

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

## **Epilepsie bei Metachromatischer Leukodystrophie**

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

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

**vorgelegt von  
Wehner, Katharina**

**2026**

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker  
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. S. Gröschel  
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. C. Marquetand

Tag der Disputation: 24.03.2026

Inhaltsverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Metachromatische Leukodystrophie	1
1.2.1 Pathogenese	1
1.2.2 Klinisches Krankheitsbild	3
1.2.3 Diagnostik	6
1.2.4 Therapie	7
1.3 Epilepsie bei MLD	8
1.3.1 Grundlagen und Klassifikation von Epilepsien	8
1.3.2 Epileptische Anfälle bei MLD: Aktueller Stand der Forschung	9
1.4 Motivation und Zielsetzung der Arbeit	11
2 PatientInnen und Methoden	12
2.1 Auswahl der PatientInnen	12
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.2 Datenerhebung	14
2.2.1 Datenerhebung zur Epilepsie in der Gesamtkohorte	14
2.2.2 Detaillierte Erhebung epilepsiespezifischer Daten	14
2.2.3 Klinische Daten	15
2.2.4 EEG-Daten	17
2.3 Statistische Auswertung	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Allgemeine Auswertung	18
3.1.1 Gesamtkohorte	18
3.1.2 Patientengruppe mit detaillierteren Informationen	19
3.1.3 EEG-Auswertung	20
3.2 Häufigkeit von Epilepsie zum Zeitpunkt der Erhebung	21

3.3	Allogene Stammzelltransplantation und das Auftreten von Epilepsien	22
3.4	Einordnung des Beginns der Epilepsie in den Krankheitsverlauf der MLD	26
3.4.1	Motorischer Funktionsverlust in Relation zum ersten epileptischen Anfall	29
3.4.2	Sprachlicher Funktionsverlust in Relation zum ersten epileptischen Anfall	31
3.4.3	Einfluss der Erstsymptomatik auf den Zeitpunkt des Beginns der Epilepsie	32
3.4.4	Mögliche Auslöser der Epilepsien aus Sicht der Eltern	33
3.5	Beschreibung und Klassifizierung epileptischer Anfälle bei MLD	35
3.5.1	Anfallsformen	35
3.5.2	Anfallsfrequenz	36
3.5.3	EEG-Veränderungen	38
3.6	Behandlung von epileptischen Anfällen bei MLD	41
3.7	Psychosoziale Belastung durch die Anfälle	45
4	Diskussion	47
4.1	Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle bei PatientInnen mit MLD	48
4.2	Auftreten epileptischer Anfälle in Bezug auf das Krankheitsstadium und die Schwere/Dynamik des Krankheitsprogress	49
4.3	Beschreibung und Unterscheidung der epileptischen Anfälle mittels EEG und Anfallsform bei den verschiedenen MLD-Formen	52
4.4	Therapieoptionen epileptischer Anfälle und deren Wirksamkeit und Verträglichkeit	55
4.5	Psychosoziale Bedeutung des Anfallsleidens	56
4.6	Limitationen	57
4.7	Schlussfolgerung	58
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis:	63
7	Erklärung zum Eigenanteil	68
8	Veröffentlichungen	69

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil transplantiertes (HSZT) und nicht-transplantiertes PatientInnen je MLD-Form .....	19
Abbildung 2: Telefonische Kontaktierung zur detaillierten Auswertung (Flussdiagramm) .....	20
Abbildung 3: Häufigkeit von Epilepsie zum Zeitpunkt der Erhebung (Gesamtkohorte N=116).....	21
Abbildung 4: Häufigkeit von Epilepsien zum Zeitpunkt der Erhebung (Detaillierte Auswertung N=49).....	22
Abbildung 5: Anzahl der PatientInnen mit epileptischen Anfällen, unterteilt in transplantiert (HSZT) und nicht-transplantiert (Keine HSZT).....	23
Abbildung 6: Vergleich transplantierte/nicht-transplantierte PatientInnen: MLD-Erkrankungsbeginn bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls der spät-infantilen Gruppe (Log Rank $p=0.471$ ).....	24
Abbildung 7: Vergleich transplantierte/nicht-transplantierte PatientInnen: MLD-Erkrankungsbeginn bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls der früh-juvenilen Gruppe (Log Rank $p=0.197$ ).....	25
Abbildung 8: Vergleich transplantierte/nicht-transplantierte PatientInnen: MLD-Erkrankungsbeginn bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls der spät-juvenilen/adulten Gruppe (Log Rank $p=0.748$ ).....	25
Abbildung 9: Kaplan-Meier: Verlauf von MLD-Erkrankungsbeginn bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls (Vergleich der MLD-Formen) .....	27
Abbildung 10: Kaplan-Meier: Verlauf von Geburt bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls (Vergleich der MLD-Formen) .....	28
Abbildung 11: Motorik-Level (als Hinweis des Krankheitsstadiums) zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls. ....	29
Abbildung 12: Kaplan-Meier: Der Verlust des freien Gehens (i.e. GMFC-Level 2) entspricht dem Beginn der erwarteten raschen Progressionsphase. In dieser Abbildung wird der Verlauf von diesem Zeitpunkt bis zum Beginn der Epilepsie in Jahren dargestellt (N=81) .....	30

Abbildung 13: Sprachentwicklung und Funktionsverlust zum Zeitpunkt des 1. epileptischen Anfalls (N=59). Unterteilung in die Stufen „unauffällige Sprachentwicklung, „Sprachverschlechterung“ und „Sprachverlust“ .....	31
Abbildung 14: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Verlauf vom Auftreten der Sprachverschlechterung bis zum 1. epileptischer Anfall und vergleicht die MLD-Formen (N=88).....	32
Abbildung 15: Kaplan-Meyer-Kurve: Möglicher Einfluss der Erstsymptomatik auf den Beginn der Epilepsie der spät-juvenilen/adulten Kohorte (N=45) .....	33
Abbildung 16: Mögliche Triggerfaktoren des ersten epileptischen Anfalls aus Sicht der Eltern (N=19).....	34
Abbildung 17: Anfallsformen bei MLD .....	36
Abbildung 18: Anfallsfrequenz im letzten Jahr (N=9) .....	37
Abbildung 19: Elternbefragung: Frequenzänderung der epileptischen Anfälle im Laufe der Erkrankung (N=19).....	38
Abbildung 20: Spezifische epilepsietypische EEG-Veränderungen bei PatientInnen mit und ohne epileptische Anfälle zum Zeitpunkt der EEG-Aufnahme (74 EEGs von 38 PatientInnen) .....	39
Abbildung 21: Allgemeinveränderungen im EEG bei PatientInnen mit MLD ....	40
Abbildung 22: Klinisches Erkrankungsstadium (am Beispiel der GMFC-MLD-Stadien) und Allgemeinveränderungen im EEG. ....	41
Abbildung 23: Anzahl der zum Zeitpunkt der Telefonate eingenommenen ASM (N=19) .....	42
Abbildung 24: Ansprechen der ASM (Elternbefragung).....	43
Abbildung 25: Verträglichkeit von ASM (Elternbefragung) .....	44
Abbildung 26: Umgang der Eltern mit epileptischen Anfällen (subjektive Einschätzung).....	46
Abbildung 27: Zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität durch die wiederkehrenden Anfälle (Elternbefragung) .....	47

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Beschreibung der Gesamtkohorte nach MLD-Form .....	18
Tabelle 2: Anfallsformen bei MLD. Detaillierte Auswertung (N=19) und retrospektive Datenanalyse (N=7), Mehrfachantworten möglich .....	35
Tabelle 3: Anfallsformen je MLD-Form. Mehrfachantworten möglich .....	36
Tabelle 4: Aktuell eingenommene ASM zum Zeitpunkt der Telefonate .....	42
Tabelle 5: Berichtete UAWs der aktuellen Medikation.....	44
Tabelle 6: Übersicht eingesetzter Notfallmedikamente. ....	45
Tabelle 7: Ansprechen der Notfallmedikation (Elternbefragung) .....	45

## **Abkürzungsverzeichnis**

ARSA	Arylsulfatase A
ASM	Anfallsunterdrückende Medikamente (Antiseizure medications)
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FJ	Frühjuvenil (MLD)
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification bei MLD
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
Hz	Hertz (Einheit)
i.e.	Id est (lat.) das heißt
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
LEUKONET	Deutsches Leukodystrophie Netzwerk
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
cMRT	Kraniale Magnet-Resonanz-Tomographie
PNS	Peripheres Nervensystem
SI	Spätinfantil (MLD)
SJ	Spätjuvenil (MLD)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# **1 Einleitung**

## **1.1 Hintergrund**

Epilepsien werden als ein häufiges, eher spät auftretendes neurologisches Symptom der Metachromatischen Leukodystrophie (MLD) beschrieben (Wang et al., 2001) und können in allen Krankheitsstadien auftreten (Balslev et al., 1997). Um die Rolle von epileptischen Anfällen im Kontext dieser seltenen lysosomalen Speichererkrankung zu verstehen, soll im Folgenden der aktuelle Wissensstand erläutert sowie die Motivation und Zielsetzung dieser Dissertation dargelegt werden.

## **1.2 Metachromatische Leukodystrophie**

Die Metachromatische Leukodystrophie ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung und zählt zur Gruppe der degenerativen lysosomalen Speichererkrankungen (Haas and Opladen, 2020). Durch die zentrale und periphere Demyelinisierung kommt es zum progredienten Verlust motorischer und kognitiver Fähigkeiten (Kehrer et al. 2021).

Als ursächlich gelten Mutationen im *ARSA*-Gen, welche zu einer Enzymdefizienz der Arylsulfatase A führen (Gieselmann and Krageloh-Mann, 2010, Berger et al., 1997). Bisher wurden über 200 krankheitsverursachende Varianten im *ARSA*-Gen beschrieben (Cesani et al., 2016).

Die Inzidenz in der europäischen Bevölkerung beträgt in etwa 1 je 100 000 Lebendgeburten (Heim et al., 1997, Poorthuis et al., 1999).

### **1.2.1 Pathogenese**

Durch einen Mangel des Enzyms Arylsulfatase A (*ARSA*) werden Sulfatide (Galactocerebroside-3-sulfat) in den Lysosomen nicht, oder nicht mehr ausreichend, gespalten (Gieselmann, 2008). Dies führt zur Anreicherung ungespaltener Sulfatide in den Markscheiden der Neurone des zentralen und

peripheren Nervensystems und in Folge zu deren Degeneration (Gieselmann, 2008). Eine weitere jedoch deutlich seltenere Ursache für einen eingeschränkten Sulfatid-Abbau kann durch einen Defekt des Aktivatorproteins der ARSA, dem Saposin B, hervorgerufen werden (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014).

Das Vorkommen des Sulfatids als Membranlipid ist auf bestimmte Zelltypen beschränkt und besonders hoch im Myelin des zentralen und peripheren Nervensystems (Gieselmann, 2008). Dies erklärt, weshalb die MLD primär als Erkrankung der weißen Substanz beschrieben und die klinische Symptomatik durch die Schädigung der Oligodendrozyten (ZNS) und Schwannzellen (PNS) hervorgerufen wird. Interessant ist jedoch, dass die Akkumulation von Sulfatiden im Nervensystem nicht auf Gliazellen beschränkt, sondern auch in Neuronen beschrieben sind (Peng and Suzuki, 1987). Gieselmann und Krägeloh-Mann führen deshalb aus, dass es durchaus denkbar sei, die ersten krankheitsspezifischen Symptome nicht der Demyelinisierung sondern der neuronalen Sulfatidanreicherung zuzuordnen. Im späteren Krankheitsverlauf überwiege dann aber die Demyelinisierung (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Eine weitere Studie untersuchte mithilfe von MRT-Messungen die Volumina der weißen und grauen Substanz von PatientInnen mit spät-infantilem Verlauf. Hierbei fiel auf, dass sich im frühen Krankheitsstadium die Volumina der weißen Substanz nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden, man aber bei Betrachtung der grauen Substanz eine signifikante Reduktion bei MLD-PatientInnen nachweisen konnte (Groeschel et al., 2012). Dies unterstützt die Annahme, dass die pathophysiologischen Prozesse der MLD auch die Neuronen der grauen Substanz betreffen, und ist eine mögliche pathophysiologische Erklärung für die Epilepsie im Rahmen dieser Grunderkrankung.

Von der Sulfatidakkumulation sind neben dem Nervensystem noch weitere Organe, wie Gallenblase, Leber und Niere, betroffen (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014).

Pathophysiologisch wird angenommen, dass durch den vermehrten Anfall der Sulfatide in den myelinproduzierenden Oligodendrozyten (ZNS) bzw.

Schwannzellen (PNS) inflammatorische Zytokine aktiviert werden, welche zu apoptotischen Prozessen führen und somit zur einer ausgeprägten, progredienten Demyelinisierung. (Haas and Opladen, 2020, Gieselmann and Krageloh-Mann, 2010).

### **1.2.2 Klinisches Krankheitsbild**

Eine Unterteilung der MLD erfolgt derzeit primär nach Alter bei Erkrankungsbeginn in drei klinische Verlaufsformen (Kehrer et al., 2011a). Tritt die Erstsymptomatik bis zum 30. Lebensmonat (=2,5 Jahre) auf, bezeichnet man die Erkrankung als spät-infantile MLD. Die juvenile Form ist vorliegend, wenn das Kind bis zu seinem 16. Lebensjahr erkrankt, und für die adulte MLD ist ein Erkrankungsbeginn nach dem 16. Lebensjahr definiert (MacFaul et al., 1982, Kehrer et al., 2011a).

Die Untergruppen unterscheiden sich nicht nur durch die definierten Altersgruppen, sondern sind vor allem durch ihre klinische Symptomatik und den Krankheitsverlauf gekennzeichnet.

Ganz allgemein lässt sich sagen, dass ein späterer Erkrankungsbeginn mit einem langsameren Krankheitsprogress einhergeht (Haas and Opladen, 2020, Fumagalli et al., 2021, Kehrer et al., 2021). Kehrer et. al konnten außerdem aufzeigen, dass nicht nur das Erkrankungsalter als prognostischer Faktor entscheidend ist, sondern auch die Qualität der Erstsymptomatik. So ist ein motorischer Krankheitsbeginn durch einen deutlich rasanteren Verlauf gekennzeichnet als ein kognitiver (Kehrer et al., 2020).

Die spät-infantile Verlaufsform ist mit etwa 40-50% die häufigste und gekennzeichnet durch einen recht stereotypen Verlauf (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014, Gieselmann and Krageloh-Mann, 2010, Heim et al., 1997, Lugowska et al., 2005). Hier steht, nach zunächst regelrechter Entwicklung, eine besonders schwere, motorische Progression im Vordergrund (Kehrer et al., 2011a). Als erste Auffälligkeiten werden Bewegungs- und Gangstörungen beschrieben, welche anschließend in eine rasche Verschlechterung der

grobmotorischen Fähigkeiten münden. Ebenso tritt im Verlauf der kognitive Abbau mit Sprachverschlechterung bis hin zum Kommunikationsverlust ein (Kehrer et al., 2014). Neben den Einschränkungen in Kognition und Motorik werden im Krankheitsverlauf noch weitere neurologische Manifestationen beschrieben, die auch bei den anderen Formen der MLD auftreten können. Dazu zählen Schluckstörungen, Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung durch eine Optikusatrophie sowie Spastiken und Epilepsien (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014). In der Regel verläuft die spät-infantile MLD innerhalb weniger Jahre tödlich (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014).

Die juvenile Verlaufsform tritt in etwa 20-40% der Fälle auf und zeigt teils höhere Prävalenzen in bestimmten Regionen (Beerepoot et al., 2020). Im Gegensatz zur spät-infantilen Form stellt sie sich, in Bezug auf Erstsymptomatik und Schwere des Verlaufs, als ein sehr variables Krankheitsbild dar (Kehrer et al., 2011a) (Kehrer et al., 2021). Neben motorischer und koordinativer Verschlechterung werden die Kinder u.a. durch Verschlechterung der Schulleistungen, der Konzentration oder durch inadäquates (Sozial-)Verhalten auffällig (Kehrer et al., 2014, Gieselmann and Krageloh-Mann, 2010). Die Phase von ersten Veränderungen des Gangbildes bis hin zum Verlust des eigenständigen Gehens ist in der Dauer sehr variabel. 84% der Betroffenen sind noch nach einem Jahr stabil und 51% nach 2 Jahren. Ist der Verlust des eigenständigen Gehens eingetreten, folgt ein vergleichbar rasanter Abbau wie bei der spät-infantilen Kohorte (Kehrer et al., 2011a). Auch die Sprachverschlechterung zeigt sich im Vergleich variabler und deutlich protrahierter (Kehrer et al., 2014).

Die seltene Form der adulten MLD zeigt den variabelsten und langsamsten Verlauf und beginnt zunächst häufig unspezifisch mit psycho-sozialen Auffälligkeiten oder psychiatrischen Symptomen, weshalb die Diagnose oftmals erst spät gestellt wird (Sadovnick et al., 1993) (Shapiro et al., 1994). Charakteristische Symptome sind der langsame Abbau kognitiver Fähigkeiten, sowie psychosoziale Auffälligkeiten (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014). Die mittlere Überlebensdauer ab Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 12 Jahren (Hageman et al., 1995).

Kehrer et al. konnten aufzeigen, dass es von klinischer Relevanz ist, die heterogene Gruppe der juvenilen MLD-Form genauer zu unterteilen: Eine früh-juvenile Form, die ein Manifestationsalter von 2,5 bis 6 Jahren einschließt und eine spät-juvenile Form, mit Erkrankungsbeginn bis zum 16. Lebensjahr. Es lassen sich daraus zwei Gruppen formen: Die MLD mit frühem Beginn (early-onset), welche die spät-infantilen und früh-juvenilen PatientInnen umfasst und durch motorische Erstsymptomatik mit raschem Krankheitsverlauf charakterisiert ist; Und die MLD mit spätem Beginn (late-onset), welche die spät-juvenilen und adulten PatientInnen bündelt und interessanterweise bei PatientInnen mit motorischer Erstsymptomatik einen ähnlich raschen Verlauf aufzeigte, während Betroffene mit isoliert kognitivem Beginn eine signifikant mildere Progression aufwiesen (Kehrer et al., 2021).

Um den Krankheitsverlauf darstellen und vergleichen zu können, gibt es verschiedene Ansätze. Sie sind meist auf die spät-infantile Form zugeschnitten, da diese recht stereotyp verläuft.

Hagberg et al. stellten 1963 vier klinische Stadien der MLD vor und unterteilen den Krankheitsverlauf nach klinischen und neurologischen Gesichtspunkten. Stadium 1 beschreibt eine Hypotonie der Arme und Beine mit Gangauffälligkeiten; freies Gehen und Stehen ist in diesem Stadium nicht mehr möglich. Reflexe sind vermindert oder nicht mehr vorhanden und es liegen Zeichen einer progredienten Polyneuropathie vor. In diesem Stadium verbleiben die PatientInnen laut Hagberg für wenige Monate bis zu einem Jahr. Im zweiten Stadium ist der freie Stand nicht mehr möglich und es setzt die mentale Regression ein. Sprachverschlechterungen bis zum Sprachverlust sind die Folge. Außerdem können schmerzhafte Neuropathien, Nystagmus, Optikusatrophie, Makuladegeneration, Ataxien und Gangunsicherheiten auftreten. Nach wenigen Monaten wird dann in der Regel Stadium 3 erreicht. Die zunächst schlaffe Parese wird unter Pyramidenbahnbeteiligung zu einer spastischen Tetraplegie mit pathologischen Reflexen und die Kinder werden bettlägerig. 25% der PatientInnen leiden in diesem Stadium nach Balslev et al. an einer Epilepsie (Balslev et al., 1997, Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014). Im Stadium 4 verlieren die Betroffenen den Kontakt zur Umwelt. Sie erblinden,

ertauben und haben keinerlei Willkürmotorik (Hagberg, 1963) (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014).

Die Reliabilität und Validität dieser Stadieneinteilung, wurden bisher jedoch nicht überprüft (Kehrer et al., 2011b).

Anders ist das bei dem hoch reliablen und standardisierten Assessmentinstrument, der „Gross Motor Function Classification in MLD“ (kurz: GMFC-MLD), nach Kehrer et al., der Fall. Ziel dieser Klassifikation ist es, den Krankheitsprogress anhand des motorischen Status abzubilden, da die motorische Verschlechterung, wie bereits erwähnt, eine Schlüsselrolle im Krankheitsverlauf darstellt. Das Klassifikationssystem ist ab einem Alter von 18 Monaten anwendbar und enthält 7 Abstufungen. Die normale motorische Funktion wird im Stadium 0 dargestellt, der Verlust aller grobmotorischen Fähigkeiten im Stadium 6 (Kehrer et al., 2011b).

### **1.2.3 Diagnostik**

Bei klinischem Verdacht oder erkranktem Verwandten kann weitere Diagnostik eingeleitet werden. Dazu gehört der Nachweis von Sulfatiden im Urin und einer verminderten Enzymaktivität der Arylsulfatase A in den Leukozyten. Kann trotz Anhäufung von Sulfatiden im Urin keine verminderte Enzymaktivität nachgewiesen werden, so muss differentialdiagnostisch an einen Saposin-B-Mangel oder an einen multiplen Sulfatasemangel gedacht werden. Rund 2% der Normalbevölkerung haben außerdem eine Pseudodefizienz der Arylsulfatase ohne klinische Relevanz. Als weitere diagnostische Schritte folgen ein cMRT, in dem sich eine diffuse Demyelinisierung darstellen kann (Groeschel et al., 2011) sowie der elektrophysiologische Nachweis einer Verminderung der motorischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit (Haas and Opladen, 2020, Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014). Mithilfe einer Sequenzierung des ARSA-Gens lässt sich die Verdachtsdiagnose bestätigen (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014).

#### 1.2.4 Therapie

Eine kurative Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung. Jedoch wurden in den vergangenen Jahren Therapieoptionen entwickelt, die den Krankheitsprogress positiv beeinflussen können.

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) kann bei PatientInnen mit langsamem Verlauf (juvenile und adulte Form) angewandt werden (Haas and Opladen, 2020). Voraussetzung ist, dass die Betroffenen bisher keine oder nur milde Symptomatik ausgebildet haben, da es nach der Transplantation bis zu zwei Jahren dauert, bis die enzymatische Wirkung der Therapie einsetzt. Der Krankheitsprogress bis zu diesem Zeitpunkt kann nicht aufgehalten werden (Krageloh-Mann et al., 2013). Ziel der HSZT ist eine Stabilisierung der ZNS-Symptomatik und eine Verlängerung der Lebenszeit (Haas and Opladen, 2020).

Ende 2020 wurde durch die EMA (Europäische Arzneimittelagentur) eine Gentherapie zugelassen, die mithilfe eines genetisch veränderten Lentivirus das ARSA-Gen in autologe CD34+-Zellen einbringt und ihnen damit ermöglicht, selbständig das ARSA-Enzym zu produzieren. Wie auch bei der Stammzelltransplantation ist diese Therapie nur bei prä- oder frühsymptomatischen PatientInnen zugelassen und stellt die derzeit einzige Therapieoption für Kinder mit einer spät-infantilen MLD dar. Für früh-juvenile MLD-PatientInnen zeigt die Gentherapie ein deutlich gebessertes Outcome, im Vergleich zur bisherigen HSZT (Biffi et al., 2013, Sessa et al., 2016, Fumagalli et al., 2022).

In Deutschland ist die Therapie seit 2021 für die präsymptomatische spät-infantile MLD, die präsymptomatische früh-juvenile MLD sowie für die frühsymptomatisch früh-juvenile MLD zugelassen und die Kosten werden von den Krankenkassen übernommen (Paul-Ehrlich-Institut, 2020, European-Medicines-Agency, 2020).

Für PatientInnen, die bereits eine ausgeprägte Symptomatik aufweisen, stehen derzeit keine Behandlungsoptionen zur Verfügung. Umso bedeutsamer ist deshalb die supportive und symptomatische Therapie der Betroffenen. Diese umfasst zum einen die physio- und ergotherapeutische Förderung von

motorischen Fähigkeiten und zum anderen prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung häufiger Leiden, wie Mangelernährung, Pneumonien und Dekubiti. Des Weiteren spielt die medikamentöse Behandlung von Schmerzen, Spastik, Unruhe und Epilepsien eine große Rolle, sowie die psychotherapeutische und sozialpädagogische Begleitung der Familien in der Krankheitsbewältigung (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014, Kurlemann and Palm, 1991, Kohlschutter and Eichler, 2011)

### **1.3 Epilepsie bei MLD**

#### **1.3.1 Grundlagen und Klassifikation von Epilepsien**

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) definierte 2005 die Begriffe „epileptischer Anfall“ und „Epilepsie“. Als ein epileptischer Anfall wird demnach die durch pathologische neuronale Aktivität hervorgerufene transiente Symptomatik beschrieben, wohingegen der Epilepsie eine Störung des Gehirns zugrunde liegt, welche zu einer dauerhaften Anfallsneigung und damit einhergehend zu weitreichenderen Konsequenzen führt (Fisher et al., 2005).

Die Klassifikation von Epilepsien erfolgt seit 2018 in drei Stufen. Ziel ist es, Epilepsien trotz unterschiedlicher Ressourcen global einheitlich und vergleichbar kategorisieren zu können (Scheffer et al., 2017).

Die erste Stufe ist die Klassifikation der Anfallsformen nach fokalem, generalisiertem oder unbekanntem Beginn. Bei fokalem Beginn erfolgt die weitere Unterscheidung in bewusst erlebt und nicht bewusst erlebt (früher: einfach-partiell und komplex partiell) und in motorischen und nicht-motorischen Beginn. Des Weiteren wird die Anfallsform „fokal zu bilateral tonisch-klonisch“ eingeführt und löst die alte Bezeichnung „partieller Beginn mit sekundärer Generalisierung“ ab. Bei generalisierten Anfällen wird weiter in motorisch und nichtmotorisch unterschieden (Fisher et al., 2017).

In der nächsten Stufe wird die Art der Epilepsie beschrieben und sie setzt voraus, dass bereits eine diagnostizierte Epilepsie vorliegt. Man unterscheidet nach Klinik

und EEG-Befund zwischen einer fokalen, generalisierten oder kombinierten Epilepsie.

Die Frage nach der Ätiologie zieht sich durch alle Klassifikationsstufen und sollte von Beginn an gestellt werden. Unterschieden werden strukturelle, genetische, infektiöse, metabolische und immunvermittelte Ursachen.

Als dritte und letzte Stufe erfolgt, wenn möglich, die Zuordnung eines Epilepsiesyndroms (Fisher et al., 2017, Scheffer et al., 2017).

### **1.3.2 Epileptische Anfälle bei MLD: Aktueller Stand der Forschung**

Epileptische Anfälle sind kein klassisches Symptom demyelinisierender Erkrankungen, treten jedoch häufiger auf, als zunächst angenommen (Bonkowsky et al., 2010).

Alle Verlaufsformen der Metachromatischen Leukodystrophie können hiervon betroffen sein (Fumagalli et al., 2021). Allerdings wird ein gehäuftes Auftreten in der spät-infantilen Verlaufsform beschrieben und nach Kolodny et al. leiden mehr als 50% der PatientInnen mit juvenilem Verlauf unter Anfällen (Kolodny, 1995).

Die Angaben zur Inzidenz von epileptischen Anfällen bei MLD reichen von 14,3% (6/42) (Zhang et al., 2020) bis 46% (6/13) (Balslev et al., 1997).

Balslev et al. zeigten 1997 auf, dass epileptische Anfälle in jedem Stadium der Erkrankung auftreten können, es sei jedoch anzunehmen, dass sie meist ein Symptom des späteren Krankheitsverlaufs darstellen (Balslev et al., 1997, Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014). Wang et al. berichteten 2001, dass bei spät-infantilen Betroffenen, die Anfälle meist nach etwa zwei Jahren Krankheitsprogression auftreten und Fumagalli et al. beschrieben ähnliche Zeiträume (spät-infantil: 2,17 Jahre, früh-juvenil: 1,75 Jahre) (Wang et al., 2001, Fumagalli et al., 2021). Nach Balslev et al. treten die Epilepsien im Mittel nach 14 (spät-infantil) bis 16 (juvenil) Monaten und damit etwas früher auf (Balslev et al., 1997). Interessanterweise konnten bisher weder das Erreichen des freien Gehens bei spät-infantilen PatientInnen noch die Symptomqualität zu

Erkrankungsbeginn bei früh-juvenilen PatientInnen mit dem Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls in Verbindung gebracht werden (Fumagalli et al., 2021).

Die häufigste Anfallsform stellen fokale Anfälle dar (Wang et al., 2001). Des Weiteren konnte bisher gezeigt werden, dass fokale Anfälle gehäuft bei juvenilen, und generalisierte vermehrt bei spät-infantilen PatientInnen auftreten (Balslev et al., 1997). Nach einem möglichen Erklärungsversuch für das gehäufte Auftreten fokaler Anfälle, führe die progrediente Demyelinisierung zu einer verzögerten synaptischen Übertragung und Weiterleitung, wodurch speziell im Bereich des Corpus callosum folglich keine sekundäre Generalisierung möglich sei (Fukumizu et al., 1992). Eine weitere Theorie, weshalb gerade juvenile PatientInnen gehäuft von fokalen Anfällen betroffen sind ist, dass bei dieser MLD-Form der Krankheitsprogress teilweise deutlich langsamer voranschreitet, als bei der spät-infantilen Kohorte (Kolodny, 1995).

Das EEG kann im Anfangsstadium noch unauffällig erscheinen, oder auch Auffälligkeiten ohne klinische Relevanz enthalten. Im Verlauf korreliert dann allerdings die Schwere der Erkrankung mit der Schwere der EEG-Veränderung (Wang et al., 2001, Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014). Typisch ist eine Allgemeinveränderung im Sinne einer Verlangsamung des Grundrhythmus und im späteren Stadium das Auftreten von paroxysmalen Entladungen (Wang et al., 2001, Balslev et al., 1997).

Epilepsien sind, nach allgemeinem Verständnis, eher mit Störungen der Neuronen der grauen Substanz assoziiert und weniger mit Erkrankungen des Myelins. Dennoch treten bei Leukodystrophien gehäuft epileptische Anfälle auf. Unterteilt man die Gruppe der Leukodystrophien in Astrozytopathien und Erkrankungen des Myelins (u.a. MLD), so zeigt sich ein deutlich häufigeres Auftreten von Epilepsien bei den Erkrankungen der Astrozyten (55%;11,2%) (Zhang et al., 2020). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass durch die geschädigten Astrozyten extrazelluläre Glutaminsäure und Kalium nicht mehr ausreichend eliminiert werden und somit zu einer erhöhten Erregbarkeit der Neuronen führen (Boison and Steinhäuser, 2018). Außerdem stellen Zhang et al. fest, dass unter allen Leukodystrophien die Formen am häufigsten mit

epileptischen Anfällen assoziiert sind, die eine frühe, subkortikale Beteiligung der weißen Substanz aufwiesen. Dies könnte Rückschlüsse darauf ziehen lassen, dass die Beteiligung des Myelins einen Einfluss auf die Erregbarkeit der Neuronen des zerebralen Kortex haben und somit epileptische Anfälle verursachen könnte (Zhang et al., 2020). Kruse et al. entdeckten 1993 mithilfe der MR-Spektroskopie bei MLD-PatientInnen eine Reduktion des neuronalen Markers N-Acetylaspartat in weißer, wie in grauer Substanz. Sie schlussfolgerten daraus, dass dies die Konsequenz neuroaxonaler Degeneration sei und spekulierten daraufhin, das Auftreten fokaler Anfälle damit erklären zu können. (Kruse et al., 1993).

#### **1.4 Motivation und Zielsetzung der Arbeit**

Epileptische Anfälle sind, laut aktuellem Kenntnisstand, ein häufiges Symptom der Metachromatischen Leukodystrophie. Dennoch ist bisher nicht eindeutig bekannt, wie häufig und zu welchem Zeitpunkt sie auftreten, welche MLD-Verlaufsformen in welcher Ausprägung und Intensität davon betroffen sind, welchen Stellenwert sie im Krankheitsverlauf einnehmen, wie sie behandelt werden und welche Rolle sie für Betroffene und deren Familien spielen.

Der Grund dafür scheint zu sein, dass es bisher nur wenige veröffentlichte Daten gibt, die die epileptischen Anfälle speziell für die Metachromatische Leukodystrophie beschreiben und zu klassifizieren versuchen. Die hierzu publizierten Studien schwanken außerdem teilweise stark in ihren Aussagen, da sie jeweils nur eine vergleichbar geringe Fallzahl (42 MLD-PatientInnen, davon 6 mit Epilepsien und 13 MLD-PatientInnen, 6 mit Epilepsien) und/oder nur einen kurzen Beobachtungszeitraum aufweisen (Balslev et al., 1997, Zhang et al., 2020).

Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Datenbank, die im Rahmen des Leukodystrophie-Forschungs-Netzwerkes „Leukonet“ seit 2006 aufgebaut wurde, um epilepsiespezifische Daten zu erweitern, um dadurch mit einer größeren Stichprobe die Bedeutung, Ausprägung und Art der Epilepsie bei MLD beschreiben zu können.

Dafür wurden folgende Fragestellungen entwickelt:

1. Wie häufig treten epileptische Anfälle bei PatientInnen mit MLD auf?
2. Schützt eine Stammzelltransplantation vor epileptischen Anfällen?
3. In welchem Krankheitsstadium treten sie auf?  
Und: Ist der Beginn der epileptischen Anfälle mit einer Phase des schnelleren Krankheitsprogress assoziiert?
4. Wie lassen sich epileptischen Anfälle bei MLD beschreiben und klassifizieren?  
(Anfallsformen, Anfallsfrequenz, EEG-Veränderungen)
5. Wie werden diese behandelt?  
Und: Sind daraus Behandlungskonzepte ableitbar?
6. Welche Rolle spielen epileptische Anfälle bei PatientInnen mit MLD?  
Und: Wie belasten die Anfälle das familiäre Umfeld?

## **2 PatientInnen und Methoden**

### **2.1 Auswahl der PatientInnen**

Diese Arbeit erfolgte auf der Grundlage des seit 2002 bestehenden Forschungsnetzwerkes LEUKONET. Hierbei handelt es sich um ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördertes Projekt, welches das Ziel verfolgt, eine deutschlandweite Datenbank zu verschiedenen Leukodystrophien aufzubauen und hiermit eine Forschungsgrundlage zu bilden. Die Datenbank enthält klinische und diagnostische Daten und bildet Erkrankungsverläufe therapierter und nicht-therapierter PatientInnen ab. Die Parameter werden mithilfe von standardisierten Fragebögen von PatientInnen, deren Familien oder behandelndem Personal abgefragt und durch verfügbare klinische Daten und diagnostische Verfahren ergänzt. So konnten bereits einige Publikationen entstehen, wie zuletzt von Kehrer et al. im Jahr 2021 (Kehrer et al., 2021). Die Diagnose „Metachromatische Leukodystrophie“ wurde bei den PatientInnen zuzüglich zur Klinik anhand einer reduzierten ARSA-Aktivität im Blut, Sulfatidausscheidung im Urin und/oder typischen MRT-Veränderungen

bestätigt. Des Weiteren liegt von den meisten PatientInnen eine molekulargenetische Untersuchung des *ARSA*-Gens vor, wie auch von präsymptomatisch diagnostizierten PatientInnen, die aufgrund erkrankter Geschwisterkinder untersucht wurden und ebenfalls einen Teil der Datenbank darstellen. Für die Zuordnung dieser präsymptomatischen PatientInnen in eine MLD-Form wurde die MLD-Form des erkrankten Geschwisterkindes übernommen.

Diese Datenbank wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit speziell um epilepsiespezifische Daten ergänzt und ausgewertet. Hierzu wurden vorhandene Arztbriefe erneut nach Schlagwörtern, wie „Epilepsie“ und „epileptische Anfälle“ ausgewertet und im Rahmen der bestehenden Leukonet-Studie betroffene Familien und behandelnde MedizinerInnen telefonisch kontaktiert, falls die Daten der Arztbriefe unvollständig waren.

Im Rahmen dieser Arbeit fand zum einen die Untersuchung der großen Kohorte mit 116 MLD-PatientInnen hinsichtlich dem Auftreten von epileptischen Anfällen bei MLD statt. Zum anderen wurden epilepsiespezifische Daten aus Arztbriefen gezielt gesammelt und durch Telefonate mit betroffenen Elternteilen ergänzt.

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

## **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

### **2.1.1.1 Gesamtkohorte**

In die Gesamtkohorte wurden alle 116 PatientInnen mit bestätigter MLD-Diagnose eingeschlossen, die untherapiert waren oder aber eine allogene Stammzelltransplantation erhielten. Im Folgenden wird von „transplantierten“ und „nicht transplantierten“ PatientInnen die Rede sein.

### **2.1.1.2 Detaillierte Erhebung**

Für die Erhebung von detaillierten Daten zur Epilepsie wurden nur Familien der Gesamtkohorte eingeschlossen, bei denen eine telefonische Kontaktaufnahme möglich war und deren betroffene Kinder entweder noch leben oder nach 2015 verstorben sind, um eine möglichst geringe Beeinflussung der Datenerhebung durch das Erinnerungsvermögen der Eltern zu gewährleisten. So wurden 61 PatientInnen in diese detailliertere Erhebung eingeschlossen.

## **2.2 Datenerhebung**

### **2.2.1 Datenerhebung zur Epilepsie in der Gesamtkohorte**

Von der Gesamtkohorte der MLD-PatientInnen in der Leukonet-Datenbank wurden Daten zur Epilepsie und demographische, sowie allgemeine klinische Daten ausgewertet, die anhand von Arztbriefen und des Leukonet-Fragebogen erhoben wurden.

### **2.2.2 Detaillierte Erhebung epilepsiespezifischer Daten**

Hierzu wurden nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien 61 Familien kontaktiert und von 19 PatientInnen epilepsiespezifische Daten erhoben (insgesamt 49 Patienten erreicht, davon bis dato 30 keine Epilepsie). Im Telefonat wurden die Daten aus den Leukonet-Fragebögen und vorhandenen Arztbriefen ergänzt. Um die Ausprägung der Epilepsie erfassen zu können, wurden folgende Parameter abgefragt: Bewusstseinsveränderungen, Bewegungsmuster, Muskeltonus, mögliche Augenbewegungen und Veränderungen der Haut. Außerdem wurde erhoben, ob die Anfälle als epileptogen eingestuft wurden und ob mögliche Differentialdiagnosen, wie die vegetative Dysregulation, einschließende zentralmotorische Bewegungsstörungen oder Gastroösophagealer Reflux vorlagen, die von epileptischen Anfällen abzugrenzen waren. Die so gewonnen Informationen wurden zusätzlich mit vorliegenden Arztbriefen und Informationen behandelnder MedizinerInnen abgeglichen und ergänzt. Daraus folgte die Zuordnung zu den

Anfallsformen: „Fokal“ (mit und ohne Bewusstseinsstörung), „Generalisiert“ (motorisch/nicht motorisch) und „Fokal zu bilateral tonisch-klonisch“, wobei auch Mehrfachantworten möglich waren. Auch die Anfallsfrequenz im letzten Jahr wurde erfasst. Im Nächsten Abschnitt wurde die aktuelle Medikation abgefragt mit Fokus auf Epilepsiemedikation: Welche Medikamente, wie lange schon eingenommen wurden und inwiefern die Eltern die Auswirkung auf die Epilepsie einschätzten. Hierbei wurden die Abstufungen „Keine Veränderung“, „Anfallsreduktion“ und „Anfallsfreiheit“ vorgegeben. Auch die Verträglichkeit wurde als wichtige Komponente in der Behandlung von Epilepsien in den vier Abstufungen „sehr gut“ (i.e. keinerlei Nebenwirkungen), „gut“ (i.e. geringfügige Nebenwirkungen), „befriedigend“ (i.e. Nebenwirkungen vorhanden, noch erträglich) und „unbefriedigend“ ( i.e. Nebenwirkungen vorhanden, kaum erträglich) abgefragt. Da die Notfallmedikation und deren Ansprechen im Umgang mit der Epilepsie ein wichtiger und sicherheitsgebender Faktor ist, war dies auch Teil des Telefonats. Im nächsten Abschnitt wurde versucht, den Verlauf der Epilepsie abzubilden. Hierzu wurden mögliche Triggerfaktoren erfragt, z.B. ob die Epilepsie mit Infekten, einer neurologisch-motorischen Verschlechterung oder psychosozialen Veränderungen einherging. Auch interessierte hierbei, ob sich die Anfallsfrequenz über die Jahre verändert hatte und wenn ja, ob eine Verschlechterung oder Verbesserung zu beobachten war. Im letzten Abschnitt des Telefonats wurde auf persönliche Aspekte der Epilepsie bei MLD eingegangen. Zum einen, ob sich die Eltern im Umgang mit der Epilepsie sicher fühlten und zum anderen wie sie die zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität ihres Kindes durch die Epilepsie einschätzten. Hierzu gab es die Abstufungen von „keine“ über eine „geringe“, „starke“ bis „sehr starke“ zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität.

### **2.2.3 Klinische Daten**

Die klinischen Daten, welche im Rahmen der Leukonet-Studie mithilfe von standardisierten Fragebögen und Arztbriefen in einer Datenbank seit 2006 erfasst wurden, wurden im Rahmen dieses Projekts in Teilen ergänzt und

aktualisiert. Um epileptische Anfälle bei MLD in den Kontext der Grunderkrankung setzen und die eingangs genannten Fragestellungen beantworten zu können, wurden hiervon klinische Parameter verglichen und ausgewertet.

#### 2.2.3.1 Art der Erstsymptomatik

Der Erkrankungsbeginn wurde als Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome bzw. Verlusts bereits erlernter Fähigkeiten, definiert. Den Zusammenhang zwischen der Art der Erstsymptomatik und ihrem Vorhersagewert für den weiteren Krankheitsverlauf konnten bereits Kehrer et al. aufzeigen. Hierzu wurde zwischen einem motorischen, kognitiven, oder gemischten Erkrankungsbeginn unterschieden (Kehrer et al., 2021).

#### 2.2.3.2 Motorik und GMFC-MLD

Um beschreiben zu können, in welchem Krankheitsstadium sich die PatientInnen beim ersten epileptischen Anfall befanden, benötigte es standardisierte Messinstrumente. Der GMFC-MLD-Score, mit einem Cohens Kappa-Koeffizient von 0,90, ist ein sehr zuverlässiges und vergleichbares Instrument zur standardisierten Beschreibung des grobmotorischen Verlaufs und wurde 2011 von Kehrer et al. eingeführt (Kehrer et al., 2011b). Vor allem für den spät-infantilen und früh-juvenilen Krankheitsverlauf, die durch einen schnellen motorischen Progress gekennzeichnet sind, stellt dieses Instrument eine zuverlässige Einschätzung bezüglich des aktuellen Krankheitsstadiums dar.

#### 2.2.3.3 Kognition und Sprache

Sowohl der spät-juvenile als auch adulte Verlauf sind jedoch vordergründig durch einen primär kognitiven Progress gekennzeichnet. Zur Abbildung der kognitiven Komponente erfolgte durch Kehrer et al. die Unterteilung in die Kategorien „Erste Sprachverschlechterung“, „Verlust von zwei-Wort-Sätzen“, „Verlust von ein-Wort-Sätzen“, „Verlust von kompletten Sätzen“ bis „kompletter Verlust der Ausdrucksprache“ (Kehrer et al., 2014). Aus dieser Unterteilung wurden die Items „erste Sprachverschlechterung“ und „kompletter Sprachverlust“ mit in diese Arbeit übernommen.

#### **2.2.4 EEG-Daten**

Es standen 74 interiktale EEG-Ableitungen und/oder deren Befunde von 38 PatientInnen zur Verfügung. Die Auswertung der vorhandenen EEG-Daten erfolgte unter zwei Gesichtspunkten. Zum einen wurden die EEGs auf eine mögliche Allgemeinveränderung im Sinne einer Verlangsamung des Grundrhythmus untersucht, was auf eine Funktionsstörung des Gehirns hindeuten kann und von Wang et al. bereits mit den klinischen Stadien der MLD in Verbindung gebracht wurde (Wang et al., 2001). Eine Verlangsamung des Grundrhythmus wurde definiert als eine Unterschreitung der altersentsprechenden Normwerte (1. Lebensjahr <5 Hz, 4. Lebensjahr <6 Hz, 5. Lebensjahr <7 Hz, ab 8. Lebensjahr <8 Hz) (Eisermann et al., 2013, Eeg-Olofsson et al., 1971, Staudt, 2014).

Zum anderen untersuchten wir das Vorkommen epilepsietypischer Potenziale, wie „sharp waves“ und „spikes“ und erfassten, ob zum Zeitpunkt des EEGs bereits epileptische Anfälle vorlagen, oder nicht.

### **2.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software *IBM SPSS Statistics Version 25*. Die meisten Fragestellungen wurden anhand deskriptiver Statistik ausgewertet.

Die Betrachtung der Zeit bis zum ersten epileptischen Anfall unter Berücksichtigung verschiedenster möglicher Einflussfaktoren erfolgte mithilfe der Ergebniszeitanalyse durch Kaplan-Meier. Der Vergleich zwischen den verschiedenen Einflussfaktoren und Gruppen erfolgte durch den Logrank-Test.

Das Signifikanzniveau wurde bei  $p \leq 0,05$  festgelegt. Da es sich um eine explorative Analyse handelt, werden die p-Werte als deskriptiv verwendet und interpretiert.

Flussdiagramme wurden mithilfe des Programms *X Mind* erstellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Auswertung

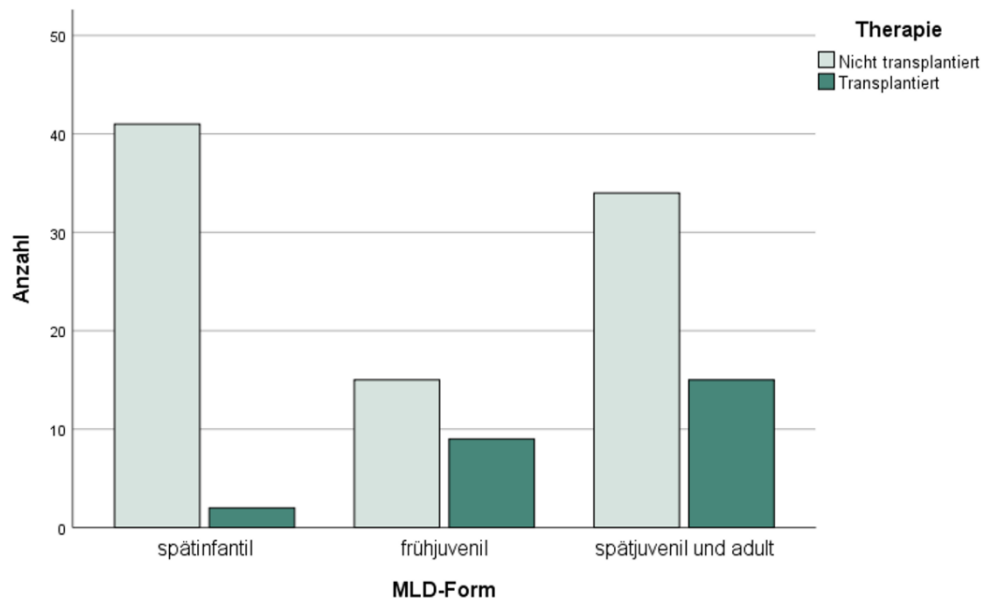
##### 3.1.1 Gesamtkohorte

Die Gesamtkohorte setzte sich aus insgesamt 116 MLD-PatientInnen zusammen (siehe Tabelle 1). Unterteilte man diese nach Erkrankungsbeginn, so sind die spät-infantile und früh-juvenile Form mit einem frühen Erkrankungsbeginn mit einem relativ stereotypen Verlauf assoziiert und machen insgesamt knapp 58% der Gesamtzahl aus. Durch einen späten Erkrankungsbeginn sind die spät-juvenile und adulte Form gekennzeichnet. Sie wurden in dieser Studie aufgrund vergleichsweise geringer Fallzahl an adulten PatientInnen von 5,2% und ihrem ähnlich heterogenen Verlauf in der folgenden Auswertung zusammengefasst.

*Tabelle 1: Beschreibung der Gesamtkohorte nach MLD-Form*

MLD-FORM	HÄUFIGKEIT	PROZENT	MÄNNLICH	WEIBLICH
SPÄTINFANTIL	43	37,1	22	21
FRÜHJUVENIL	24	20,7	13	11
SPÄTJUVENIL	43	37,1	18	25
ADULT	6	5,2	4	2
GESAMT	116	100	57	59

Die Geschlechterverteilung mit 57 männlichen und 59 weiblichen PatientInnen zeigte sich ausgeglichen und setzte sich in den jeweiligen Untergruppen fort (siehe Tabelle 1). Die PatientInnen-Kohorte bestand mit 77,6 % (n=90) zum Großteil aus nicht-transplantierten und zu 22,4% (n=26) aus transplantierten (HSZT) PatientInnen.



PATIENT*INNEN	NICHT TRANSPANTIERT	TRANSPANTIERT	GESAMT
SPÄTINFANTIL	41	2	43
FRÜHJUVENIL	15	9	24
SPÄTJUVENIL	28	15	43
ADULT	6	0	6
GESAMT	90	26	116

Abbildung 1: Anteil transplantierter (HSZT) und nicht-transplantierter PatientInnen je MLD-Form

Die größte Anzahl an Transplantierten hatte die spät-juvenile Gruppe mit n=15 PatientInnen zu verzeichnen und auch in der Gruppe der früh-juvenilen betrug der Anteil therapiertter PatientInnen etwa ein Drittel (siehe Abbildung 1).

### 3.1.2 Patientengruppe mit detaillierteren Informationen

Telefongespräche zur gezielten Gewinnung epilepsiespezifischer Daten konnten mit den Angehörigen und Pflegenden von 19 PatientInnen durchgeführt werden (siehe Abbildung 2). Insgesamt wurden nach Anwendung der Ausschlusskriterien 61 PatientInnen kontaktiert, wovon 11 PatientInnen nicht erreicht werden konnten, 30 PatientInnen zum Zeitpunkt des Anrufes noch keine epileptischen

Anfälle hatten und eine Familie die Befragung aus persönlichen Gründen ablehnte.

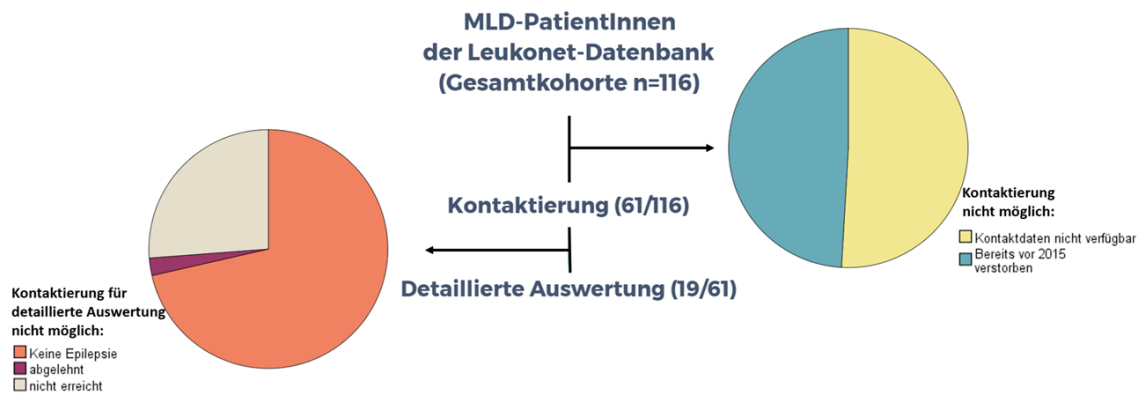


Abbildung 2: Telefonische Kontaktierung zur detaillierten Auswertung (Flussdiagramm)

Von 19 PatientInnen, mit denen ein Telefonat geführt wurde, waren acht männlich und 11 weiblich. 11 PatientInnen gehörten der spät-infantilen Gruppe an, eine Patientin der früh-juvenilen und 7 PatientInnen zählten zur spät-juvenilen Form. Je ein Kind pro Gruppe war durch eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation therapiert. Es fand kein Gespräch mit adulten PatientInnen statt, weshalb diese Form in dieser Auswertung nicht berücksichtigt wird.

### 3.1.3 EEG-Auswertung

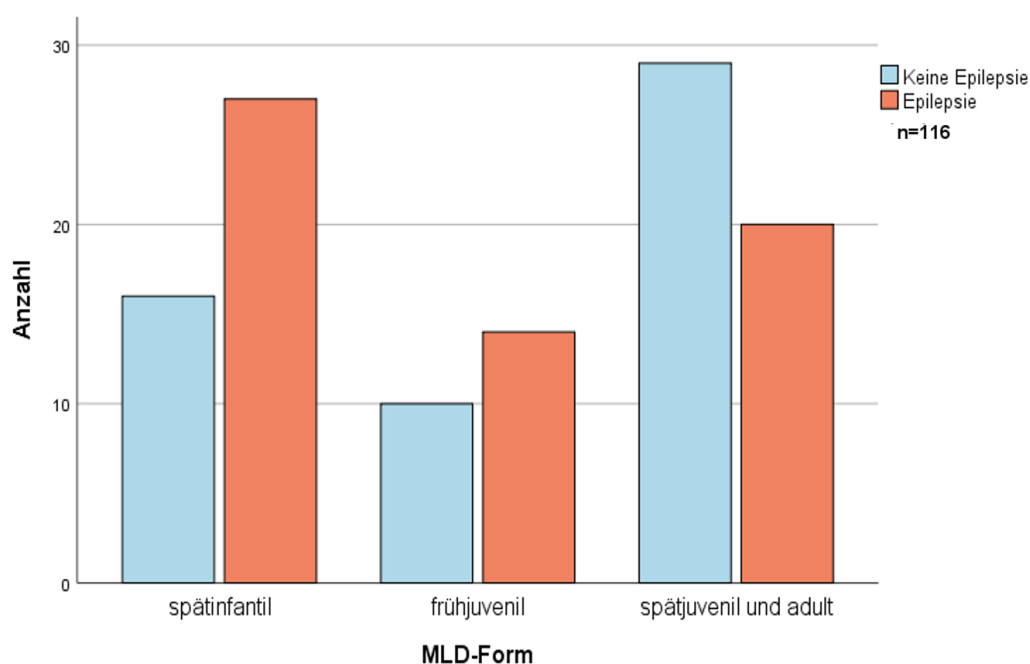
EEG-Daten waren von 38 PatientInnen vorliegend, wovon 16 eine spät-infantile, 9 eine früh-juvenile, 9 eine spät-juvenile und 3 eine adulte Form der MLD aufwiesen. Da von manchen PatientInnen mehrfache EEG-Aufnahmen bzw. Befunde vorlagen, wurden insgesamt 74 EEGs in folgender Verteilung ausgewertet: 30 spät-infantil, 21 früh-juvenil, 15 spät-juvenil und 8 adult. Etwa die Hälfte der EEGs (n=35) wurden abgeleitet, nachdem bereits epileptische Anfälle

aufgetreten waren. Die restlichen 39 EEGs wurden bei anfallsfreien PatientInnen durchgeführt.

### 3.2 Häufigkeit von Epilepsie zum Zeitpunkt der Erhebung

Die Häufigkeit von Epilepsien ließe sich sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der kleinen Fallgruppe der detaillierten Auswertung betrachten.

In Abbildung 3 ist der Anteil an PatientInnen mit und ohne Epilepsien von der Gesamtzahl aller MLD-PatientInnen dieser Studie dargestellt. Insgesamt litten 52,6% unter epileptischen Anfällen, wobei der Anteil an betroffenen PatientInnen von Form zu Form verschieden war. Die spät-infantile Form war mit knapp 63% am stärksten betroffen, gefolgt von der Gruppe der früh-juvenilen PatientInnen mit über 58%, wohingegen bei der spät-juvenilen und adulten Form der Anteil an anfallsfreien PatientInnen überwog.



MLD-FORM	KEINE EPILEPSIE	EPILEPSIE	GESAMT
SPÄTINFANTIL	16	27	43
FRÜHJUVENIL	10	14	24
SPÄTJUVENIL UND ADULT	29	20	49
<b>GESAMT</b>	<b>55</b>	<b>61</b>	<b>116</b>

Abbildung 3: Häufigkeit von Epilepsie zum Zeitpunkt der Erhebung (Gesamtkohorte N=116)

Betrachtete man die PatientInnengruppe, die telefonisch erreicht werden konnte, so betrug hier zu diesem Zeitpunkt der Anteil an PatientInnen mit epileptischen Anfällen knapp 39%. Die Verteilung zwischen den Gruppen zeigte ein ähnliches Bild mit einer stärker betroffenen spät-infantilen Gruppe von 61% und einer weniger stark betroffenen spät-juvenilen Kohorte, in der 28% unter epileptischen Anfällen litten (siehe Abbildung 4).

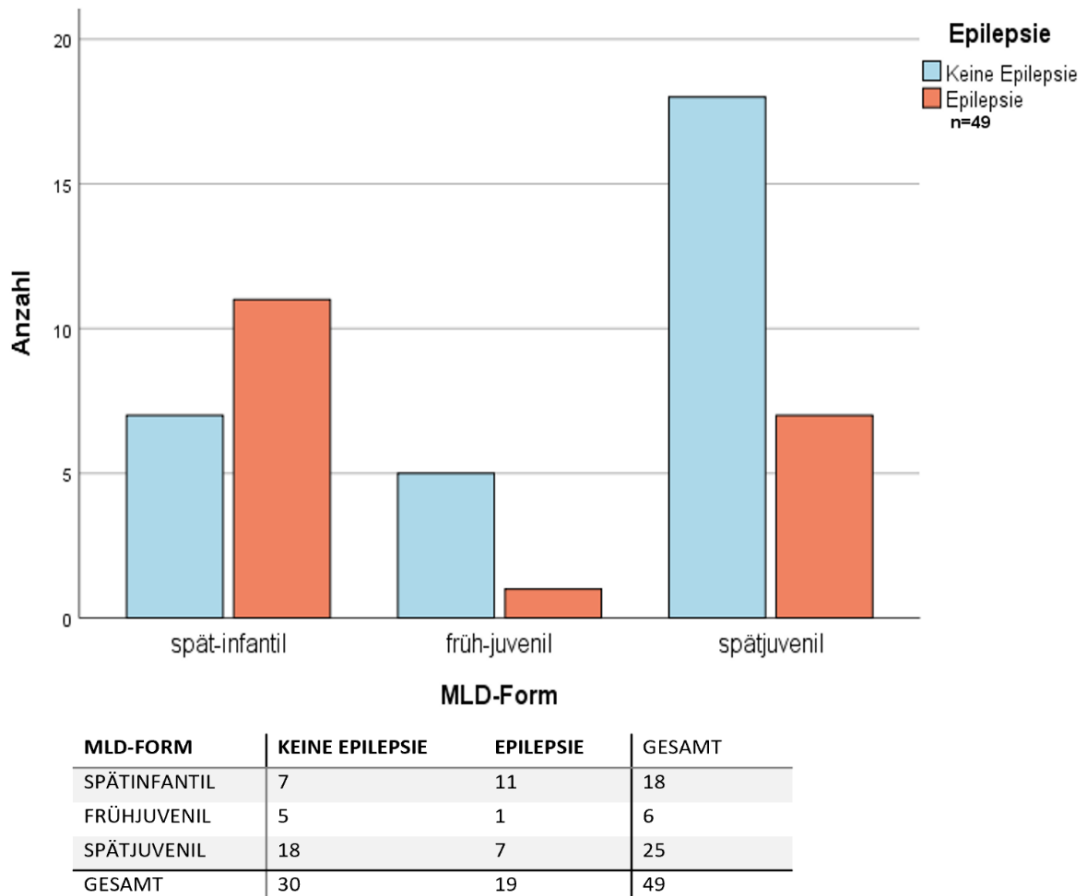


Abbildung 4: Häufigkeit von Epilepsien zum Zeitpunkt der Erhebung (Detaillierte Auswertung N=49)

### 3.3 Allogene Stammzelltransplantation und das Auftreten von Epilepsien

Eine weitere interessante Frage war, ob eine ursächliche Therapie der Metachromatischen Leukodystrophie, wie die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), einen Einfluss auf das Auftreten von Epilepsien hätte. Der Anteil an PatientInnen mit HSZT war deutlich geringer als an nicht transplantierten PatientInnen. Von 26 PatientInnen mit HSZT

entwickelten 8 PatientInnen eine Epilepsie, 18 PatientInnen blieben anfallsfrei. Das Verhältnis der nicht mit einer HSZT therapierten Gruppe lag zugunsten der Epilepsien bei 53 PatientInnen mit und 37 PatientInnen ohne epileptischer Anfälle (siehe Abbildung 5).

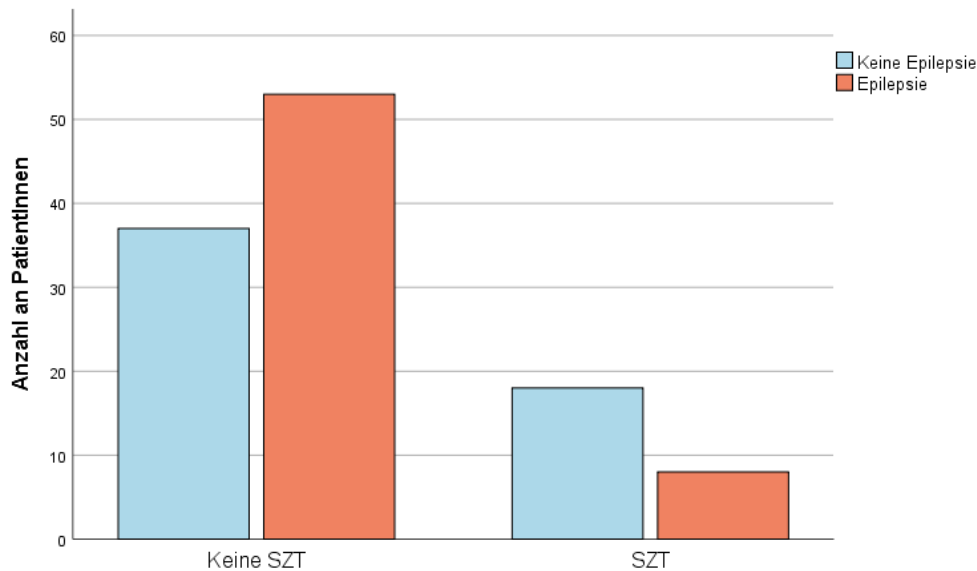


Abbildung 5: Anzahl der PatientInnen mit epileptischen Anfällen, unterteilt in transplantiert (HSZT) und nicht-transplantiert (Keine HSZT)

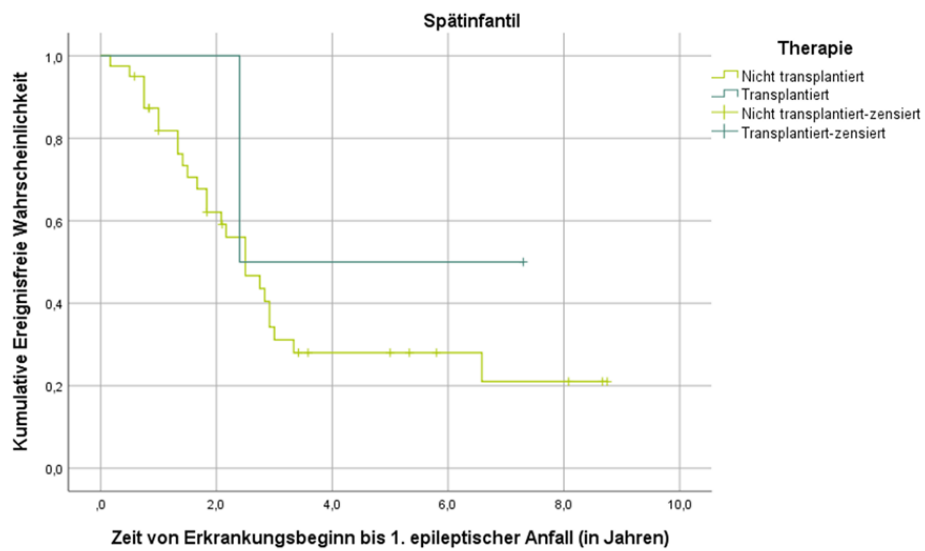
Um die zeitlichen Verläufe besser vergleichen zu können, wurden für die verschiedenen MLD-Gruppen Kaplan-Meier-Kurven angefertigt.

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der spät-infantilen Form mit dem Hinweis, dass in dieser Untergruppe die Stammzelltransplantation keine Therapieoption mehr darstellt und nur 2 der 43 spät-infantilen PatientInnen eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Laut der Ergebnisse des Log Rank Tests lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Verläufen vor ( $p=0.471$ ).

In Abbildung 7 ist der Verlauf der früh-juvenilen Gruppe dargestellt und nach Log-Rank ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p=0.197$ ).

Die größte Anzahl transplantierter PatientInnen hatten die spät-juvenile und adulte Gruppe zu verzeichnen. Der Verlauf bis zum 1. epileptischen Anfall dieser Form ist in Abbildung 8 dargestellt und zeigt im Diagramm, wie auch durch den

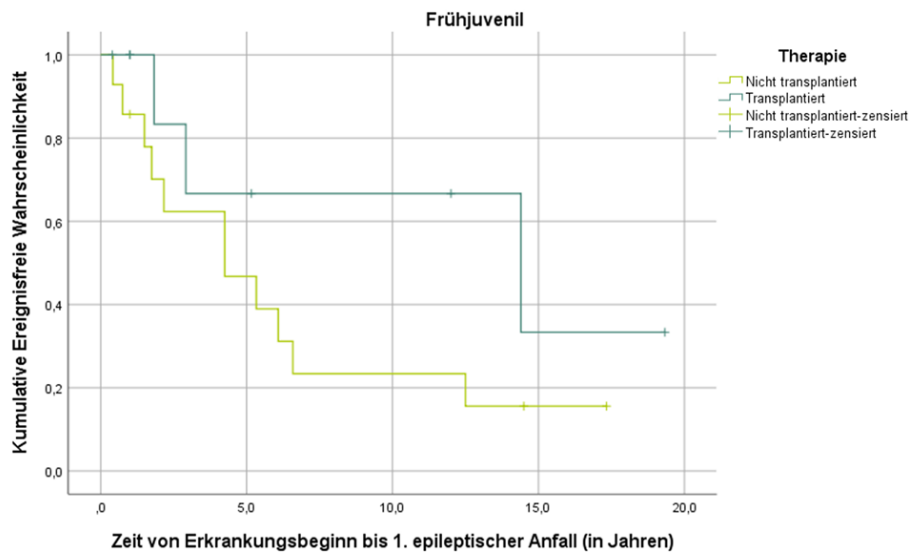
Log-Rank-Test nachgewiesen werden konnte, keinen signifikanten Unterschied, hinsichtlich dessen, ob die PatientInnen eine HSZT erhielten, oder nicht ( $p=0.748$ ).



No. at risk:  
Spätinfantil

—	2	2	1	1	0	0
—	40	21	7	4	3	0

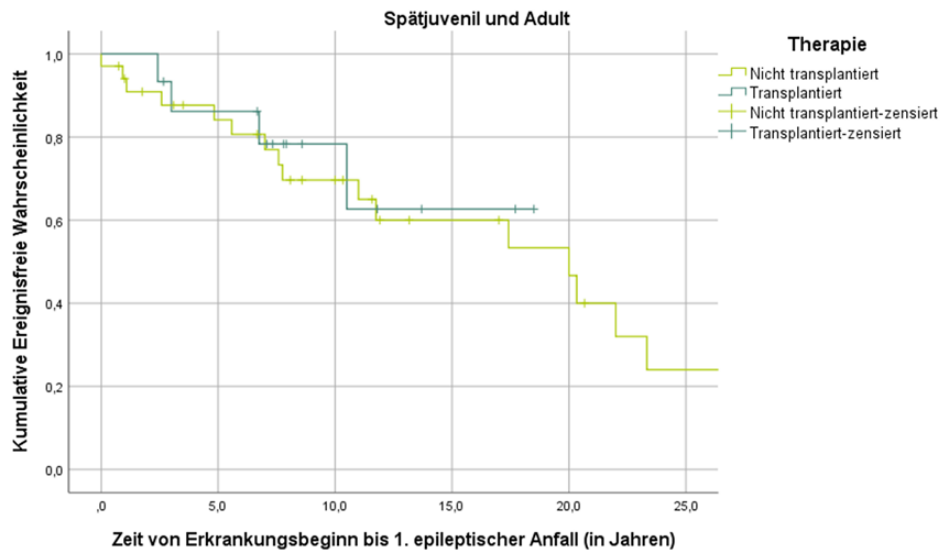
Abbildung 6: Vergleich transplantierte/nicht-transplantierte PatientInnen: MLD-Erkrankungsbeginn bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls der spät-infantilen Gruppe (Log Rank  $p=0.471$ )



**No. at risk:  
Frühjuvenil**

—	9	4	3	1	0
—	14	6	3	1	0

Abbildung 7: Vergleich transplantierte/nicht-transplantierte PatientInnen: MLD-Erkrankungsbeginn bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls der früh-juvenilen Gruppe (Log Rank  $p=0.197$ )



**No. at risk:  
Spätjuvenil/Adult**

—	15	12	5	2	0	0
—	34	24	16	10	7	3

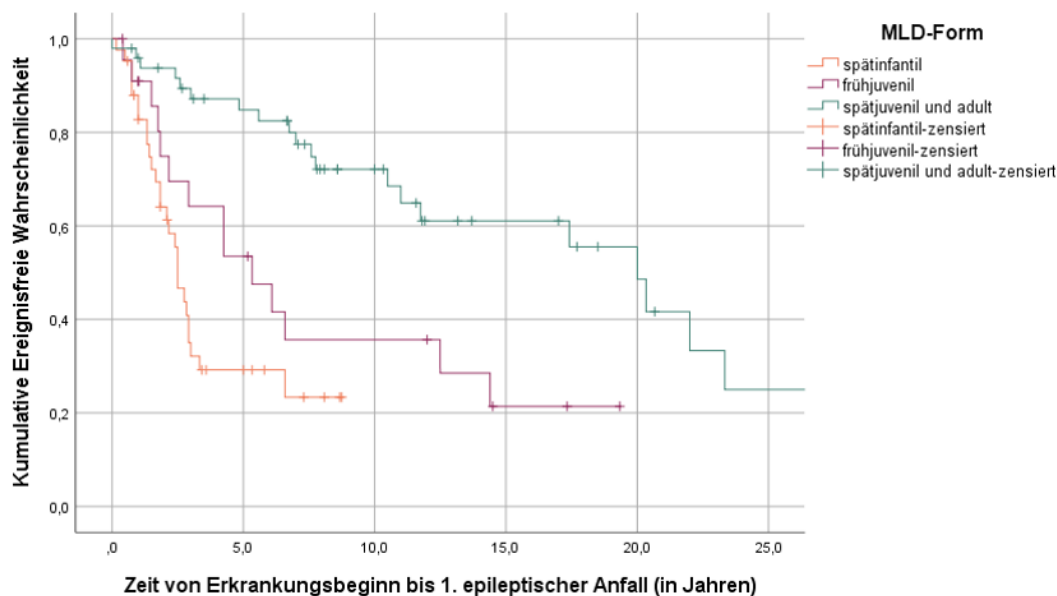
Abbildung 8: Vergleich transplantierte/nicht-transplantierte PatientInnen: MLD-Erkrankungsbeginn bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls der spät-juvenilen/adulten Gruppe (Log Rank  $p=0.748$ )

### **3.4 Einordnung des Beginns der Epilepsie in den Krankheitsverlauf der MLD**

Um die Frage beantworten zu können, in welchem Stadium der MLD epileptische Anfälle auftreten und ob diese im Zusammenhang mit einem beschleunigten Krankheitsprogress stehen, wurden verschiedene Untersuchungen vorgenommen.

Zunächst wurde der Zeitpunkt der ersten epileptischen Anfälle in den verschiedenen MLD-Formen bestimmt und verglichen. Der Mittelwert des Zeitraums von Erkrankungsbeginn bis zum ersten Anfall, liegt insgesamt bei 4,98 Jahren (n=60). Betrachtet man nur die spät-infantile Kohorte so liegt er bei 1,84 Jahren, 4,64 Jahre bei der früh-juvenilen Gruppe und 9,3 Jahre dauert es im Schnitt von MLD-Beginn bis zum ersten epileptischen Anfall bei spät-juvenilen und adulten MLD-PatientInnen. In allen Untergruppen gibt es PatientInnen, die schon sehr früh im Erkrankungsverlauf epileptische Anfälle entwickeln. So liegt das Minimum an Zeit bei der spät-infantilen Kohorte bei 0,2 Jahren nach Erstsymptomatik bis zur ersten Epilepsie und das Maximum bei 3,3 Jahren. Für die früh-juvenile Form beträgt der kürzeste Zeitraum von Erkrankungsbeginn bis zum ersten Anfall 0,4 Jahre und das Maximum liegt bei 14,4 Jahren. Und auch bei der spät-juvenilen/adulten Kohorte gibt es einen Patienten, der direkt bei Krankheitsbeginn epileptische Anfälle entwickelte, wohingegen die maximale Zeit 23,3 Jahre bis zum ersten Anfall betrug.

Um den zeitlichen Verlauf und die Unterschiede der verschiedenen Formen besser darstellen und statistisch berechnen zu können, wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt (siehe Abbildung 9).



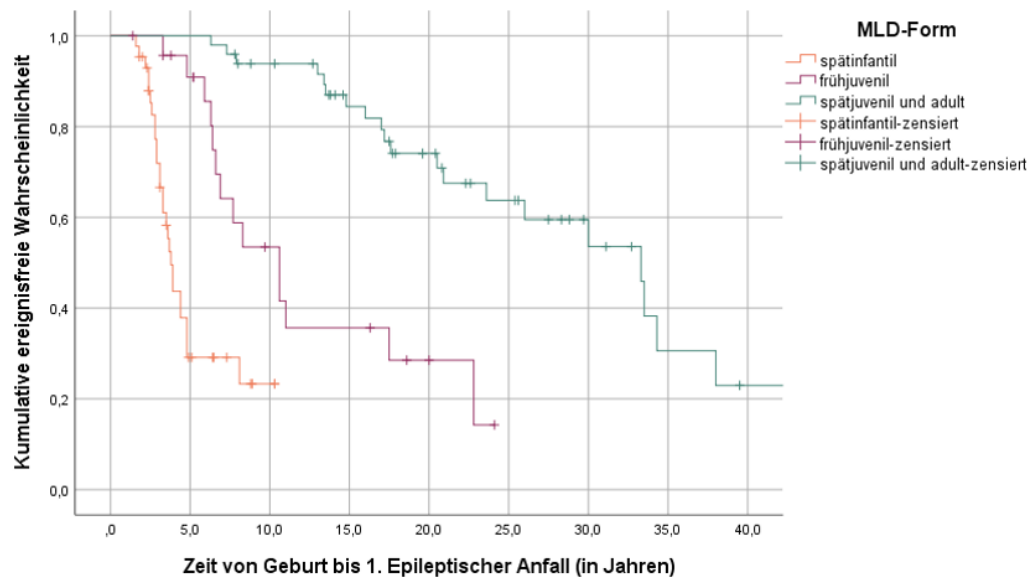
**No. at risk:**

Spät-infantil	42	7	0			
Früh-juvenil	23	11	6	2	0	
Spät-juvenil + adult	49	36	21	12	7	3

Abbildung 9: Kaplan-Meier: Verlauf von MLD-Erkrankungsbeginn bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls (Vergleich der MLD-Formen)

Die Signifikanz konnte durch die Log-Rank-Testung bestätigt werden ( $p=0.000$ ). Testete man den früh-juvenilen gegen den spät-juvenilen/adulten Verlauf, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0.002$ ). Der spät-infantile und früh-juvenile Verlauf ähnelte sich jedoch sehr und zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p=0.126$ ).

Abbildung 10 stellt ebenfalls den Verlauf dar, allerdings nicht ab Beginn der MLD, sondern von Geburt an. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Verlaufsformen ( $p=0.000$ ), gleichzeitig können aber in jeder Verlaufsform erste epileptische Anfälle frühzeitig auftreten.



**No. at risk:**

Spätinfantil	43	9	2						
Frühjuvenil	19	9	6	2	0				
Spätjuvenil + adult	49	48	43	33	24	17	10	4	2

Abbildung 10: Kaplan-Meier: Verlauf von Geburt bis Auftreten des 1. epileptischen Anfalls (Vergleich der MLD-Formen)

### 3.4.1 Motorischer Funktionsverlust in Relation zum ersten epileptischen Anfall

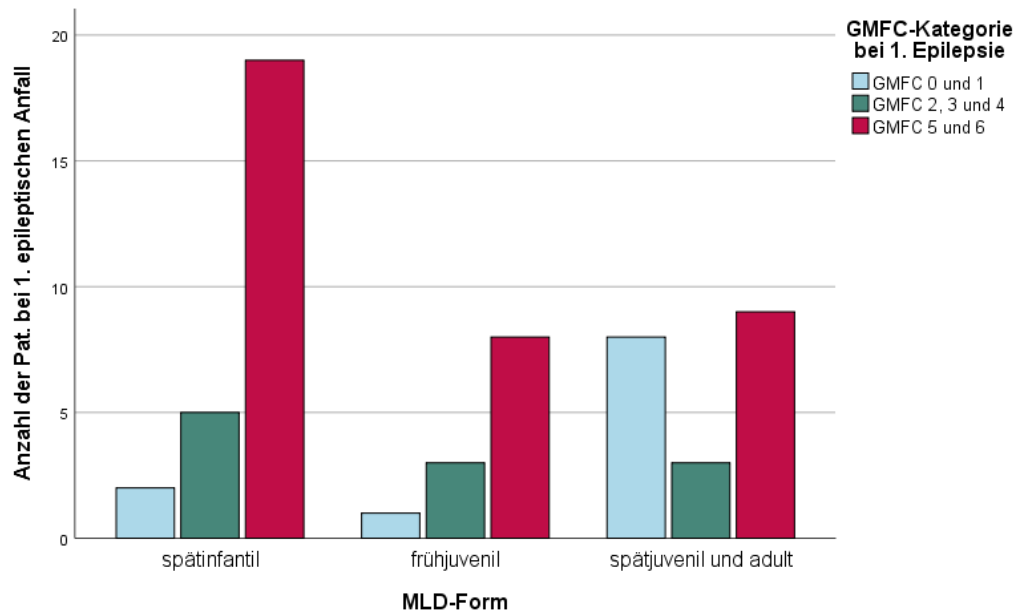
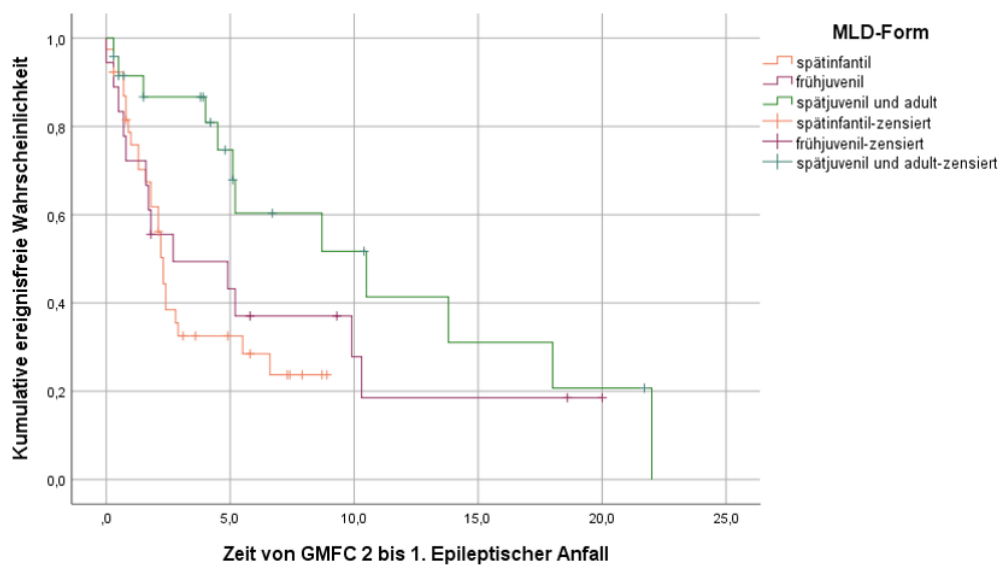


Abbildung 11: Motorik-Level (als Hinweis des Krankheitsstadiums) zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls. Die GMFC-Level wurden in drei Kategorien zusammengefasst, wobei die Farbe hellblau keine bis nur leichte motorische Einschränkungen und rot die schwer betroffenen PatientInnen in den GMFC-Stadien 5 und 6 darstellt. Des Weiteren werden die MLD-Formen untereinander verglichen (N=58)

Um einen Eindruck zu erhalten, in welchem Erkrankungsstadium sich die PatientInnen zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls befanden, wurden die GMFC-Level zum Zeitpunkt des ersten Anfalls bestimmt und miteinander verglichen (siehe Abbildungen 11). Dazu waren Informationen von insgesamt 58 PatientInnen vorhanden. Von den 26 spät-infantilen Betroffenen waren 73% bereits im GMFC-Stadium 5 oder 6. Das bedeutet, dass die Kinder sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr eigenständig fortbewegen oder frei sitzen konnten. Bei 19,2% der PatientInnen (n=5) konnte zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls nicht mehr frei gegangen werden und nur zwei PatientInnen (7,7%) befanden sich im Stadium 1. Diese Tendenz ließ sich auch bei den 12 früh-juvenilen PatientInnen erkennen. Die spät-juvenile und adulte Gruppe zeigte sich in der Verteilung jedoch recht ausgeglichen. Acht der 20 PatientInnen befanden sich zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie in Stadium 0 oder 1. Neun PatientInnen in den Stadien 5 oder 6.

Der Zusammenhang zwischen dem Verlust des freien Gehens (i.e. GMFC-Level 2) und dem Beginn der Epilepsie, ist in Abbildung 12 dargestellt. Hierzu gab es verfügbare Daten von Insgesamt 81 PatientInnen. Die Betroffenen, welche bereits vor Eintritt in GMFC-Level 2 epileptische Anfälle erlitten (s.o.) werden in dieser Abbildung nicht dargestellt (n=11). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Verläufe ( $p=0.032$ ), wobei sich bei genauerer Betrachtung der spät-infantile nicht signifikant vom früh-juvenilen Verlauf unterschied ( $p=0.566$ ), jedoch deutlich vom Verlauf der spät-juvenilen/adulten Form ( $p=0.005$ ).



**No. at risk:**

spät-infantil	39	8	0			
Früh-juvenil	18	7	3	2	0	
Spät-juvenil + adult	24	11	6	3	2	0

Abbildung 12: Kaplan-Meier: Der Verlust des freien Gehens (i.e. GMFC-Level 2) entspricht dem Beginn der erwarteten raschen Progressionsphase. In dieser Abbildung wird der Verlauf von diesem Zeitpunkt bis zum Beginn der Epilepsie in Jahren dargestellt (N=81)

### 3.4.2 Sprachlicher Funktionsverlust in Relation zum ersten epileptischen Anfall

Zur Auswertung der Sprachentwicklung und des sprachlichen Funktionsverlusts zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls standen die Daten von 59 PatientInnen zur Verfügung. Der spät-infantile (n=26) und früh-juvenile Verlauf (n=13) ähnelten sich in ihrer Verteilung und hatten beide den größten Anteil an PatientInnen, die bereits zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls die Stufe „Sprachverlust“ erreicht hatten. Die Gruppe der spät-juvenilen und adulten PatientInnen (n=20) zeigte sich auch zu diesem Punkt heterogen. Jedoch hatte auch hier der größte Teil mit 80% entweder eine Sprachverschlechterung oder bereits den Sprachverlust zum Zeitpunkt des ersten Anfalls erreicht (siehe Abbildung 13).

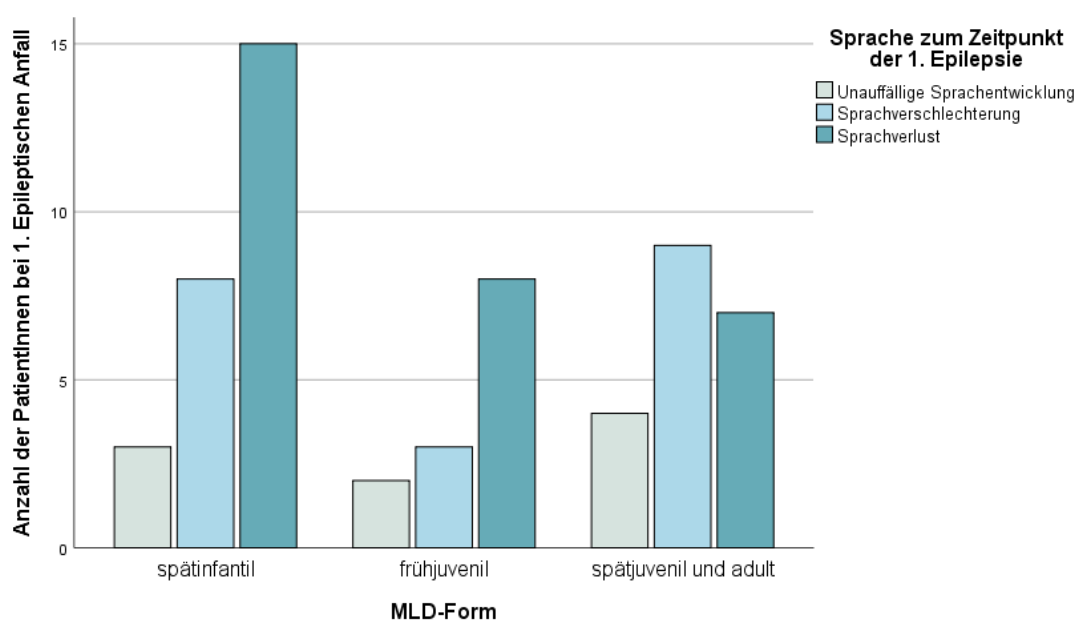
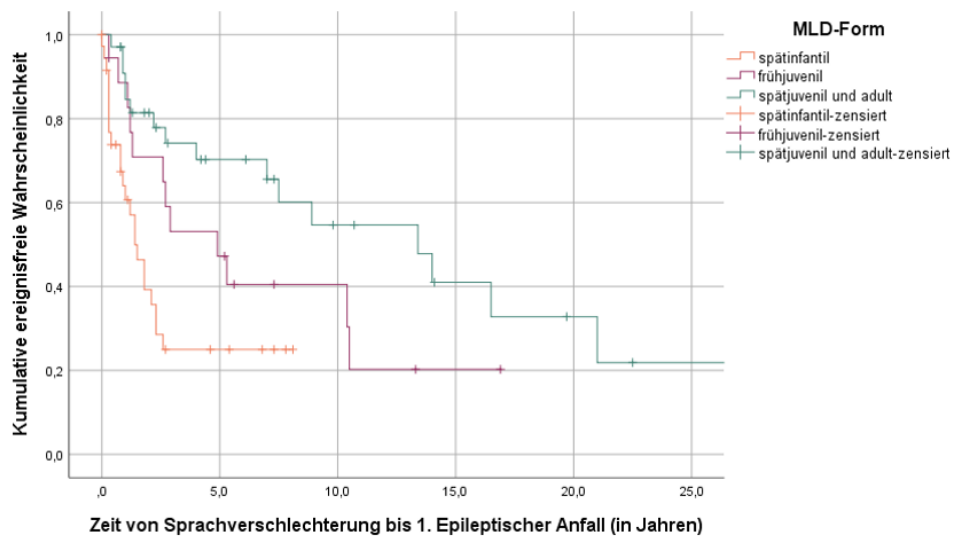


Abbildung 13: Sprachentwicklung und Funktionsverlust zum Zeitpunkt des 1. epileptischen Anfalls (N=59). Unterteilung in die Stufen „unauffällige Sprachentwicklung“, „Sprachverschlechterung“ und „Sprachverlust“

In Abbildung 14 ist der Verlauf vom Zeitpunkt der ersten Sprachverschlechterung bis zum ersten epileptischen Anfall in Form einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Insgesamt wurden die Daten von 88 PatientInnen verwendet. So wurden 36 spät-infantile, 18 früh-juvenile und 34 spät-juvenile/adulte PatientInnen

miteingeschlossen. Laut der Testung nach Log Rank unterschieden sich die Verläufe signifikant voneinander ( $p=0.000$ ). Die spät-infantile Kohorte hatte den schnellsten Verlauf nach Beginn der Sprachverschlechterung und wurde gefolgt von der früh-juvenilen Gruppe und schließlich der spät-juvenilen/adulten Form.



**No. at risk:**

spät-infantil	36	5	0			
Früh-juvenil	18	8	4	1	0	
Spät-juvenil + adult	34	16	9	5	3	1

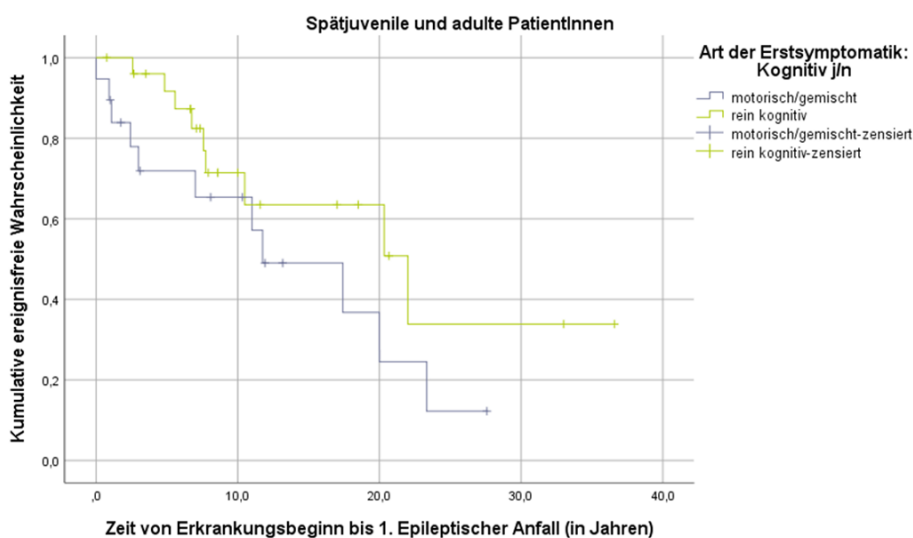
Abbildung 14: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Verlauf vom Auftreten der Sprachverschlechterung bis zum 1. epileptischen Anfall und vergleicht die MLD-Formen (N=88)

### 3.4.3 Einfluss der Erstsymptomatik auf den Zeitpunkt des Beginns der Epilepsie

Da die Gruppe des spät-juvenilen und adulten Verlaufs bisher sehr heterogen im Beginn der Epilepsie erschien, soll in diesem Abschnitt die Rolle der Erstsymptomatik genauer beleuchtet werden.

Hierzu wurde eine Kaplan-Meier-Kurve von insgesamt 45 PatientInnen ausgewertet. Es wurden die PatientInnen mit einer rein kognitiven Erstsymptomatik (n=26) der Gruppe, die einen motorischen oder gemischten Erkrankungsbeginn aufwiesen (n=19), gegenübergestellt (Abbildung 15). Drei

Jahre nach erstmaligem Auftreten der Symptomatik hatte über ein Viertel (5/19) der PatientInnen mit motorischem Beginn epileptische Anfälle, in der Kohorte mit rein kognitiver Erstsymptomatik war zu diesem Zeitpunkt nur einer von 26 PatientInnen betroffen. Der durchgeführte Log-Rank-Test ergab mit einem Signifikanzniveau von  $p=0.167$  keinen signifikanten Unterschied der beiden Verläufe.



No. at risk:					
Motorisch/gem.	19	9	2	0	0
Kognitiv	26	9	5	2	0

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Möglicher Einfluss der Erstsymptomatik auf den Beginn der Epilepsie der spät-juvenilen/adulten Kohorte (N=45), Log-Rank(  $p=0.167$ )

### 3.4.4 Mögliche Auslöser der Epilepsien aus Sicht der Eltern

Um mögliche Auslöser der Epilepsie bei MLD herauszuarbeiten, wurden die Eltern und Pflegenden im Telefongespräch nach der Zeit des ersten Anfalls und möglichen Triggerfaktoren befragt. Insgesamt wurde zu 19 PatientInnen befragt, wovon 11 der spät-infantilen, 1 der früh-juvenilen und 7 der spät-juvenilen Form zugehörig waren (siehe Abbildung 16). Etwa 26% der Eltern konnten sich an keine begleitende Auffälligkeit zu diesem Zeitpunkt erinnern. Knapp 73% der Eltern von spät-infantilen MLD-PatientInnen gaben an, im Zeitraum der ersten Epilepsie eine neurologisch-motorische Verschlechterung beobachtet zu haben.

Bei zwei PatientInnen tauchten diese zusätzlich zu psychosozialen Veränderungen des Umfeldes, wie beispielsweise der Wegfall einer wichtigen Bezugsperson oder andere Stressoren, die auf das Kind einwirkten, auf. Bei zwei Kindern, je eines der spät-infantilen und eines der spät-juvenilen Kohorte, brachten die Eltern den Beginn der Epilepsie mit akuten Infektionen in Verbindung. Die eben schon erwähnten Stressoren durch Veränderungen des sozialen Umfelds, spielten laut der Ergebnisse in allen drei Formen eine Rolle, v.a. aber in der Gruppe der spät-juvenilen PatientInnen.

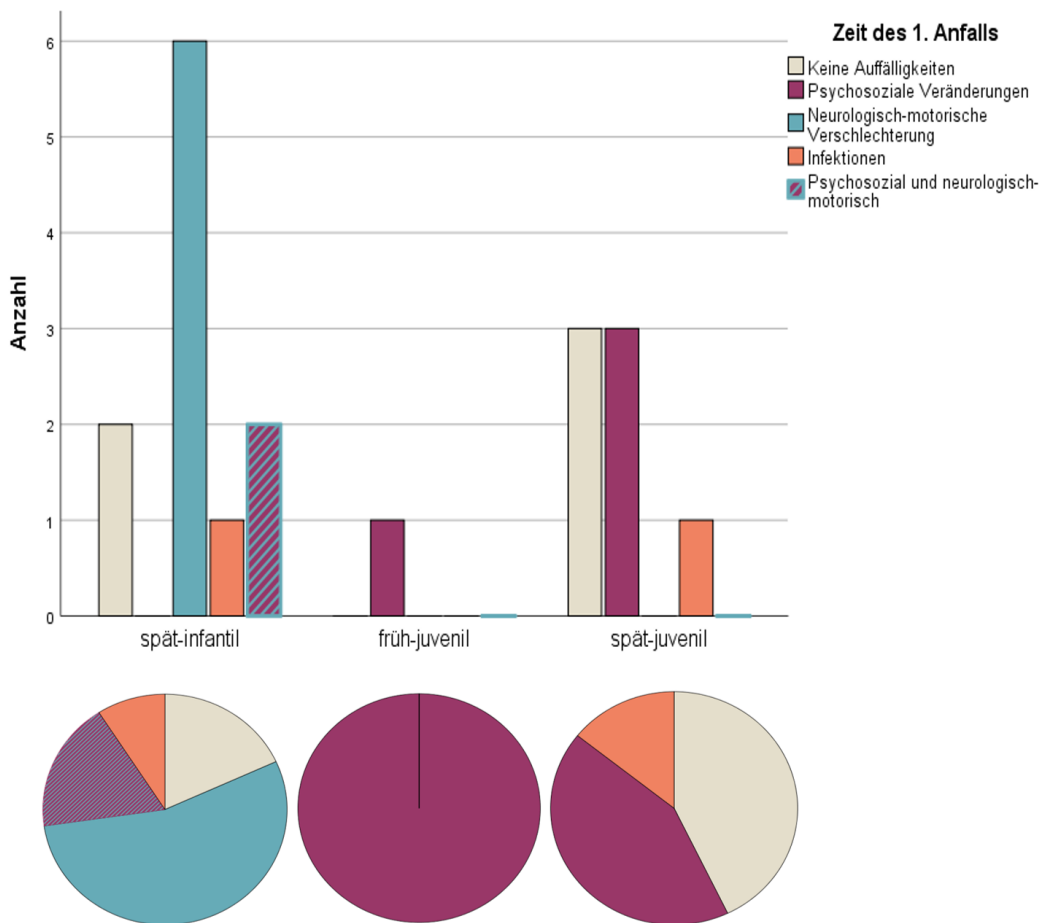


Abbildung 16: Mögliche Triggerfaktoren des ersten epileptischen Anfalls aus Sicht der Eltern (N=19). Betrachtung der MLD-Formen: spät-infantil (n=11), früh-juvenil (n=1), spät-juvenil (n=7)

### 3.5 Beschreibung und Klassifizierung epileptischer Anfälle bei MLD

Um epileptische Anfälle bei MLD beschreiben und klassifizieren zu können, wurden drei Punkte herausgearbeitet: Das Vorkommen verschiedener Anfallsformen und ihre Häufigkeit, die Anfallsfrequenz der Epilepsien sowie mögliche EEG-Veränderungen.

#### 3.5.1 Anfallsformen

Die Daten zur Erhebung der Anfallsformen stammten sowohl aus der detaillierten Auswertung der 19 PatientInnen als auch aus der retrospektiven Datenanalyse vorhandener Arztbriefe. Demnach setzten sich die Anfallsformen wie folgt zusammen: 41,9% der Anfälle waren fokaler Art, 32,3% fokal zu bilateral tonisch-klonisch und 25,8% generalisiert (siehe Tabelle 2).

ANFALLSFORM:

<b>FOKAL</b>	13	41,9%
<b>FOKAL ZU BILATERAL TONISCH-KLONISCH</b>	10	32,3%
<b>GENERALISIERT</b>	8	25,8%
<b>GESAMT</b>	31	100%

*Tabelle 2: Anfallsformen bei MLD. Detaillierte Auswertung (N=19) + retrospektive Datenanalyse (N=7), Mehrfachantworten möglich*

Untersuchte man die Anfallsformen je nach Art der MLD, so zeigte sich, dass bei spät-infantilen PatientInnen am häufigsten fokale Anfälle auftraten, gefolgt von fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen, aber auch generalisierte Anfälle machten 1/3 der Anfallsformen aus. Die Patienten mit früh-juveniler MLD litten vor allem unter fokalen, zum Teil jedoch auch unter generalisierten Anfällen und die 7 PatientInnen der spät-juvenilen Kohorte zeigten zumeist fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle (siehe Tabelle 3 und Abbildung 17).

	Fokal	Fokal zu bilateral tonisch-klonisch	Generalisiert	
<b>Spät-infantil</b>	7	6	5	<b>15</b>
<b>Früh-juvenil</b>	4	0	2	<b>4</b>
<b>Spät-juvenil</b>	2	4	1	<b>7</b>
	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>26</b>

Tabelle 3: Anfallsformen je MLD-Form. Mehrfachantworten möglich

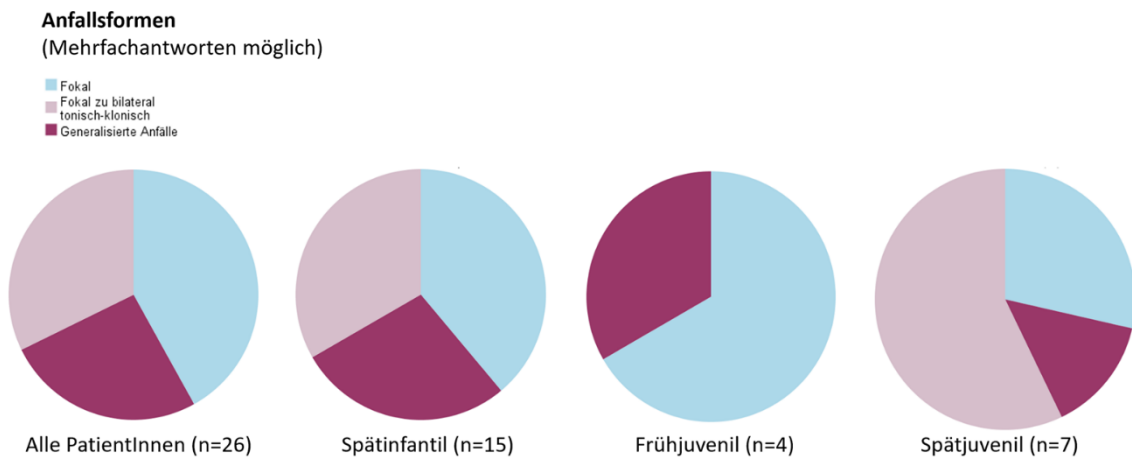


Abbildung 17: Anfallsformen bei MLD. Die Daten zur Erhebung der Anfallsformen stammten sowohl aus der detaillierten Auswertung der 19 PatientInnen als auch aus der retrospektiven Datenanalyse vorhandener Arztbriefe. In 41,9% wurden die Anfälle fokaler Art, in 32,3% fokal zu bilateral tonisch-klonisch und in 25,8% generalisiert beschrieben

### 3.5.2 Anfallsfrequenz

Um die Aktivität der Epilepsie zu untersuchen, wurden die Familien nach der Anfallshäufigkeit innerhalb des letzten Jahres befragt. Die Anzahl der spät-infantilen PatientInnen war in dieser Auswertung n=9, da zwei der befragten PatientInnen zum Zeitpunkt der Befragung, seit weniger als einem Jahr an epileptischen Anfällen litten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 18 dargestellt. Demnach lässt sich die höchste Anfallsfrequenz im spät-infantilen und früh-juvenilen Verlauf verorten, wohingegen in der Gruppe der spät-juvenilen PatientInnen sich die Anfallshäufigkeit deutlich geringer darstellte. So erlitten rund 44% der spät-infantilen PatientInnen mehrmals die Woche bis täglich

epileptische Anfälle, eine Patientin seltener als einmal im Monat und wiederum ein Patient war im vergangenen Jahr anfallsfrei. In der Gruppe der spät-juvenilen PatientInnen hatte nur eine Person häufiger als zweimal pro Monat Anfälle und alle andern wiesen eine deutlich geringere Anfallsfrequenz auf.

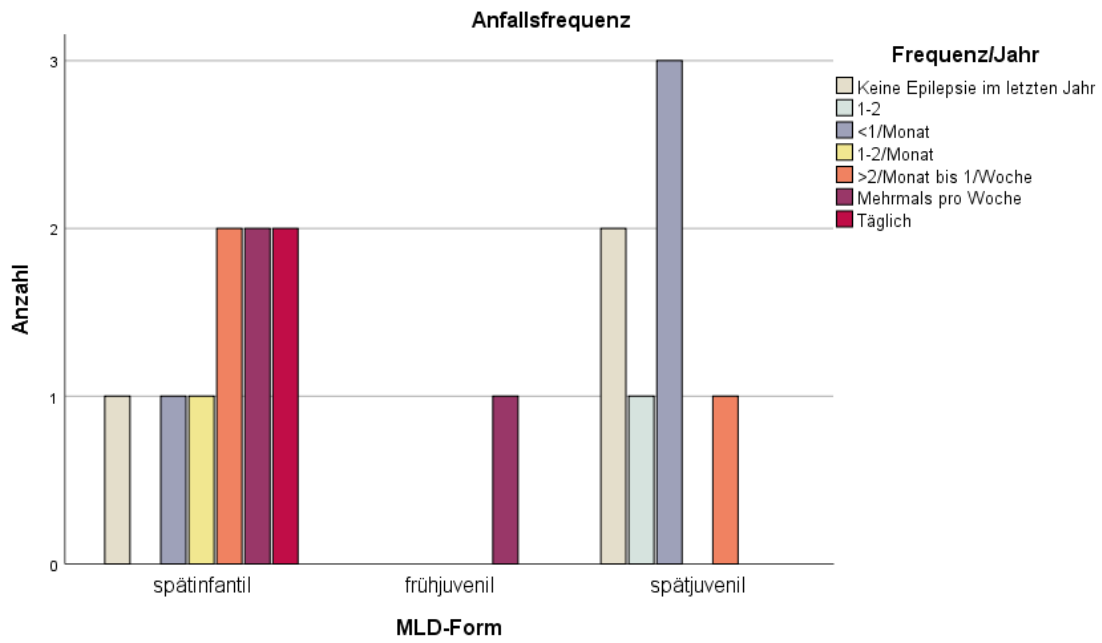


Abbildung 18: Anfallsfrequenz im letzten Jahr (N=9). Je höher die Anfallsfrequenz, desto dunkler und rötlicher die Farbe des Balkens

Außerdem wurde erfragt, ob sich die Aktivität der epileptischen Anfälle im Laufe der Zeit verändert hatte (siehe Abbildung 19). Wir unterschieden zwischen den Abstufungen „Frequenzzunahme“, „Keine Veränderung“ und „Frequenzabnahme“. 36% der spät-infantilen Gruppe berichteten von einer Frequenzzunahme und 45% von einer Abnahme. Bei 18% konnten die Eltern keine Veränderung der Frequenz feststellen. Bei der Patientin mit früh-juvenilem Verlauf nahm die Anfallsfrequenz zu. Bei 57% der spät-juvenilen PatientInnen führte es im Verlauf der Erkrankung zu einer Frequenzabnahme und bei 29% stagnierte die Anfallshäufigkeit. Bei einem spät-juvenilen Patienten kam es zu einer Frequenzzunahme.

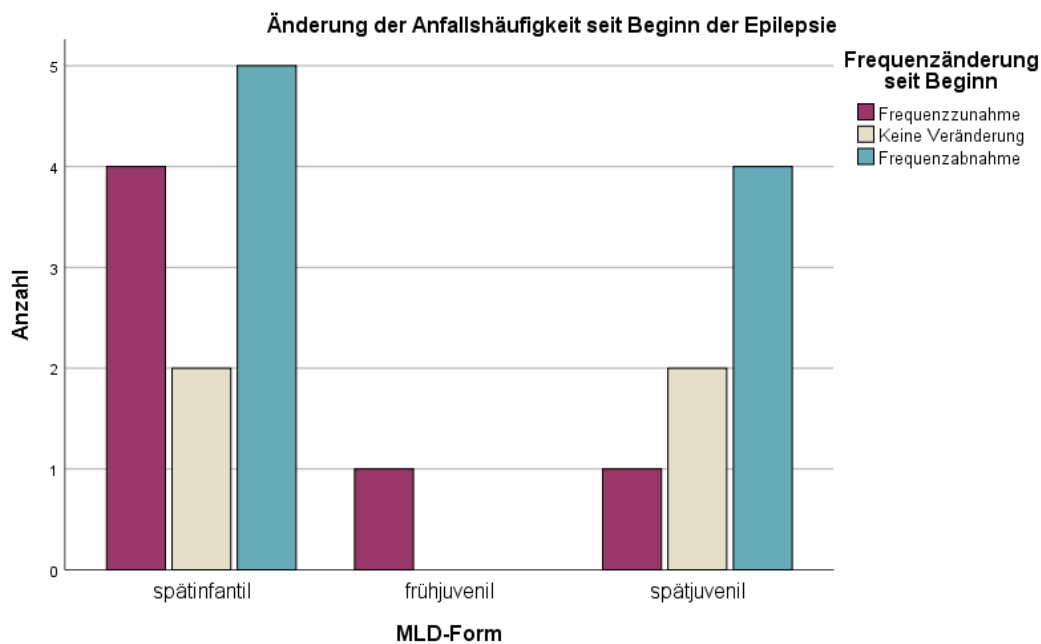


Abbildung 19: Elternbefragung: Frequenzänderung der epileptischen Anfälle im Laufe der Erkrankung (N=19)

### 3.5.3 EEG-Veränderungen

Die dritte Möglichkeit, die Epilepsie bei MLD zu beschreiben und zu klassifizieren, stellte die EEG-Diagnostik dar. Hierzu wurden 74 interiktale EEGs von 38 PatientInnen ausgewertet.

Das Vorkommen spezifischer epilepsietypischer EEG-Veränderungen wird in Abbildung 20 dargestellt. Hierbei wurde nach „nicht vorhandenen“ epilepsietypischen Veränderungen und je nach Anzahl der Foci im EEG zwischen fokalen und multifokalen epilepsiespezifischen EEG-Veränderungen unterschieden. Im Diagramm wurden oben PatientInnen abgebildet, die zum Zeitpunkt der EEG-Aufnahme keine epileptischen Anfälle hatten und unterhalb PatientInnen mit bekannten epileptischen Anfällen. Betrachtete man die Gruppe ohne Epilepsien, so hatten die meisten PatientInnen zu diesem Zeitpunkt keine auffälligen, spezifischen Veränderungen. Jedoch erkannte man in allen MLD-Formen bereits teilweise fokale und multifokale spezifische Entladungen. Die interiktalen EEGs der PatientInnen, die bereits an epileptischen Anfällen litten, zeigten vermehrt epilepsiespezifischen Veränderungen (54%).

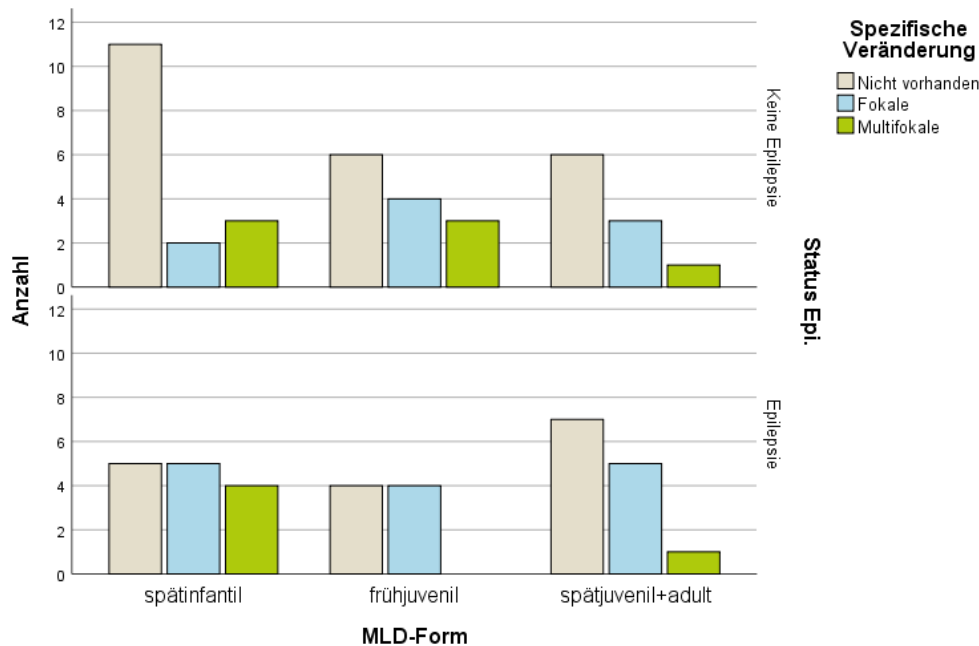
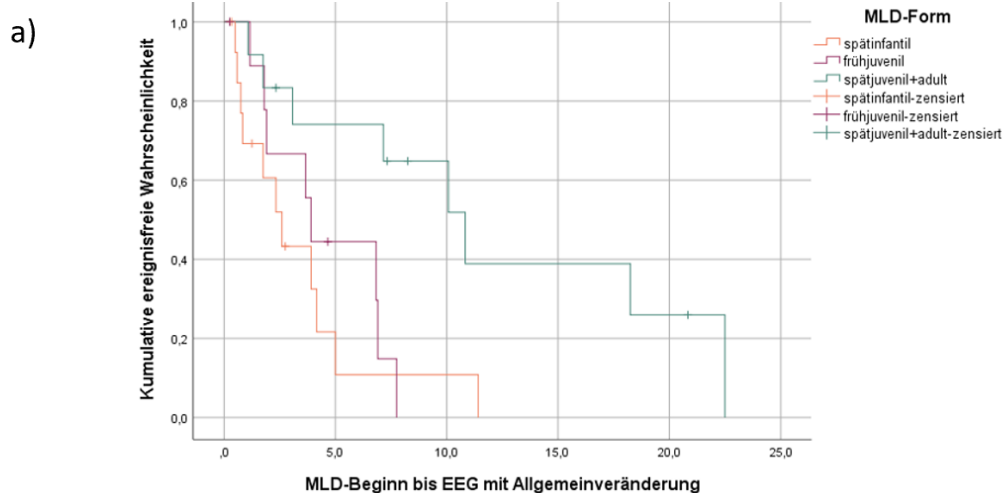


Abbildung 20: Spezifische epilepsietypische EEG-Veränderungen bei PatientInnen mit und ohne epileptische Anfälle zum Zeitpunkt der EEG-Aufnahme (74 EEGs von 38 PatientInnen). Fokale und multifokale epilepsietypische Potentiale im EEG zeigten sich in allen Gruppen v.a. bei Kindern mit Epilepsie (54%), am ausgeprägtesten in der Kohorte des frühen MLD-Erkrankungsbeginns (SI+FJ 59%, LJ+A 46%)

Abbildung 21 zeigt das Vorkommen von Allgemeinveränderungen im Sinne einer Verlangsamung des Grundrhythmus bei PatientInnen mit MLD. In Abschnitt a) ist der zeitliche Verlauf von MLD-Beginn bis zum Zeitpunkt des EEGs, in dem eine Allgemeinveränderung diagnostiziert wurde, dargestellt. Als zensierter Endpunkt galt das Datum des letzten EEGs. Das Signifikanzniveau lag laut der Log-Rank-Testung bei  $p=0.008$  und zeigte damit einen signifikanten Unterschied der Verläufe. Abschnitt b) zeigt das Vorkommen von Allgemeinveränderungen im EEG anhand eines Balkendiagramms und unterschied ebenfalls zwischen den verschiedenen MLD-Formen. So wurde in etwa 2/3 der spät-infantilen und früh-juvenilen EEGs eine Allgemeinveränderung diagnostiziert. Bei der spät-juvenilen und adulten Kohorte ist es fast umgekehrt mit 60% EEGs ohne Allgemeinveränderungen und knapp 40% mit.



No. at risk:

Spätinfantil	14	2	1	0		
Frühjuvenil	10	3	0			
Spätjuvenil + adult	12	8	5	3	2	0

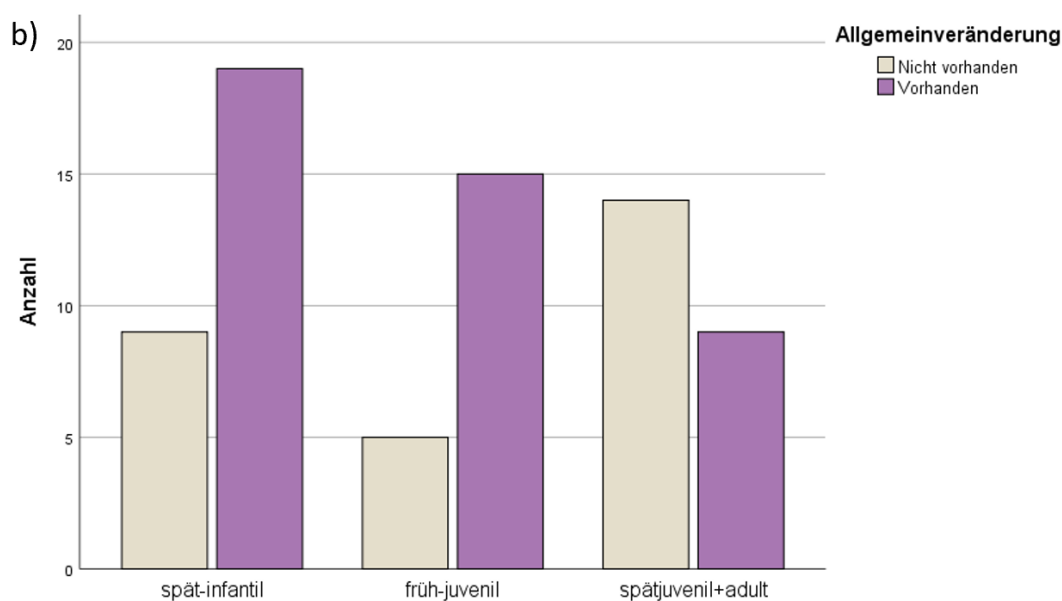


Abbildung 21: Allgemeinveränderungen im EEG bei PatientInnen mit MLD. a) Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Verlauf von MLD-Erkrankungsbeginn bis zur Allgemeinveränderung im EEG in Jahren anhand der jeweiligen MLD-Form (Log-Rank  $p=0.008$ ) b) Balkendiagramm zur Darstellung der Allgemeinveränderung im EEG, unterteilt in MLD-Formen. Allgemeinveränderungen im EEG (im Sinne einer Verlangsamung der Grundaktivität) als mögliches Zeichen des späten Erkrankungsstadiums. Hierzu wurden 74 interiktale EEGs von 38 Patienten ausgewertet. SI+FJ: 2/3 der Pat. mit Allgemeinveränderung

Um einen Zusammenhang zwischen der klinischen Ausprägung der MLD und dem Vorliegen einer Allgemeinveränderung zu untersuchen, verglichen wir die GMFC-Level zum Zeitpunkt des Nachweises einer Allgemeinveränderung. Die

Ergebnisse sind in Abbildung 22 dargestellt. Das Diagramm zeigt oben EEGs, in denen keine Allgemeinveränderung nachgewiesen werden konnten und unten EEG-Aufnahmen mit nachgewiesener Allgemeinveränderung. Während im oberen Abschnitt alle GMFC-Stufen vertreten waren, zeigte sich v.a. bei den PatientInnen mit spät-infantiler MLD und Allgemeinveränderungen ein klares Überwiegen von 84% der motorisch sehr schwer betroffenen GMFC-Stufen 5-6. Die GMFC Level 0-1 waren zu diesem Zeitpunkt bei spät-infantilen PatientInnen nicht mehr vertreten. Anders zeigte sich die Motorik bei spät-juvenilen und adulten PatientInnen, die, trotz vorhandener Allgemeinveränderungen, noch wenig motorisch betroffen waren und von denen sich 2/3 der PatientInnen im GMFC Level 1 oder 2 befanden.

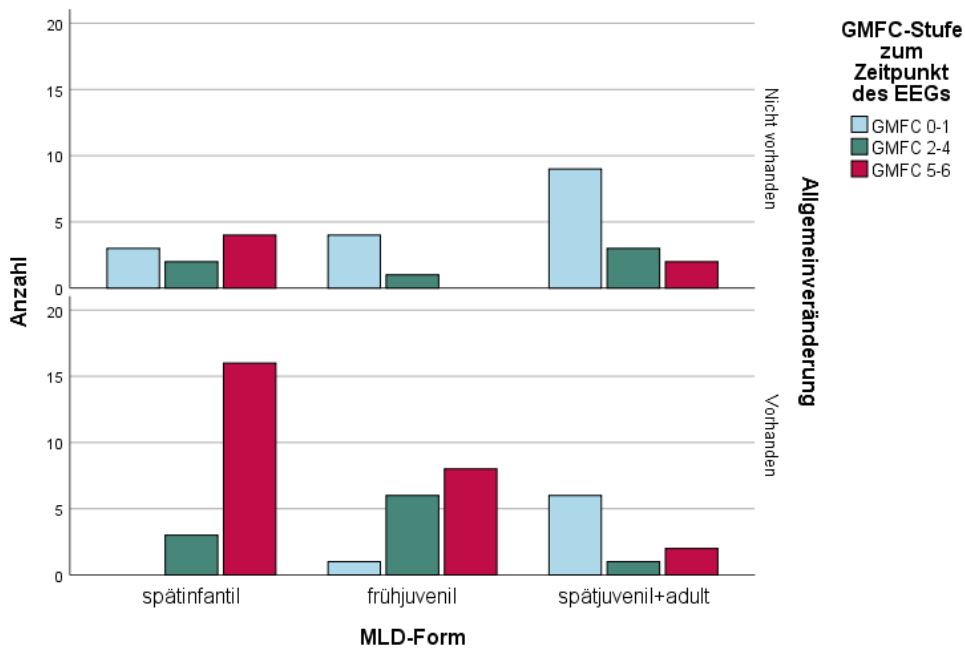


Abbildung 22: Klinisches Erkrankungsstadium (am Beispiel der GMFC-MLD-Stadien) und Allgemeinveränderungen im EEG. SI-Patienten mit Allgemeinveränderungen im EEG befanden sich zu diesem Zeitpunkt zu 84% in einer der motorisch sehr schwer betroffenen GMFC-Stufen 5-6

### 3.6 Behandlung von epileptischen Anfällen bei MLD

Die medikamentöse Behandlung der epileptischen Anfälle wurde im Rahmen der Telefonate von 19 PatientInnen erfasst. Abbildung 23 zeigt die Anzahl der eingenommenen anfallsunterdrückenden Medikamente (ASM). Diese reichte von null bei den spät-juvenilen bis zu vier ASM bei den spät-infantilen PatientInnen.

Der weitaus größte Anteil von 86% der Spät-juvenilen nahmen ein ASM ein. Bei der spät-infantilen Gruppe waren dies nur 18% und 82% waren hingegen mit mindestens zwei ASM eingestellt.

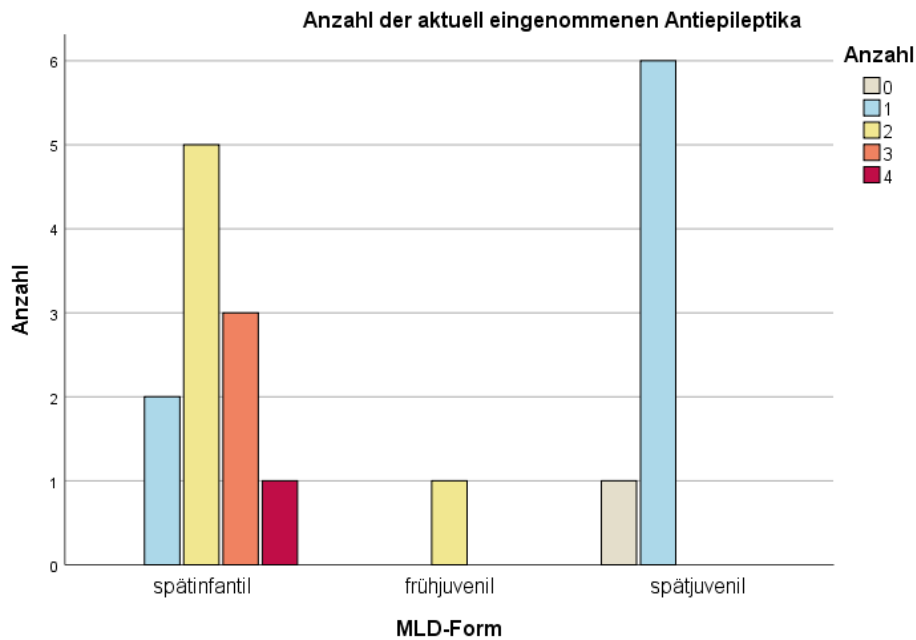


Abbildung 23: Anzahl der zum Zeitpunkt der Telefonate eingenommenen ASM (N=19)

Tabelle 4 zeigt eine Auflistung der zum Zeitpunkt des Telefonats verabreichten ASM. Levetiracetam mit 23,3% und Vigabatrin mit 16,7% waren die beiden häufigsten. Levetiracetam wurde bei allen MLD-Formen verabreicht wohingegen Vigabatrin nur von spät-infantilen PatientInnen eingenommen wurde.

Tabelle 4: Aktuell eingenommene ASM zum Zeitpunkt der Telefonate

ANTIEPILEPTIKA			LI	EJ	LJ
LEVETIRACETAM	7	23,3%	3	1	3
VIGABATRIN	5	16,7%	5	0	0
FRISIUM	4	13,3%	3	0	1
VALPROAT	3	10,0%	3	0	0
GABAPENTIN	3	10,0%	3	0	0
LAMOTRIGIN	2	6,7%	1	0	1
RIVOTRIL	2	6,7%	2	0	0

<b>ANDERE</b>	4	13,3%	2	1	1
<b>GESAMT</b>	30	100%			

Wie die Eltern das Ansprechen der ASM einschätzten, ist in Abbildung 24 dargestellt. Bei 2/3 der PatientInnen führte die Medikation zu einer Anfallsreduktion und in vier Fällen zur Anfallsfreiheit. Lediglich bei zwei PatientInnen konnte keine positive Veränderung durch die Einnahme der Anfallssuppressiva erzielt werden.

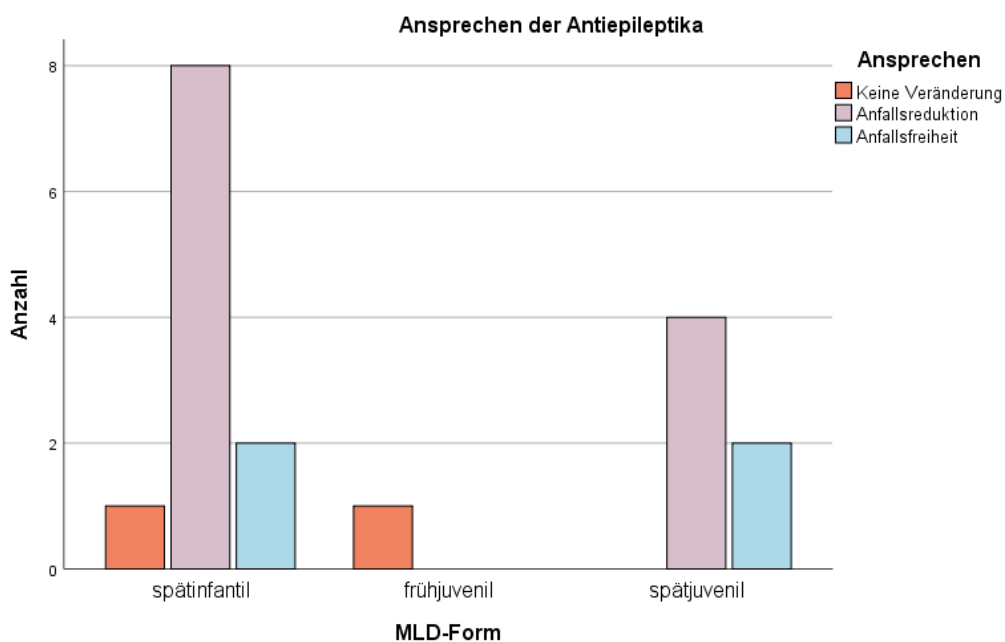


Abbildung 24: Ansprechen der ASM (Elternbefragung)

Da die Verträglichkeit einen wichtigen Aspekt für die Einnahme von ASM darstellt, wurde sie in Abbildung 25 untersucht. Zusätzlich dazu wurden aufgetretene Nebenwirkungen in Tabelle 5 zusammengetragen. Fast die Hälfte gab mit 47% an, keinerlei Nebenwirkungen zu bemerken und weitere 23% nur geringfügige.

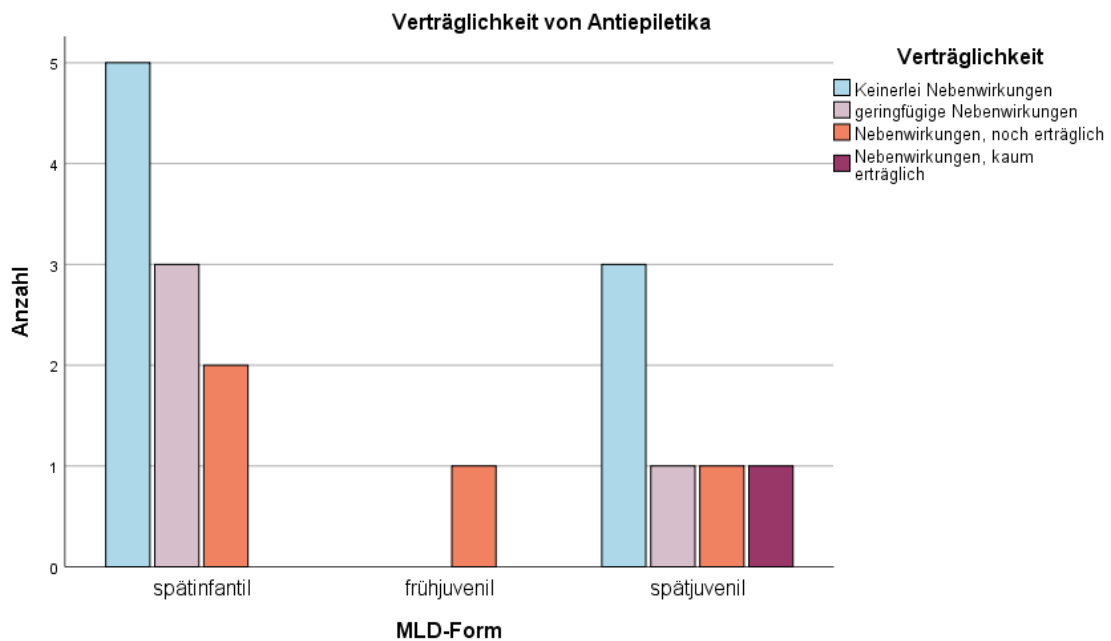


Abbildung 25: Verträglichkeit von ASM (Elternbefragung)

Die meistgenannte unerwünschte Arzneimittelwirkung war mit 63,6% das Auftreten von Müdigkeit. Des Weiteren berichteten die Eltern über eine vermehrte Schleimproblematik der Atemwege.

Tabelle 5: Berichtete UAWs der aktuellen Medikation

Müdigkeit	7	63,6%
Schleimproblematik der Atemwege	3	27,3%
Andere	1	9,1%
	11	100%

Der Einsatz von Notfallmedikamenten ist speziell für die schnelle und Unterbrechung und Behandlung des Anfalls und damit für die Familien von großer Bedeutung. In Tabelle 6 sind die verwendeten Notfallmedikamente aufgelistet. Diazepam und Midazolam (Buccolam) waren die am häufigsten verwendeten Substanzen. Chloralhydrat wurde nur in Verbindung mit Diazepam oder Midazolam angegeben.

## NOTFALLMEDIKAMENTE

DIAZEPAM	9
MIDAZOLAM	10
LORAZEPAM	3
CHLORALHYDRAT	5

(IN KOMBINATION MIT OBEREN)

*Tabelle 6: Übersicht eingesetzter Notfallmedikamente.*

Das Ansprechen auf das Notfallmedikament wurde von 12 aus 18 PatientInnen als gut und wirksam beschrieben. Fünf PatientInnen hatten das Notfallmedikament noch nicht genutzt und konnten deshalb keine Aussage treffen und bei einem Patienten wurde die Wirkung der Notfallmedikamente als nicht ausreichend wirksam beschrieben.

### Ansprechen der

#### Notfallmedikation:

Gut	12
Nicht ausreichend	1
Bisher nicht verwendet	5

*Tabelle 7: Ansprechen der Notfallmedikation (Elternbefragung)*

### 3.7 Psychosoziale Belastung durch die Anfälle

Welche Rolle die Epilepsie bei PatientInnen mit MLD und deren Umfeld spielt, wurde im letzten Abschnitt bearbeitet.

Zunächst wurden die Eltern befragt, ob sie sich im Umgang mit den epileptischen Anfällen sicher fühlten, wobei 79% diese Frage mit „Ja“ beantworten konnten. Als Grund wurde hierfür häufig das gute Ansprechen des Notfallmedikaments erwähnt.



Abbildung 26: Umgang der Eltern mit epileptischen Anfällen (subjektive Einschätzung)

Des Weiteren wurde im Gespräch mit den Eltern abgefragt, wie sie die zusätzliche Belastung und Einschränkung der Lebensqualität ihrer Kinder durch die wiederkehrenden epileptischen Anfälle einschätzten. Mehr als ein Drittel gab eine starke oder sogar sehr starke zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität an, wohingegen etwa 16% keine zusätzliche Belastung erkennen konnten (siehe Abbildung 27).

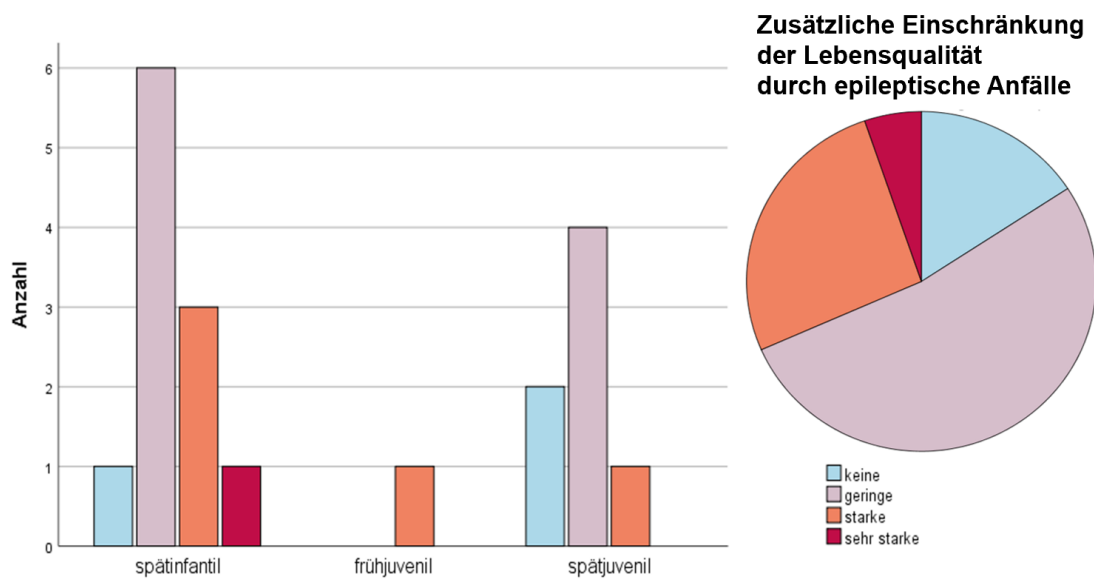


Abbildung 27: Zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität durch die wiederkehrenden Anfälle (Elternbefragung)

## 4 Diskussion

In dieser bisher größten Studie zu epileptischen Anfällen bei PatientInnen mit Metachromatischer Leukodystrophie konnte einerseits der Einfluss des MLD-Erkrankungsbeginns auf Auftreten, Ausprägung und Form der Epilepsie gezeigt werden. Je früher der MLD-Erkrankungsbeginn, desto schwerer erschien auch die Ausprägung und medikamentöse Kontrolle der epileptischen Anfälle. Des Weiteren zeigte sich in dieser untersuchten Kohorte, dass eine Stammzelltransplantation nicht vor der Entstehung epileptischer Anfälle schützte und dass die Art der Erstsymptomatik keinen prädiktiven Hinweis auf den Zeitpunkt des Beginns epileptischer Anfälle der heterogenen Gruppe der spätjuvenilen und adulten MLD-PatientInnen darstellte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich die epileptischen Anfälle in den meisten Fällen gut therapieren ließen und ein i.d.R. gutes Ansprechen auf verabreichte Notfallmedikamente zeigten. Die meisten Eltern fühlten sich deshalb im Umgang mit den Anfällen sicher, wobei ein Drittel der Befragten das Anfallsleiden jedoch als starke oder

sehr starke zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität ihres betroffenen Kindes einschätzten.

#### **4.1 Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle bei PatientInnen mit MLD**

Das Auftreten epileptischer Anfälle bei PatientInnen mit MLD wird in der Literatur bisher unterschiedlich beschrieben und schwankt zwischen 14,3% bei n=42 (Zhang et al., 2020) und 46% bei n=13 (Balslev et al., 1997). Die hier vorliegenden Erhebung konnte in der Gesamtkohorte (N=116) eine Prävalenz von 52,6% nachweisen und zeigte damit, dass epileptische Anfälle durchaus als häufiges Symptom bei MLD im Verlauf der Erkrankung auftraten. Die PatientInnenkohorte, die für die detaillierte Befragung telefonisch kontaktiert wurde, wies eine Prävalenz von 39% auf. Die vorliegenden Schwankungen, sowohl innerhalb dieser Arbeit als auch in der Literatur, können auf verschiedene mögliche Faktoren zurückgeführt werden. Dazu zählen unter anderem die Anteile verschiedener MLD-Formen in einer Kohorte und das Alter bzw. Erkrankungsstadium der PatientInnen, aber auch die unterschiedliche Länge der Beobachtungszeiträume nach Erkrankungsbeginn sowie die Größe der Kohorte.

Die hier vorliegenden Daten bestätigen, dass wie nach Kolodny und Kollegen beschrieben, v.a. die Gruppen der spät-infantilen und juvenilen Kohorte gehäuft von wiederkehrenden epileptischen Anfällen betroffen sind (Kolodny, 1995). Allerdings wurde bei der vorliegenden Auswertung die Gruppe der juvenilen PatientInnen gemäß des heterogenen klinischen Verlaufs in früh- und spät-juvenil unterteilt (Kehrer et al., 2021). Fasst man in diesem Sinne die spät-infantilen und früh-juvenilen PatientInnen zu einer „early-onset“-Gruppe zusammen, so liegen in 61,2% der Fälle wiederkehrende epileptischen Anfälle vor, wohingegen in der Gruppe der „late-onset“-Gruppe die Anfälle nur bei 40,8% der PatientInnen erfasst wurden (N=116). Betrachtet man nur die PatientInnen, die im Rahmen dieser Arbeit erneut telefonisch kontaktiert wurden (N=49), so liegt eine etwas geringere Gesamtinzidenz bei ähnlicher Verteilung innerhalb der Untergruppen vor. Die Gesamtkohorte (N=116) setzte sich zu 58% aus „early-

onset“- und zu 42% aus „late-onset“-PatientInnen zusammen, weshalb die stärker von wiederkehrenden Anfällen betroffene Gruppe in der Mehrzahl ist. Die PatientInnengruppe für die detaillierte Befragung (N=49) zeigte hingegen eine ausgeglichene Zusammensetzung von 49% („early-onset“) zu 51% („late-onset“).

Epileptische Anfälle können laut Balslev et al. in allen Erkrankungsstadien auftreten, seien aber eher ein Symptom des späteren Erkrankungsverlaufs (Balslev et al., 1997). Daher ist es bei der Bestimmung der Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle von hoher Relevanz, wie lange die PatientInnen beobachtet werden und in welchem Erkrankungsstadium sie sich befinden. In der vorliegenden Arbeit sind sowohl Beobachtungszeiträume von mehreren Jahren und Jahrzehnten als auch von einzelnen Monaten abgebildet.

Über das Auftreten von epileptischen Anfällen bei PatientInnen, welche als kausale Therapie der MLD eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten haben, gab es bisher keine veröffentlichten Daten. Unsere Ergebnisse zeigten, dass sie sich zum Zeitpunkt des Auftretens der Anfälle nicht signifikant von denen unterschieden, welche eine derartige Therapie nicht erhielten. Bei der Betrachtung der Gesamthäufigkeit an PatientInnen mit Epilepsien muss bei dieser Kohorte berücksichtigt werden, dass sie zu 58% aus PatientInnen mit einer spät-juvenilen/adulten Verlaufsform bestand und die Häufigkeit an Epilepsien geringer ausfiel.

#### **4.2 Auftreten epileptischer Anfälle in Bezug auf das Krankheitsstadium und die Schwere/Dynamik des Krankheitsprogress**

Um besser verstehen zu können, zu welchem Zeitpunkt epileptische Anfälle bei MLD auftreten und um zu überprüfen, ob diese in Zusammenhang mit einem beschleunigten Krankheitsprogress stehen, wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Der Zeitpunkt des ersten Anfalls wurde genauer betrachtet, sowie ein möglicher Einfluss der Qualität der Erstsymptomatik als prädiktiven Faktor untersucht und versucht das aktuelle Krankheitsstadium mittels motorischer und kognitiver Beeinträchtigung darzustellen.

Zunächst wurde der Zeitraum von MLD-Beginn bis zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls zwischen den Formen verglichen. Hierbei zeigte sich deutlich, dass die Gruppe der spät-infantilen PatientInnen nicht nur am häufigsten von Epilepsien betroffen war, sondern auch am frühesten. Der Mittelwert der Zeit von Erkrankungsbeginn bis zum ersten Anfall lag hier bei 1,84 Jahren und im Gegensatz dazu bei der spät-juvenilen/adulten Kohorte bei 9,3 Jahren nach Symptombeginn. Daraus ließe sich schließen, dass je später die klinische Symptomatik der MLD manifest wird, desto größer ist im Mittel der Zeitraum bis zum ersten epileptischen Anfall. Sowohl Wang et al. als auch Fumagalli et al. beschrieben für spät-infantil Betroffene ähnliche Zeiträume von etwa zwei Jahren Krankheitsprogression bis zum ersten epileptischen Anfall (Fumagalli et al., 2021, Wang et al., 2001). Interessanterweise fanden sich trotz verschiedener Verläufe in allen drei Formen PatientInnen, die bereits sehr frühzeitig nach Erkrankungsbeginn epileptische Anfälle entwickelten.

Vor allem die Gruppe der spät-juvenilen und adulten Kohorte stellte sich diesbezüglich als sehr heterogen dar. Deshalb wurde speziell für diese Gruppe der Einfluss der Erstsymptomatik als prädiktiver Faktor für das Auftreten von epileptischen Anfällen untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass bei spät-juvenilen und adulten PatientInnen anhand der Symptomart der MLD-Erstsymptomatik keine Prognose für den Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls abgeleitet werden konnte. Dies steht im Gegensatz zur Publikation von Kehrer et al, die je nach Qualität der Erstsymptomatik ein unterschiedliches Fortschreiten der Erkrankung aufzeigt (Kehrer et al., 2021). Anfang des Jahres 2021 veröffentlichten Fumagalli et al., dass die Symptomqualität bei früh-juvenilen PatientInnen nicht mit dem Zeitpunkt der ersten Epilepsie in Verbindung gebracht werden konnte (Fumagalli et al., 2021). Dies konnten wir ebenfalls sowohl für die früh-juvenile als auch die spät-infantile Form bestätigen, wobei bei den early-onset PatientInnen unserer Kohorte zwischen rein motorischem Symptombeginn und gemischt motorisch-kognitivem Beginn differenziert wurde. (Daten im Ergebnisteil nicht aufgeführt: Log Rank Testung der spät-infantilen (n=39) und früh-juvenilen (n=19) Kohorte nach Qualität der Erstsymptomatik („motorisch“ oder „gemischt motorisch und kognitiv“) bis zum Auftreten des ersten

epileptischen Anfalls ergab mit einem Signifikanzniveau von  $p \geq 0,05$  für beide Formen keinen statistischen Zusammenhang)

Balslev et al. beschrieben, dass epileptische Anfälle in allen Stadien auftreten könnten, jedoch meist ein Symptom des späteren Krankheitsverlaufs darstellten (Balslev et al., 1997). Um das Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie abbilden zu können, wurde die Motorik mithilfe des GMFC-Levels und der Status der Sprachverschlechterung erfasst und miteinander verglichen. Zur Untersuchung des Einflusses der Motorik auf den Beginn der Epilepsie wurde zum einen der Verlauf vom Verlust des freien Gehens (i.e. GMFC-Level 2) bis zur ersten Epilepsie in einer Kaplan-Meyer-Kurve dargestellt. Der Startpunkt wurde gewählt, da der Eintritt in das GMFC-Level 2 mit einer höheren Krankheitsaktivität und einem schnelleren Krankheitsprogress assoziiert ist (Kehrer et al., 2011a). Für die spät-infantile und früh-juvenile Kohorte konnte ein rascher Abfall der Kurven und somit in den meisten Fällen ein zeitnahes Auftreten von epileptischen Anfällen erfasst werden. Diese beiden Verläufe unterschieden sich signifikant von denen der spät-juvenilen/adulten Verlaufsform, in der es nach Eintritt in das GMFC-Level 2 zwar anfangs zu einem ähnlich starken Abfall, wie in den anderen beiden Gruppen kam, die Anzahl der neuen Epilepsien dann allerdings stagnierte und beim letzten Patienten erst 20 Jahre nach Eintritt in das GMFC-Level 2 auftrat. Sowohl die spät-infantile als auch die früh-juvenile Gruppe zeigten zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie einen fortgeschrittenen motorischen Funktionsverlust. 73% der spät-infantilen Betroffenen waren zu diesem Zeitpunkt bereits im GMFC-Level 5 oder 6, was bedeutet, dass sie zu diesem Zeitpunkt nicht mehr frei sitzen oder sich eigenständig fortbewegen konnten. In Level 6 kamen dann noch der Verlust von Kopf- und Rumpfkontrolle hinzu. In der Gruppe der spät-juvenilen und adulten Form war keine Tendenz erkennbar, da fast gleich viele PatientInnen zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie entweder in einem niedrigen motorischen Stadium (0 oder 1) waren und somit noch frei gehen konnten oder stark betroffen waren, entsprechend eines GMFC-Levels von 5 oder 6. Hieraus könnte man schließen, dass die Abbildung der Motorik kein geeignetes Mittel für die Abbildung des Krankheitsprogress der spät-juvenilen und adulten Form darstellte (Kehrer et al., 2011a).

Eine weitere Möglichkeit, das Erkrankungsstadium der MLD zu erfassen, stellte die Erhebung der progredienten Sprachverschlechterung dar. Hierzu wurden nach Kehrer et al. zwischen den Stufen „unauffällige Sprachentwicklung“, „Sprachverschlechterung“ und „Sprachverlust“ unterschieden (Kehrer et al., 2014). 80% der spät-juvenilen und adulten Kohorte hatten zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie entweder bereits eine Sprachverschlechterung oder einen Sprachverlust zu verzeichnen. Dies könnte darauf hindeuten, dass sich auch der Großteil der PatientInnen dieser heterogenen Gruppe zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls in einem fortgeschrittenen Stadium befand. 58% der spät-infantilen und 62% der früh-juvenilen PatientInnen hatten zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls bereits den Status „Sprachverlust“ erreicht.

Im Rahmen der detaillierten Auswertung wurden die Eltern von 19 PatientInnen befragt, welche möglichen Veränderungen sie zum Zeitpunkt des ersten Anfalls bei ihrem Kind beobachten konnten. Dabei konnte erfasst werden, dass 73% der Eltern von spät-infantilen MLD-PatientInnen im Zeitraum des ersten epileptischen Anfalls eine neurologisch-motorische Verschlechterung beobachteten. Psychosoziale Veränderungen des Umfelds, wie beispielsweise der Wegfall einer wichtigen Bezugsperson, schienen als Stressor vor allem bei spät-juvenilen und adulten PatientInnen in Bezug auf den Beginn der epileptischen Anfälle eine Rolle zu spielen.

#### **4.3 Beschreibung und Unterscheidung der epileptischen Anfälle mittels EEG und Anfallsform bei den verschiedenen MLD-Formen**

Als häufigste Form der epileptischen Anfälle bei MLD wurden bereits in der Literatur die fokalen Anfälle beschrieben (Wang et al., 2001). Balslev et al. unterschieden 1997 zwischen dem gehäuftem Auftreten von fokalen Anfällen bei juvenilen und dem vermehrten Vorkommen von generalisierten Anfällen in der spät-infantilen Kohorte bei einer Gesamtzahl von n=13 PatientInnen (Balslev et al., 1997). Diese eindeutige Verteilung zeigte sich bei der Auswertung dieser Studie nicht. Am häufigsten wurden fokale und fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle beobachtet, entsprechend dem (multi-)fokalen Charakter der Erkrankung

(Bonkowsky et al., 2021). Die spät-infantile Kohorte zeigte die größte Anzahl an generalisierten Anfällen, wies allerdings auch alle anderen Anfallsformen mindestens genauso häufig auf. Bei den früh-juvenilen PatientInnen traten gehäuft fokale Anfälle auf, zu einem Drittel jedoch auch generalisierte. Die spät-juvenile Kohorte zeigte am häufigsten fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle. Leider konnte weder im Gespräch noch durch die Dokumentation in Arztbriefen immer eindeutig geklärt werden, ob ein generalisierter, oder fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfall vorlag.

Die Aktivität der Epilepsie wurde anhand der Anfallsfrequenz gemessen und zeigte, dass auch hier die PatientInnen mit einem frühen MLD-Erkrankungsbeginn stärker betroffen waren und somit häufiger unter Anfällen litten.

Eine weitere Möglichkeit, die epileptischen Anfälle genauer beschreiben zu können, stellte die Betrachtung von EEG-Veränderungen bei PatientInnen mit MLD dar.

Betrachtete man die epilepsietypischen Veränderungen im EEG, so fiel auf, dass auch unter den bisher anfallsfreien PatientInnen bereits teils fokale, teils multifokale epilepsietypische Potentiale vorhanden waren. In den interiktalen Ableitungen der PatientInnen, die bereits unter epileptischen Anfällen litten, waren diese epilepsietypischen Veränderungen häufiger, jedoch gab es dennoch PatientInnen, bei denen zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung keine spezifischen Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Dies war in allen MLD-Formen zu beobachten, v.a. aber in der Gruppe der spät-juvenilen/adulten Kohorte. Auch multifokale epilepsietypische Veränderungen traten seltener in dieser Gruppe und gehäuft in den MLD-Formen des frühen Krankheitsbeginns, auf (SI+FJ 59%, LJ+A 46%). Dies könnte mit dem deutlich schnelleren Krankheits- und Demyelinisierungsprozess der „early-onset“-Gruppe zusammenhängen (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2014).

Interessanterweise konnte in keinem der ausgewerteten EEGs bilaterale synchronisierte EEG-Veränderungen nachgewiesen werden, was die bereits genannte Vermutung stützt, dass es sich bei den beobachteten generalisierten

Anfällen vermutlich um fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen handeln könnte (Andrade-Machado et al., 2021). Ein möglicher theoretischer Erklärungsansatz für das Auftreten generalisierter Anfälle bei MLD stellt die frühzeitige Beteiligung des Thalamus (Martin et al., 2012) und dessen Funktion als potenzieller Generator und Modulator generalisierter Anfälle dar (Lindquist et al., 2023). Diese pathophysiologische Rolle des Thalamus ist aus anderen primär generalisierten Epilepsiesyndromen bekannt. Für die MLD liegen diesbezüglich bisher keine Daten vor (Warsi et al., 2022, Luttjohann and van Luijtelaar, 2022).

Der voranschreitende Krankheitsprogress spielte ebenfalls bei den im EEG abgeleiteten Allgemeinveränderungen eine wichtige Rolle. So beschrieben Wang et al. 2001 gesondert für die spät-infantile Form der MLD das Auftreten von Allgemeinveränderungen im Sinne einer Verlangsamung als typisches Zeichen des späteren Krankheitsstadiums und den Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und der Schwere der EEG-Veränderung (Wang et al., 2001).

In unserer Studie wurden die Allgemeinveränderungen auch für die übrigen MLD-Formen untersucht und versucht Gemeinsamkeiten und Unterschiede herauszuarbeiten. Hierbei wurde ersichtlich, dass bei der spät-juvenilen und adulten Gruppe deutlich seltener und im Krankheitsverlauf später Allgemeinveränderungen nachgewiesen werden konnten, wohingegen bei der klinisch stärker betroffenen spät-infantilen und früh-juvenilen Gruppe frühzeitig Allgemeinveränderungen im EEG erkennbar waren. Um den Zusammenhang dieser Beobachtung nicht nur zeitlich, sondern auch in Bezug auf das jeweilige Krankheitsstadium zu untersuchen, wurden die EEG-Befunde mit den GMFC-Level, die zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung vorlagen, verglichen. Hierbei konnte eindrücklich gezeigt werden, dass v.a. große Teile der spät-infantilen und auch der früh-juvenilen Gruppe zum Zeitpunkt der ersten abgeleiteten EEG-Veränderung bereits schwer motorisch betroffen waren, wohingegen sich die meisten spät-juvenilen und adulten PatientInnen zu diesem Zeitpunkt noch in den GMFC-Level 0 oder 1 befanden. Diese Beobachtung könnte zum einen Abbild eines deutlich langsameren Krankheitsprogresses der spätbetroffenen PatientInnen darstellen, zum anderen aber auch wieder die Vermutung

aufwerfen, dass der motorische Progress nicht unbedingt den fortschreitenden Krankheitsprogress der spät-juvenilen und adulten Kohorte ausreichend abbildete.

#### **4.4 Therapieoptionen epileptischer Anfälle und deren Wirksamkeit und Verträglichkeit**

Die Anzahl der aktuell verabreichten ASM war stark von der MLD-Form abhängig. So benötigte der Großteil der spät-infantilen PatientInnen mindestens zwei und maximal bis zu vier ASM wohingegen die PatientInnen der spät-juvenilen und adulten Kohorte maximal ein Medikament benötigten. Dies spiegelte sich teilweise auch im Ansprechen der Epilepsiemedikation wider. Zwar konnte der Großteil der spät-infantilen und früh-juvenilen PatientInnen von einer Anfallsreduktion berichten, bei einigen wenigen PatientInnen konnte jedoch keine Besserung der Anfallssituation erreicht werden. Dahingehen konnten alle PatientInnen der spät-juvenilen Gruppe von einer Anfallsreduktion bis Anfallsfreiheit profitieren. Insgesamt konnte man beobachten, dass die epileptischen Anfälle, bis auf wenige Ausnahmen, gut medikamentös therapierbar waren. Die Verträglichkeit wurde ebenfalls größtenteils als gut eingeschätzt. Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, wurden genannt, aber meist als „erträglich“ eingestuft. Nur ein Elternteil schätzte die Nebenwirkungen als „kaum erträglich“ ein. Unter den insgesamt 11 genannten Medikamenten war Levetiracetam am häufigsten vertreten und wurde bei allen MLD-Formen verabreicht. Vigabatrin war ebenfalls ein sehr häufig genanntes Medikament, das bei spät-infantilen PatientInnen eingesetzt wurde und sich zusätzlich positiv auf einen erhöhten Muskeltonus und Ataxien bei MLD auswirkte (Kurlemann and Palm, 1991).

Es stellte sich daher die Frage, ob eine Sekundärprävention bei interiktalem EEG-Befund mit epilepsietypischen Potentialen zum Zeitpunkt klinischer Anfallsfreiheit, in Erwägung gezogen werden sollte. Argumente, die für dieses Vorgehen sprechen würden, wären zum einen das erschwerte Erkennen epileptischer Anfälle aufgrund von zahlreich vorliegenden Differentialdiagnosen

und zum anderen die hohe Wahrscheinlichkeit (abhängig von jeweiliger MLD-Verlaufsform), dass epileptische Anfälle im Verlauf auftreten.

Als Notfallmedikament kamen v.a. Diazepam und Midazolam zum Einsatz. Weiter wurde Lorazepam genannt und Chloralhydrat in Kombination mit anderen bereits genannten Präparaten. Das Ansprechen im Notfall wird von den meisten Angehörigen als positiv bewertet, nur bei einem Patienten wird die Wirkung als nicht ausreichend beschrieben.

#### **4.5 Psychosoziale Bedeutung des Anfallsleidens**

Durch das in der Regel gute Ansprechen auf das Notfallmedikament, fühlten sich die meisten Eltern im Umgang mit den epileptischen Anfällen sicher. Wie sich die Lebensqualität der Familien durch die Erkrankung eines Kindes mit MLD veränderte, wurde in der Studie von Amman et al. untersucht. Hier kamen die Forschenden zu dem Ergebnis, dass sich die Angaben der betroffenen Familien zu ihrer Lebensqualität von denen der Kontrollgruppe, signifikant unterschieden und die ganze Familie betrafen (Ammann-Schnell et al., 2021).

Bei der Frage, wie die Betreuenden die epileptischen Anfälle als zusätzliche Belastung der Lebensqualität ihres Kindes einschätzten, gingen die Eindrücke auseinander. Insgesamt schätzte ein Drittel der Befragten die zusätzliche Einschränkung als stark oder sehr stark ein. Dieses Drittel konzentrierte sich v. a. auf die spät-infantile und früh-juvenile Kohorte und zeigt, dass eine höhere Anfallsfrequenz und erschwerte -kontrolle der frühen MLD-Formen subjektiv vermehrt zu einer zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität führen kann. Im Gegensatz hierzu wurde für den Großteil der spät-juvenilen PatientInnen nur eine geringe oder keine zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität durch epileptische Anfälle beschrieben. Dies spiegelte die insgesamt geringere Belastung der spät-juvenilen PatientInnen in Bezug auf das Anfallsgeschehen wider. Der Frage, wie sich das Vorliegen einer Epilepsie auf die Lebensqualität betroffener Kinder und deren Familien auswirke, versuchte sich Hoare bereits 1993 mittels Elternfragebögen zu nähern. Hierbei zeigte sich, dass vor allem dann eine Einschränkung der Lebensqualität der Kinder sowie deren Familien

angegeben wurde, wenn eine frühaufgetretene, schwer einstellbare Epilepsie mit zusätzlich weiteren Beeinträchtigungen des Kindes vorlag. Zu den Hauptfaktoren zählten hierbei die Bewältigung der Epilepsie inklusive dem Vorliegen unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen der ASM, die negativen Auswirkungen auf die Entwicklung des Kindes sowie die entstehenden Einschränkungen des Familienlebens (Hoare, 1993). Auch wenn die ProbandInnen dieser Studie, im Gegensatz zu denen der vorliegenden Arbeit, keine gemeinsame Grunderkrankung neben der Epilepsie aufwiesen, so zeigte sich dennoch gleichermaßen, dass das zusätzliche Vorliegen weiterer Beeinträchtigungen und die Anfallsfrequenz und -kontrolle der Epilepsie eine große Rolle in der Wahrnehmung der Lebensqualität spielte.

#### **4.6 Limitationen**

Die Limitationen dieser Studie sollen im Folgenden diskutiert werden.

Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung mit unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen der einzelnen PatientInnen. Eine prospektive Studie wäre hinsichtlich der Qualität und Aussagekraft dieser überlegen, ist jedoch bei einer seltenen Erkrankung, wie der MLD, nur schwer umsetzbar. Deshalb wurden bereits gesammelte retrospektive Daten genutzt und mithilfe einer erneuten Querschnittsbefragung ergänzt. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume wurden durch die Darstellung mit Kaplan-Meier-Kurven als zensierte Daten und in den Berechnungen mittels Log-Rank-Testung berücksichtigt. Dennoch handelt es sich hierbei um eine Querschnittsstudie und Longitudinalaussagen, sind nur eingeschränkt möglich. So sind Veränderungen der Anfallsart ebenso wie eine Dynamik im Krankheitsverlauf aufgrund der uneinheitlichen Messzeitpunkte und Beobachtungszeiträume kaum darstellbar. Es handelt sich hierbei also um abgebildete punktuelle Entwicklungszustände und weniger um Entwicklungsverläufe.

Um dennoch eine Annäherung an diese Fragestellung zu erreichen, wurden mögliche Triggerfaktoren des ersten Anfalls sowie die subjektive Veränderung der Anfallsfrequenz seit Beginn, erfragt. Die erfasste Anfallsfrequenz im letzten

Jahr sowie die Veränderung der Frequenz seit Beginn muss klar als Momentaufnahme gesehen werden und die Beobachtungszeiträume schwanken hierbei zwischen einem und mehreren Jahren. Da in dieser Querschnitterhebung verschiedene MLD-Verlaufsformen und verschiedene Stadien der Grunderkrankung vorliegen, wurde die Auswertung nach MLD-Formen unterteilt und das Krankheitsstadium mithilfe des standardisierten Assessmentinstruments der GMFC-Level, sowie der Erhebung der progredienten Sprachverschlechterung erfasst, um dieses bestmöglich abzubilden. Das Ziel hierbei war, die epileptischen Anfälle in den Kontext der Erkrankung zu setzen und zu verstehen.

Des Weiteren wurden wichtige Differentialdiagnosen berücksichtigt, wie die vegetative Dysregulation, einschließende zentralmotorische Bewegungsstörungen oder Gastroösophagealer Reflux. Da diese Anfälle ebenfalls gehäuft bei PatientInnen mit MLD auftreten und teilweise nur schwer von epileptischen Anfällen zu unterscheiden sind, wurden die Eltern im Rahmen der Telefonbefragungen nach diesen Differentialdiagnosen und deren Abgrenzung zu epileptischen Anfällen befragt. Zusätzlich wurden bei all diesen PatientInnen die beschriebenen Anfälle durch die behandelnden MedizinerInnen als epileptogen eingestuft. Die gesamten Daten wurden durch Informationen aus vorliegenden Arztbriefen überprüft und ergänzt. Hiermit wurde versucht, die Art der Epilepsie möglichst treffend abzubilden.

Somit konnten mit dieser Studie die bisher größte Menge an Daten zu epileptischen Anfällen bei MLD zusammengetragen und ausgewertet werden.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Auch wenn die MLD eine primäre Erkrankung des Marklagers ist, konnte gezeigt werden, dass im Krankheitsverlauf häufig eine Epilepsie auftritt. Ihr Auftreten unterschied sich je nach MLD-Form in Zeitpunkt des ersten Anfalls, Anfallsfrequenz, benötigter medikamentöser Therapie und Auswirkungen auf die Lebensqualität. Bei PatientInnen mit frühem Erkrankungsbeginn trat die Epilepsie häufiger (SI+FJ 61%, SJ+A 41%) und signifikant frühzeitiger auf und zeigte

zudem eine höhere Anfallsfrequenz und eine schwierigere medikamentöse Anfallskontrolle als bei PatientInnen mit spätem MLD-Erkrankungsbeginn. Dies führte subjektiv vermehrt zu einer zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Kinder.

Am häufigsten wurden fokale und fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle beobachtet. Fokale- und multifokale epilepsietypische Potentiale zeigten sich in allen Gruppen, v.a. bei Kindern mit Epilepsie und am ausgeprägtesten in der klinisch stärker betroffenen Kohorte des frühen MLD-Erkrankungsbeginns.

Das Auftreten epileptischer Anfälle korrelierte zudem mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Zum Zeitpunkt des ersten Anfalls waren nahezu alle PatientInnen der frühen Verlaufsform bereits von schweren motorischen Einschränkungen betroffen. Allgemeinveränderungen im EEG im Sinne einer Verlangsamung konnten bei den MLD-Formen mit frühem Erkrankungsbeginn gehäuft nachgewiesen werden und gingen mit einem fortgeschrittenem Erkrankungsstadium einher. In der Gruppe der spät-juvenilen/adulten PatientInnen schien die Schwere der motorischen Beeinträchtigung wenig Aussagekraft über das Erkrankungsstadium oder den Beginn der Epilepsien zu haben. Betrachtete man hier die Sprache, so traten die ersten epileptischen Anfälle in der Regel in einem Stadium der Sprachverschlechterung, teilweise bereits des Sprachverlusts, auf.

Dennoch können epileptische Anfälle in allen Krankheitsstadien auftreten und auch PatientInnen mit spätem MLD-Erkrankungsbeginn können frühzeitig Epilepsie entwickeln.

Das frühzeitige Erkennen und die Behandlung der Epilepsie bei MLD-PatientInnen ist aufgrund der hohen Prävalenz und der erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität von entscheidender Bedeutung.

Wichtig erscheint daher, die Eltern frühzeitig über das mögliche Auftreten von Epilepsie im Krankheitsverlauf zu informieren und sensibilisieren. Des Weiteren können regelmäßige EEG-Untersuchungen sinnvoll erscheinen, da das Vorliegen epilepsietypischer Potentiale das Auftreten von Krampfanfällen

wahrscheinlicher macht und somit ggf. therapeutische Konsequenzen hätte. Ebenfalls denkbar wäre das gezielte Einsetzen von Medikamenten zur Behandlung von erhöhtem Muskeltonus, Muskelspastiken und Ataxien wie beispielsweise Vigabatrin, die neben der anfallssuppressivem auch eine antispastische Wirkung aufweisen.

## **5 Zusammenfassung**

Die Metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine seltene lysosomale Speichererkrankung, welche durch die Anreicherung ungespaltener Sulfatide zu einer zentralen wie peripheren Demyelinisierung und damit zu schweren neurologischen Symptomen führen kann. Ein häufiges, doch bisher wenig berücksichtigtes, neurologisches Symptom stellen Krampfanfälle dar. Gründe hierfür könnten sein, dass die Pathogenese epileptischer Anfälle nicht direkt mit der Demyelinisierung in Verbindung gebracht, sondern vielmehr als Symptom von Erkrankungen der grauen Substanz angesehen wird. Zudem wurde sich der Verbreitung, Bedeutung und Art der epileptischen Anfälle bei MLD bisher nur in wenigen Studien mit geringen Fallzahlen und kurzen Beobachtungszeiträumen angenähert.

Ziel dieser Arbeit war es daher, auf Grundlage der seit 2006 geführten Leukonet-Datenbank, epilepsiespezifische Daten zu erheben und auszuwerten, um dadurch mit einer möglichst großen Stichprobe Prävalenz, Ausprägung und klinische Bedeutung der Epilepsie bei MLD zu untersuchen.

Es wurde eine retrospektive Analyse von 116 MLD-PatientInnen durchgeführt. Von diesen 116 PatientInnen wurden für eine detaillierte Auswertung 61 PatientInnen kontaktiert, wovon 30 PatientInnen zum Zeitpunkt der Kontaktierung keine Epilepsie und 19 PatientInnen eine Epilepsie aufwiesen. Von diesen PatientInnen mit Epilepsie wurden detailliertere epilepsiespezifische Daten erhoben und mit vorliegenden Arztbriefen verglichen und ergänzt. Zudem wurden, ausgehend von der Gesamtkohorte, retrospektiv 74 EEGs von 38

PatientInnen reanalysiert, welche in Form von schriftlichen Befunden oder Originaldaten vorlagen.

Es konnte durch diese Querschnittserhebung gezeigt werden, dass epileptische Anfälle im Krankheitsverlauf häufig auftraten – häufiger und signifikant frühzeitiger bei den MLD-Formen mit frühem Erkrankungsbeginn (<6 Jahren).

Das Auftreten epileptischer Anfälle korrelierte mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Der Großteil der spät-infantilen und früh-juvenilen Betroffenen befand sich zum Zeitpunkt der ersten Epilepsie bereits in einem fortgeschrittenem Stadium sowohl in motorischer als auch in kognitiv/sprachlicher Hinsicht, wohingegen sich die spät-juvenilen und adulten PatientInnen als variabler hinsichtlich des Anfallsbeginns darstellten. Auch der Verlust des Freien Gehens, was als Beginn der schweren Krankheitsprogression angesehen werden kann, führte nur bei den Formen des frühen Beginns zu einem anschließend gehäuften Auftreten von ersten epileptischen Anfällen. Die Symptomqualität bei Erkrankungsbeginn stellte keinen prädiktiven Faktor in Bezug auf das Auftreten epileptischer Anfälle dar.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass PatientInnen, die eine Stammzelltransplantation erhielten, im Verlauf gleichermaßen von epileptischen Anfällen betroffen waren, wie nicht-transplantierte PatientInnen.

Hinsichtlich der Anfallsformen wurden am häufigsten fokale und fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle beobachtet. PatientInnen mit frühem Erkrankungsbeginn zeigten eine häufigere Anfallsfrequenz und eine schwierigere medikamentöse Anfallskontrolle. Dies spiegelt sich auch in der subjektiven Einschätzung zur Auswirkung auf die Lebensqualität wider. Insgesamt wurde die Auswirkung der epileptischen Anfälle auf die Lebensqualität betroffener Kinder von mehr als einem Drittel der Eltern als starke oder sehr starke zusätzliche Einschränkung beschrieben.

Spezifische epilepsietypische Veränderungen im EEG konnten sowohl bei PatientInnen mit als auch ohne bisheriges epileptisches Anfallsgeschehen auftreten, v.a. aber bei Kindern mit Epilepsie und am ausgeprägtesten in der

klinisch stärker betroffenen Kohorte des frühen MLD-Erkrankungsbeginns. Die Allgemeinveränderung im Sinne einer Verlangsamung war ebenfalls gehäuft bei MLD-PatientInnen mit frühem Erkrankungsbeginn nachzuweisen und ging bei dieser Kohorte mit einem stark progredienten motorischen Status einher.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das frühzeitige Erkennen und die Behandlung der Epilepsie bei MLD-Patienten aufgrund der hohen Prävalenz und der erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität von entscheidender Bedeutung sind.

## 6 Literaturverzeichnis:

- AMMANN-SCHNELL, L., GROESCHEL, S., KEHRER, C., FROLICH, S. & KRAGELOH-MANN, I. 2021. The impact of severe rare chronic neurological disease in childhood on the quality of life of families-a study on MLD and PCH2. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 211.
- ANDRADE-MACHADO, R., CUARTAS, V. B. & MUHAMMAD, I. K. 2021. Recognition of interictal and ictal discharges on EEG. Focal vs generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 117.
- BALSLEV, T., CORTEZ, M. A., BLASER, S. I. & HASLAM, R. H. 1997. Recurrent seizures in metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Neurol*, 17, 150-4.
- BEEREPOOT, S., VAN DOOREN, S. J. M., SALOMONS, G. S., BOELEN, J. J., JACOBS, E. H., VAN DER KNAAP, M. S., VAN KUILENBURG, A. B. P. & WOLF, N. I. 2020. Metachromatic leukodystrophy genotypes in The Netherlands reveal novel pathogenic ARSA variants in non-Caucasian patients. *Neurogenetics*, 21, 289-299.
- BERGER, J., LOSCHL, B., BERNHEIMER, H., LUGOWSKA, A., TYLKI-SZYMANSKA, A., GIESELMANN, V. & MOLZER, B. 1997. Occurrence, distribution, and phenotype of arylsulfatase A mutations in patients with metachromatic leukodystrophy. *Am J Med Genet*, 69, 335-40.
- 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., BOELEN, 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. & NALDINI, L. 2013. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*, 341, 1233158.
- BOISON, D. & STEINHÄUSER, C. 2018. Epilepsy and astrocyte energy metabolism. *Glia*, 66, 1235-1243.
- BONKOWSKY, J. L., KELLER, S. & AAP SECTION ON NEUROLOGY, C. O. G. 2021. Leukodystrophies in Children: Diagnosis, Care, and Treatment. *Pediatrics*, 148.
- BONKOWSKY, J. L., NELSON, C., KINGSTON, J. L., FILLOUX, F. M., MUNDORFF, M. B. & SRIVASTAVA, R. 2010. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology*, 75, 718-25.
- CESANI, M., LORIOLI, L., GROSSI, S., AMICO, G., FUMAGALLI, F., SPIGA, I., FILOCAMO, M. & BIFFI, A. 2016. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat*, 37, 16-27.
- EEG-OLOFSSON, O., PETERSEN, I. & SELLDEN, U. 1971. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity. *Neuropadiatrie*, 2, 375-404.

- EISERMANN, M., KAMINSKA, A., MOUTARD, M. L., SOUFFLET, C. & PLOUIN, P. 2013. Normal EEG in childhood: from neonates to adolescents. *Neurophysiol Clin*, 43, 35-65.
- EUROPEAN-MEDICINES-AGENCY. 2020. *Libmeldy. Autologous CD34+ cells encoding ARSA gene*. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy> [Accessed 16.04.2025 2025].
- FISHER, R. S., CROSS, J. H., FRENCH, J. A., HIGURASHI, N., HIRSCH, E., JANSEN, F. E., LAGAE, L., MOSHE, S. L., PELTOLA, J., ROULET PEREZ, E., SCHEFFER, I. E. & ZUBERI, S. M. 2017. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58, 522-530.
- FISHER, R. S., VAN EMDE BOAS, W., BLUME, W., ELGER, C., GENTON, P., LEE, P. & ENGEL, J., JR. 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46, 470-2.
- FUKUMIZU, M., MATSUI, K., HANAOKA, S., SAKURAGAWA, N. & KUROKAWA, T. 1992. Partial seizures in two cases of metachromatic leukodystrophy: electrophysiologic and neuroradiologic findings. *J Child Neurol*, 7, 381-6.
- FUMAGALLI, F., CALBI, V., NATALI SORA, M. G., SESSA, M., BALDOLI, C., RANCOITA, P. M. V., CIOTTI, F., SARZANA, M., FRASCHINI, M., ZAMBON, A. A., ACQUATI, S., REDAELLI, D., ATTANASIO, V., MIGLIETTA, S., DE MATTIA, F., BARZAGHI, F., FERRUA, F., MIGLIAVACCA, M., TUCCI, F., GALLO, V., DEL CARRO, U., CANALE, S., SPIGA, I., LORIOLI, L., RECUPERO, S., FRATINI, E. S., MORENA, F., SILVANI, P., CALVI, M. R., FACCHINI, M., LOCATELLI, S., CORTI, A., ZANCAN, S., ANTONIOLI, G., FARINELLI, G., GABALDO, M., GARCIA-SEGOVIA, J., SCHWAB, L. C., DOWNEY, G. F., FILIPPI, M., CICALESE, M. P., MARTINO, S., DI SERIO, C., CICERI, F., BERNARDO, M. E., NALDINI, L., BIFFI, A. & AIUTI, A. 2022. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*, 399, 372-383.
- FUMAGALLI, F., ZAMBON, A. A., RANCOITA, P. M. V., BALDOLI, C., CANALE, S., SPIGA, I., MEDAGLINI, S., PENATI, R., FACCHINI, M., CIOTTI, F., SARZANA, M., LORIOLI, L., CESANI, M., NATALI SORA, M. G., DEL CARRO, U., CUGNATA, F., ANTONIOLI, G., RECUPERO, S., CALBI, V., DI SERIO, C., AIUTI, A., BIFFI, A. & SESSA, M. 2021. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inherit Metab Dis*.
- GIESELMANN, V. 2008. Metachromatic leukodystrophy: genetics, pathogenesis and therapeutic options. *Acta Paediatr*, 97, 15-21.
- GIESELMANN, V. & KRAGELOH-MANN, I. 2010. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics*, 41, 1-6.
- GIESELMANN, V. & KRÄGELOH-MANN, I. 2014. *Metachromatic Leukodystrophy. The online metabolic and molecular bases of inherited*

- disease. New York, McGraw-Hill. Part 16 / Lysosomal Disorders: chapter 148.
- GROESCHEL, S., I DALI, C., CLAS, P., BOHRINGER, J., DUNO, M., KRARUP, C., KEHRER, C., WILKE, M. & KRAGELOH-MANN, I. 2012. Cerebral gray and white matter changes and clinical course in metachromatic leukodystrophy. *Neurology*, 79, 1662-70.
- GROESCHEL, S., KEHRER, C., ENGEL, C., C, I. D., BLEY, A., STEINFELD, R., GRODD, W. & KRAGELOH-MANN, I. 2011. Metachromatic leukodystrophy: natural course of cerebral MRI changes in relation to clinical course. *J Inherit Metab Dis*, 34, 1095-102.
- HAAS, D. & OPLADEN, T. 2020. Stoffwechselerkrankungen des Nervensystems. In: BERLIT, P. (ed.) *Klinische Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- HAGBERG, B. 1963. Clinical symptoms, signs and tests in metachromatic leucodystrophy. *Brain lipids and lipoproteins, and the leucodystrophies*, 134, 146.
- HAGEMAN, A. T., GABREELS, F. J., DE JONG, J. G., GABREELS-FESTEN, A. A., VAN DEN BERG, C. J., VAN OOST, B. A. & WEVERS, R. A. 1995. Clinical symptoms of adult metachromatic leukodystrophy and arylsulfatase A pseudodeficiency. *Arch Neurol*, 52, 408-13.
- HEIM, P., CLAUSSEN, M., HOFFMANN, B., CONZELMANN, E., GARTNER, J., HARZER, K., HUNNEMAN, D. H., KOHLER, W., KURLEMANN, G. & KOHLSCHUTTER, A. 1997. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet*, 71, 475-8.
- HOARE, P. 1993. The quality of life of children with chronic epilepsy and their families. *Seizure*, 2, 269-275.
- KEHRER, C., BLUMENSTOCK, G., GIESELMANN, V., KRAGELOH-MANN, I. & GERMAN, L. 2011a. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol*, 53, 850-855.
- KEHRER, C., BLUMENSTOCK, G., RAABE, C. & 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., ELGUN, S., RAABE, C., BOHRINGER, J., BECK-WODL, S., BEVOT, A., KAISER, N., SCHOLS, L., KRAGELOH-MANN, I. & GROESCHEL, S. 2020. Association of age at onset and first symptoms with disease progression in patients with metachromatic leukodystrophy. *Neurology*.
- KEHRER, C., ELGUN, S., RAABE, C., BOHRINGER, J., BECK-WODL, S., BEVOT, A., KAISER, N., SCHOLS, L., KRAGELOH-MANN, I. & GROESCHEL, S. 2021. Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology*, 96, e255-e266.
- KEHRER, C., GROESCHEL, S., KUSTERMANN-KUHN, B., BURGER, F., KOHLER, W., KOHLSCHUTTER, A., BLEY, A., STEINFELD, R., GIESELMANN, V., KRAGELOH-MANN, I. & GERMAN, L. 2014. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy:

- onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 18.
- KOHLSCHUTTER, A. & EICHLER, F. 2011. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. *Expert Rev Neurother*, 11, 1485-96.
- KOLODNY, E. H. 1995. Metachromatic leukodystrophy and multiple sulfatase deficiency : sulfatide lipidosis. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*.
- KRAGELOH-MANN, I., GROESCHEL, S., KEHRER, C., OPPERK, K., NAGELE, T., HANDGRETINGER, R. & MULLER, I. 2013. Juvenile metachromatic leukodystrophy 10 years post transplant compared with a non-transplanted cohort. *Bone Marrow Transplant*, 48, 369-75.
- KRUSE, B., HANEFELD, F., CHRISTEN, H.-J., BRUHN, H., MICHAELIS, T., HÄNICKE, W. & FRAHM, J. 1993. Alterations of brain metabolites in metachromatic leukodystrophy as detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Journal of Neurology*, 241, 68-74.
- KURLEMANN, G. & PALM, D. G. 1991. Vigabatrin in metachromatic leucodystrophy; positive influence on spasticity. *Dev Med Child Neurol*, 33, 182.
- LINDQUIST, B. E., TIMBIE, C., VOSKOBIYNYK, Y. & PAZ, J. T. 2023. Thalamocortical circuits in generalized epilepsy: Pathophysiologic mechanisms and therapeutic targets. *Neurobiol Dis*, 181, 106094.
- LUGOWSKA, A., AMARAL, O., BERGER, J., BERNA, L., BOSSHARD, N. U., CHABAS, A., FENSOM, A., GIESELMANN, V., GOROVENKO, N. G., LISSENS, W., MANSSON, J. E., MARCAO, A., MICHELAKAKIS, H., BERNHEIMER, H., OL'KHOVYCH, N. V., REGIS, S., SINKE, R., TYLKI-SZYMANSKA, A. & CZARTORYSKA, B. 2005. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries. *Mol Genet Metab*, 86, 353-9.
- LUTTJOHANN, A. & VAN LUIJTELAAR, G. 2022. The role of thalamic nuclei in genetic generalized epilepsies. *Epilepsy Res*, 182, 106918.
- MACFAUL, R., CAVANAGH, N., LAKE, B. D., STEPHENS, R. & WHITFIELD, A. E. 1982. Metachromatic leucodystrophy: review of 38 cases. *Arch Dis Child*, 57, 168-75.
- MARTIN, A., SEVIN, C., LAZARUS, C., BELLESME, C., AUBOURG, P. & ADAMSBAUM, C. 2012. Toward a better understanding of brain lesions during metachromatic leukodystrophy evolution. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33, 1731-9.
- PAUL-EHRLICH-INSTITUT. 2020. *Libmeldy* [Online]. Available: <https://www.pei.de/SharedDocs/arzneimittel/atmp/gentherapie/EU-1-20-1493.html> [Accessed 16.04.2025 2025].
- PENG, L. & SUZUKI, K. 1987. Ultrastructural study of neurons in metachromatic leukodystrophy. *Clinical neuropathology*, 6, 224-230.
- POORTHUIS, B. J. H. M., WEVERS, R. A., KLEIJER, W. J., GROENER, J. E. M., DE JONG, J. G. N., VAN WEELY, S., NIEZEN-KONING, K. E. & VAN DIGGELEN, O. P. 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human Genetics*, 105, 151-156.
- SADOVNICK, A. D., TUOKKO, H., APPLGARTH, D. A., TOONE, J. R., HADJISTAVROPOULOS, T. & BEATTIE, B. L. 1993. The differential

- diagnosis of adult onset metachromatic leukodystrophy and early onset familial Alzheimer disease in an Alzheimer clinic population. *Can J Neurol Sci*, 20, 312-8.
- SCHEFFER, I. E., BERKOVIC, S., CAPOVILLA, G., CONNOLLY, M. B., FRENCH, J., GUILHOTO, L., HIRSCH, E., JAIN, S., MATHERN, G. W., MOSHE, S. L., NORDLI, D. R., PERUCCA, E., TOMSON, T., WIEBE, S., ZHANG, Y. H. & ZUBERI, S. M. 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58, 512-521.
- 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. V., GABALDO, M., BENEDICENTI, F., ANTONIOLI, G., ASSANELLI, A., CICALESE, M. P., DEL CARRO, U., SORA, M. G. N., MARTINO, S., QUATTRINI, A., MONTINI, E., DI SERIO, C., CICERI, F., RONCAROLO, M. G., AIUTI, A., NALDINI, L. & BIFFI, A. 2016. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet*, 388, 476-487.
- SHAPIRO, E. G., LOCKMAN, L. A., KNOPMAN, D. & KRIVIT, W. 1994. Characteristics of the dementia in late-onset metachromatic leukodystrophy. *Neurology*, 44, 662-5.
- STAUDT, F. 2014. *Kinder-EEG* Stuttgart, Thieme.
- WANG, P. J., HWU, W. L. & SHEN, Y. Z. 2001. Epileptic seizures and electroencephalographic evolution in genetic leukodystrophies. *J Clin Neurophysiol*, 18, 25-32.
- WARSI, N. M., YAN, H., SURESH, H., WONG, S. M., ARSKI, O. N., GORODETSKY, C., ZHANG, K., GOUVEIA, F. V. & IBRAHIM, G. M. 2022. The anterior and centromedian thalamus: Anatomy, function, and dysfunction in epilepsy. *Epilepsy Res*, 182, 106913.
- ZHANG, J., BAN, T., ZHOU, L., JI, H., YAN, H., SHI, Z., CAO, B., JIANG, Y., WANG, J. & WU, Y. 2020. Epilepsy in children with leukodystrophies. *J Neurol*, 267, 2612-2618.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Kinderheilkunde III (Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Endokrinologie, Diabetologie, Sozialpädiatrie) unter Betreuung von Prof. Dr. Samuel Gröschel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Katharina Wehner in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Samuel Gröschel, Dr. Michael Alber und Dr. Christiane Kehrer.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bereits bestehende Daten der Leukonet-Datenbank genutzt und nach Einarbeitung durch Prof. Dr. Samuel Gröschel und Dr. Christiane Kehrer selbige eigenständig durch mich aktualisiert und um epilepsiespezifische Daten erweitert. Zudem erhielt ich fachliche Unterstützung durch Dr. Michael Alber bei der Analyse und Einordnung der EEG-Daten.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (Dr. Anette Stauch) sowie nach Anleitung durch Prof. Dr. Samuel Gröschel durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Prof. Dr. Samuel Gröschel) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.10.2025

## 8 Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden auf der 49. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) in Form eines Posters vorgestellt:

Wehner, K., Kehrer, C., Alber, M., Martin, P., Rosewich, H., Laugwitz, L., Groeschel, S. (2024). „Epilepsie bei Metachromatischer Leukodystrophie: Prävalenz, Ausprägung und klinische Bedeutung“