp drei Jahrzehnten wurden damit zwei neue Krankheitsformen beschrieben, für die auch diese Arbeit weitere Evidenz gibt und damit ein deutlich breiteres Spektrum dieser Erkrankung als noch vor einigen Jahren angenommen, bestätigt.

Einerseits zeigt sich zwar ein größerer Unterschied zwischen den frühen infantilen und den späteren Formen im Gesamten. Allerdings ist es dennoch wichtig die späteren Formen trotz ihrer sehr variablen individuellen Verläufe aufgrund des unterschiedlichen zeitlichen Horizonts der klinischen

Verschlechterung und der unterschiedlichen MRT-Pattern zu unterscheiden. Aufgrund der differenzierten Betrachtung des Krankheitsverlaufs entsprechend dem Alter bei Onset und der passenden Abbildung der verschiedenen MRT-Muster durch diese Altersstruktur ergab sich die Anwendung der Klassifizierung der Krankheitsformen entsprechend Onset in Anlehnung an Abdelhalim et al. (2014).

4.4 Vergleich der Symptomatik mit Literaturdaten

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse zu Erstsymptomen, Krankheitsverlauf und MRT-Ergebnissen in Bezug auf die Literatur hierzu diskutiert werden.

Die genannten Erstsymptome unseres Kollektivs decken sich dabei weitestgehend mit den in der Literatur genannten (wie zum Beispiel Escolar et al. (2016) und Beltran-Quintero et al. (2019)). Unruhe, Reizbarkeit, Irritabilität und schrilles Schreien stellen damit die häufigsten und typischen Erstsymptome der früh-infantilen Krankheitsform dar.

Die von Duffner et al. (2009) beschriebenen Krampfanfälle als Erstsymptome, v.a. bei den früh-infantilen Patienten (in ca. 25% der Fälle), waren in diesem Kollektiv so nicht nachzuvollziehen. Die Patienten zeigten in der Regel erst mit progredientem Krankheitsverlauf Krampfanfälle, was auch erst kürzlich publizierte Daten von Beltran-Quintero et al. (2019) unterstützen.

Auch die von Liao et al. (2014) und Lyon et al. (1991) genannte Visuseinschränkung bei juvenilen Patienten (Alter bei Onset zwischen drei und acht Jahren) waren in unserem Patientenkollektiv wie auch bei Kolodny et al. (1991) der Patienten mit späterem Onset beschreibt, nicht nachzuvollziehen. Der Sehverlust zeigte sich hingegen als Zeichen eines schweren Krankheitsprogresses bei der infantilen Verlaufsform.

Bei einem unserer adoleszenten Patienten zeigte sich bereits bei der ersten neurologischen Vorstellung ein Hohlfuß wie auch schon von Kolodny et al. (1991) berichtet. Neben den vorwiegend dynamischen Auffälligkeiten eines auffälligen Gangbilds und im Verlauf dann zunehmenden Entwicklungsrückschritten sollte bei einem solchen Merkmal in Zukunft auch ein Morbus Krabbe in die Differentialdiagnostik einbezogen werden.

Auch hier ist die Vergleichbarkeit der Arbeiten durch die unterschiedlich definierten Krankheitsgruppen wiederum erschwert, weshalb ein einheitliches System in Zukunft umso wichtiger wäre.

Die Daten dieser Arbeit unterstützen die Beobachtung der Einzelfallbeschreibung von Fiumara et al. (1990), bei der sich eine progredienten Gangstörung als Hauptproblem der Patienten bei relativ lang erhaltener intellektueller Fähigkeiten zeigte.

Die Beobachtungen von Luzi et al. (1996) zu einem adulten Krankheitsverlauf sind anhand den Auswertungen dieses Kollektivs nicht nachzuvollziehen. Es zeigte sich bei den adoleszenten bzw. adulten Patienten ein relativ langsamer und kontinuierlich progredienter Verlauf über mehrere Jahre bis Jahrzehnte, während Luzi et al. (1996) einen adulten Patienten beschreiben, bei dem zu Beginn zum einen Schmerzen und Parästhesien der Extremitäten zu Beginn im Vordergrund standen und bereits nach acht Jahren zu Dystonie, Rigidität und Bettlägerigkeit führten.

Bei Morbus Krabbe sind sowohl zentrales als auch peripheres Nervensystem betroffen. Zeichen auf eine Störung beider Nervensysteme lassen sich schon zu Krankheitsbeginn feststellen.

Husain et al. (2004) und Korn-Lubetzki et al. (2003) argumentieren, dass die Manifestation peripherer Neuropathie als initiales Symptom, v.a. bei der früh-infantilen Verlaufsform unterschätzt wird. In diesem Kollektiv konnten Zeichen einer Schädigung des peripheren Nervensystems als frühes Symptom ausgemacht werden, da Schreien (bei Schmerzen), Empfindungsstörungen und Hypotonie in vielen Fällen unter den Erstsymptomen bei den früh-infantilen Patienten genannt wurden. Auch Fußfehlbildungen wie Hohlfüße, wie bei einer adoleszenten Patientin genannt, sprechen für die frühe Manifestation einer peripheren Neuropathie. Dies bestätigte sich durch eine auffällige Nervenleitgeschwindigkeit.

Dies spricht für eine frühe Beteiligung des peripheren Nervensystems bei der früh-infantilen Form. Husain et al. (2004) vermuten eine Schädigung des peripheren Nervensystems vor einer zentralen und noch vor Beginn der Symptomatik. Auf Basis dieser Arbeit erscheint die Erklärung der Überschattung

der peripheren Neuropathie durch zusätzliche zentrale Symptome, wie von Liao et al. (2014) angeführt, eher plausibel. Eine Äußerung der peripheren Neuropathie durch Schmerzen trat in diesem Kollektiv nicht auf und wurde auch in der Literatur nicht berichtet.

Einige Arbeiten verwenden ein Staging System zur Beschreibung bzw. Einteilung des Krankheitsverlaufs. Der Krankheitsverlauf wird dabei je nach Arbeit in ca. drei bis vier Stages eingeteilt. Wie im Ergebniskapitel dargestellt lassen sich zwar durchaus frühe von eher späteren Symptomen unterscheiden. Allerdings zeigen sich zum Beispiel selbst bei der eher homogen verlaufenden früh-infantilen Form interindividuelle Unterschiede in der Reihenfolge des Symptomeintritts.

Daher würde sich ein einheitlicher Score zur Beschreibung bzw. Einordnung der krankheitstypischen Symptomatik bzw. dem Schweregrad besser eignen, um die verschiedenen Daten und Krankheitsverläufe verschiedener Patientenkohorten besser vergleichen zu können.

Als Beispiel sei der GMFC-MLD Score von Kehrer et al. (2011b) hier genannt. Wie auch Towns et al. (2018) anmerken, sollte entweder ein allgemeingültiger, krankheitsunabhängiger Score entwickelt werden, welcher einen Vergleich zu gesunden Personen ermöglicht oder aber dieser an die jeweilige Krankheit wie bei Kehrer et al. (2011b) angepasst bzw. modifiziert werden. Dies dürfte sicherlich nicht einfach werden, wenn damit die ganze Krabbe-Entität abgebildet werden soll, da die verschiedenen Krankheitsformen doch ein sehr heterogenes Erscheinungsbild aufweisen. Durch eine vielschichtige multidisziplinäre Erfassung der Fähigkeiten ließe sich der Krankheitsverlauf umfassend abbilden, wäre für einen schnellen Überblick aber sicherlich komplex. In ihrer kürzlich publizierten Arbeit schlagen Bascou et al. (2018) die Einführung eines Severity index in Verbindung mit einem Klassifikationssystem nach Alter bei Onset vor, allerdings wiederum mit einer neuen Reklassifizierung der Patienten mit Unterscheidung nach Onset vor oder nach dem ersten Geburtstag. Allerdings bleibt auch diese vorgeschlagene Reklassifizierung wiederum auf Patienten mit einem Onset zwischen sechs Monaten und drei Jahren begrenzt.

Dennoch würde ein klinischer Score eine schnellere Erfassung der Krankheitsverläufe, deren Dynamik sowie eine interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglichen.

4.5 Die Rolle der MRT-Bildgebung in der Diagnostik und im Krankheitsverlauf

Neben der Klinik spielt die MRT-Bildgebung sowohl in der Diagnostik als auch in der Verlaufsbeurteilung eine wichtige Rolle.

In Kapitel 3.9.1 wurde beschrieben, dass der Loes-Score mit fortschreitender Krankheitsdauer zunimmt. Außerdem zeigte sich in Kapitel 3, dass die klinische Beeinträchtigung mit zunehmender Krankheitsdauer zunimmt, wenn auch in unterschiedlicher Geschwindigkeit und in unterschiedlichem Ausmaß je nach Krankheitsform.

Provenzale et al. (2009) zeigten eine Korrelation zwischen Loes Score und drei klinischen Scores. Damit stellt der Loes Score einen adäquaten Evaluationsparameter für Morbus Krabbe dar.

Desweiteren zeigten Provenzale et al. (2009) eine Korrelation zwischen den klinischen Scores und der entsprechenden Hirnregion. Auch in dieser Kohorte lässt sich dies nachvollziehen. Die adulten Patienten mit relativ isoliert betroffener Pyramidenbahn weisen Gangstörungen als Erstsymptome auf.

Neben den qualitativen Erkenntnissen, die das MRT hervorbringt, kommen auch darauf basierende quantitative Methoden in der Erforschung lysosomaler Speichererkrankungen wie die quantitative Traktographie zum Einsatz. Mittels der Diffusion Tensor Imaging (DTI) Methode wird die Bewegung von Wassermolekülen entlang der Axone gemessen. Damit lässt sich die Integrität der weißen Substanz beurteilen. (Poretti et al., 2014)

In den Untersuchungen von Poretti et al. (2014) und Provenzale et al. (2009) war die phylogenetisch jüngere weiße Substanz wie das Centrum semiovale, die periventrikuläre weiße Substanz, vor allem parieto-occipital bis zum Corpus callosum und das Cerebellum stärker betroffen. Die weiße Substanz des

Hirnstamms und der PLIC (Posterior limb of the internal capsule) waren weniger betroffen. (Poretti et al., 2014, Provenzale et al., 2009)

Eine Arbeit von Escolar et al. (2009) zeigt, dass die Capsula interna schon früh Auffälligkeiten in der FA (fractional anisotropy) aufweist. Bereits sehr frühe, schon vor der Demyelinisierung auftretende Störungen der motorischen Bahnen erklären die motorische Verschlechterung, auch bei den behandelten Patienten (Escolar et al., 2009).

Im Umkehrschluss könnte die Bestimmung des FA-Werts die Einschätzung der Prognose hinsichtlich eines Therapieerfolgs unterstützen.

Weitere Einflüsse auf die Prognose wie Komplikationen der Stammzelltransplantation im Verlauf müssen aber unabhängig davon berücksichtigt werden.

Nach Standardisierung dieses Instruments kann dieses zur Differenzierung von Früh- und Spätmanifestationen des Morbus Krabbe beitragen (Escolar et al., 2009). Neben der FA sollte dabei auch die RD (radial diffusivity) untersucht werden, da diese den sensitivsten Parameter darstellt (Poretti et al., 2014).

Weitere Informationen über den molekularen Zustand von Hirngewebe kann die Magnetresonanztomographie (MRS) liefern. Beim Morbus Krabbe zeigt sich typischerweise ein erhöhtes Cholin/Kreatin-Verhältnis sowie ein verringertes N-Acetyl-Aspartat-Verhältnis (Kingsley et al., 2006). Gut nachvollziehbar sind die geringeren Auffälligkeiten in der MRS bei späterem Onset (Kingsley et al., 2006), da die Erkrankung langsamer voranschreitet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der MRT-Untersuchung bereits in der Diagnostik eine unverzichtbare Rolle zukommt. Die Differenzierung des MRT-Patterns lässt die Zuordnung zu einer Krankheitsform zu. Darüber hinaus kommt ihr ein großer Stellenwert bei der Entscheidung für oder gegen eine HSZT zu. (s. Krieg et al. (2020)) Im MRT lässt sich das Ausmaß der betroffenen Areale im Gehirn gut abschätzen. MRT-Auffälligkeiten in entsprechenden Strukturen sind meist vor Auftreten der entsprechenden klinischen Ausfälle bzw. Symptome vorhanden.

Die Sammlung und Beurteilung weiterer MRT-Daten würde zu einer Weiterführung der detaillierten Beschreibung der unterschiedlichen MRT-Pattern

beitragen und kann damit in der Diagnostik zukünftiger Krabbe-Patienten hilfreich sein. Die herausgearbeiteten betroffenen Strukturen der jeweiligen Krankheitsformen können im Einzelfall in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein, sodass eine möglichst breite Datengrundlage von Nutzen ist.

Langfristig könnte in der Erkennung erster Krankheitszeichen in der Bildgebung auch die automatisierte Bildanalyse eine Rolle spielen. Bisher wird die intelligente Bildanalyse durch Algorithmen im klinischen Alltag allgemein kaum angewandt. Sie bietet den Vorteil, dass sie exakter als das menschliche Auge in der Erkennung von minimalen Auffälligkeiten ist und könnte daher in Zukunft auch im diagnostischen Bereich solcher Krankheiten Anwendung finden. Sollte in Zukunft angestrebt werden, dass Computeralgorithmen eine Verdachtsdiagnose anhand des MRT ausgeben, so wird es notwendig sein die verschiedenen MRT-Pattern des Morbus Krabbe gut zu definieren.

Abschließend ist zu sagen, dass dem MRT sowohl in der Diagnostik als auch im Verlauf der Krabbe-Erkrankung große Bedeutung zukommt und dieses diagnostische nicht-invasive Verfahren frühzeitig angestrebt werden sollte. (s. Krieg et al. (2020))

4.6 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war die Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs des Morbus Krabbe mit klinischer und kernspintomographischer Charakterisierung seiner verschiedenen Formen in einem Kollektiv von Patienten, die deutschlandweit rekrutiert wurden.

Vor dieser Arbeit gab es für Deutschland keine systematische Untersuchung klinischer Daten über das gesamte Spektrum der Krankheitsformen in dieser Größenordnung.

Das für diese seltene Erkrankung verhältnismäßig große Patientenkollektiv von knapp vierzig Patienten spiegelt die Häufigkeitsverhältnisse der verschiedenen Krankheitsformen relativ gut wieder, zum Beispiel, wenn man die Häufigkeitsverteilung mit Arbeiten aus dem amerikanischen Raum vergleicht, denen mehr Patienten zugrunde liegen (s. Kapitel 1.4).

Diese Arbeit zeigt, dass es für jede Krankheitsform ein charakteristisches klinisches und kernspintomographisches Pattern gibt und letzteres weitestgehend die von Abdelhalim et al. (2014) publizierten Thesen der amerikanischen Patientenkohorte unterstützt.

Der Kenntnis des natürlichen Krankheitsverlaufs kommt große Relevanz im klinischen Alltag zu, sowohl für Leukodystrophiezentren wie auch für niedergelassene Pädiater und Neuropädiater, die nicht auf solch seltene Erkrankungen spezialisiert sind.

Ziel dabei ist eine frühe Verdachtsdiagnose mit folgender zügiger Diagnostik und einer frühen Therapie, vor allem kausal, aber auch supportiv im Falle einer fehlenden kausalen Therapieoption.

Bei einer entsprechenden Verdachtsdiagnose wird durch eine schnelle und gezielte Diagnostik die quälende Unsicherheit für Patienten und Angehörige möglichst kurzgehalten und dem Patienten bleiben unnötige Untersuchungen auf der Suche nach der Krankheitsursache erspart. Dies trifft zwar auf jede Erkrankung zu, ist aber bei einer wie Morbus Krabbe von besonderer und entscheidender Bedeutung, da schon eine Zuweisung in ein anderes Fachgebiet oder eine abwartende Haltung fatale Folgen haben kann und die einzige Therapiechance durch eine Verzögerung der Diagnosestellung unmöglich macht. Bei einem langsamen Verlauf und wenig Symptomen besteht die Möglichkeit einer kausalen Therapie, der Stammzelltransplantation, solange die klinischen Beeinträchtigungen noch begrenzt sind.

Selbst wenn die Erkrankung bereits zu weit fortgeschritten ist, um dem Patienten mit einer Stammzelltransplantation die Chance auf Heilung zu bieten, so kann eine frühe Diagnosestellung ggf. dennoch lebensrettend für möglicherweise ebenfalls betroffene Geschwisterkinder sein.

Nach der Diagnosestellung sollte möglichst umgehend eine molekulargenetische Untersuchung der Familienmitglieder ersten Grades erfolgen. Die Eltern sollten zur Sicherung der molekulargenetischen Diagnostik untersucht werden und Geschwisterkinder vorrangig, um eine Erkrankung auszuschließen. Sollte hier ein Gendefekt molekulargenetisch oder biochemisch nachzuweisen sein, bestünde die Möglichkeit einer präsymptomatischen Therapie durch

Stammzelltransplantation. Nicht zuletzt ist die sichere Diagnose für die weitere Familienplanung der Patienten selbst sowie der Eltern und Geschwister bei einer Anlageträgerschaft wichtig. Bereits in der 11. bis 13. Schwangerschaftswoche lässt sich durch Untersuchung eines chorionischen Villus die Betroffenheit des Fötus klären (Verma et al., 2017).

Das Outcome der transplantierten later onset Patienten ist bisher nicht ganz klar (Orchard und Tolar, 2010). Um den Transplantationserfolg beurteilen zu können ist eine gute Kenntnis der natürlichen Krankheitsverläufe unabdingbar.

Da ethische Erwägungen in diesem Fall keine kontrollierten Studien als weitere mögliche Grundlage zulassen, kommt den Daten des natürlichen Verlaufs eine umso größere Bedeutung zu.

Der natürliche klinische Verlauf wurde in dieser Arbeit auf der Grundlage eines standardisierten Fragebogens, ergänzt durch Arztbriefe, beschrieben.

Retrospektiv, nach Kenntnis dieser Daten und Auswertungen wäre ein Fragebogen, der spezifischer auf die zeitlichen und symptomatischen Aspekte des Morbus Krabbe abhebt, sinnvoll. Der dieser Arbeit zugrundeliegende Fragebogen hatte die Intention Daten zu zwei Leukodystrophieformen, der MLD und des Morbus Krabbe, zu erheben. Ein zukünftiger Fragebogen sollte vor allem auch die früheren Stufen der frühkindlichen Entwicklung detaillierter bzw. differenzierter erfassen, um auch schon kleinere Abweichungen und frühzeitige Signale noch weiter differenzieren zu können. Immerhin zeigen 70% der Patienten bereits im ersten halben Lebensjahr Symptome.

Sinnvoll wäre eine engmaschige, möglichst detaillierte Erfassung der frühkindlichen Entwicklung und des Krankheitsverlaufs mit Dokumentation der Verluste und qualitativen Veränderungen der Fähigkeiten bei den betreuenden Neuropädiatern.

Die Aufnahme offener Fragen in den Fragebogen würde eine qualitative Inhaltsanalyse ermöglichen, um für die Eltern und Patienten wichtige Aspekte herausarbeiten zu können.

Auf allen vorliegenden MRTs waren pathologische Veränderungen festzustellen. In einzelnen Fällen wurden diese von den veranlassenden bzw. durchführenden

Ärzten als unauffällig befundet. Bei wenigen anderen MRT-Bildern wurden die Auffälligkeiten nicht als entsprechendes Pattern bei Morbus Krabbe erkannt.

Vor diesem Hintergrund müssen die herausgearbeiteten MRT-Pattern flächendeckend publik gemacht werden und es sollte eine entsprechende Schulung der Ärzte, vor allem der Radiologen, angestrebt werden.

Auch auf das klinische Krankheitsbild, insbesondere die frühen Symptome muss immer wieder aufmerksam gemacht werden. Der Morbus Krabbe muss auf Kongressen, Konferenzen und Symposien thematisiert werden, nicht nur in neurologischen und neuropädiatrischen Kreisen, sondern auch auf Fortbildungsveranstaltungen von Allgemeinpädiatern und niedergelassenen Kinderärzten sowie Allgemeinmedizinern. Bereits in der Facharztausbildung sollten die Krankheitsformen des Morbus Krabbe bekannt sein und anschließend weiter in Erinnerung gehalten werden, sodass dieser beispielsweise beim Symptom Gangstörung als mögliche Differentialdiagnose frühzeitig in Betracht gezogen und als solche ggf. auch in zukünftigen Leitlinien Berücksichtigung finden.

Solange die HSZT die einzige Therapie darstellt und diese nur unter bestimmten engen Voraussetzungen zur Verfügung steht, ist der frühest mögliche Diagnosezeitpunkt das entscheidende Kriterium in der Behandlung des Morbus Krabbe.

Damit hat diese Arbeit gezeigt, wie wichtig es ist die zwei Gesichter des Morbus Krabbe – die frühen und die späten Formen – in ihrer klinischen und kernspintomographischen Ausprägung zu kennen und frühzeitig zu erkennen.

5 Zusammenfassung

Bei Morbus Krabbe bzw. Globoidzelleukodystrophie handelt es sich um eine seltene lysosomale Speichererkrankung, die durch einen genetisch bedingten Mangel des Enzyms β -Galactocerebrosidase hervorgerufen wird.

Bisher war vor allem die klassische infantile Form beschrieben und bekannt. Es wurde davon ausgegangen, dass diese über 90 Prozent der Krabbe-Erkrankung ausmacht. Neuere Arbeiten wiesen darauf hin, dass andere Formen mit späterem Beginn dadurch vermutlich unterschätzt werden. Für Deutschland gab es bisher keine systematische Untersuchung klinischer und kernspintomographischer Daten über das gesamte Spektrum der Krankheitsformen in dieser Größenordnung.

Daher war eine Fragestellung dieser Arbeit wie sich die Häufigkeiten der verschiedenen Krankheitsformen tatsächlich darstellen. Durch diese Arbeit mit einem für die seltene Erkrankung verhältnismäßig großen Kollektiv von knapp 40 Patienten konnte gezeigt werden, dass die späten Krankheitsformen mit einem Onset nach dem ersten Lebensjahr über 20 Prozent ausmachen und bisher in ihrer Häufigkeit unterschätzt wurden.

Insgesamt 38 Fragebögen zu klinischen Daten gingen in die Auswertung dieser Arbeit ein. Außerdem lagen von 27 dieser Patienten insgesamt 38 MRTs vor. Da von einigen der Patienten mehrere Verlaufs-MRT-Bilder vorlagen, konnten damit auch Aussagen zu den MRT-Veränderungen im Krankheitsverlauf getroffen werden und Strukturen, die früh bzw. spät im Krankheitsverlauf betroffen sind, identifiziert werden.

Sowohl die Erstsymptome, der Krankheitsverlauf, vor allem auch die Geschwindigkeit der Progredienz, als auch das kernspintomographische Pattern variieren je nach Alter bei Onset und definieren damit die Krankheitsform.

Während die infantile Form vor allem Irritabilität, Unruhe und Reizbarkeit sowie Entwicklungsrückschritte als Erstsymptome aufweist, zeigte diese Arbeit, dass alle späteren Formen mit Auffälligkeiten in der Grobmotorik, in der Regel einer Gangstörung beginnen.

Gerade zu Beginn der Erkrankung bzw. in der Diagnostik kommt dem MRT eine wichtige Bedeutung zu (infantil: diffuse Beteiligung der weißen Substanz und spezifisch cerebellärer Strukturen, later onset: parieto-occipitale weiße Substanz und Splenium, adult: motorische Bahnen).

Vor allem wenn die Erkrankung noch nicht weit fortgeschritten ist und die Symptome noch relativ unspezifisch sind, kann die Erkennung des MRT-Patterns entscheidend für die Prognose des Patienten sein, da eine frühe Diagnosestellung bei den Krankheitsformen mit späterem Onset die Therapie einer HSZT ermöglichen kann. Für die Patienten mit infantiler Krankheitsform konnte bisher keine Evidenz für eine Empfehlung der HSZT gefunden werden.

Da es entscheidend ist, frühzeitig den Verdacht auf diese Erkrankung zu stellen, ist es wichtig, dass die zu Beginn konsultierten Ärzte diese Diagnose bei relativ unspezifischen Erstsymptomen dennoch in Betracht ziehen und schnell in entsprechende Zentren zur Diagnosestellung überweisen.

Damit diese Erkrankung in Betracht gezogen wird, ist es wichtig die Ärzte entsprechend zu sensibilisieren und die unterschiedlichen Gesichter des Morbus Krabbe verstärkt zu thematisieren.

6 Literaturverzeichnis

Abdelhalim, A. N., Alberico, R. A., Barczykowski, A. L. and Duffner, P. K. (2014). *Patterns of magnetic resonance imaging abnormalities in symptomatic patients with Krabbe disease correspond to phenotype*. *Pediatr Neurol*, 50, 127-34.

Aldenhoven, M. and Kurtzberg, J. (2015). *Cord blood is the optimal graft source for the treatment of pediatric patients with lysosomal storage diseases: clinical outcomes and future directions*. *Cytotherapy*, 17, 765-74.

Barkhof, F. and Scheltens, P. (2002). *Imaging of white matter lesions*. *Cerebrovasc Dis*, 13 Suppl 2, 21-30.

Barone, R., Bruhl, K., Stoeter, P., Fiumara, A., Pavone, L. and Beck, M. (1996). *Clinical and neuroradiological findings in classic infantile and late-onset globoid-cell leukodystrophy (Krabbe disease)*. *Am J Med Genet*, 63, 209-17.

Bascou, N., DeRenzo, A., Poe, M. D. and Escolar, M. L. (2018). *A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 126.

Belleri, M., Ronca, R., Coltrini, D., Nico, B., Ribatti, D., Poliani, P. L., Giacomini, A., Alessi, P., Marchesini, S., Santos, M. B., Bongarzone, E. R. and Presta, M. (2013). *Inhibition of angiogenesis by beta-galactosylceramidase deficiency in globoid cell leukodystrophy*. *Brain*, 136, 2859-75.

Beltran-Quintero, M. L., Bascou, N. A., Poe, M. D., Wenger, D. A., Saavedra-Matiz, C. A., Nichols, M. J. and Escolar, M. L. (2019). *Early progression of Krabbe disease in patients with symptom onset between 0 and 5 months*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 46.

Beschle, J., Groeschel, S., Kehrer, C., Strölin, M., Raabe, C., Bayha, U., Bevot, A., Döring, M., Grimm, A., Bender, B. and Krägeloh-Mann, I. (2017). *Early Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in 13 Children with Juvenile Metachromatic Leukodystrophy*. *Neuropediatrics*, 48, OP08.

Biffi, A., Montini, E., Lorioli, L., Cesani, M., Fumagalli, F., Plati, T., Baldoli, C., Martino, S., Calabria, A., Canale, S., Benedicenti, F., Vallanti, G., Biasco, L., Leo, S., Kabbara, N., Zanetti, G., Rizzo, W. B., Mehta, N. A., Cicalese, M. P., Casiraghi, M., Boelens, J. J., Del Carro, U., Dow, D. J., Schmidt, M., Assanelli, A., Neduva, V., Di Serio, C., Stupka, E., Gardner, J., von Kalle, C., Bordignon, C., Ciceri, F., Rovelli, A., Roncarolo, M. G., Aiuti, A., Sessa, M. and Naldini, L. (2013). *Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy*. *Science*, 341, 1233158.

Boespflug-Tanguy, O., Labauge, P., Fogli, A. and Vauris-Barriere, C. (2008). *Genes involved in leukodystrophies: A glance at glial functions*. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 8, 217-229.

Bradbury, A. M., Rafi, M. A., Bagel, J. H., Brisson, B. K., Marshall, M. S., Pesayco Salvador, J., Jiang, X., Swain, G. P., Prociuk, M. L., PA, O. D., Fitzgerald, C., Ory, D. S., Bongarzone, E. R., Shelton, G. D., Wenger, D. A. and Vite, C. H. (2018). *AAVrh10 Gene Therapy Ameliorates Central and Peripheral Nervous System Disease in Canine Globoid Cell Leukodystrophy (Krabbe Disease)*. *Hum Gene Ther*, 29, 785-801.

Brant-Zawadzki, M., Atkinson, D., Detrick, M., Bradley, W. G. and Scidmore, G. (1996). *Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients*. *Stroke*, 27, 1187-91.

Castaneda, J. A., Lim, M. J., Cooper, J. D. and Pearce, D. A. (2008). *Immune system irregularities in lysosomal storage disorders*. *Acta Neuropathol*, 115, 159-74.

Castelvetri, L. C., Givogri, M. I., Zhu, H., Smith, B., Lopez-Rosas, A., Qiu, X., van Breemen, R. and Bongarzone, E. R. (2011). *Axonopathy is a compounding factor in the pathogenesis of Krabbe disease*. *Acta Neuropathol*, 122, 35-48.

Chen, Y. Q., Rafi, M. A., de Gala, G. and Wenger, D. A. (1993). *Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy*. *Hum Mol Genet*, 2, 1841-5.

Cleland, W. and Kennedy, E. P. (1960). *The enzymatic synthesis of psychosine*. *Journal of Biological Chemistry*, 235, 45-51.

Coleman, M. (2005). *Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity*. *Nat Rev Neurosci*, 6, 889-98.

Coleman, M. P. and Perry, V. H. (2002). *Axon pathology in neurological disease: a neglected therapeutic target*. *Trends Neurosci*, 25, 532-7.

Collier, J. and Greenfield, J. (1924). *The encephalitis periaxialis of Schilder. A clinical and pathological study, with an account of two cases, one of which was diagnosed during life*. *Brain*, 47, 489-519.

Cousyn, L., Law-Ye, B., Pyatigorskaya, N., Debs, R., Froissart, R., Piraud, M., Federico, A., Salvatore, S., Cerase, A., Macário, M. C., Durães, J., Kim, S. H., Adachi, H., Audoin, B., Ayrignac, X., Da, Y., Henderson, R., La Piana, R., Laule, C., Nakamagoe, K., Raininko, R., Schols, L., Sirrs, S. M., Viader, F., Jastrzębski, K., Leclercq, D. and Nadjar, Y. (2019). *Brain MRI features and scoring of leukodystrophy in adult-onset Krabbe disease*. *Neurology*, 93, e647-e652.

D'Auria, L., Reiter, C., Ward, E., Moyano, A. L., Marshall, M. S., Nguyen, D., Scesa, G., Hauck, Z., van Breemen, R., Givogri, M. I. and Bongarzone, E. R. (2017). *Psychosine enhances the shedding of membrane microvesicles: Implications in demyelination in Krabbe's disease*. *PLoS One*, 12, e0178103.

- de Waegh, S. M., Lee, V. M. and Brady, S. T. (1992). *Local modulation of neurofilament phosphorylation, axonal caliber, and slow axonal transport by myelinating Schwann cells*. Cell, 68, 451-63.
- Debs, R., Froissart, R., Aubourg, P., Papeix, C., Douillard, C., Degos, B., Fontaine, B., Audoin, B., Lacour, A., Said, G., Vanier, M. T. and Sedel, F. (2013). *Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review*. J Inherit Metab Dis, 36, 859-68.
- Decker, H., Lo, K. Y., Unger, S. M., Ferreira, S. T. and Silverman, M. A. (2010). *Amyloid-beta peptide oligomers disrupt axonal transport through an NMDA receptor-dependent mechanism that is mediated by glycogen synthase kinase 3beta in primary cultured hippocampal neurons*. J Neurosci, 30, 9166-71.
- Del Bigio, M. R., Chudley, A. E., Booth, F. A. and Pacin, S. (2004). *Late infantile onset krabbe disease in siblings with cortical degeneration and absence of cerebral globoid cells*. Neuropediatrics, 35, 297-301.
- Dimitriou, E., Cozar, M., Mavridou, I., Grinberg, D., Vilageliu, L. and Michelakakis, H. (2015). *The Spectrum of Krabbe Disease in Greece: Biochemical and Molecular Findings*. JIMD reports, 25, 57-64.
- Duffner, P. K., Barczykowski, A., Jalal, K., Yan, L., Kay, D. M. and Carter, R. L. (2011). *Early infantile Krabbe disease: results of the World-Wide Krabbe Registry*. Pediatr Neurol, 45, 141-8.
- Duffner, P. K., Barczykowski, A., Kay, D. M., Jalal, K., Yan, L., Abdelhalim, A., Gill, S., Gill, A. L. and Carter, R. (2012). *Later Onset Phenotypes of Krabbe Disease: Results of the World-Wide Registry*. Pediatric Neurology, 46, 298-306.
- Duffner, P. K., Jalal, K. and Carter, R. L. (2009). *The Hunter's Hope Krabbe family database*. Pediatr Neurol, 40, 13-8.
- Dunn, H. G., Dolman, C. L., Farrell, D. F., Tischler, B., Hasinoff, C. and Woolf, L. I. (1976). *Krabbe's leukodystrophy without globoid cells*. Neurology, 26, 1035-41.
- Eglitis, M. A. and Mezey, É. (1997). *Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 94, 4080-4085.
- Elleder, M. (1992). *Eccrine gland involvement in Krabbe's disease*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 421, 351-4.
- Ellis, W. G., Schneider, E. L., McCulloch, J. R., Suzuki, K. and Epstein, C. J. (1973). *Fetal globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease): Pathological and biochemical examination*. Archives of neurology, 29, 253-257.
- Escolar, M. L., Poe, M. D., Provenzale, J. M., Richards, K. C., Allison, J., Wood, S., Wenger, D. A., Pietryga, D., Wall, D., Champagne, M., Morse, R., Krivit, W.

and Kurtzberg, J. (2005). *Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease*. N Engl J Med, 352, 2069-81.

Escolar, M. L., Poe, M. D., Smith, J. K., Gilmore, J. H., Kurtzberg, J., Lin, W. and Styner, M. (2009). *Diffusion tensor imaging detects abnormalities in the corticospinal tracts of neonates with infantile Krabbe disease*. AJNR Am J Neuroradiol, 30, 1017-21.

Escolar, M. L., West, T., Dallavecchia, A., Poe, M. D. and LaPoint, K. (2016). *Clinical management of Krabbe disease*. J Neurosci Res, 94, 1118-25.

Fiumara, A., Pavone, L., Siciliano, L., Tine, A., Parano, E. and Innico, G. (1990). *Late-onset globoid cell leukodystrophy. Report on seven new patients*. Childs Nerv Syst, 6, 194-7.

Galliani, M., Santi, M., Del Grosso, A., Cecchettini, A., Santorelli, F. M., Hofmann, S. L., Lu, J. Y., Angella, L., Cecchini, M. and Signore, G. (2018). *Cross-Linked Enzyme Aggregates as Versatile Tool for Enzyme Delivery: Application to Polymeric Nanoparticles*. Bioconjug Chem, 29, 2225-2231.

Gieselmann, V. and Krägeloh-Mann, I. (2010). *Metachromatic Leukodystrophy – An Update*. Neuropediatrics, 41, 1-6.

Giri, S., Jatana, M., Rattan, R., Won, J. S., Singh, I. and Singh, A. K. (2002). *Galactosylsphingosine (psychosine)-induced expression of cytokine-mediated inducible nitric oxide synthases via AP-1 and C/EBP: implications for Krabbe disease*. Faseb j, 16, 661-72.

Goebel, H. H., Kimura, S., Harzer, K. and Klein, H. (1993). *Ultrastructural pathology of eccrine sweat gland epithelial cells in globoid cell leukodystrophy*. J Child Neurol, 8, 171-4.

Grewal, R. P., Petronas, N. and Barton, N. W. (1991). *Late onset globoid cell leukodystrophy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 54, 1011-2.

Grodd, W. (1993). *Kernspintomographie neuropaediatrischer Erkrankungen: Normale Reifung des kindlichen Gehirns*. Klin Neuroradiol, 3, 13-27.

Groeschel, S., Kehrer, C., Engel, C., C, I. D., Bley, A., Steinfeld, R., Grodd, W. and Krageloh-Mann, I. (2011). *Metachromatic leukodystrophy: natural course of cerebral MRI changes in relation to clinical course*. J Inher Metab Dis, 34, 1095-102.

Hagberg, B., Kollberg, H., Sourander, P. and Åkesson, H. (1969). *Infantile Globoid Cell Leucodystrophy–(Krabbe's Disease) A clinical and genetic study of 32 Swedish cases 1953–1967*. Neuropaediatric, 1, 74-88.

Hallervorden, J. (1957). *Die degenerative diffuse Sklerose*. In: Bodechtel, Von Braunmühl, Cobb, Eicke, Erbslöh, Friedrich, Hallervorden, Haymaker, Jacob, Krauland, Lindenberg, Lüers, Meessen, Noetzel, Nordmann, Reichardt, Scholz,

- Spatz, Stochdorph, Strughold, Ule, Walthard and Walthard (eds.) *Erkrankungen des zentralen Nervensystems I*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 716-782.
- Haq, E., Giri, S., Singh, I. and Singh, A. K. (2003). *Molecular mechanism of psychosine-induced cell death in human oligodendrocyte cell line*. J Neurochem, 86, 1428-40.
- Hawkins-Salsbury, J. A., Shea, L., Jiang, X., Hunter, D. A., Guzman, A. M., Reddy, A. S., Qin, E. Y., Li, Y., Gray, S. J., Ory, D. S. and Sands, M. S. (2015). *Mechanism-Based Combination Treatment Dramatically Increases Therapeutic Efficacy in Murine Globoid Cell Leukodystrophy*. The Journal of Neuroscience, 35, 6495-6505.
- Heim, P., Claussen, M., Hoffmann, B., Conzelmann, E., Gärtner, J., Harzer, K., Hunneman, D. H., Köhler, W., Kurlemann, G. and Kohlschütter, A. (1997). *Leukodystrophy incidence in Germany*. American Journal of Medical Genetics Part A, 71, 475-478.
- Herold, G. (2014). *Innere Medizin*, Köln.
- Hoogerbrugge, P., Suzuki, K., Suzuki, K., Poorthuis, B., Kobayashi, T., Wagemaker, G. and van Bekkum, D. (1988). *Donor-derived cells in the central nervous system of twitcher mice after bone marrow transplantation*. Science, 239, 1035-1038.
- Hossain, M. A., Higaki, K., Saito, S., Ohno, K., Sakuraba, H., Nanba, E., Suzuki, Y., Ozono, K. and Sakai, N. (2015). *Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations*. J Hum Genet, 60, 539-45.
- Hossain, M. A., Otomo, T., Saito, S., Ohno, K., Sakuraba, H., Hamada, Y., Ozono, K. and Sakai, N. (2014). *Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form*. Gene, 534, 144-54.
- Husain, A. M., Altuwaijri, M. and Aldosari, M. (2004). *Krabbe disease: neurophysiologic studies and MRI correlations*. Neurology, 63, 617-20.
- Karumuthil-Meilethil, S. and Gray, S. J. (2016). *Immunological considerations for treating globoid cell leukodystrophy*. J Neurosci Res, 94, 1349-58.
- Kehrer, C., Blumenstock, G., Gieselmann, V. and Krageloh-Mann, I. (2011a). *The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy*. Dev Med Child Neurol, 53, 850-5.
- Kehrer, C., Blumenstock, G., Raabe, C. and Krageloh-Mann, I. (2011b). *Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy*. Dev Med Child Neurol, 53, 156-60.

- Kehrer, C., Groeschel, S., Kustermann-Kuhn, B., Burger, F., Kohler, W., Kohlschutter, A., Bley, A., Steinfeld, R., Gieselmann, V. and Krageloh-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.
- Khan, M., Haq, E., Giri, S., Singh, I. and Singh, A. K. (2005). *Peroxisomal participation in psychosine-mediated toxicity: Implications for Krabbe's disease*. Journal of Neuroscience Research, 80, 845-854.
- Kingsley, P. B., Shah, T. C. and Woldenberg, R. (2006). *Identification of diffuse and focal brain lesions by clinical magnetic resonance spectroscopy*. NMR Biomed, 19, 435-62.
- Kolodny, E. H., Raghavan, S. and Krivit, W. (1991). *Late-onset Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): clinical and biochemical features of 15 cases*. Dev Neurosci, 13, 232-9.
- Kondo, Y. and Duncan, I. D. (2016). *Myelin repair by transplantation of myelin-forming cells in globoid cell leukodystrophy*. J Neurosci Res, 94, 1195-202.
- Korn-Lubetzki, I., Dor-Wollman, T., Soffer, D., Raas-Rothschild, A., Hurvitz, H. and Nevo, Y. (2003). *Early peripheral nervous system manifestations of infantile Krabbe disease*. Pediatric Neurology, 28, 115-118.
- Krabbe, K. (1916). *A new familial, infantile form of diffuse brain-sclerosis*. Brain, 39, 74-114.
- Krägeloh-Mann, I., Harzer, K., Rostásy, K., Beck-Wödl, S., Bornemann, A., Böhringer, J., Bevot, A., Beck, V., Merkel, G. and Pechan, M. (2017). *Late onset Krabbe disease due to the new GALC p.Ala543Pro mutation, with intriguingly high residual GALC activity in vitro*. European Journal of Paediatric Neurology, 21, 522-529.
- Krieg, S. I., Krägeloh-Mann, I., Groeschel, S., Beck-Wödl, S., Husain, R. A., Schöls, L. and Kehrer, C. (2020). *Natural history of Krabbe disease – a nationwide study in Germany using clinical and MRI data*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 15, 243.
- Krivit, W., Shapiro, E. G., Peters, C., Wagner, J. E., Cornu, G., Kurtzberg, J., Wenger, D. A., Kolodny, E. H., Vanier, M. T., Loes, D. J., Dusenbery, K. and Lockman, L. A. (1998). *Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Globoid-Cell Leukodystrophy*. New England Journal of Medicine, 338, 1119-1127.
- Krivit, W., Sung, J. H., Shapiro, E. G. and Lockman, L. A. (1995). *Microglia: The effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases*. Cell Transplantation, 4, 385-392.

- Largo, R. H., Molinari, L., Comenale Pinto, L., Weber, M. and Duc, G. (1986). *Language development of term and preterm children during the first five years of life*. Dev Med Child Neurol, 28, 333-50.
- Lee, W. C., Courtenay, A., Troendle, F. J., Stallings-Mann, M. L., Dickey, C. A., DeLucia, M. W., Dickson, D. W. and Eckman, C. B. (2005). *Enzyme replacement therapy results in substantial improvements in early clinical phenotype in a mouse model of globoid cell leukodystrophy*. Faseb j, 19, 1549-51.
- Lee, W. C., Tsoi, Y. K., Troendle, F. J., DeLucia, M. W., Ahmed, Z., Dicky, C. A., Dickson, D. W. and Eckman, C. B. (2007). *Single-dose intracerebroventricular administration of galactocerebrosidase improves survival in a mouse model of globoid cell leukodystrophy*. The FASEB Journal, 21, 2520-2527.
- Li, Y. and Sands, M. S. (2014). *Experimental therapies in the murine model of globoid cell leukodystrophy*. Pediatr Neurol, 51, 600-6.
- Liao, P., Gelinis, J. and Sirrs, S. (2014). *Phenotypic variability of Krabbe disease across the lifespan*. Can J Neurol Sci, 41, 5-12.
- Lin, D., Donsante, A., Macauley, S., Levy, B., Vogler, C. and Sands, M. S. (2007). *Central Nervous System-directed AAV2/5-Mediated Gene Therapy Synergizes with Bone Marrow Transplantation in the Murine Model of Globoid-cell Leukodystrophy*. Molecular Therapy, 15, 44-52.
- Loes, D. J., Peters, C. and Krivit, W. (1999). *Globoid cell leukodystrophy: distinguishing early-onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method*. AJNR Am J Neuroradiol, 20, 316-23.
- Loonen, M. C. B., Van Diggelen, O. P., Janse, H. C., Kleijer, W. J. and Arts, W. F. M. (1985). *Late-Onset Globoid Cell Leucodystrophy (Krabbe's Disease)*. Neuropediatrics, 16, 137-142.
- Lüllmann-Rauch, R. (2015). *Taschenlehrbuch Histologie, 5. vollst. überarb. Aufl.* Stuttgart, New York: Thieme.
- Luzi, P., Rafi, M. A. and Wenger, D. A. (1996). *Multiple mutations in the GALC gene in a patient with adult-onset Krabbe disease*. Ann Neurol, 40, 116-9.
- Lyon, G., Hagberg, B., Evrard, P., Allaire, C., Pavone, L. and Vanier, M. (1991). *Symptomatology of late onset Krabbe's leukodystrophy: the European experience*. Dev Neurosci, 13, 240-4.
- Martino, S., Tiribuzi, R., Tortori, A., Conti, D., Visigalli, I., Lattanzi, A., Biffi, A., Gritti, A. and Orlicchio, A. (2009). *Specific determination of beta-galactocerebrosidase activity via competitive inhibition of beta-galactosidase*. Clin Chem, 55, 541-8.

- Michaelis, R., Berger, R., Nennstiel-Ratzel, U. and Krägeloh-Mann, I. (2013). *Validierte und teilvalidierte Grenzsteine der Entwicklung*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 161, 898-910.
- Miyatake, T. and Suzuki, K. (1972). *Globoid cell leukodystrophy: Additional deficiency of psychosine galactosidase*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 48, 538-543.
- Moser, H. and Lees, M. (1965). *Sulfatide lipidosis: metachromatic leukodystrophy*. In: JB Stanbury (ed.) *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 539–559.
- Orchard, P. J. and Tolar, J. (2010). *Transplant outcomes in leukodystrophies*. Semin Hematol, 47, 70-8.
- Orsini, J. J., Kay, D. M., Saavedra-Matiz, C. A., Wenger, D. A., Duffner, P. K., Erbe, R. W., Biski, C., Martin, M., Krein, L. M., Nichols, M., Kurtzberg, J., Escolar, M. L., Adams, D. J., Arnold, G. L., Iglesias, A., Galvin-Parton, P., Kronn, D. F., Kwon, J. M., Levy, P. A., Pellegrino, J. E., Shur, N., Wasserstein, M. P. and Caggana, M. (2016). *Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience*. Genet Med, 18, 239-248.
- Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E. and Galuppi, B. (1997). *Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy*. Dev Med Child Neurol, 39, 214-23.
- Pavuluri, P., Vadakedath, S., Gundu, R., Uppulety, S. and Kandi, V. (2017). *Krabbe Disease: Report of a Rare Lipid Storage and Neurodegenerative Disorder*. Cureus, 9, e949.
- Peters, C. and Krivit, W. (1997). *Microglia: the effector cell of the central nervous system following bone marrow transplantation for storage diseases*. Correction of genetic diseases by transplantation IV. London: COGENT Press.
- Phelps, M., Aicardi, J. and Vanier, M. T. (1991). *Late onset Krabbe's leukodystrophy: a report of four cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 54, 293-6.
- Poretti, A., Meoded, A., Bunge, M., Fatemi, A., Barrette, P., Huisman, T. A. and Salman, M. S. (2014). *Novel diffusion tensor imaging findings in Krabbe disease*. Eur J Paediatr Neurol, 18, 150-6.
- Potter, G. B. and Petryniak, M. A. (2016). *Neuroimmune mechanisms in Krabbe's disease*. J Neurosci Res, 94, 1341-8.
- Provenzale, J. M., Escolar, M. and Kurtzberg, J. (2005). *Quantitative Analysis of Diffusion Tensor Imaging Data in Serial Assessment of Krabbe Disease*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1064, 220-229.

- Provenzale, J. M., Peddi, S., Kurtzberg, J., Poe, M. D., Mukundan, S. and Escolar, M. (2009). *Correlation of Neurodevelopmental Features and MRI Findings in Infantile Krabbe's Disease*. American Journal of Roentgenology, 192, 59-65.
- Rafi, M. A., Luzi, P., Chen, Y. Q. and Wenger, D. A. (1995). *A large deletion together with a point mutation in the GALC gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease*. Hum Mol Genet, 4, 1285-9.
- Sakai, N., Inui, K., Fujii, N., Fukushima, H., Nishimoto, J., Yanagihara, I., Isegawa, Y., Iwamatsu, A. and Okada, S. (1994). *Krabbe disease: isolation and characterization of a full-length cDNA for human galactocerebrosidase*. Biochem Biophys Res Commun, 198, 485-91.
- Sakai, N. and Otomo, T. (2016). *Challenge of phenotype estimation for optimal treatment of Krabbe disease*. J Neurosci Res, 94, 1025-30.
- Sandhoff, K. and Harzer, K. (2013). *Gangliosides and Gangliosidoses: Principles of Molecular and Metabolic Pathogenesis*. The Journal of Neuroscience, 33, 10195-10208.
- Schiffmann, R. and van der Knaap, M. S. (2009). *Invited Article: An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders*. Neurology, 72, 750-759.
- Schöls, L., Krägeloh-Mann, I., Bösch, S., Köhler, W., Schöls, L. and Steinlin, M. (2017). *S1-Leitlinie Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. Available: <https://www.dgn.org/leitlinien/3413-030-118-leukodystrophien-und-hereditaere-leukencephalopathien-im-erwachsenenalter> [Accessed 29.10.2017].
- Sessa, M., Lorioli, L., Fumagalli, F., Acquati, S., Redaelli, D., Baldoli, C., Canale, S., Lopez, I. D., Morena, F., Calabria, A., Fiori, R., Silvani, P., Rancoita, P. M., Gabaldo, M., Benedicenti, F., Antonioli, G., Assanelli, A., Cicalese, M. P., Del Carro, U., Sora, M. G., Martino, S., Quattrini, A., Montini, E., Di Serio, C., Ciceri, F., Roncarolo, M. G., Aiuti, A., Naldini, L. and Biffi, A. (2016). *Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial*. Lancet, 388, 476-87.
- Shapiro, E. G., Lockman, L. A., Balthazor, M. and Krivit, W. (1995). *Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 18, 413-429.
- Shin, D., Feltri, M. L. and Wrabetz, L. (2016). *Altered Trafficking and Processing of GALC Mutants Correlates with Globoid Cell Leukodystrophy Severity*. The Journal of Neuroscience, 36, 1858-1870.

- Singh, I., Singh, A. K. and Contreras, M. A. (2009). *Peroxisomal dysfunction in inflammatory childhood white matter disorders: an unexpected contributor to neuropathology*. J Child Neurol, 24, 1147-57.
- Spiegel, R., Bach, G., Sury, V., Mengistu, G., Meidan, B., Shalev, S., Yona, S., Mandel, H. and Zeigler, M. (2005). *A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: first report of saposin A deficiency in humans*. Molecular Genetics and Metabolism, 84, 160-166.
- Suzuki, K. (1998). *Twenty five years of the "psychosine hypothesis": a personal perspective of its history and present status*. Neurochemical research, 23, 251-259.
- Suzuki, K. (2003). *Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): update*. J Child Neurol, 18, 595-603.
- Suzuki, K. and Suzuki, Y. (1970). *Globoid Cell Leucodystrophy (Krabbe's Disease): Deficiency of Galactocerebroside β -Galactosidase*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 66, 302-309.
- Szymanska, K., Lugowska, A., Laure-Kamionowska, M., Bekiesinska-Figatowska, M., Gieruszczak-Bialek, D., Musielak, M., Eichler, S., Giese, A. K. and Rolfs, A. (2012). *Diagnostic difficulties in Krabbe disease: a report of two cases and review of literature*. Folia Neuropathol, 50, 346-56.
- Tappino, B., Biancheri, R., Mort, M., Regis, S., Corsolini, F., Rossi, A., Stroppiano, M., Lualdi, S., Fiumara, A., Bembi, B., Di Rocco, M., Cooper, D. N. and Filocamo, M. (2010). *Identification and characterization of 15 novel GALC gene mutations causing Krabbe disease*. Hum Mutat, 31, E1894-914.
- Tohyama, J., Matsuda, J. and Suzuki, K. (2001). *Psychosine Is as Potent an Inducer of Cell Death as C6-Ceramide in Cultured Fibroblasts and in MOCH-1 Cells*. Neurochemical Research, 26, 667-671.
- Touwen, B. (1984). *Normale neurologische Entwicklung: Die nicht bestehenden inter-und intra-item-Beziehungen*. Entwicklungsneurologie. Kohlhammer, Stuttgart, 17-24.
- Towns, M., Rosenbaum, P., Palisano, R. and Wright, F. V. (2018). *Should the Gross Motor Function Classification System be used for children who do not have cerebral palsy?* Dev Med Child Neurol, 60, 147-154.
- Tsai, J., Grutzendler, J., Duff, K. and Gan, W. B. (2004). *Fibrillar amyloid deposition leads to local synaptic abnormalities and breakage of neuronal branches*. Nat Neurosci, 7, 1181-3.
- Turgeon, C. T., Orsini, J. J., Sanders, K. A., Magera, M. J., Langan, T. J., Escobar, M. L., Duffner, P., Oglesbee, D., Gavrillov, D., Tortorelli, S., Rinaldo, P.,

Raymond, K. and Matern, D. (2015). *Measurement of psychosine in dried blood spots--a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease*. *J Inher Metab Dis*, 38, 923-9.

Unger, E., Sung, J., Manivel, J., Chenggis, M., Blazar, B. and Krivit, W. (1993). *Male donor-derived cells in the brains of female sex-mismatched bone marrow transplant recipients: a Y-chromosome specific in situ hybridization study*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 52, 460-470.

van den Broek, B. T. A., Page, K., Paviglianiti, A., Hol, J., Allewelt, H., Volt, F., Michel, G., Diaz, M. A., Bordon, V., O'Brien, T., Shaw, P. J., Kenzey, C., Al-Seraihy, A., van Hasselt, P. M., Gennery, A. R., Gluckman, E., Rocha, V., Ruggeri, A., Kurtzberg, J. and Boelens, J. J. (2018). *Early and late outcomes after cord blood transplantation for pediatric patients with inherited leukodystrophies*. *Blood Adv*, 2, 49-60.

van der Knaap, M. S. and Valk, J. (2005). *Globoid cell leukodystrophy: Krabbe disease*. In: van der Knaap and Valk (eds.) *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. 3rd ed. Heidelberg: Springer Verlag, 87-95.

Verma, J., Bijarnia-Mahay, S. and Verma, I. C. (2017). *Prenatal Diagnosis of Lysosomal Storage Disorders Using Chorionic Villi*. In: Öllinger and Appelqvist (eds.) *Lysosomes: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York, 265-291.

Wasserstein, M. P., Andriola, M., Arnold, G., Aron, A., Duffner, P., Erbe, R. W., Escolar, M. L., Estrella, L., Galvin-Parton, P., Iglesias, A., Kay, D. M., Kronn, D. F., Kurtzberg, J., Kwon, J. M., Langan, T. J., Levy, P. A., Naidich, T. P., Orsini, J. J., Pellegrino, J. E., Provenzale, J. M., Wenger, D. A. and Caggana, M. (2016). *Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State*. *Genet Med*, 18, 1235-1243.

Weishaupt, D., Köchli, V. D. and Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* Heidelberg, Springer Verlag.

Wenger, D. (2011). *Krabbe Disease*. In: Pagon RA, Adam MP and Ardinger HH (eds.) *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/> [Accessed 20.10.2017].

Wenger, D., Escolar, M., Luzi, P. and Rafi, M. (2016). *Section 147: Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy)*. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.

Wenger, D., Suzuki, K., Suzuki, Y. and Suzuki, K. (2001). *Galactosylceramide lipidosis: globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease)*. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8, 3669-3694.

Wenger, D. A. and Louie, E. (1991). *Pseudodeficiencies of Arylsulfatase A and Galactocerebrosidase Activities*. *Developmental Neuroscience*, 13, 216-221.

Wenger, D. A., Luzi, P. and Rafi, M. A. (2014). *Krabbe disease: Are certain mutations disease-causing only when specific polymorphisms are present or when inherited in trans with specific second mutations?* *Molecular Genetics and Metabolism*, 111, 307-308.

Wenger, D. A., Rafi, M. A. and Luzi, P. (1997). *Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications*. *Hum Mutat*, 10, 268-79.

White, A. B., Givogri, M. I., Lopez-Rosas, A., Cao, H., van Breemen, R., Thinakaran, G. and Bongarzone, E. R. (2009). *Psychosine accumulates in membrane microdomains in the brain of krabbe patients, disrupting the raft architecture*. *J Neurosci*, 29, 6068-77.

Zayed, H. (2015). *Krabbe Disease in the Arab World*. *Journal of pediatric genetics*, 4, 001-008.

Zeitler, E. (1984). *Kernspintomographie - Einführung für Ärzte und Medizinstudenten*, Köln, Deutsche Ärzte Verlag.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Dissertation wurde von Sarah Isabel Krieg erstellt. Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Kinderheilkunde III (Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie) unter Betreuung von Professor Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Sarah Isabel Krieg in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann und Dr. Christiane Kehrer.

Die Erhebung der klinischen Daten mittels des Fragebogens (erstellt von Professor Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann, Dr. Christiane Kehrer und Dr. Birgit Kustermann-Kuhn) erfolgte größtenteils nach Einarbeitung von Dr. Christiane Kehrer eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung der klinischen Daten erfolgte nach Anleitung durch Professor Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann und Dr. Christiane Kehrer durch mich nach Beratung durch Dr. Corinna Engel (Center for Pediatric Clinical Studies).

Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch Professor Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann, PD Dr. Samuel Gröschel (zwei in der MRT-Beurteilung erfahrene Kinderneurologen), Dr. Christiane Kehrer und mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Professor Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann und Dr. Christiane Kehrer verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Publikation wurde hauptverantwortlich von Sarah Isabel Krieg verfasst. Professor Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann und PD Dr. Samuel Gröschel waren maßgeblich an der MRT-Auswertung beteiligt. Dr. Christiane Kehrer wirkte an der Patientenrekrutierung und der Erhebung klinischer Daten mit. PD Dr. Stefanie Beck-Wödl trug zur Auswertung der Genetik-Befunde bei. Dr. Ralf Husain und Professor Dr. Ludger Schöls stellten Kontakt zu Patienten her. Alle Koautoren wirkten an der Erstellung und Revision des endgültigen Manuskripts mit.

Tübingen, den 19.09.2020

8 Anhang

Tabelle 5: Onset, Genotyp und MRT Pattern aller Krankheitsformen.
Diese Tabelle wurde bereits publiziert (s. Krieg et al. (2020)).

Pat. nr.	Onset in Mon.	Genotyp						Alter 1. MRT in Mon.	MRT Pattern
		Allel 1c	Allel 1p	Allel 2c	Allel 2p	Vater heterozygot	Mutter heterozygot		
Früh-infantil									
1	0							6	A1
2	1								
3	2								
4	2	c.1161+6532_polyA+9kdel		c.1586C>T	p.Thr529Met			4	A1
5	2,5							4,5	A1
6	3							6	A1
7	3	c.908C>T	p.Ser303Phe	c.908C>T	p.Ser303Phe	Konsanguine Eltern		4,5	1
8	3							4,5	A1
9	3								
10	3								
11	3,5								
12	4	c.966delA	p.Cys322Trpfs*	c.1901 T>C	p.Leu634Ser			5,5	A1
13	4							4,5	A1
14	4							8	A1
15	4								
16	4	c.1161+6532_polyA+9kdel	p.Arg168Cys	c.905C>G	p.Thr302Ser	ja (Punktmutation in Exon 9)	ja (30kb Deletion)	5	A1
17	5							8,5	A1
18	5							7	A1
19	5	c.453G>A	p.Trp151*	c.1586C>T	p.Thr529Met	ja (c.1586C>T)	ja (c.453G>A)	7	A1
20	5								

21	6								
22	6							10	A1
23	6							6,5	A1
24	6	c.430delA	p.Ile144Leufs*27	c.1186C>T	p.Arg396Trp; Exon 11	ja für Mutation (c.1186C>T)	ja für Deletion (c.430delA)		
25	6	c.1161+6532_polyA+9kdel		c.1161+6532_polyA+9kdel		ja (30kb Deletion)	ja (30kb Deletion)	8,5	A1
26	6							6	A1
27	6							12,5	A1
Spät-infantil									
28	9							11,5	A2
29	9								
30	10,5	c.1161+6532_polyA+9kdel		c.1586C>T	p.Thr529Met	ja (30kb Deletion)	ja für Mutation (c.1586C>T)	11,5	B1
Later onset									
31	36	c.205C>T	p.Arg69*	c.1700A>C	p.Try567Ser	Ergebnis liegt nicht vor	Ergebnis liegt nicht vor	18	B1
32	17	c.1627G>C	p.Ala543Pro	c.1627G>C	p.Ala543Pro	ja	ja	40	B1
33	36							154	B1
34	60							62	B1
35	70	c.430delA	p.Ile144Leufs*27	c.857G>A	p.Gly286Asp	ja für Mutation (c.857G>A)	ja für Deletion (c.430delA)	75	B1
Adoleszent und adult									
36	144	c.1161+6532_polyA+9kdel		c.1829A>C	p.Asp610Ala	ja (30kb Deletion)	ja für Mutation (c.1829A>C)	160	B1/B2
37	228								
38	720	c.1161+6532_polyA+9kdel		Zweite Mutation konnte nicht gefunden werden				835	B2

¹ MRT Bilder nicht beurteilbar

Elternfragebogen



Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Tel. 07071/29-84735
Fax 07071/29- 5473
ingeborg.kraegeloh-mann@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Christiane Kehrer

Tel. 07071/29-84734
christiane.kehrer@med.uni-tuebingen.de

Dr. rer. nat. Birgit Kustermann-Kuhn

Tel. 07071/29-84717
birgit.kustermann-kuhn@med.uni-tuebingen.de

ELTERN-FRAGEBOGEN

zur Erfassung des Verlaufes von Leukodystrophien im Kindesalter (Projekt 2) der Leukonet-Studie des Bundesministeriums für Forschung und Bildung

Für Eltern, die den Fragebogen nach dem Tod des Kindes ausfüllen:
Bitte versuchen Sie bei Fragen nach den aktuellen Fähigkeiten, die Fähigkeiten, die zuletzt bei Ihrem Sohn/Ihrer Tochter vorhanden waren, einzuschätzen.

2

FRAGEBOGEN ELTERN

Datum _ _ _ _ _

Krankheit: MLD infantil juvenil adult unbekannt M. Krabbe infantil juvenil unbekannt

Geburtsdatum _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _ _

Name _____

Adresse _____

Telefon _____

email _____

Betreuender Arzt _____

Betreuendes Zentrum _____

Hinweis: Die obigen persönlichen Daten werden nicht in die Datenbank aufgenommen. Lediglich die Diagnose, das behandelnde Zentrum bei Erstdiagnose sowie Geburtsmonat und -jahr werden registriert. Dies geschieht in anonymisierter Form (Code).

3

I.) Familien- und GeburtsanamneseEltern blutsverwandt? nein ja wie? _____

Geschwister Anzahl __, betroffen __, verstorben __

Halbgeschwister Anzahl __, betroffen __, verstorben __

Betroffene Verwandte nein ja, wer? _____

Komplikationen in der Schwangerschaft

 nein ja, welche? _____

Geburt in der _____. Schwangerschaftswoche

Geburtsort _____

Geburtsgewicht _____ g

Geburtslänge _____ cm

Kopfumfang bei Geburt oder U2 _____ cm

Nabelarterien-pH ____, ____

APGAR-Wert ____ / ____ / ____

Wurde ihr Kind nach der Geburt in eine Kinderklinik verlegt?

 nein ja, Dauer des Klinikaufenthalts: ____ Tage

Komplikationen in der Neonatalperiode

 maschinelle Beatmung Sonstiges _____

4

Wichtiger Hinweis: Im Folgenden sind Altersangaben – wenn möglich – auf Monate genau zu machen (z. B. 4 Jahre 5 Monate). Wenn Sie sich nicht erinnern, tragen Sie bitte „u“ für „unbekannt“ an Stelle einer Zeitangabe ein.

II.) Diagnosestellung

Erste Krankheitszeichen im Alter von ____ Jahren ____ Monaten

Die Diagnose (MLD bzw. M. Krabbe) wurde erstmals schriftlich mitgeteilt im ____ (Monat) des Jahres ____
in ____ (Ort der Klinik der Diagnosestellung)

Enzymbestimmung aus Blut

am ____ / ____ / ____ im Labor _____

Enzymbestimmung aus Hautzellen

am ____ / ____ / ____ im Labor _____

nur bei MLD: Sulfatidausscheidung im Urin

positiv negativ nicht durchgeführt

Molekulargenetische Diagnostik

am ____ ____ ____ im Labor _____

Diagnose molekulargenetisch gesichert nicht gesichert

Gewebeprobe entnommen? nein Nerv Muskel Leber

Nervenwasser (Liquor)

wann? _____ wo? _____

5

Kernspintomographie (MRT) durchgeführt

am ___/___/_____ in _____

Befund unauffällig auffällig

Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) gemessen

am ___/___/_____ in _____

Befund normal vermindert

Symptome, die zur Diagnosestellung geführt haben

- Gangstörung
- Schmerzen
- Auffälligkeiten im Bewegungsmuster
- auffällige Feinmotorik
- Unruhe/Reizbarkeit
- Schwäche
- Konzentrationsstörung
- Verhaltensauffälligkeiten
- Entwicklungsrückschritte allgemein
- Sonstige Symptome _____

- keine Symptome; die Diagnosestellung erfolgte aufgrund einer Untersuchung wegen eines betroffenen Geschwisterkinds

- keine Symptome; die Diagnosestellung erfolgte aufgrund eines Zufallsbefunds

Knochenmarktransplantation

- nein
- geplant wann? _____, wo? _____
- ja wann? _____, wo? _____

6

III.) Entwicklung**A) Entwicklung der Motorik**Kopfkontrolle

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
 nicht erlernt
 verlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
 aktuell möglich ja nein

Fortbewegung
 in Bauchlage
 (Robben, Rollen,
 Krabbeln)

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
 nicht erlernt
 verlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
 aktuell möglich ja nein

freies Sitzen

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
 nicht erlernt
 verlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
 aktuell möglich ja nein

freies Gehen

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
 nicht erlernt
 verlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
 aktuell möglich ja nein

Weitere aktuelle motorische Fähigkeiten (zur Ermittlung des GMFCS-Scores*):
 *GMFCS: Gross Motor Function Classification System

Drehen von Bauch- in Rückenlage oder umgekehrt
 aktuell möglich ja nein

Gehen mit Gehhilfe aktuell möglich ja nein

Treppensteigen selbständig mit Halt am Geländer
 mit Hilfsperson nein

aktuell überwiegende Fortbewegungsart

zu Hause: _____ keine
 außerhalb der Wohnung: _____ keine

7

B) Entwicklung der Feinmotorik

Gezieltes Greifen

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
- nicht erlernt
- verlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
aktuell möglich ja nein

Übergeben von Spielzeug von einer in die andere Hand

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
- nicht erlernt
- verlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
aktuell möglich ja nein

Greifen von kleinen Gegenständen mit zwei Fingern (Pinzettengriff)

- erlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
- nicht erlernt
- verlernt im Alter von ___ Jahren ___ Mon.
aktuell möglich ja nein

*aktuell:*rechte Hand:

- Funktion ohne Einschränkung
- Einschränkung bei komplexeren feinmotorischen Aufgaben
- nur Greifen oder Halten möglich
- keine Funktion

linke Hand:

- Funktion ohne Einschränkung
- Einschränkung bei komplexeren feinmotorischen Aufgaben
- nur Greifen oder Halten möglich
- keine Funktion

8

C) Sprache

Erste bzw.
einzelne
sinnvolle Wörter

- erlernt im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 nicht erlernt
 verlernt im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 aktuell möglich ja nein

2-Wort-Kombina-
tionen)

- erlernt im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 nicht erlernt
 verlernt im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 aktuell möglich ja nein

Ganze Sätze

(in Aussprache und
Grammatik richtig)

- erlernt im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 nicht erlernt
 verlernt im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 aktuell möglich ja nein

Beginn des Sprachabbaus

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 nicht eingetreten

Verlust der Sprache

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 nicht eingetreten

Verlust des Sprachverständnisses

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
 nicht eingetreten

9

*D) Kognition – Erfassung von Entwicklungsrückschritten*Konzentrationsschwäche, Aufmerksamkeitsstörung

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
- nicht eingetreten

Verhaltensstörungen (Weinerlichkeit, Aggressivität,...)

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
- nicht eingetreten

Verlust von Kulturtechniken (Lesen, Schreiben, Mengen erfassen)

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
- nicht eingetreten

Rückschritte bzgl. Spielverhalten, Übergang zu primitiveren Spielformen

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
- nicht eingetreten

*E) Kommunikation*Verlust Fixieren / Verfolgen mit dem Blick

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
- nicht eingetreten

Verlust jeglicher Kommunikation

- eingetreten im Alter von ____ Jahren ____ Mon.
- nicht eingetreten

IV.) Neurostatus

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die neurologischen Begriffe zu interpretieren und Sie diese mit Ihrem behandelnden Arzt besprechen möchten, geben wir Ihnen jeweils Definitionen zur Hand .

A)

Ist bei Ihrem Kind eine *Spastik* diagnostiziert worden?

(*SPASTIK: Muskelhypertonie, pathologische Reflexe, z. B. gesteigerte Reflexe, Pyramidenbahnzeichen. Bei MLD und M. Krabbe können die gesteigerten Reflexe bei Spastik durch das Vorliegen einer peripheren Neuropathie überlagert sein.*)

ja, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.

und zwar

Muskeltonuserhöhung in den Beinen
seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.

Muskeltonuserhöhung in den Armen
seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.

nein

unbekannt

Ist bei Ihrem Kind eine *Muskelschwäche* im Rumpfbereich (*verminderte Kraftentfaltung bei Aktivierung*) diagnostiziert worden?

ja, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.

nein

unbekannt

Ist bei ihrem Kind eine *Dyskinesie* diagnostiziert worden?

(*DYSKINESIE: unwillkürliche, unkontrollierte, wiederholte, manchmal stereotype Bewegungen, Vorherrschen von persistierenden Primitivreflexen, wechselnder Muskeltonus*)

ja, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.

nein

unbekannt

11

Ist bei ihrem Kind eine *Ataxie* diagnostiziert worden?

(*ATAXIE: Verlust geordneter Muskelkoordination, Bewegungen werden mit abnormer Kraft, Rhythmus und Zielsicherheit durchgeführt*)

- ja, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.
- nein
- unbekannt

B)

Krampfanfälle

- nicht aufgetreten
- erstmals aufgetreten am ___ / ___ / _____
- zuletzt aufgetreten am ___ / ___ / _____

Sehfähigkeit

- normal
- vermindert, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.
- erloschen, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.

Hörfähigkeit

- normal
- vermindert, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.
- erloschen, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.

Kontrolle Nervenleitgeschwindigkeit

- nicht durchgeführt
- zuletzt durchgeführt am ___ / ___ / _____
in _____
- normal
- vermindert, seit dem Alter von ___ Jahren ___ Mon.

Kontrolle Kernspintomographie (MRT)

- nicht durchgeführt
- Zeitpunkt der MRT-Kontrollen
 - (1) ___ / ___ / _____ in _____
 - (2) ___ / ___ / _____ in _____
 - (3) ___ / ___ / _____ in _____

12

V.) Klinische Parameter

Aktuelle Körperlänge: _____ cm

Aktuelles Körpergewicht: _____ , _____ kg

Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten

 nein ja, _____ kg

Schluckbeschwerden, regelmäßiges Verschlucken?

 ja, seit dem Alter von _____ Jahren _____ Mon. nein

Wird Ihr Kind mit dem Löffel gefüttert?

 ja, seit dem Alter von _____ Jahren _____ Mon. neinErnährung über Magensonde / PEG ja, seit dem Alter von _____ Jahren _____ Mon. nein

Gallenleiden

 ja, seit dem Alter von _____ Jahren _____ Mon.

Operation am _____

 neinIst ihr Kind derzeit trocken? ja neinIst ihr Kind derzeit sauber? ja nein

neigt zur Verschleimung

 ja, seit dem Alter von _____ Jahren _____ Mon. nein wird regelmäßig abgesaugt

13

Schmerzen

- nein
- aktuell vorhanden

Unruhe/Schreiattacken

- nein
- aktuell vorhanden

Bewusstsein aktuell

- wach
- apathisch, somnolent
- komatös

Welche der folgenden Medikamente nimmt ihr Kind derzeit regelmäßig ein?

Medikament 1 _____

Medikament 2 _____

Medikament 3 _____

Medikament 4 _____

Medikament 5 _____

Medikament 6 _____

Medikament 7 _____

...

14

VI.) Sozialpädiatrische Aspekte

Behindertenausweis nein ja, _____ Prozent

Pflegestufe nein ja, I II III

Hilfsmittel

- Fußorthesen
- Sitzschale
- Gehhilfe
- Stehständer
- Rollstuhl/Buggy
- Pflegebett
- Lifter
- Sonstiges, _____

Therapieform aktuell

- Krankengymnastik
- Ergotherapie
- Logopädie
- Sonstiges, _____

Schule/Kindergarten nein
 ja, welche(r) _____

Krankenhausaufenthalte

- keine
- insgesamt 1-3
- insgesamt 4-10
- mehr als 10
- zuletzt am _____

VII.) Anmerkungen, die Ihnen wichtig erscheinen

Wir bedanken uns für Ihre Hilfe!

9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Krieg, S. I., Krägeloh-Mann, I., Groeschel, S., Beck-Wödl, S., Husain, R. A., Schöls, L., Kehrer, C.

Natural history of Krabbe disease – a nationwide study in Germany using clinical and MRI data. Orphanet Journal of Rare Diseases, 5, 243.

Die freundliche Genehmigung zur Wiederverwendung bereits publizierter Inhalte liegt vor.

Zusätzlich wurden einige Ergebnisse auf der 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) bzw. auf der Neurowoche 2018 vorgestellt und in *Neuropediatrics* veröffentlicht:

Krieg, S., Kehrer, C., Groeschel, S., Husain, R. und Krägeloh-Mann, I. (2018). *Morbus Krabbe: One disease – Two faces.* Neuropediatrics 49, S 02, FV188.

Desweiteren wurden Teile dieser Arbeit als Poster auf der 113. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) vorgestellt:

Krieg, S., Kehrer, C., Groeschel, S., Husain, R. und Krägeloh-Mann, I. (2017). *Morbus Krabbe (Globoidzelleleukodystrophie) und seine unterschiedlichen klinischen Bilder.*

Auf Einladung des Orphanet Disease Centers (Teil der School of Medicine der University of Pennsylvania) erfolgte die Vorstellung dieses Forschungsprojekts im Rahmen des International Krabbe Think Tanks in London:

Krieg, S., Kehrer, C., Groeschel, S., Husain, R., Schöls, L. und Krägeloh-Mann, I. (2019).

Natural History of Krabbe Disease – Clinical and MRI data of 38 patients.

Danksagung

Mit dem Morbus Krabbe als Thema meiner Dissertation bekam ich die Gelegenheit Einblick in die Erforschung einer seltenen Erkrankung zu erlangen, was mir viel Freude bereitete und wofür ich mich bei allen Beteiligten bedanke.

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Professor Krägeloh-Mann für die Chance meine Dissertation zu diesem Thema bei ihr erstellt haben zu dürfen bedanken. Sie unterstützte mich nicht nur mit ihrer großen Fachkompetenz und Erfahrung, sondern machte mich auch zu einem Mitglied ihrer Abteilung, was den Arbeitsprozess erleichterte und sehr angenehm machte. In ihrem Umgang mit den Patienten, deren Eltern sowie mit den Kollegen und Mitarbeitern wurde sie zu einem Vorbild für mich.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei Christiane Kehler für die Unterstützung bei der Einarbeitung in die Thematik und Betreuung der Arbeit. Christiane ließ mich an ihrer Erfahrung in der Betreuung von schwer kranken Patienten mit Morbus Krabbe teilhaben.

Auch bei Samuel Gröschel möchte ich mich für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Daten bedanken. Samuel hatte stets ein offenes Ohr für meine Anliegen. Er unterstützte mich bei der Darstellung der graphischen Daten und gab mir darüber hinaus hilfreiche Tipps und Hinweise.

Für den freundlichen und hilfsbereiten Umgang und die angenehme Atmosphäre in der Abteilung sowie der ganzen Kinderklinik möchte ich mich bei dem gesamten Team bedanken. Ich habe mich hier stets sehr wohl gefühlt.

Bei allen Patienten und Eltern möchte ich mich für das Ausfüllen des Fragebogens bedanken, was ihnen sicherlich oft schwer gefallen ist. Auch für die Gesprächsbereitschaft und für das zur Verfügung stellen wertvoller Daten bedanke ich mich. Dank gilt auch allen Ärzten, wie Ludger Schöls und Ralf Husain, die Patienten und Eltern auf diese Studie aufmerksam gemacht haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, die in jeglicher Hinsicht für mich in allen Lebensphasen da waren. Ohne ihre Unterstützung wäre ein Studium mit Promotion in dieser Form nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt.

