

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. K. Ullrich

Der natürliche Verlauf der Mucopolysaccharidose Typ III (M. Sanfilippo)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ann Meyer
aus Hamburg

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.09.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. K. Ullrich

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD DR. C. Mühlhausen

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. U. Ravens-Sieberer

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Lysosomale Speichererkrankungen.....	5
1.1.1. Allgemeines.....	5
1.1.2. Häufigkeit und klinische Manifestation.....	6
1.1.3. Vererbung.....	6
1.1.4. Diagnostik.....	6
1.1.5. Therapie.....	7
1.2. Mucopolysaccharidosen.....	8
1.3. Mucopolysaccharidose III (Morbus Sanfilippo).....	11
1.3.1. Enzym- und Gendefekt.....	11
1.3.2. Klinische Manifestation.....	12
1.3.3. Diagnostik	15
1.3.4. Therapieansätze.....	15
 2. Ziel der Studie	 17
 3. Patienten und Methoden	 18
3.1. Patienten.....	18
3.2. Fragebogen und ‚Four-Point-Scoring-System‘ (FPSS).....	19
3.3. Handhabung und Analyse der Daten.....	21
 4. Resultate	 22
4.1. Studienkollektiv.....	22
4.2. Schwangerschaft, Geburt und frühe Meilensteine der Entwicklung bei MPS IIIA.....	23
4.3. Erstsymptome und Diagnose bei MPS IIIA.....	24
4.4. Klinische Manifestation bei MPS IIIA.....	25
4.5. Scoring des klinischen Verlaufs MPS IIIA-Patienten	26

4.6.	Entwicklungsrückschritte bei MPS IIIA-Patienten.....	29
4.7.	Todeszeitpunkt	29
4.8.	Bedeutung der Mutation p.Ser298Pro für den natürlichen Verlauf von MPS IIIA-Patienten.....	29
4.9.	Diagnose und klinische Präsentation von Patienten mit der Mutation p.Ser298Pro.....	30
4.10.	Scoring des klinischen Verlaufs bei Patienten mit der Mutation p.Ser298Pro.....	31
5.	Diskussion.....	34
6.	Zusammenfassung.....	39
7.	Literaturverzeichnis.....	40
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	48
9.	Anhang.....	49
9.1.	Patientenaufklärung / Einverständnis.....	49
9.2.	Fragebogen.....	53
9.3.	Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg.....	90
10.	Danksagung.....	91
11.	Publikationen.....	92
12.	Lebenslauf.....	93
13.	Eidesstattliche Erklärung.....	95

1. Einleitung

1.1. Lysosomale Speichererkrankungen

1.1.1. Allgemeines

Lysosomen sind membranumhüllte Zellorganellen, die für die Verdauung intra- und extrazellulärer Makromoleküle verantwortlich sind. Sie enthalten mehr als 50 verschiedene lysosomale Enzyme, die den Abbau von Substanzen wie z.B. Glykosaminoglykanen, Oligosacchariden, Lipiden, Proteinen, Nukleinsäuren und Glykogen gewährleisten und aufgenommene Makromoleküle sowie intrazelluläre, funktionsunfähig gewordene Organellen in ihre Grundbausteine zerlegen.

Störungen in der Biosynthese, Modifikation, Stabilität oder des Transports der lysosomalen Enzyme, lysosomaler Transporter, lysosomaler Membranproteine oder Aktivatorproteine bzw. in der Funktion von Transportproteinen, die den Export von Abbauprodukten in das Zytosol vermitteln, können zu einer Akkumulation nicht abgebauten Materials bzw. der Moleküle zur Akkumulation von Speichermaterial und zu Funktionsdefekten führen. Die Akkumulation des Speichermaterials führt zu einer Vergrößerung der Lysosomen, mikroskopisch als Vakuolen sichtbar, die Zellen schwellen an und sind letztlich nicht mehr funktionsfähig. Erkrankungen, die auf diesen Defekten beruhen, werden als lysosomale Speicherkrankheiten bezeichnet (Gieselmann V, 1995).

Bisher sind 57 verschiedene lysosomale Speichererkrankungen beschrieben worden, die sich in Mucopolysaccharidosen, Mucolipidosen, Oligosaccharidosen, Sphingolipidosen, Lipidspeichererkrankungen, Glykogenosen, neuronale Ceroidlipofuscinosen (NCL) und lysosomale Transporter- oder Membrandefekte unterteilen lassen und nach den gespeicherten Substanzen oder dem defekten Abbauweg benannt werden (Jalanko A und Braulke T, 2009; Ruivo R et al., 2009; Ballabio A und Gieselmann V, 2009)

1.1.2. Häufigkeit und klinische Manifestation

Die einzelnen Erkrankungen sind zwar sehr selten, die Häufigkeit aller lysosomalen Speichererkrankungen wird aber auf 1:5.000-1:7.000 geschätzt (Meikle PJ et al., 1999). Klinisch handelt es sich um chronisch-progressive Multiorganerkrankungen, die mit einer Vielzahl von Symptomen einhergehen, eine ausgeprägte klinische Variabilität aufweisen und sich in nahezu jedem Alter manifestieren können. Es sind sowohl schwere Verlaufsformen mit Manifestation in der Neonatalzeit und raschem Fortschreiten der Erkrankungen, als auch milde Verlaufsformen mit Manifestation im Erwachsenenalter beschrieben (Beck M, 2001). Häufig manifestieren sich die Erkrankungen nach zunächst unauffälliger Entwicklung aufgrund von Entwicklungsverzögerungen und später –rückschritten. Defekte einzelner lysosomaler Enzyme können zu einem nichtimmunologischen Hydrops fetalis führen (Burin MG et al., 2004).

1.1.3. Vererbung

Lysosomale Speichererkrankungen unterliegen größtenteils einem autosomal-rezessiven Vererbungsmodus. Ausnahmen bilden die X-chromosomal vererbten Speichererkrankungen Morbus Hunter (Mucopolysaccharidose Typ II, MPS II) und Morbus Fabry sowie der auf einem Defekt eines lysosomalen Membranproteins (LAMP-2) beruhende Morbus Danon (Sugie K et al., 2003).

1.1.4. Diagnostik

Der Diagnose voraus geht zunächst der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer lysosomalen Speichererkrankung. Meist ergibt er sich unter anderem durch eine faziale Dysmorphie, Organomegalie und/oder eine statomotorische Retardierung. Typisch hierbei ist eine Multiorganbeteiligung.

Die Diagnosestellung lysosomaler Speichererkrankungen kann durch Nachweis von Speichersubstraten wie z.B. Glykosaminoglykanen, Oligosacchariden, Sulfatiden, Sialinsäure etc. im Urin erfolgen. Ein mikroskopischer Nachweis von Lymphozytenvakuolen (Kieseier BC et al., 1997) und Speichermaterial kann ebenso wie eine erhöhte Aktivität des Makrophagenenzym Chitotriosidase (u.a. Morbus

Gaucher, Niemann Pick) auf eine Speichererkrankung hinweisen (Aerts JM et al., 2005). Die Diagnosesicherung erfolgt zumeist durch Bestimmung der Enzymaktivitäten in Leukozyten, Trockenblut oder kultivierten Fibroblasten; bei einigen Erkrankung auch durch Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum (Mucopolidose II und III). Molekulargenetische Identifizierungen der zugrundeliegenden Gendefekte sind bei vielen Speichererkrankungen möglich. Eine pränatale Diagnostik ist aus Chorionzotten oder kultivierten Fruchtwasserzellen möglich.

1.1.5. Therapie

Eine Substitution des defizienten Enzyms kommt als sogenannte Enzymersatztherapie (EET) für den Morbus Gaucher, Morbus Fabry, Mucopolysaccharidose Typ I (MPS I), Mucopolysaccharidose Typ II (MPS II), Mucopolysaccharidose Typ VI (MPS VI) und den Morbus Pompe (Glykogenose Typ II) zur Anwendung. Diese ist für Erkrankungen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems nicht geeignet, da intravenös verabreichtes Enzym die Blut-Hirn-Schranke nur unzureichend überwinden kann. Alternativ ist eine Hemmung der Synthese von Speichersubstanzen als Substratreduktionstherapie für den Morbus Gaucher und Morbus Fabry verfügbar und für weitere Speichererkrankungen, insbesondere aus der Gruppe der Glykosphingolipidspeichererkrankungen, im Rahmen individueller Heilversuche in Anwendung (Aerts JM et al., 2006; Platt FM und Jyakumar M, 2008). Die Stammzelltransplantation (SCT) stellt für Speichererkrankungen wie z.B. den Morbus Hurler (MPS I) und die juvenile metachromatische Leukodystrophie in frühem Krankheitsstadium eine Therapieoption dar. Bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Morbus Sanfilippo (MPS III), konnte das Fortschreiten der Erkrankung durch eine SCT nicht aufgehalten werden (Sivakumar P und Wraith E, 1999; Krivit W, 2004). Gentherapeutische Ansätze und intrathekale Applikationen von rekombinanten Enzymen werden zur Zeit in Studien und im Rahmen individueller Heilversuche unter anderem für Morbus Sanfilippo, Morbus Maroteaux-Lamy und CLN2 erprobt (Munoz-

Rojas MV et al, 2010; Worgall S et al, 2008; Sondhi D et al, 2007; www.clinicaltrials.gov).

1.2. Mucopolysaccharidosen

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht der Morbus Sanfilippo (MPS III), eine lysosomale Speichererkrankung, die den Mucopolysaccharidosen zuzuordnen ist. Diese Krankheitsgruppe soll im Weiteren ausführlicher beschrieben werden.

Mucopolysaccharidosen (MPS) liegen Defekte von Enzymen zugrunde, die am Abbau der Glykosaminoglykane (GAG) Dermatansulfat, Heparansulfat, Keratansulfat, Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure beteiligt sind. Nach betroffenem Enzym und gespeichertem Material werden sie in Untergruppen eingeteilt (Mucopolysaccharidose: Typ I, II, III, IV, VI, VII und IX; Tabelle 1). Infolge der Enzymdefekte kommt es zu einer zunehmenden Speicherung nicht oder partiell abgebauter Polysaccharidketten in den Lysosomen sowie deren Ausscheidung im Urin. Die Erkrankungen zeichnen sich durch eine Vielzahl charakteristischer klinischer und radiologischer Symptome aus. Dazu gehören in unterschiedlicher Ausprägung eine mentale Retardierung (MPS IH, I H/S, II, III und MPS VII), ein Hydrocephalus (MPS I, II, VI), eine Hornhauttrübung (MPS I, IV, VI und MPS VII), faziale Dysmorphien, kardiale und pulmonale Veränderungen, eine Hepatosplenomegalie, eine Dysostosis multiplex, Gelenkkontrakturen sowie eine verminderte Lebenserwartung (Tabelle 2).

Die Häufigkeit aller Mucopolysaccharidosen wird in Deutschland auf ca. 1:28.000 geschätzt (Baehner F et al., 2005).

Tabelle 1: Klassifikation der Mucopolysaccharidosen

MPS Typ	Eponym	Gen/ Chromosom	Defizientes Enzym	Gespeicherte GAG	Prävalenz *
IH	M. Hurler	<i>IDUA</i> /4p16.3	α -Iduronidase	Dermatansulfat,	1:145.000
IH/S	M. Hurler-Scheie			Heparansulfat	
IS	M. Scheie				
IIA	M. Hunter	<i>IDS</i> /Xq28	Iduronatsulfatase	Dermatansulfat,	1:156.000
IIB				Heparansulfat	
IIIA	M. Sanfilippo A	<i>SGSH</i> /17q25.3	Heparan <i>N</i> -Sulfatase (Sulfamidase)		
IIIB	M. Sanfilippo B	<i>NAGLU</i> /17q21	α -N-Acetyl- glucosaminidase	Heparansulfat	1:66.000
IIIC	M. Sanfilippo C	<i>HGSNAT</i> /8p11.1	Acetyl-CoA: α - Glucosamin- Acetyltransferase		
IIID	M. Sanfilippo D	<i>GNS</i> /12q14	<i>N</i> -Acetylglucosamin-6- Sulfatase		
IVA	M. Morquio A	<i>GALNS</i> /16q24.3	Galactose 6-Sulfatase (<i>N</i> -Acetylgalactosamin- 6-Sulfatase)	Keratansulfat, Chondroitinsulfat	1:263.000
IVB	M. Morquio B	<i>GLB1</i> /3p21.33	β -Galactosidase	Keratansulfat Chondroitinsulfat	
VI	M. Maroteaux- Lamy	<i>ARSB</i> /5q11-q13	<i>N</i> -Acetylgalactosamin- 4-Sulfatase (Arylsulfatase B)	Dermatansulfat Chondroitinsulfat	1:455.000
VII	M. Sly	<i>GUSB</i> /7q21.11	β -Glucuronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitinsulfat	Einzelne Fälle
IX		<i>HYAL1</i> /3p21.2- p21.3	Hyaluronidase	Hyaluronsäure	Einzelne Fälle

*Kircher SG et al., 2004

Tabelle 2: Klinische Symptome von Mucopolysaccharidosen

MPS Typ	Eponym	Klinische Manifestation
IH	Hurler	Mentale Retardierung, faciale Dysmorphie, Hornhauttrübung, Hydrocephalus, kardiale und pulmonale Beteiligung, Hepatospleno-megalie, Dysostosis multiplex, Tod in der Adoleszenz
IS	Scheie	Normale Intelligenz, Hornhauttrübung, Kleinwuchs, Gelenkversteifungen, (normale) Lebenserwartung
IH/S	Hurler-Scheie	Phänotyp zwischen IH und IS
IIA	Hunter (schwere Form)	Mentale Retardierung, faciale Dysmorphie, keine Hornhauttrübung, Hydrocephalus, kardiale und pulmonale Beteiligung, Hepatospleno-megalie, Dysostosis multiplex, Tod in der Adolenszenz
IIB	Hunter (milde Form)	Normale Intelligenz, Kleinwuchs, Gelenkversteifungen, Überleben bis ins Erwachsenenalter
IIIA	Sanfilippo A	Mentale Retardierung, progressiver mentaler Abbau, faciale Dysmorphie, Hyperaktivität, Agressivität, Schlafstörungen, Epilepsie, milde Dysostosis multiplex, Tod in der Adolenszenz, protrahierte Formen möglich
IIIB	Sanfilippo B	
IIIC	Sanfilippo C	
IIID	Sanfilippo D	
IVA	Morquio A	Normale Intelligenz, faciale Dysmorphie, Hornhauttrübung, kardiale und pulmonale Beteiligung, Hepatosplenomegalie, Dysostosis multiplex, auch milde Formen möglich
IVB	Morquio B	
VI	Maroteaux-Lamy	Fast normale Intelligenz, faciale Dysmorphie, Hornhauttrübung, kardiale und pulmonale Beteiligung, Hepatosplenomegalie, Dysostosis multiplex, milde Formen möglich
VII	Sly	Mentale Retardierung, faciale Dysmorphie, Hornhauttrübung, kardiale und pulmonale Beteiligung, Hepatosplenomegalie, Dysostosis multiplex
IX		Normale Intelligenz, Kleinwuchs, periartikuläre Weichteilschwellung

1.3. Mucopolysaccharidose III (Morbus Sanfilippo)

1.3.1. Enzym- und Gendefekt

Die Mucopolysaccharidose III (MPS III, Morbus Sanfilippo) ist auf einen gestörten Abbau des Glykosaminoglykans (GAG) Heparansulfat zurückzuführen, das in den Lysosomen akkumuliert (Abb. 1). Die Erkrankung wird in vier verschiedene Subtypen (Typ A-D) unterteilt, denen jeweils ein bestimmter Enzymdefekt zugrunde liegt. Die betroffenen Enzyme sind die Heparan *N*-Sulfatase (Typ IIIA), α -*N*-Acetylglucosaminidase (Typ IIIB), Acetyl-Co-A: α -Glucosamin-Acetyltransferase (Typ IIIC) und *N*-Acetyl-Glucosamin-6-Sulfatase (Typ IIID). Die verschiedenen Enzymdefekte führen zu einem klinisch nicht klar unterscheidbaren Krankheitsbild.

Der Morbus Sanfilippo ist die häufigste aller Mucopolysaccharidosen. Die Inzidenz der Untertypen A bis C wird in Deutschland auf insgesamt 1:63.700 geschätzt (Baehner F et al., 2005). Typ A ist der in Nord-Europa häufigste Untertyp, wohingegen in Süd-Europa und Brasilien der Untertyp B häufiger ist (Baehner F et al., 2005; Emre S et al., 2002; Michelakakis H et al., 1995).

Bisher wurden insgesamt 75 krankheitsauslösende Mutationen im *SGSH*-Gen (MPS IIIA) beschrieben: 58 Missense Mutationen, neun Deletionen, sieben Insertionen und eine Spleißmutation (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>). Einige Mutationen weisen eine geographische Häufung auf, wie zum Beispiel die p.R245H Mutation bei MPS IIIA-Patienten in Nord-Europa (Großbritannien, Niederlande, Deutschland), wohingegen in Spanien eine 1bp Deletion bei der Hälfte aller betroffenen Allele nachgewiesen werden konnte (Bunge S et al., 1997; Montfort M et al., 1998). Unterschiede in der Synthese, dem Transport, der Aktivität und der Stabilität der mutierten Sulfamidase wurden in Expressionsstudien verschiedener Mutationen im *SGSH*-Gen nachgewiesen (Muschol N et al., 2004). Die Substitution von Arg74 durch einen Cystein-Rest (p.R74C) beeinflusst direkt das aktive Zentrum der Sulfamidase, führt zu einem kompletten Enzymaktivitätsverlust und wird für einen schweren Krankheitsverlauf verantwortlich gemacht. Im Gegensatz zur p.S106R Mutation, welche mit einer geringen Restaktivität des Enzyms und einem langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf assoziiert ist (Perkins KJ et al., 1999; Esposito et

al., 2000; Muschol N et al., 2004). Bei der MPS IIIB gibt es keine häufigen Mutationen im *NAGLU*-Gen (Yogalingam G und Hopwood JJ, 2001). Das *HGSNAT*-Gen (MPS IIIC) wurde erst im Jahr 2006 kloniert (Hrebicek M et al., 2006). Bisher wurden 50, zumeist in einzelnen Familien identifizierte Mutationen beschrieben (Feldhammer M et al., 2009). Für MPS IIID sind bisher nur 31 Fälle bekannt und 22 Mutationen im *GNS*-Gen nachgewiesen worden (Valstar MJ et al., 2010).

1.3.2. Klinische Manifestation

Bei Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ III tritt häufig, nach zunächst unauffälliger Entwicklung in der frühen Kindheit, eine Entwicklungsverzögerung insbesondere im Bereich der sprachlichen Fähigkeiten auf (Phase 1). Im Verlauf werden schwer behandelbare Verhaltensauffälligkeiten (Hyperaktivität, aggressives und destruktives Verhalten), Ein- und Durchschlafstörungen, sowie eine niedrige Aufmerksamkeitsfähigkeit beobachtet (Phase 2). Das führende Charakteristikum des Morbus Sanfilippo ist die fortschreitende Degeneration des zentralen Nervensystems, die zu einem progredienten Verlust jeglicher geistiger und sozialer Fähigkeiten sowie Krampfanfällen (meist Grand-mal-Anfälle) führt. Die Patienten ziehen sich in sich zurück und verlieren den Kontakt zu ihrer Umwelt (Phase 3, Cleary MA und Wraith JE, 1993). Als morphologisches Korrelat für die Demenz wird in der craniellen Bildgebung bei vielen Patienten eine moderate Hirnrindenatrophie gesehen, die im Verlauf der Erkrankung zunimmt.

Die somatischen Symptome der Erkrankung sind häufig mild und sehr variabel ausgeprägt. Die charakteristischen Merkmale treten im Laufe des Lebens immer stärker hervor und umfassen eine Makrocephalie, dichtes und struppiges Haupthaar einen tiefen Haaransatz, faciale Dysmorphien (grobe Gesichtszüge, Sattelnase, langes Philtrum, volle Lippen), einen „gothischen Gaumen“, weite Zahnzwischenräume, eine Makroglossie, fleischige Ohren, einen kurzen Hals und eine Hypertrichose. Corneatrübungen oder Retinopathien, wie sie bei anderen Mucopolysaccharidosen vorkommen können, bestehen bei MPS III-Patienten nicht. Eine Innenohrschwerhörigkeit, Hepatosplenomegalie, Inguinal- und/oder Umbilikalhernien, Diarrhoen, eine milde Dysostosis multiplex und Gelenk-

Kontrakturen können weitere Symptome der Erkrankung sein (Neufeld EF und Muenzer J, 2001).

Die MPS III zeigt eine große Variabilität bezüglich des klinischen Verlaufs und der betroffenen Organsysteme, auch bei betroffenen Geschwistern (Van de Kamp JJ et al., 1981; Scott HS et al., 1995; Perkins KJ et al., 2001; Yogalingam G and Hopwood JJ, 2000; Di Natale P et al., 1991, 2003; Muschol N et al., 2004). Sowohl früh beginnende und schwer verlaufende Formen als auch adulte Verläufe, z.T. ohne neurologische Beteiligung, sind beschrieben. (Van Schroevenstein-de Valk HM und van de Kamp JJ, 1987; Gabrielli O et al., 2005; Berger-Platinga EG et al., 2004; Miyazaki T et al., 2002; Van Hove JL et al., 2003). Zurückgeführt wird dies auf eine Restaktivität der defekten Enzyme, verursacht durch homozygote und compound heterozygote Mutationen im *SGSH*-Gen (MPS IIIA), *NAGLU*-Gen (MPS IIIB), *HGSNAT*-Gen (MPS IIIC) und *GNS*-Gen (MPS IIID).

Die MPS IIIA wird als der am schwerwiegendsten und schnellsten verlaufende Untertyp des Morbus Sanfilippo beschrieben. Meist sterben MPS IIIA-Patienten in der zweiten Lebensdekade, MPS IIIB-Patienten dagegen können das dritte oder vierte Lebensjahrzehnt erreichen (Cleary MA und Wraith JE, 1993). Die Schwere der MPS IIIC wird als zwischen der MPS IIIA und IIIB liegend beschrieben (Sewell AC et al., 1988). Die Mucopolysaccharidose Typ IIID ist sehr selten und klinisch heterogen (Beesley CE et al., 2003; Tyłki-Szymanska A et al., 1998).

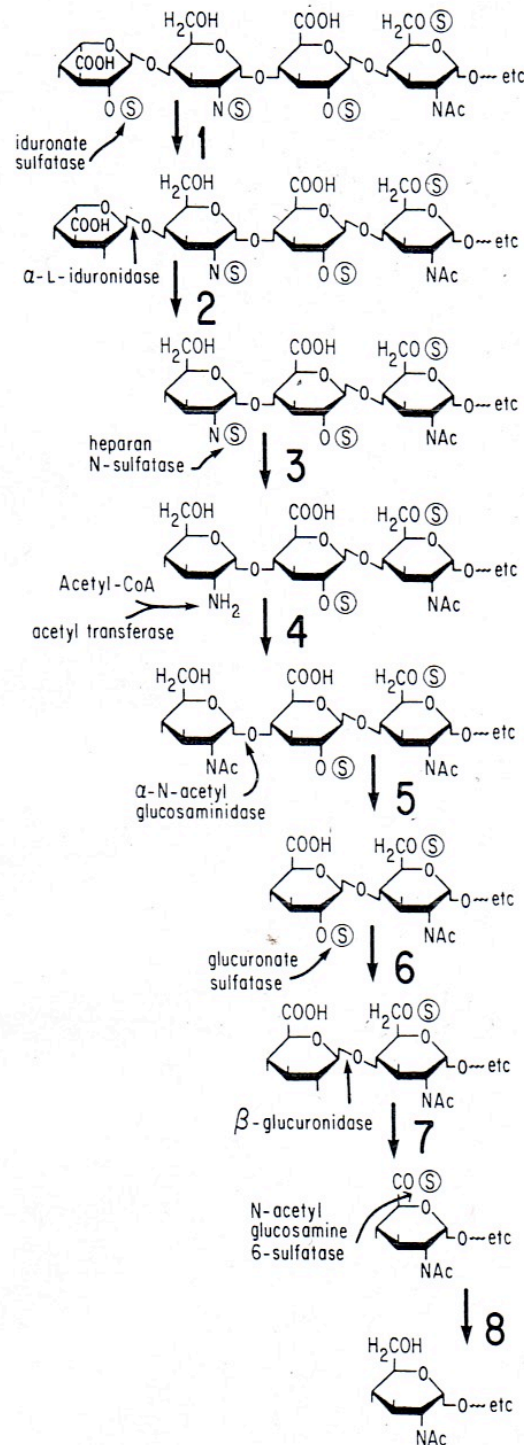


Abbildung 1 Heparansulfat und die am Abbau beteiligten Enzyme, die an der Entstehung des Morbus Sanfilippo beteiligt sind (Neufeld EF und Muenzer J, 2001)

1.3.3. Diagnostik

Die Diagnose einer MPS III wird zunächst aufgrund des klinischen Bildes oder aufgrund radiologischer Veränderungen (Dysostosis multiplex) vermutet und durch Nachweis einer erhöhten Heparansulfatausscheidung im Urin oder einer verminderten/fehlenden Enzymaktivität der entsprechenden Enzyme in Serum, Leukozyten oder Fibroblasten bestätigt. Durch molekulargenetische Methoden erfolgt der Nachweis der zugrundeliegenden Genmutationen.

Eine Pränataldiagnostik ist nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese durch Enzymaktivitätsbestimmung des betroffenen Enzyms bzw. Analyse der zugrunde liegenden Genmutationen möglich.

1.3.4. Therapieansätze

Bisher stehen keine ursächlichen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der MPS III zur Verfügung. Da bei der klinischen Symptomatik die neurologischen Manifestationen im Vordergrund stehen ist eine periphere Enzyersatztherapie aufgrund der unzureichenden Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für die peripher verabreichten Enzyme nicht geeignet. Am natürlichen MPS IIIA-Mausmodell konnte jedoch gezeigt werden, dass von Geburt an mit einer Enzyersatztherapie behandelte Sulfamidase-defiziente Mäuse gegenüber später oder nicht behandelten Mäusen eine verzögerte Krankheitsprogression und histologisch eine Verminderung von Speichervakuolen im zentralen Nervensystem (ZNS) aufwiesen (Gliddon BL und Hopwood JJ, 2004). Die intrathekale Applikation der defizienten Sulfamidase ist Gegenstand der aktuellen Forschung und wird im Rahmen einer klinischen Studie an Patienten mit MPS III erprobt (Shire HGT, www.clinicaltrials.gov)

Periphere und zentrale Gentherapien werden an Mäusen getestet (Di Natale P et al., 2005). Stammzelltransplantationen stellen keinen geeigneten Therapieansatz für die MPS III dar (Sivakumur P und Wraith JE, 1999; Krivit W, 2004). Auch Kombinationen von Therapien, z.B. von Stammzelltransplantation mit Gentherapie in MPS III-Mäusen sind Gegenstand der Forschung (Heldermon CD et al., 2010).

Neue Therapieansätze beinhalten die Verwendung des Isoflavons Genistein, welches im Tiermodell die Blut-Hirn-Schranke überwinden konnte und über die Hemmung der Phosphorylierung von epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren zu

einer Reduktion der GAG-Speicherung in MPS-Fibroblasten und auch im zentralen Nervensystem führte (Jakobkiewicz-Banecka J et al., 2009; Malinowska M et al, 2009). Der Effekt von Isoflavonen wird zur Zeit am MPS IIIB-Mausmodell (Malinowska M et al., 2009; Piotrowska E et al., 2006) sowie an MPS IIIA und MPS VII Patienten im Rahmen einer Studie (Arfi A et al., 2010) erprobt.

2. Ziel der Studie

Bisher wurde der klinische Verlauf der MPS III in drei Phasen unterteilt: 1. Phase der Entwicklungsverzögerung und Auftreten von Verhaltensstörungen (insbesondere Hyperaktivität), 2. Phase der Entwicklungsregression und 3. Phase der zunehmenden Pflegebedürftigkeit. Individuelle Voraussagen darüber wann und in welchem Ausmaß Angehörige von Betroffenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung rechnen müssen waren nicht möglich.

Ziel der vorliegenden Studie war es den detaillierten natürlichen Verlauf der Mucopolysaccharidose Typ III anhand eines neu entwickelten Fragebogens und Scoring-Systems zu analysieren. Dies wurde durch eine retrospektive Punktevergabe für sprachliche, motorische und kognitive Fähigkeiten über den gesamten Erkrankungsverlauf hinweg umgesetzt. Es sollte untersucht werden, ob eine Unterteilung in verschiedene Schweregrade und somit eine bessere Beratung der Familien zu Krankheitsverlauf, sinnvollen Förderungsmaßnahmen und therapeutischen Interventionen möglich ist. Zudem sollte getestet werden, ob das neue Scoring-System zur Beurteilung der Effektivität neuer therapeutischer Ansätze einsetzbar ist. Anhand der vorliegenden molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse sollten Analysen zur Korrelation von zugrundeliegender Genmutation und klinischem Phänotyp durchgeführt werden.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Um eine repräsentative Kohorte zur Erfassung des natürlichen Verlaufs des Morbus Sanfilippo zu erlangen, wurden betroffene Familien durch Informationsblätter über die Studie informiert und um eine Teilnahme gebeten (s. Anhang). Diese Informationsblätter wurden von der „Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.“ ausgesandt. Ausserdem wurden Patienten über die Ambulanz für lysosomale Stoffwechselerkrankungen der Kinderklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf rekrutiert und von niedergelassenen Ärzten überwiesene Patienten in die Studie eingeschlossen. Es wurden insgesamt 170 Anschreiben an betroffene Familien verschickt. Der Teilnahme stimmten 97 Familien (57,1%) zu.

Der natürliche Verlauf der Erkrankung wurde mit Hilfe eines aus zwei Teilen bestehenden Fragebogens erfasst. Der erste Teil erfasste detailliert alle Lebensbereiche der Patienten sowie medizinische Daten. Der zweite Teil des Fragebogens bestand aus einem Vier-Punkte-Scoring-System („Four-Point-Scoring-System“, FPSS) mit dem die motorischen, sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten der Patienten retrospektiv über den Verlauf der Erkrankung dokumentiert wurde (s. Anhang).

Die Interviews mit Eltern bzw. Großeltern der Patienten erfolgten zwischen August 2005 und März 2006 und wurden stets durch denselben Untersucher durchgeführt. Die Angehörigen wurden gebeten vorhandene Unterlagen zu Diagnostik und klinischem Verlauf (Arztbriefe, Berichte von Physiotherapeuten, Kindergarten- oder Schulberichte), Fotos, selbstgefertigte Aufzeichnungen etc. zum Interview mitzubringen. Weiterhin wurde um eine Einwilligung zur Anforderung zusätzlicher medizinischer Berichte von diagnostischen Laboren, genetischen Instituten, Pädiatern und Stoffwechselzentren gebeten. Zwei Familien wurden aufgrund unzureichender diagnostischer Daten von der Studie ausgeschlossen. Fünf Familien zogen die Teilnahme aus persönlichen Gründen (z.B. Tod des Kindes) zurück. Eine Klassifikation des MPS III-Subtyps erfolgte durch Enzymaktivitätsbestimmung und/oder Identifikation der zugrundeliegenden Genmutationen. Ein Patient hatte

einen enzymatisch unklassifizierten MPS III-Subtyp und wurde von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt nahmen 89 Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ III an der Studie teil, von denen 71 Patienten MPS IIIA (79,8%), 14 Patienten MPS IIIB (15,7%) und vier Patienten MPS IIIC hatten. Die Verteilung der verschiedenen Subtypen in der Studienpopulation entsprach der Häufigkeit der verschiedenen Subtypen in Deutschland (Baehner F et al., 2005). Zudem erschien die Kohorte der 71 MPS IIIA-Patienten repräsentativ für die deutsche MPS IIIA-Population zu sein, wie eine Analyse der Verteilung von Mutationen im *SGSH*-Gen der Studienpopulation und ein Vergleich mit dem Mutationsspektrum, das vom humangenetischen Diagnostiklabor des UKE (Prof. Gal, Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf) erfasst wurde, zeigte. Die Studienpopulation ist in Tabelle 4 detailliert aufgeführt. Das Durchschnittsalter aller teilnehmenden Patienten betrug zum Befragungszeitpunkt 13,4 Jahre.

3.2. Fragebogen und ‚Four-Point-Scoring-System‘ (FPSS)

In einem persönlichen Interview mit den Familien wurde der klinische Verlauf der Mucopolysaccharidose Typ III-Patienten mit Hilfe eines hierfür entwickelten Fragebogens und eines Vier-Punkte-Scoring-Systems (Four-Point-Scoring-System, FPSS) (s. Anhang), das den Verlust zuvor erlernter Fähigkeiten über die Zeit dokumentierte, aufgezeichnet. Über die Befragung der Eltern betroffener Kinder und unter Zuhilfenahme von Arztberichten, dem gelben Untersuchungsheft und Berichten von Förderungs-/Therapieeinrichtungen, Kindergärten und die Schule wurden die Symptome der Erkrankung über die Zeit erfasst. Neben den persönlichen Daten wurden Daten zur Familienvorgeschichte (Konsanguinität, ethnische Herkunft, Partnerschaft, Geschwister), zu Schwangerschaftsverlauf und Geburt, zur Diagnosestellung (Erstsymptome, Diagnostikzentrum), biochemischen Daten (GAG-Ausscheidung im Urin, Enzymaktivitäten, Mutationsanalyse), zu Symptomen (faciale Dysmorphien, augenärztliche Befunde, Schwerhörigkeit, Erkrankungen von Herz und Atemwegen, Hepatosplenomegalie, skelettale Veränderungen/orthopädische Probleme, Beeinträchtigung motorischer Fähigkeiten, Entwicklungsverzögerung,

Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen, neurologische Symptome, Epilepsie, Diarrhoe), zu körperlicher Entwicklung/Pubertät (Körpergewichts-, Körpergrößen- und Kopfumfangs-Perzentilen, Pubarche, Thelarche, Menarche) erfasst. Zudem wurden Daten zu Therapien und Medikationen, medizinischer und sozialer Betreuung, Kindergarten- und Schulbesuch, Interessen und Hobbies sowie Informationen zu Rückschritten in der Entwicklung und gegebenenfalls der Todesursache erfragt und Fotos der Kinder in verschiedenen Altersstufen gesammelt. Die Progression der Erkrankung wurde über ein Scoringssystem erfasst, welches sich in modifizierter Form bereits bei NCL-Patienten bewährt hat (Kohlschütter A et al., 1988; Steinfeld R et al., 2002). Das Scoring erfasste den Verlauf von Motorik, Sprache und kognitiver Leistung retrospektiv in 3-monatlichen Intervallen über den gesamten Verlauf der Erkrankung. In den erfassten Bereichen war jeweils eine maximale Punktzahl von 3 zu erreichen. Ein Score von 3 Punkten wurde für eine normale Fähigkeit und ein Score von 2 Punkten für erste Rückschritte in der erfassten Fähigkeit festgelegt. Schwerwiegende Verschlechterungen wurden mit einem Score von 1 und der Verlust der Fähigkeit mit 0 Punkten bewertet (Tabelle 3). Als ‚Total Disability Score‘ (TDS) wurde der Durchschnittsscore aus motorischen, sprachlichen sowie kognitiven Fähigkeiten definiert.

Tabelle 3 FPSS für MPS III

Funktion	Symptomatik	Score
Motorik	Gehen normal	3
	Gehen ungeschickt	2
	Gehen mit Hilfe	1
	Immobilität	0
Sprache *	Sprache normal	3
	Sprache auffällig	2
	Sprache schwer verständlich	1
	Sprache unverständlich/ fehlend	0
Kognitive Leistung	Normal	3
	Eingeschränkt	2
	Reagiert, aber lebt in eigener Welt	1
	Kein Kontakt zur Umwelt	0

* bei einigen Patienten war die altersentsprechende Sprachfähigkeit nie normal, in diesen Fällen startete das Scoring bei einem Score von 2

3.3. Handhabung und Analyse der Daten

Um die Anonymität der Patienten zu gewährleisten erhielten die Patientenunterlagen eine Identifikationsnummer, die für alle Auswertungen verwendet wurde (Pseudonymisierung). Persönliche Daten und Scoringunterlagen wurden vom Fragebogen getrennt. Die Daten wurden mittels SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) ausgewertet.

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor.

4. Resultate

4.1 Studienkollektiv

Insgesamt nahmen 89 MPS III-Patienten (51,7% männlich, 48,3% weiblich) aus 82 Familien an der Studie teil. Darunter waren 71 Patienten mit Subtyp A (79,8%), 14 Patienten mit Subtyp B (15,7%) und vier MPS IIIC-Patienten. An der Studie nahmen keine Patienten mit Subtyp D teil. Zehn Patienten (11,2%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben. Das Alter und die Geschlechterverteilung der an der Studie teilnehmenden Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Das durchschnittliche Alter aller teilnehmenden Patienten betrug zum Zeitpunkt der Befragung 13,4 Jahre. Dabei hatten die MPS IIIA-Patienten im Durchschnitt ein Alter von 13,2 Jahren (SD=6,8, R=1,8-32,8), die MPS IIIB-Patienten waren 14,4 Jahre (SD=9,6, R=2,5-35,3) und die MPS IIIC-Patienten 14,9 Jahre (SD=8, R=6,8-25,8) alt.

Tabelle 4 Alters- und Geschlechtsverteilung der MPS III-Patienten¹

Anzahl der Patienten, n=89 (männlich / weiblich)								
Alter ²	>0–5	>5–10	>10–15	>15–20	>20–30	>30	Verstorben	Gesamt n (%)
Subtyp								
A	4 (1/3)	19 (9/10)	20 (12/8)	10 (4/6)	8 (3/5)	2 (0/2)	8 (6/2)	71 (79,8)
B	2 (1/1)	3 (3/0)	2 (1/1)	2 (0/2)	2 (2/0)	1 (0/1)	2 (1/1)	14 (15,7)
C	0	1 (1/0)	2 (1/1)	0	1 (1/0)	0	0	4 (4,5)
Total	6 (2/4)	23 (13/10)	24 (14/10)	12 (4/8)	11 (6/5)	3 (0/3)	10 (7/3)	89 (100,0)

¹ zum Zeitpunkt der Datenerhebung

² in Jahren

4.2. Schwangerschaft, Geburt und frühe Meilensteine der Entwicklung bei MPS IIIA

Etwa 80% der Schwangerschaften mit MPS IIIA-Patienten verliefen unkompliziert. An Schwangerschaftskomplikationen wurden eine Cervixinsuffizienz (6,2%), Infektionen (5,6%) und vaginale Blutungen (4,2%) angegeben. Über vorangegangene Fehlgeburten berichteten 29,2% der Frauen (bis zu 3 Fehlgeburten). Sechs der MPS IIIA-Patienten (8,5%) waren Frühgeborene. Damit lagen die Frühgeburtsrate und die Schwangerschaftskomplikationen nicht oberhalb der der Durchschnitts-Bevölkerung (Steer P et al., 2005).

Eine normale und altersentsprechende Sprachentwicklung wurde als das Sprechen erster Worte vor dem 15. Lebensmonat und eine normale/altersentsprechende motorische Entwicklung als freies Laufen vor dem 18. Lebensmonat (WHO Multicentre Growth Reference Study, 2006, Blackwell PB et al., 2002) definiert. Eine altersentsprechende Entwicklung der Meilensteine wurde von 26,1% der MPS IIIA-Patienten regulär erreicht. Die Sprachentwicklung verlief bei 66,7% der MPS IIIA-Patienten verzögert. Zwei der MPS IIIA-Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einem Alter von 7,3 und 8,5 Jahren keinerlei Entwicklung der Sprache. Eine verzögerte motorische Entwicklung wiesen 33,3% der MPS IIIA-Patienten auf. Bei zwei MPS IIIA-Patienten konnten sich die Eltern weder an den Zeitpunkt des Erreichens von sprachlichen noch motorischen Meilensteinen erinnern, diese Kinder wurden von der Evaluation der Meilensteine ausgeschlossen. Eine Verzögerung sowohl der Sprach- als auch der motorischen Entwicklung wurde bei 26,1% der MPS IIIA-Patienten beobachtet. Die Daten zur frühkindlichen Entwicklung von MPS IIIA-Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Meilensteine der Entwicklung von MPS IIIA-Patienten (n=69)

Status	n (%)
Altersentsprechende Entwicklung ¹ (>15 Monate)	18 (26,1)
Verspätetes Sprechen	28 (40,6) ²
Verspätetes Gehen (>18 Monate)	5 (7,2)
Verspätetes Sprechen und Gehen	18 (26,1)

¹Sprechen vor 15. Lebensmonat und freies Gehen vor 18. Lebensmonat

²zwei der Patienten sprachen nie

4.3. Erstsymptome und Diagnose bei MPS IIIA

Erste Krankheitssymptome wurden bei den MPS IIIA-Patienten durchschnittlich im Alter von sieben Monaten (SD=1,2; R=0,0-0,45) beobachtet. Obwohl 67,6% der MPS IIIA-Patienten erste Symptome bereits im ersten Lebensjahr zeigten, lag das Alter bei Diagnosestellung bei 4,5 Jahren (SD=2,6; R=0,25-13,8). Ein Drittel der Patienten wurde nach dem fünften Lebensjahr diagnostiziert.

Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten (Hyperaktivität, aggressives Verhalten, fehlende Fähigkeit zur Einschätzung von Gefahrensituationen) wurden als erste Krankheitssymptome bei 38% der MPS IIIA-Patienten beobachtet. Ein Fünftel der MPS IIIA-Patienten fielen mit einer Sprachentwicklungsstörung als erstes Symptom auf. Die detaillierte Darstellung der Erstsymptome ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6 Erstsymptome bei Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ IIIA (n=71)*

Erstsymptom	n (%)
Schlafstörungen	27 (38)
Verhaltensauffälligkeiten	27 (38)
Diarrhoen	22 (31)
Rezidivierende Infekte	16 (23)
Sprachentwicklungsverzögerung	14 (20)
Hernien	14 (20)
Motorische Entwicklungsverzögerung	13 (18)
Globale Entwicklungsverzögerung	10 (14)
Skeletale Veränderungen	9 (13)
Vergöberte Gesichtszüge	7 (10)
Kognitive Entwicklungsverzögerung	5 (7)

*Mehrfachnennungen waren möglich

4.4. Klinische Manifestation bei MPS IIIA

Vergrößerte Gesichtszüge waren bei 61 der MPS IIIA-Patienten (85,9%) zu beobachten. Zehn der MPS IIIA-Patienten wiesen dagegen in einem Alter zwischen 6,8 und 32,8 Jahren keine auffälligen Gesichtszüge auf. Eine Makrozephalie war bei 52 MPS IIIA-Patienten (73,2%), eine Mikrozephalie bei einem MPS IIIA-Patienten (1,4%) feststellbar. Einen normalen Kopfumfang wiesen 18 MPS IIIA-Patienten (25,4%) auf. Augenärztliche Untersuchungen erfolgten bei 39 der MPS IIIA-Patienten (55%). Dabei wurden bei 14 Patienten (35,9%) Refraktionsanomalien festgestellt. Elf der Patienten (28,2%) hatten eine Myopie, und eine Hypermetropie wurde bei drei (4,2%) der Patienten gefunden. Einen Strabismus wiesen zwei MPS IIIA-Patienten (5,1%) auf. Keiner der Patienten hatte eine Hornhauttrübung. Über eine Schwerhörigkeit wurde bei 32 Patienten berichtet (45,1%). Von den betroffenen Patienten benutzten 21 Hörgeräte. Eine Beteiligung des Herzens, hauptsächlich in Form von Mitralklappen- und seltener Aortenklappenveränderungen, bestand bei 18

(25,4%) der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Mehr als ein Drittel der MPS IIIA-Patienten (38%) wurde nie kardiologisch untersucht. Eine Hepatosplenomegalie wiesen 64 Patienten (90,1%) auf. Im Krankheitsverlauf entwickelten 54,9% Inguinalhernien. Zu einer Hyperaktivität kam es bei den MPS IIIA-Patienten im Durchschnitt im Alter von 3,3 Jahren ($SD=2,6$; $R=0-17$), im Alter von 8,8 Jahren ($SD=4,8$; $R=16$) zeigte sich diese wieder rückläufig. Eine Epilepsie zum Zeitpunkt der Datenerfassung hatten 52,1% der MPS IIIA-Patienten beobachtet. Im Alter von 10-15 Jahren bestanden bei 68,1% der Patienten Krampfanfälle (>15 Jahre 73,9%, >20 Jahre 81,8%). Erste epileptische Anfälle traten durchschnittlich im Alter von 10,9 Jahren auf ($SD=4,4$; $R=3,0-22,75$). Eine Differenzierung der Anfallsart wurde nicht vorgenommen. Von den 71 teilnehmenden MPS IIIA-Patienten wiesen 69 (97,2%) zum Zeitpunkt der Befragung eine mentale Retardierung auf. Eine persistierende Enuresis nocturna wurde bei 74,6% der Patienten beobachtet während eine Enuresis nocturna et diurna bei 64,8% der MPS IIIA-Patienten auftrat.

4.5. Scoring des klinischen Verlaufs bei MPS IIIA-Patienten

Der natürliche Verlauf der Erkrankung wurde anhand eines Vier-Punkte-Scoring-Systems („Four-Point-Scoring-System“, FPSS, siehe Anhang) dokumentiert. Erfasst wurden motorische, sprachliche und kognitive Fähigkeiten.

Bei dem FPSS beschreibt ein Wert von 3 die normale, uneingeschränkte Funktion der jeweiligen Fähigkeit. Für die Motorik wurde entsprechend das problemlose freie Gehen mit einem Score von 3, das ungeschickte Gehen mit einem Score von 2, das Gehen mit Hilfe mit einem Score von 1 und die Immobilität mit einem Score von 0 bewertet. Im Bereich der sprachlichen Fähigkeit wurde für eine altersentsprechende Sprachentwicklung ein Score von 3, für erste Auffälligkeiten in der Sprache ein Score von 2 vergeben, eine nur noch schwer verständliche Sprache erhielt einen Score von 1 und der komplette Verlust der Sprache einen Score von 0. Der Beginn einer Verschlechterung der sprachlichen Fähigkeiten, der mit einem Score von 2 bewertet wurde, fand sich durchschnittlich im Alter von 2,8 Jahren ($SD=1,9$). Erste Rückschritte bezüglich der motorischen und kognitiven Fähigkeiten wurden bei den Patienten im Alter von 4,1 Jahren ($SD=3,6$) bzw. 3,0 Jahren offensichtlich. Eine schwere Beeinträchtigung (Score von 1) der sprachlichen, motorischen und

kognitiven Fähigkeiten wurde bei MPS IIIA-Patienten in einem Alter von 5,7 (SD=2,7), 9,9 (SD=4,3) und 8,2 (SD=3,7) Jahren festgestellt. Ein kompletter Verlust einer Fähigkeit wurde mit einem Score von 0 definiert. Dieser Score wurde für die sprachlichen Fähigkeiten durchschnittlich mit 8,2 Jahren (SD=3,1) erreicht, ein Verlust der motorischen und kognitiven Fähigkeiten trat in einem Alter von 12,4 (SD=5,3) und 13,1 (SD=4,2) Jahren auf.

Die Scoring-Profile für sprachliche Fähigkeiten und auch die Zeitpunkte von Rückschritten bezüglich motorischer und kognitiven Fähigkeiten von MPS IIIB-Patienten ähnelten denen der MPS IIIA-Patienten. Der komplette Verlust dieser Fähigkeiten jedoch trat bei den MPS IIIB-Patienten 5,6 bzw. 5,5 Jahre später auf als bei MPS IIIA-Patienten.

Der Verlauf der durchschnittlichen Scores in den Bereichen Motorik, Sprache und Kognition über die Zeit ist für alle MPS IIIA-Patienten in den Abbildungen 2a-c dargestellt.

Als ‚Total disability score‘ (TDS) wurde die Summe der Scores aller drei erfassten Fähigkeiten bezeichnet. Der komplette Verlust der drei erfassten Fähigkeiten, gemessen mit dem ‚Total disability score‘ (TDS), wurde bei MPS IIIA-Patienten durchschnittlich im Alter von 12,5 Jahren (R=8,0-26,5) beobachtet (Abbildung 2d). Eine kleine Gruppe von MPS IIIA-Patienten (n=7; 9,9%), welche zum Untersuchungszeitpunkt mindestens 12,5 Jahre alt waren (3 männliche, 4 weibliche), wiesen in der Sprache, der Motorik und den kognitiven Fähigkeiten bis zu einem Alter von 23,8 Jahren jeweils einen Score von mindestens eins auf und zeigten damit eine deutlich langsamere Krankheitsprogression.

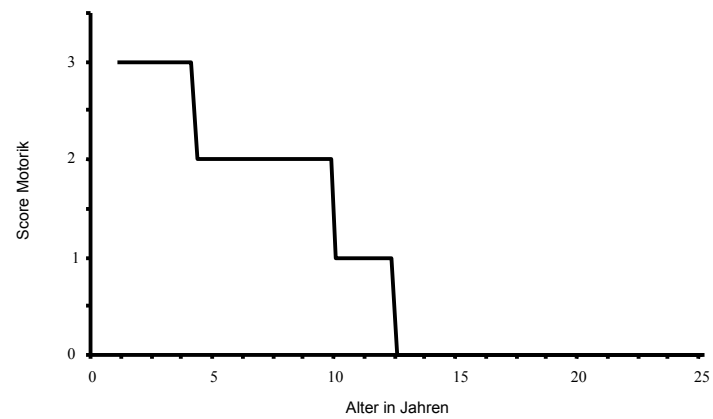


Abbildung 2a

Regression der motorischen Fähigkeiten bei MPS IIIA-Patienten

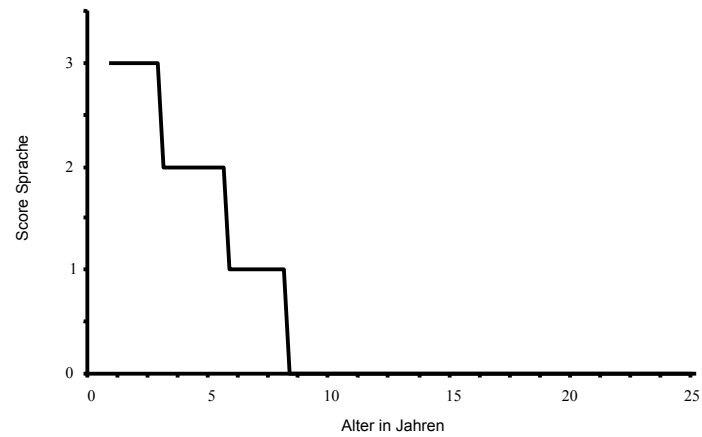


Abbildung 2b

Regression der sprachlichen Fähigkeiten bei MPS IIIA-Patienten

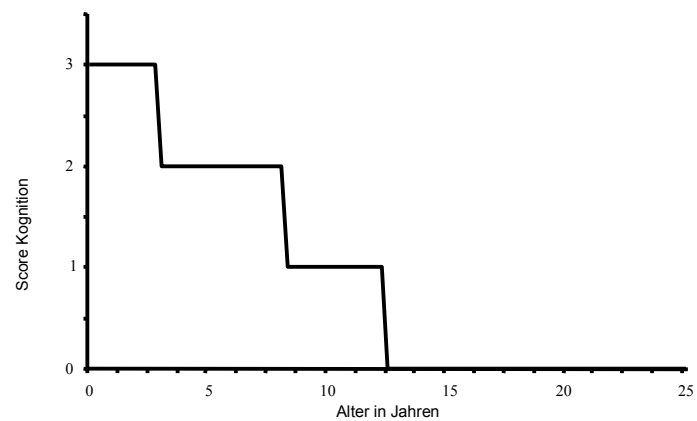


Abbildung 2c

Regression der kognitiven Fähigkeiten bei MPS IIIA-Patienten

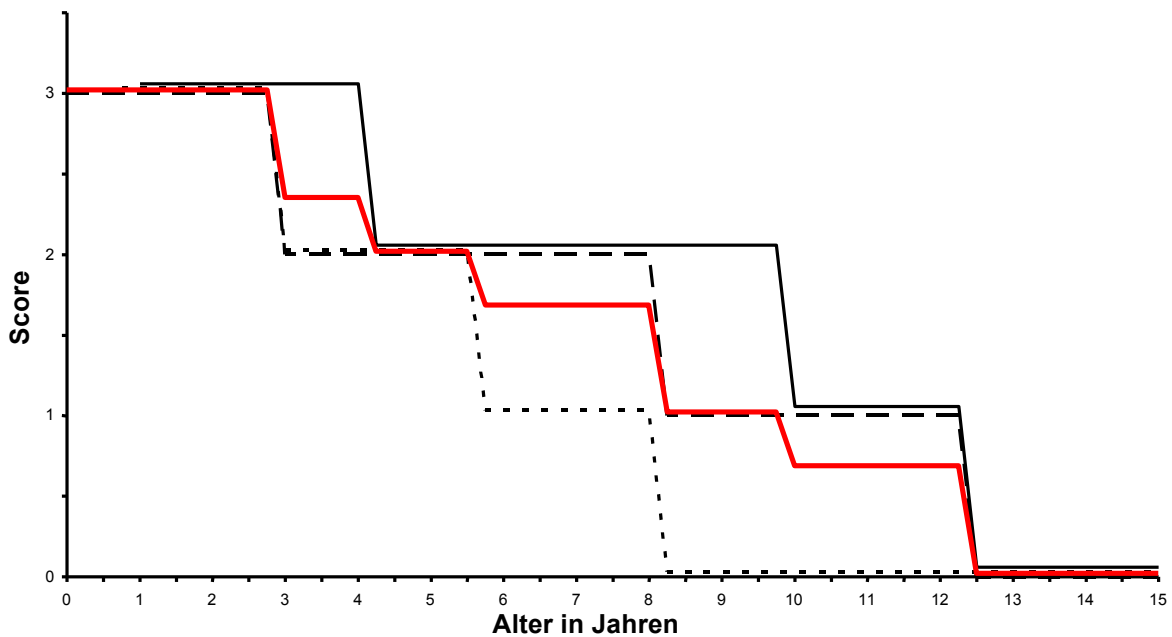


Abbildung 2d

Regression der motorischen ———, sprachlichen - - -, kognitiven Fähigkeiten, — — — und ‚Total Disability Score‘ (TDS) der MPS IIIA-Studienpopulation (n=71), erfasst mit einem Four-Point-Scoring-System FPSS (Score 0-3),

4.6. Entwicklungsrückschritte

Ein Drittel der MPS IIIA-Patienten zeigte erste Entwicklungsrückschritte vor dem vierten, 78,9% vor dem sechsten Lebensjahr. Dabei waren bei 67,6% der MPS IIIA-Patienten die sprachlichen Fähigkeiten als erstes von Rückschritten betroffen und bei 42,3% die kognitiven Fähigkeiten.

4.7. Todeszeitpunkt

Acht MPS IIIA-Patienten und zwei Patienten mit MPS IIIB waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben. Das durchschnittliche Sterbealter aller teilnehmenden MPS III-Patienten betrug 15,2 Jahre (SD=5,6; R=8,5-25,5).

4.8. Bedeutung der Mutation p.Ser298Pro für den natürlichen Verlauf von MPS IIIA-Patienten

Bei 54 der 71 an der Studie zum natürlichen Verlauf der MPS IIIA teilnehmenden Patienten aus 49 Familien wurde eine Mutationsanalyse durchgeführt (76%; 27

männlich, 27 weiblich). Es wurden 26 verschiedene Mutationen gefunden, darunter sind 11 erstmalig beschriebene Mutationen. Durch die Erfassung der Entwicklungsrückschritte über die Zeit mit Hilfe des FPSS wurde bei einer Gruppe von sieben Patienten (vier männliche, sechs weibliche Patienten) ein protrahierter Verlauf der Erkrankung festgestellt. Diese sieben Patienten und drei weitere weniger schwer betroffene MPS IIIA-Patienten trugen die Missense-Mutation c.892T>C (p.Ser298Pro) auf einem Allel des *SGSH*-Gens. Auf dem zweiten Allel fanden sich die Mutationen c.220C>T (p.Arg74Cys) oder c.734G>A (p.Arg245His), bei jeweils drei Patienten, bei zwei Patienten die Mutation c.752G>C (p.Gly251Ala) und bei jeweils einem Patienten die Mutation c.184_190delAATGCCT (p.Asn62SerfsX241) oder c.95A>G (p.Asp32Glu).

4.9. Diagnose und klinische Präsentation von Patienten mit der Mutation p.Ser298Pro

Das Durchschnittsalter der zehn die Mutation p.Ser298Pro tragenden Patienten betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 19,7 Jahre (SD=5,3, R=12,5-27,8). Diese Patienten zeigten eine geringere Häufigkeit und einen späteren Beginn typischer Krankheitssymptome. Erste Krankheitssymptome wurden bei p.Ser298Pro compound heterozygoten Patienten 0,5 Jahre später als bei den übrigen mutationsanalysierten teilnehmenden MPS IIIA-Patienten von den Eltern bemerkt (1,1 versus 0,6 Jahre (SD=1,3, R=0,0-0,3 versus SD=1,1, R=0,0-4,5)).

Die Diagnose bei den p.Ser298Pro-Mutationsträgern wurde 4,8 Jahre später als bei den anderen MPS IIIA-Patienten gestellt (8,6 versus 3,8 Jahre (SD=2,7, R=5,5-13,8 versus SD=1,9, R=0,5-10,8)). MPS IIIA-Patienten, die die Mutation p.Ser298Pro trugen hatten weniger häufig einen Makrocephalus (50% versus 75%), vergrößerte Gesichtszüge (40% versus 91%), Herzklappenfehler (14% versus 55%) und eine Hepatosplenomegalie (70% versus 93%). Auch eine Hyperaktivität wurde signifikant später bei Patienten mit der Mutation p.Ser298Pro (6,4 versus 2,7 Jahre) und eine primäre nächtliche Enuresis seltener (20% versus 89%) gefunden.

Der Beginn von Rückschritten der sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten waren um 0,7 und 0,8 Jahre verzögert und erste motorische Rückschritte wurden sogar 6,1 Jahre später als bei den übrigen MPS IIIA-Patienten beobachtet. Gravierende

Rückschritte der Sprache, Kognition und der Motorik traten 5, 5,9 und 11,2 Jahre später auf.

Diese Daten legen nahe, dass bei MPS IIIA-Patienten, die die Mutation p.Ser298Pro tragen ein langsamerer Krankheitsverlauf vorhergesagt werden kann.

4.10. Scoring des klinischen Verlaufs bei Patienten mit der Mutation p.Ser298Pro

Der Total Disability Score (TDS) der MPS IIIA-Patienten, die die Mutation p.Ser298Pro auf einem Allel aufwiesen (n=10) verglichen mit allen anderen MPS IIIA-Patienten, bei denen eine Mutationsanalyse durchgeführt wurde (n=44) ist in Abbildung 3 dargestellt.

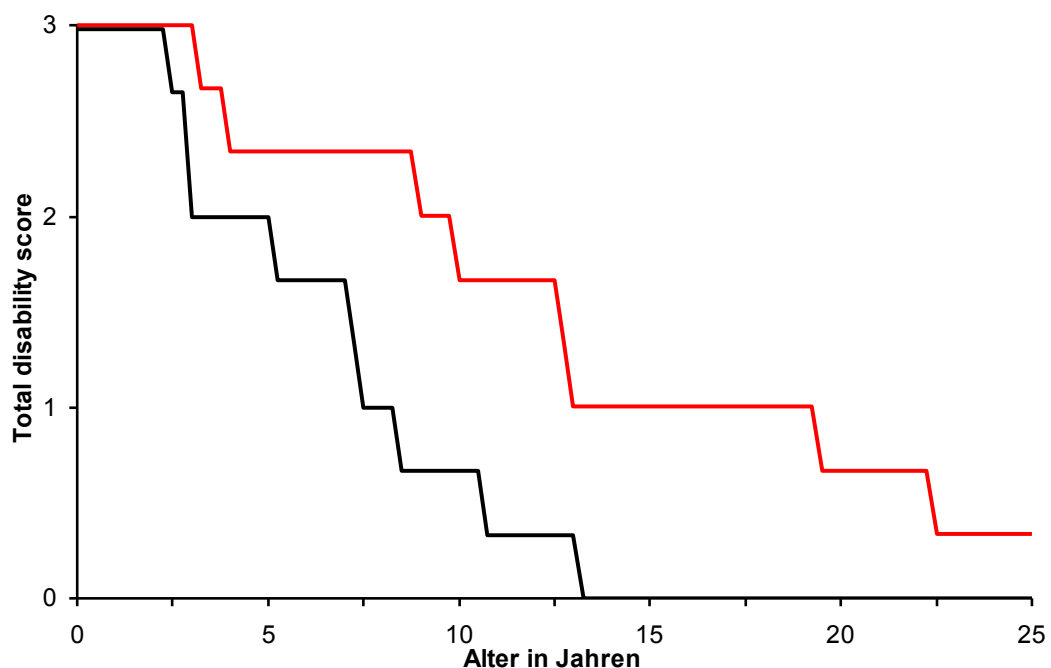
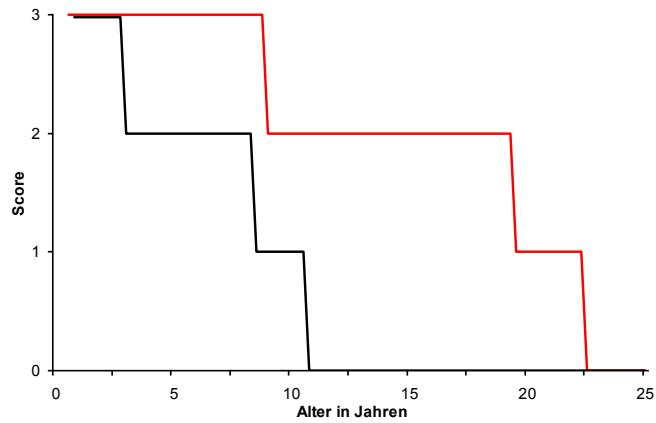


Abbildung 3 Regression und 'Total Disability Score' (TDS) von MPS IIIA-Patienten mit der Mutation p.Ser298Pro. TDS der p.S298P heterozygoten MPS IIIA-Patienten (n=10, rote Linie) verglichen mit dem TDS von anderen MPS IIIA-Patienten, die diese Mutation nicht tragen (n=44 schwarze Linie).

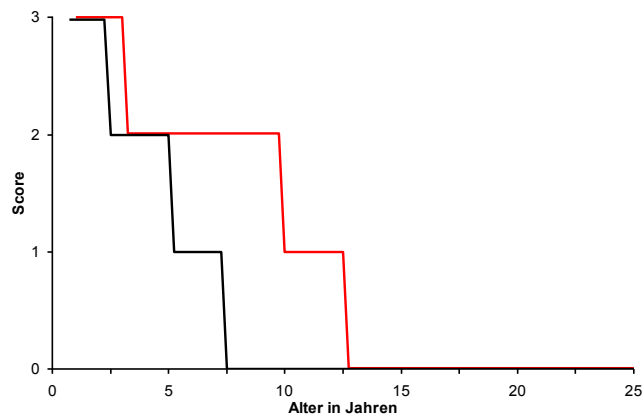
Der Beginn von Rückschritten (Score von 2) bezüglich sprachlicher, motorischer und kognitiver Fähigkeiten bei MPS IIIA-Patienten ohne den Nachweis der p.Ser298Pro-

Mutation trat durchschnittlich im Alter von 2,8 Jahren ($SD=1,1$) auf. Ein weiterer Rückschritt (Score von 1) wurde im Durchschnitt im Alter von 6,3 Jahren offenbar ($SD=1,9$) und der Verlust der drei erfassten Fähigkeiten (Score von 0) war mit ca. 8,8 Jahren ($SD=2,3$) feststellbar. Bei den zehn Patienten, die die Mutation p.Ser298Pro auf einem Allel trugen, begannen erste Rückschritte (Score von 2) durchschnittlich 2,6 Jahre später, und ein weiterer Abbau von Fähigkeiten (Score von 1) 5,9 Jahre später. Die Fähigkeiten waren bis zu einem maximalen Alter von 21 Jahren teilweise erhalten (Score von 0). Diese Daten zeigen, dass Rückschritte im Verlauf der Krankheit bei p.Ser298Pro-Mutationsträgern signifikant später auftreten. Als nächstes wurden die Scores für motorische, sprachliche und kognitive Fähigkeiten der p.Ser298Pro-Mutationsträger mit den anderen teilnehmenden MPS IIIA-Patienten, für die eine Mutationsanalyse vorlag, verglichen (Abbildung 3a-c). Es zeigte sich, dass erste Rückschritte (Score von 2) bezüglich der sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten 0,7 und 0,8 Jahre später auftraten. Der Beginn einer Verschlechterung der motorischen Funktionen trat durchschnittlich 6,1 Jahre später bei den p.Ser298Pro-Mutationsträgern auf. Weitere Rückschritte (Score von 1), also eine massive Beeinträchtigung der Sprache, der Motorik und im kognitiven Bereich traten 5,0, 11,2 beziehungsweise 5,9 Jahre später auf. Die Sprache ging durchschnittlich 5,3 Jahre später verloren, die motorischen Funktionen 11,7 Jahre später. Die kognitiven Funktionen wurden teilweise bis zu einem maximalen Alter von 27,8 Jahren bewahrt.

4a



4b



4c

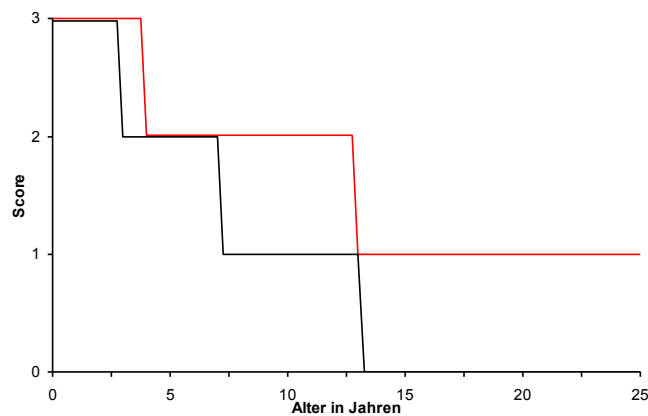


Abbildung 4 a-c

Durchschnittliche funktionelle Scores von MPS IIIA-Patienten. Die Scores für Motorik (A), Sprache (B) und kognitive Fähigkeiten (C) wurden mittels des FPSS bei zehn Patienten, die die Mutation p.Ser298Pro heterozygot aufwiesen (rote Linien) erfasst und mit anderen MPS IIIA-Patienten (n=44; schwarze Linien) verglichen.

5. Diskussion

Diese Studie beschreibt erstmals detailliert den natürlichen Verlauf der Mucopolysaccharidose Typ IIIA. Es wurden statistisch relevante Daten zum Alter der Erstmanifestation der Erkrankung, zu den Symptomen, der Diagnosestellung und zum Verlauf der Erkrankung dargestellt. Insgesamt nahmen 40% aller in Deutschland lebenden Mucopolysaccharidose Typ III-Patienten an der Studie teil. Die Kohorte der hier untersuchten MPS III-Patienten ist dabei repräsentativ für die Verteilung der Subtypen A, B und C in Deutschland. So untersuchten Baehner et al. die Häufigkeit der Mucopolysaccharidose Typ III in Deutschland zwischen 1980 und 1995. Von 211 dort eingeschlossenen Patienten hatten 149 Patienten den Subtyp A (71%), 49 Patienten wiesen den Subtyp B (23%) auf, und 13 Patienten den Subtyp C (6%). Dieses Verhältnis entspricht weitgehend der Häufigkeit der Subtypen in der vorliegenden Studie (79,8% Subtyp A, 15, 7% Subtyp B, 4,5% Subtyp C).

Das hier verwendete Scoringssystem (FPSS) wurde in ähnlicher Form bereits in Studien für andere neurodegenerative lysosomale Speichererkrankungen, die spätingfantile und juvenile neuronale Ceroidlipofuszinose (Kohlschütter A et al., 1988; Steinfeld R et al., 2002), verwendet. Das FPSS zeigte sich als ein verlässliches und valides Instrument zur Bewertung und Dokumentation des Verlaufs des Morbus Sanfilippo. Es ist einfach anzuwenden und vermittelt schnell wichtige Informationen zum klinischen Phänotyp und dem Fortschreiten der Erkrankung.

Die Mehrheit der Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ IIIA (80%) wurden nach unauffälliger Schwangerschaft geboren. Auffällig war, dass die Mütter der Patienten eine hohe Anzahl von Fehlgeburten aufwiesen, die bei Typ IIIA 19 von 65 Frauen (29%) betraf. Die Inzidenz von Fehlgeburten ist altersabhängig und wird in der Normalbevölkerung mit 10% der 20-bis 24-Jährigen sowie 15% der 30- bis 34-Jahre alten Frauen beziffert (Heffner LJ, 2004). Da das exakte Alter der Frauen bei den Fehlgeburten nicht bekannt ist und da keine weiteren Untersuchungen, wie zum Beispiel Chromosomenuntersuchungen, durchgeführt wurden bleibt unklar, ob die Fehlgeburtenrate in Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Mucopolysaccharidose steht. Derzeit gibt es in der Literatur keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer

Fehlgeburt in Schwangerschaften mit Kindern mit lysosomalen Speichererkrankungen.

Das Alter bei Diagnosestellung lag bei den MPS Typ IIIA- und IIIB- Patienten durchschnittlich bei 4,5 Jahren, wobei am ehesten eine Regression der kindlichen Entwicklung in diesem Alter zu dem Verdacht auf das Vorliegen einer Speichererkrankung wie MPS führte. Ein Drittel der Patienten wurde erst nach dem fünften Lebensjahr diagnostiziert.

Die Daten zeigten, dass Dreiviertel aller Kinder mit Mucopolysaccharidose Typ IIIA eine verzögerte frühkindliche Entwicklung aufwiesen (siehe Tabelle 4), wobei die Sprachentwicklung am häufigsten betroffen war (67% der Patienten). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei den Mucopolysaccharidose Typ IIIB-Patienten, jedoch bestand bei diesen neben einer Sprachentwicklungsverzögerung bei 50% der Patienten auch eine verzögerte Entwicklung der motorischen Fähigkeiten (MPS IIIA 33%). Die Mehrheit der Patienten mit MPS Typ IIIA (68%) zeigte als erste Symptome der Erkrankung und bereits innerhalb des ersten Lebensjahres Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten (siehe Tabelle 5). Daher sollte bei der Abklärung einer unklaren Entwicklungsverzögerung mit insbesondere einer Sprachentwicklungsverzögerung oder Verhaltensauffälligkeiten eine Testung auf das Vorliegen einer Mucopolysaccharidose Typ III erfolgen.

Nur 10% der Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ IIIA wiesen faciale Dysmorphien als Erstsymptom auf, im Gegensatz zu 30% der Mucopolysaccharidose Typ IIIB-Patienten. Im Gegensatz zur bisherigen Literatur über die Symptomatik dieser Erkrankung fanden wir gehäuft Refraktionsanomalien (35,9% der MPS IIIA-Patienten) und bei fast allen Patienten eine Organomegalie (90,1%).

Ein Drittel der Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ IIIA, die an der Studie teilnahmen, wurde nie kardiologisch untersucht. Obwohl die Mehrheit der Patienten keine interventionsbedürftigen Herzfehler aufwies, wäre eine kardiologische Diagnostik bei klinisch häufig nicht auskultierbaren Herzklappenveränderungen und zum Ausschluss einer Kardiomyopathie zu empfehlen.

Die Entwicklungsrückschritte der Patienten wurden mit Hilfe eines Scoringsystems (FPSS) dokumentiert. Dieses erfasst den Altersdurchschnittswert für den

Rückgang/Verlust einzelner zuvor erlernter Fähigkeiten (Motorik, Sprache und Kognition) und beschreibt damit die Progredienz der Erkrankung. Durch Analyse des ‚Total disability Scores‘ (TDS) und der Einzelscores für Motorik, Sprache und Kognition war ein Vergleich der Krankheitsverläufe bei den 89 teilnehmenden Patienten möglich. Der klinische Verlauf der Erkrankung konnte mit Hilfe des FPSS gemessen werden und zeigte eine hohe Variabilität des Krankheitsverlaufs. Einzelne Scoring-Kurven für Motorik, Sprache und kognitive Funktionen zeigten, dass ein Rückgang (Score von 2) aller erfassten Fähigkeiten in einem Alter zwischen 2,6 und 4,1 Jahren beobachtet werden konnte. Ein Sprachverlust (Score von 0) wurde 4,4 beziehungsweise 4,9 Jahre früher als der Verlust der motorischen und kognitiven Funktionen festgestellt. Ein Verlust aller erfassten Fähigkeiten wurde durchschnittlich mit 12,5 Jahren erreicht. Bei einer kleinen Population der Studienteilnehmer, die zum Untersuchungszeitpunkt älter als 12,5 Jahre alt waren (9,9%) und die in allen drei erfassten Fähigkeiten mindestens einen Score von jeweils 1 hatten, blieben die Sprache und die motorischen Fähigkeiten bis zu einem Alter von durchschnittlich 23,8 Jahren erhalten. Das FPSS konnte somit als Instrument zur Einteilung der Patienten in Gruppen mit raschem (klassischem) oder protrahiertem Verlauf dienen. Dies könnte einen Einfluss auf die Beratung der Familien (bessere Vorhersagbarkeit der Erkrankung) und therapeutische Interventionen (z.B. operative Versorgung orthopädischer Probleme) haben.

In der Studie wurden Genotyp-Phänotyp-Korrelationen von 54 Patienten, bei denen eine Mutationsanalyse vorlag, genauer betrachtet. Durch das FPSS wurden zunächst sieben MPS IIIA-Patienten mit einem auffällig langsam progredienten Verlauf der Erkrankung identifiziert (Meyer A et al., 2007). Diese Patienten, welche alle die Mutation p.Ser298Pro auf einem Allel trugen, wiesen seltener und später typische Krankheitssymptome, wie z.B. vergrößerte Gesichtszüge und Hyperaktivität auf. Bei ihnen erfolgte die Diagnosestellung im Schnitt fünf Jahre später als bei Patienten, die diese Mutation nicht trugen. Patienten, welche die Mutation p.Ser298Pro aufwiesen, zeigten zudem eine im Vergleich zu den anderen MPS IIIA-Patienten später einsetzende Entwicklungsregression. Die Mutation p.Ser298Pro ist daher mit einem protrahierten Verlauf der Erkrankung assoziiert.

Aufgrund der zur enzymatischen Diagnostik in verschiedenen Zentren Deutschlands verwendeten unterschiedlichen Substrate (fluorometrische oder radioaktive Substanzen) und Enzymquellen (z.B. Leukozyten, Fibroblasten, Trockenblut) konnten die Sulfamidase-Restaktivitätsbestimmungen nicht miteinander verglichen werden. Eine Restenzymaktivität der Sulfamidase von 3% im Vergleich zu gesunden Kontrollen konnte jedoch bei einigen Patienten mit der Mutation p.Ser298Pro unabhängig von der angewandten Methode gemessen werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Restenzymaktivität für den langsameren Verlauf der Erkrankung bei diesen Patienten verantwortlich ist. Verglichen mit anderen Sulfatasen ist der Serin 298-Rest nicht konserviert. Die umgebenden hydrophoben Reste und konservierten Prolin-Reste an Position 293 und 299 legen jedoch nahe, dass der zusätzliche Austausch von Serin 298 durch Prolin die Konformation, die Stabilität oder die katalytische Funktion der Sulfamidase beeinflussen könnte. Desweiteren gibt es Publikationen, welche Mutationen im Sulfamidase-Gen bei MPS IIIA-Patienten mit einem mildereren klinischen Verlauf beschreiben (Tabelle 7).

Tabelle 7 Genotypen von MPS IIIA-Patienten mit einem langsam progredienten Verlauf

Patient	Allel 1	Allel 2	Alter bei		Referenz
			Diagnosestellung (Jahre)	Tod (Jahre)	
1	p.Arg245His	n.i.	n.a.	>40	Weber B et al., 1998
2	p.Gln380Arg	n.i.	17	n.a.	Perkins et al., 2001
3	p.Ile322Ser	p.Ile322Ser	n.a.	n.a.	Beesley et al., 2000
4	p.Ser347Phe	p.Asp444Gly	24	n.a.	Miyazaki et al., 2002
5	p.Glu369Lys	p.Pro128Leu	13	n.a.	Di Natale et al., 2003; Esposito et al., 2000
6	p.Ser106Arg	p.Arg245His	9	25	Muschol et al., 2004
7	p.Arg206Pro	p.Arg206Pro	n.a.	>20	Gabrielli et al., 2005; Esposito et al., 2000

n.i.= nicht identifiziert; n.a.= nicht angegeben

In *vitro* Expressionsstudien zeigten, dass einzelne dieser Mutationen eine Synthese von Sulfamidasepolypeptiden erlauben, welche eine Restenzymaktivität von 3-11% aufweisen. (Weber B et al., 1999; Beesley CE et al., 2000; Esposito S et al., 2000; Perkins KJ et al., 2001; Miyazaki T et al., 2002; Di Natale P et al., 2003; Muschol N et al., 2004; Gabrielli O et al., 2005). Im Gegensatz zu den Patienten in Tabelle 6, die einen offensichtlich einmalig beschriebenen Genotyp besitzen, scheint die Mutation p.Ser298Pro bei MPS IIIA-Patienten häufiger vorzukommen (9,5% der untersuchten Allele in dieser Studie). Haplotypenanalysen deckten auf, dass die p.Ser298Pro Allele einen einzigen Ursprung haben (Gal A und Muschol N, UKE, unveröffentlichte Daten). Zur Zeit sind 17 nicht miteinander verwandte MPS IIIA-Patienten in Deutschland bekannt, die heterozygot für die Mutation p.Ser298Pro sind. Auch in den Niederlanden fand sich die Mutation p.Ser298Pro auf 29 untersuchten Allelen (Muschol N et al., 2011).

Bei den hier untersuchten MPS IIIA-Patienten wurde die Mutation p.Ser298Pro in Kombination mit den Mutationen p.Arg74Cys (3/10), p.Arg245His (3/10), p.Gly251Ala (2/10), p.Asp32Glu (1/10), und c.184-190del (1/10) auf dem anderen Allel gefunden. Bisher sind nur zwei niederländische Patienten bekannt, die homozygot für die Mutation p.Ser298Pro sind und einen sehr milden Verlauf aufweisen. Einer dieser Patienten wurde erst im Alter von 45 Jahren diagnostiziert (Valstar MJ et al, 2010; Kleijer W., Rotterdam, persönliche Mitteilung).

Zusammengefasst wurde durch die Kombination vom FPSS, der Mutationsanalyse und der Messung der Sulfamidaseaktivität erstmals eine signifikante Korrelation zwischen einem protrahierten Krankheitsverlauf und der Mutation p.Ser298Pro nachgewiesen. Die Identifikation einer Untergruppe von MPS IIIA-Patienten mit einem langsamen Fortschreiten der Erkrankung kann eine wichtige Rolle bei der Beratung der Eltern und der Planung möglicher therapeutischer Interventionen (z.B. Operationen) haben. Darüberhinaus erlaubt die damit gewonnene bessere Voraussagbarkeit des klinischen Verlaufs eine Selektion der Patienten für zukünftige Therapien einer MPS IIIA (z.B. intrathekale Enzyzersatztherapie, Gentherapie).

6. Zusammenfassung

Die Studie zum natürlichen Verlauf der Mucopolysaccharidose Typ III (Morbus Sanfilippo) wurde an einer Gruppe von 89 Patienten mit den Subtypen der A (n=71), B (n=14) und C (n=4) durchgeführt. Der klinische Verlauf der Erkrankung wurde nach Typen getrennt analysiert und miteinander verglichen. Die Studie basiert auf einem selbstentwickelten, alle Lebensbereiche umfassenden, Fragenbogen sowie einem Scoring-System (Four-Point-Scoring-System = FPSS), welches die Parameter Sprache, Motorik und Kognition im Krankheitsverlauf retrospektiv erfasst. Patienten mit einer MPS IIIA zeigten erste Symptome in einem Alter von 7 Lebensmonaten. Die sprachliche und motorische Entwicklung war in 66 % bzw. 34 % verzögert. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 4,5 Jahre. Ab einem Alter von 3,3 Jahren begannen erste Rückschritte in den Bereichen Sprache, Motorik und Kognition. Zu einem Verlust aller drei erfassten Fähigkeiten kam es durchschnittlich in einem Alter von 12,5 Jahren. Der Verlust der Sprache erfolgte vor dem Verlust der anderen erfassten Fähigkeiten. Eine Gruppe von sieben Patienten zeigte einen deutlich langsameren Verlauf der Erkrankung. In dieser Gruppe wurden die erfassten Fähigkeiten bis zu einem Alter von 23,8 Jahren teilweise bewahrt. Die Patienten dieser Gruppe waren ausschließlich heterozygote Träger der Mutation p.Ser298Pro.

Dieses ist die erste systematische und vergleichende Studie zum natürlichen Verlauf der Mucopolysaccharidose Typ III. Die Studie könnte für die Beratung der Eltern, Therapieplanung (supportive Maßnahmen, chirurgische Eingriffe, etc.), aber auch für die Effektivitätskontrolle zukünftiger Therapien (u.a. Substratreduktion, intrathekale Enzyersatztherapie, Gentherapie) eine wesentliche Rolle spielen. Das FPSS stellt ein verlässliches Instrument zur Klassifizierung von Patienten mit einem protrahierten oder rasch progredienten Verlauf der Erkrankung dar und lässt gegebenenfalls Rückschlüsse auf das Vorliegen spezieller Mutationen ziehen

7. Literaturverzeichnis:

- Aerts JM, Hollak CE, Boot RG, Groener JE, Maas M:
Substrate reduction therapy of glycosphingolipid storage disorders.
J Inherit Metab Dis 2006;29:449-456.
- Aerts JM, Hollak CE, van Breemen M, Maas M, Groener JE, Boot RG:
Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other
lysosomal storage diseases
Acta Paediatr Suppl. 2005 Mar;94(447):43-6; discussion 37-8.
- Arfi A, Richard M, Gandolphe C, Scherman D:
Storage correction in cells of patients suffering from
mucopolysaccharidoses types IIIA and VII after treatment with genistein
and other isoflavones.
J Inherit Metab Dis. 2010;33(1):61-7.
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M,
Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M:
Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany.
J Inherit Metab Dis. 2005;28(6):1011-7.
- Ballabio A, Gieselmann V:
Lysosomal disorders: from storage to cellular damage.
Biochim Biophys Acta. 2009;1793(4):648-96.
- Beck M:
Variable clinical presentation in lysosomal storage disorders.
J. Inherit. Metab. Dis. 24 (Suppl. 2) 2001 (47-51).
- Beesley CE, Young EP, Vellodi A, Winchester BG:
Mutational analysis of Sanfilippo syndrome type A (MPS IIIA): identification
of 13 novel mutations.
J Med Genet. 2000;37:704-707.
- Beesley CE, Burke D, Jackson M, Vellodi A, Winchester BG, Young EP:
Sanfilippo syndrome type D: identification of the first mutation in the N-
acetylglucosamine-6-sulphatase gene.
J Med Genet. 2003;40(3):192-4.
- Berger-Plantinga EG, Vanneste JA, Groener JE, van Schooneveld MJ:
Adult-onset dementia and retinitis pigmentosa due to
mucopolysaccharidosis III-C in two sisters.
J Neurol. 2004;251(4):479-81.
- Blackwell PB, Baker BM:
stimulating communication competence of infants and toddlers.

J Pediatr Health Care. 2002;16:29-35.

- Bunge S, Ince H, Steglich C, Kleijer WJ, Beck M, Zaremba J, van Diggelen OP, Weber B, Hopwood JJ, Gal A:
Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo A).
Hum Mutat. 1997;10(6):479-85.
- Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MT, Fritsh A, Magalhaes JA, Timm F, Barrios P, Chesky M, Coelho JC, Giugliani R:
Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis.
Prenat Diagn. 2004;24(8):653-7.
- Cleary MA, Wraith JE:
Management of mucopolysaccharidosis type III
Arch Dis Child. 1993;69:403-406.
- Di Natale P:
Sanfilippo B disease: a re-examination of a particular sibship after 12 years.
J Inherit Metab Dis. 1991;14:23-28.
- Di Natale P, Villani GR, Di Domenico C, Daniele A, Dionisi Vici C, Bartuli A:
Analysis of Sanfilippo A gene mutations in a large pedigree.
Clin Genet. 2003;63(4):314-8.
- Di Natale P, Di Domenico C, Gargiulo N, Castaldo S, Gonzalez Y, Reyero E, Mithbaokar P, De Felice M, Follenzi A, Naldini L, Villani GR:
Treatment of the mouse model of mucopolysaccharidosis type IIIB with lentiviral-NAGLU vector.
Biochem J. 2005;388(Pt 2):639-46.
- Emre S, Terzioglu M, Tokatli A, Coskun T, Ozalp I, Weber B, Hopwood JJ:
Sanfilippo syndrome in Turkey: Identification of novel mutations in subtypes A and B.
Hum Mutat. 2002;19(2):184-5.
- Esposito S, Balzano N, Daniele A, Villani GR, Perkins K, Weber B, Hopwood JJ, Di Natale P:
Heparan N-sulfatase gene: two novel mutations and transient expressions of 15 defects.
Biochim Biophys Acta. 2000 Apr 15;1501(1):1-11.
- Feldhammer M, Durand S, Mrázová L, Boucher RM, Laframboise R, Steinfeld R, Wraith JE, Michelakakis H, van Diggelen OP, Hřebíček M, Knoch S, Pshezhetsky AV:
Sanfilippo syndrome type C: mutation spectrum in the heparan sulfate acetyl-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT) gene:
Hum Mutat. 2009;30(6):918-25.

- Gabrielli O, Coppa GV, Bruni S, Villani GR, Pontarelli G, Di Natale P:
An adult Sanfilippo type A patient with homozygous mutation R206P in the sulfamidase gene.
Am J Med Genet A. 2005;133(1):85-9.
- Gieselmann V:
Lysosomal storage diseases.
Biochim Biophys Acta. 1995;1270(2-3):103-36.
- Gliddon BL, Hopwood JJ:
Enzyme-replacement therapy from birth delays the development of behavior and learning problems in mucopolysaccharidosis type IIIA mice.
Pediatr Res. 2004;56(1):65-72.
- Heffner LJ:
Advanced maternal age- how old is too old?
N Engl J Med. 2004;351(19):1927-9.
- Heldermon CD, Ohlemiller KK, Herzog ED, Vogler C, Qin E, Wozniak DF, Tan Y, Orrock JL, Sands MS:
Therapeutic Efficacy of Bone Marrow Transplant, Intracranial AAV-mediated Gene Therapy, or Both in the Mouse Model of MPS IIIB.
Mol Ther. 2010;18(5):873-80. Epub 2010 Feb 23.
- Hrebicek M, Mrazova J, Seyrantepe V, Durand S, Roslin NM, Noskova L, Hartmannova H, Ivanek R, Cizkova A, Poupetova H, Sikora J, Urinovska J, Stranecky V, Zeman J, Knoch S, Pshezhetsky AV:
Mutations in *TMEM76* cause Mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C Syndrome).
Am J Hum Genet. 2006;79(5):807-819.
- Jakóbkiewicz-Banecka J, Piotrowska E, Narajczyk M, Barańska S, Wegrzyn G:
Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis, which corrects storage in cells of patients suffering from mucopolysaccharidoses, acts by influencing an epidermal growth factor-dependent pathway.
J Biomed Sci. 2009;16:26.
- Jalanko A, Braulke T:
Neuronal ceroid lipofuscinoses.
Biochim Biophys Acta. 2009 Apr;1793(4):697-709.
- Kieseier BC, Wisniewski KE, Goebel HH:
The monocyte-macrophage system is affected in lysosomal storage diseases: an immunoelectron microscopic study.
Acta Neuropathol. 1997;94(4):359-62.
- Kircher SG, Bajbouj M, Miebach E, Beck M:

Mucopolysaccharidosen- Ein Leitfaden für Ärzte und Eltern.
UNI-MED SCIENCE Verlag AG, 1. Auflage, 2004

- Kohlschütter A, Laabs R, Albani M:
 Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL): quantitative description of its clinical variability.
Acta Paediatr Scand. 1988;77:867–872.
- Krivit W:
 Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases.
Springer Semin Immunopathol. 2004;26(1-2):119-32. Epub 2004 Sep 25. Review.
- Malinowska M, Wilkinson FL, Bennett W, Langford-Smith KJ, O'Leary HA, Jakobkiewicz-Banecka J, Wynn R, Wraith JE, Wegrzyn G, Bigger BW:
 Genistein reduces lysosomal storage in peripheral tissues of mucopolysaccharide IIIB mice.
Mol Genet Metab. 2009;98(3):235-42.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF:
 Prevalence of lysosomal storage disorders.
JAMA. 1999;281(3):249-54.
- Meyer A, Kossow K, Gal A, Mühlhausen C, Ullrich K, Braulke T, Muschol N:
 Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A).
Pediatrics. 2007; 120(5):e1255-61. Epub 2007 Oct. 15.
- Michelakakis H, Dimitriou E, Tsagaraki S, Giouroukos S, Schulpis K, Bartsocas CS:
 Lysosomal storage diseases in Greece.
Genet Couns. 1995;6(1):43-7.
- Miyazaki T, Masuda N, Waragai M, Motoyoshi Y, Kurokawa K, Yuasa T:
 An adult Japanese Sanfilippo A patient with novel compound heterozygous S347F and D444G mutations in the sulphamidase gene.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Dec;73(6):777-8.
- Montfort M, Vilageliu L, Garcia-Giralt N, Guidi S, Coll MJ, Chabas A, Grinberg D:
 Mutation 1091delC is highly prevalent in Spanish Sanfilippo syndrome type A patients.
Hum Mutat. 1998;12(4):274-9.
- Munoz-Rojas MV, Gandelmann Horovitz DD, Bannach Jardim L, Raymundo M, Llerena Jr. JC, De Sá Carneiro Pacheco de Magalhaes T, Alves Vieira T, Costa R, Kakkis E, Giuliani R:

- Intrathekal administration of recombinant human *N*-acetylgalactosamine 4-sulfatase to a MPS VI patient with pachymeningitis cervicalis.
Mol Genet Metab. 2010;99(4):346-50. Epub 2009 Dec 5.
- Muschol N, Storch S, Ballhausen D, Beesley C, Wetsermann JC, Gal A, Ullrich K, Hopwood JJ, Winchester B, Bräulke T:
Transport, enzymatic activity, and stability of mutant sulfamidase (SGSH) identified in patients with mucopolysaccharidosis type III A.
Hum Mutat. 2004;23(6):559–566.
 - Muschol N, Pohl S, Meyer A, Gal A, Ullrich K, Bräulke T:
Residual activity and proteasomal degradation of p.Ser298Pro sulfamidase identified in patients with a mild clinical phenotype of Sanfilippo A syndrome.
Am J Med Genet A. 2011;155A(7):1634-9. doi: 10.1002/ajmg.a.34053.
Epub 2011 Jun 10.
 - Neufeld EF, Muenzer JK:
The Mucopolysaccharidoses.
In: Scriver CR. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill. p 3421-3452.
 - Perkins KJ, Byers S, Yogalingam G, Weber B, Hopwood JJ:
Expression and characterization of wild type and mutant recombinant human sulfamidase. Implications for Sanfilippo (Mucopolysaccharidosis IIIA) syndrome.
J Biol Chem. 1999;274(52):37193-9.
 - Perkins KJ, Müller V, Weber B, Hopwood JJ:
Prediction of Sanfilippo phenotype severity from immunoquantification of heparan-N-sulfamidase in cultured fibroblasts from mucopolysaccharidosis type IIIA patients.
Mol Genet Metab. 2001;73(4):306-12.
 - Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Barańska S, Tyłki-Szymańska A, Czartoryska B, Węgrzyn A, Węgrzyn G:
Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses.
Eur J Hum Genet. 2006;14(7):846-52. Epub 2006 May 3.
 - Platt FM., Jyakumar M:
Substrate reduction therapy.
Acta Paediatr. Suppl. 2008;97(457):88-93.
 - Ruivo R, Anne C, Sagné C, Gasnier B:
Molecular and cellular basis of lysosomal transmembrane protein dysfunction.
Biochim Biophys Acta. 2009;1793(4):636-49.

- Scott HS, Blanch L, Guo XH, Freeman C, Baker E, Sutherland GR, Morris CP, Hopwood JJ:
Cloning of the sulphamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome.
Nat Genet. 1995;11(4):465–467.
- Sewell AC, Pontz BF, Benischek G:
Mucopolysaccharidosis type IIIC (Sanfilippo): early clinical presentation in a large Turkish pedigree.
Clin Genet. 1988;34:116–121.
- Sivakumur P, Wraith JE:
Bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: A comparison of early treated patient with his untreated sibling
J.Inher. Metab. Dis. 1999;22(7):849-850.
- Sondhi D, Hackett NR, Peterson DA, Stratton J, Baad M, Travis KM, Wilson JM, Crystal RG:
Enhanced survival of the LINCL mouse following CLN2 gene transfer using the rh.10 rhesus macaque-derived adeno-associated virus vector.
Mol Ther. 2007;15(3):481-91.
- Steer P:
The epidemiology of preterm labor- a global perspective.
J Perinat Med 2005; 33(4):273-6.
- Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, Kohlschütter A:
Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations.
Am J Med Genet. 2002;112(4):347-54.
- Sugie K, Koori T, Yamamoto A, Ogawa M, Hirano M, Inoue K, Nonaka I, Nishino I:
Characterization of Danon disease in a male patient and his affected mother.
Neuromuscul Disord. 2003;13(9):708-11.
- Tyłki-Szymanska A, Czartoryska B, Gońska D, Piesiewicz-Grzonkowska E:
Type III D mucopolysaccharidosis (Sanfilippo D): clinical course and symptoms.
Acta Paediatr Jpn. 1998;40:492–494.
- Valstar MJ, Bertoli-Avella AM, Wessels MW, Ruijter GJ, de Graaf B, Olmer R, Elfferich P, Neijs S, Kariminejad R, Suheyl Ezgü F, Tokatli A, Czartoryska B, Bosschaart AN, van den Bos-Terpstra F, Puissant H, Bürger F, Omran H, Eckert D, Filocamo M, Simeonov E, Willems PJ, Wevers RA, Niermeijer MF, Halley DJ, Poorthuis BJ, van Diggelen OP:

- Mucopolysaccharidosis type IIID: 12 new patients and 15 novel mutationsb.
Hum Mutat. 2010; 31(5):E1348-60 [Epub ahead of print]
- Van de Kamp JJ, Niermeijer MF, von Figura K, Giesberts MA:
 Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C).
Clin Genet. 1981;20(2):152-60.
 - Van Hove JL, Wevers RA, Van Cleemput J, Moerman P, Sciort R, Matthijs G, Schollen E, de Jong JG, Carey WF, Muller V, Nicholls C, Perkins K, Hopwood JJ:
 Late-Onset visceral presentation with cardiomyopathy and without neurological symptoms of adult Sanfilippo A syndrome.
Am J Med Genet A. 2003;118(4):382-7.
 - Van Schroevenstein-de Valk HM, van de Kamp JJ:
 Follow-up on seven adult Patients with mild Sanfilippo B-disease.
Am J Med Genet 1987;28:125-129.
 - Weber B, Van de Kamp JJ, Kleijer WJ, Guo XH, Blanch L, Van Diggelen OP, Wevers R, Poorthuis BJ, Hopwood JJ:
 Identification of a common mutation (R245H) in Sanfilippo A patients from The Netherlands.
J Inherit Metab Dis 1998;21(4):416-422.
 - Weber B, Guo XH, Kleijer WJ, van de Kamp JJ, Poorthuis BJ, Hopwood JJ:
 Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes.
Eur J Hum Genet. 1999;7(1):34-44.
 - Wegrzyn G, Jakobkiewicz-Baneck J, Gabig-Ciminska M, Malinowska M, Moskot M, Wilkinson FL, Wynn RF, Wraith JE, Bigger BW JJ:
 Genistein influences expression of genes coding for enzymes involved in glycosaminoglycan metabolism and corrects behaviour in a mouse model of mucopolysaccharidosis type IIIB.
SSIEM 2010.
 - WHO Multicentre Growth Reference Study Group.
 WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones.
Acta Paediatr Suppl. 2006;450:86-95.
 - Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, Dyke JP, Ballon D, Heier L, Greenwald BM, Christos P, Mazumdar M, Souweidane MM, Kaplitt MG, Crystal RG.
 Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA.

Hum Gene Ther. 2008;19(5):463-74.

- Yogalingam G, Hopwood JJ:
Mucopolysaccharidosis type IIIB: characterisation and expression of wild-type and mutant recombinant alpha-N-acetylglucosaminidase and relationship with sanfilippo phenotype in an attenuated patient.
Biochim Biophys Acta. 2000;1502(3):415-25.
- Yogalingam G, Hopwood JJ:
Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications.
Hum Mutat. 2001;18(4):264-81. Review
Neuronal ceroid lipofuscinoses.
Biochim Biophys Acta. 2009 Apr;1793(4):697-709.
Gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses.
Eur J Hum Genet. 2006;14(7):846-52. Epub 2006 May 3.

8. Abkürzungsverzeichnis

MPS	Mucopolysaccharidose/ Mucopolysaccharide
SCT	Stammzelltransplantation
ERT	Enzymersatztherapie
GAG	Glykosaminoglykane
NCL	Neuronale Ceroidlipofuscinosen
ZNS	Zentrales Nervensystem
FPSS	Four-Point-Scoring-System
TDS	Total disability score
CLN	Neuronale Ceroidlipofuscinose

9. Anhang

9.1. Patientenaufklärung / Einverständnis



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin

Kernklinik
Prof. Dr. Kurt Ullrich
Direktor

MPS-Sprechstunde

Martinistraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-6133
Telefax: (040) 42803-6527
Dr. med. Nicole Muschol
muschol@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

Patientenaufklärung / Elternaufklärung

Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ III (MPS III, Morbus Sanfilippo)

Liebe Familien,
die Stoffwechselerbeitsgruppe der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf plant eine Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ III (MPS III, Morbus Sanfilippo). Hierzu möchten wir eine Befragung von Familien zum Verlauf von Fähigkeiten ihrer MPS III-Kinder (Motorik, Sprache, Aktivität, kognitive Leistungen und Schlaf) durchführen. Teilnehmen können alle Kinder mit einer gesicherten Diagnose MPS III (alle Untertypen), eine enzymatische und molekulargenetische Diagnosesicherung ist wünschenswert, aber nicht Voraussetzung für eine Teilnahme. Die Befragung kommt auch für bereits verstorbene Kinder infrage. Die Studie soll den natürlichen Verlauf der Erkrankung dokumentieren und klären, ob ein Zusammenhang zwischen krankheitsauslösender Mutation und Schwere des Krankheitsbildes besteht (Genotyp-Phänotyp Korrelation). Langfristig sollen die Daten genutzt werden, um eine Dokumentation des Effekts neuer Therapien zu ermöglichen. Vorgesehen ist ein einziger Befragungstermin, der etwa 90 Minuten in Anspruch nimmt und nach Absprache in Nähe Ihres Wohnortes stattfinden kann. Es erfolgt keine Verabreichung von Medikamenten im Rahmen der Studie.

Bei Interesse senden Sie uns bitte das beiliegende Formular zur Teilnahme. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern unter der unten genannten Telefon-Nummer oder per e-mail zur Verfügung.

Nicole Muschol und Ann Meyer

Dr. med. Nicole Maria Muschol / Ann Meyer
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Tel.: 040-42803-6133

muschol@uke.uni-hamburg.de

Bitte Rückantwort an:

Dr. med. Nicole Maria Muschol
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Martinistraße 52

20246 Hamburg

Teilnahme an der Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit
Mucopolysaccharidose Typ III (MPS III, Morbus Sanfilippo)

**Ja, ich möchte an der Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit
Mucopolysaccharidose Typ III (MPS III, Morbus Sanfilippo) teilnehmen.**

Name des Kindes	
Geburtsdatum des Kindes	
Adresse	
Telefon-Nummer	
e-mail Adresse	
MPS III-Untertyp (wenn bekannt)	
Betreuendes Zentrum	
Teilnahme an MPS-Familien- / Regionaltreffen ?	

Ort, Datum, Unterschrift

Einverständniserklärung

Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ III (MPS III, Morbus Sanfilippo)

Ich/wir möchte(n) an der Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit der Mucopolysaccharidose Typ III (MPS III, Morbus Sanfilippo) teilnehmen und weiß/wissen, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Studie erhobenen personenbezogenen/krankheitsbezogenen Daten und persönlichen Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Verarbeitung und Auswertung ohne Namen aber durch Verwendung eines Pseudonyms zusammengeführt werden dürfen (Pseudonymisierung).

Mir/uns ist bewusst, dass die gewonnenen Daten pseudonymisiert, d.h. nach Ersetzung des Namens durch eine Zahlenkombination (Pseudonym), welches eine Identifizierung des Betroffenen zu erschweren versucht, ausgewertet werden.

Mir/uns ist bewusst, dass eine Pseudonymisierung - unter Zuhilfenahme eines Schlüssels - die Zuordnung von Daten zu einer Person, ermöglicht und eine Zusammenführung von Person und Daten noch möglich ist, obwohl Daten und Identifikationsmerkmale getrennt sind.

Mir/uns ist bewusst, dass die Auswertungen in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden können, allerdings ohne Offenlegung persönlicher Angaben.

Ich/wir wurde(n) darüber aufgeklärt, dass bei der Verarbeitung der personenbezogenen Daten meines/unseres Kindes die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes eingehalten werden.

Datum

Patient(in) / Erziehungsberechtigte(r)

Ärztin

Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht

Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit Mucopolysaccharidose
Typ III (MPS III, Morbus Sanfilippo)

**Hiermit erkläre(n) ich/wir uns einverstanden, dass Akten und (ärztliche)
Berichte meines/unseres Kindes**

Name und Geburtsdatum des Kindes

**von Frau Dr. med. Nicole Muschol / Frau Ann Meyer eingesehen und Daten zur
Verarbeitung und Auswertung genutzt werden dürfen und entbinde(n) die
behandelnden Ärzte und Therapeuten hiermit von Ihrer Schweigepflicht.**

**Ich/wir erkläre(n) mich/uns mit einer Weitergabe des Befundes der genetischen
Untersuchung (Mutationsanalyse) meines/unseres Kindes an Frau Dr. Muschol
/ Frau Ann Meyer einverstanden.**

Datum

Patient(in) / Erziehungsberechtigte(r)

Ärztin

Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-3710
Telefax: (040) 42803-6527
www.uke.uni-hamburg.de

Name:	
Geburtsdatum:	
Sterbedatum:	
Pseudonymisierungsnummer: _____	
Adresse:	
Telefonnr.:	



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Kernklinik
Prof. Dr. Kurt Ullrich
Direktor

Martinistraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-3710
Telefax: (040) 42803-6527

www.uke.uni-hamburg.de

Befragungsbogen: *natürlicher Verlauf von MPS III*

Pseudonymisierungsnummer: _____

Datum der Befragung:

Alter: _____

Diagnose-Datum
(Monat/Jahr):

Alter: _____

Institut/Arzt:

**Enzym-
Bestimmung/Restaktivität in
Prozent (5)**

9 nicht bestimmt

☐

1 (Typ A) Heparan N-sulfatase (Sulfamidase)

2 (Typ B) α -N-Acetyl-Glucosaminidase

3 (Typ C) Acetyl-CoA: α - Glucosamin-
Acetyltransferase

4 (Typ D) N-Acetylglucosamin 6-Sulfatase

Datum (Monat/Jahr):

Alter: _____

Institut/Arzt:

<p>Molekulargenetik:</p> <p>9 nicht bestimmt <input type="checkbox"/></p> <p>Datum (Monat/Jahr): _____ Alter: _____</p> <p>Insitut/Arzt: _____</p>	<p>1. Mutation: _____</p> <p>2. Mutation: _____</p>
<p>GAG im Urin:</p> <p>9 nicht bestimmt <input type="checkbox"/></p> <p>Datum (Monat/Jahr): _____ Alter: _____</p> <p>Insitut/Arzt: _____</p>	<p>1 Positiv <input type="checkbox"/></p> <p>0 Negativ <input type="checkbox"/></p> <p>MPS mg/mmol Kreatinin: _____</p>
<p>Zeitpunkt erster Krankheitssymptome:</p> <p>Erstes Krankheitssymptom: (Motorik, Sprache, Aktivität, Kognitive Leistungen, Schlaf, o.ä.)</p>	<p>_____ Alter: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>Rückschritte: Datum: Verlangsamung/Stagnation der Entwicklung)</p> <p>Welcher Art:</p>	<p>_____ Alter: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

Todesursache:	
----------------------	--

Schwangerschaft:	0 Normal <input type="checkbox"/>
9 Adpotion <input type="checkbox"/>	<u>Komplikationen:</u>
	1 Blutungen <input type="checkbox"/>
	2 Infektion <input type="checkbox"/>
	3 Gestose <input type="checkbox"/>
	4 Diabetes <input type="checkbox"/>
	5 OPs <input type="checkbox"/>

Schwangerschaften insgesamt:	Anzahl: _____
	Besonderheiten:
	Abruptios: 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein <input type="checkbox"/>
	Anzahl: _____
	Grund: _____
	Aborte: 1 Ja <input type="checkbox"/> 2 Nein <input type="checkbox"/>

Geburt:0 Spontan ☐1 Sectio cesarea ☐2 Vaginaloperativ ☐Grund: _____

SSW: _____

APGAR: _____ / _____ / _____

Nabel-pH: _____

Besonderheiten:

Familienanamnese: Konsanguinität: (Verwandtschaftsgrad, Stammbaum)	1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/>
	<hr/>
	Mutter: Beruf: Vater: Beruf:
	Partnerschaft: 0 Intakt/Verheiratet <input type="checkbox"/> 1 Getrennt/Geschieden <input type="checkbox"/>
Geschwister:	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Geburtsjahr: gesund:
	0 Ja 1 Nein
	1. _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	2. _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4. _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Familiäre Besonderheiten: (früher Tod, etc.)	

<p>Herz:</p> <p>9 Nicht untersucht <input type="checkbox"/></p> <p>Sonstiges: _____</p> <p>_____</p>	<p>Klappenfehler:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Klappe: 1 Ja 0 Nein</p> <p>Mitral-: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Tricuspidal-:.....<input type="checkbox"/>.....<input type="checkbox"/></p> <p>Aorten-:.....<input type="checkbox"/>.....<input type="checkbox"/></p> <p>Pulmonal-:.....<input type="checkbox"/>.....<input type="checkbox"/></p>
<p>Atemwege/ Lunge:</p> <p>OPs: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>1 Ja 0 Nein</p> <p>Paracentese: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Tonsillektomie: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Adenotomie: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Chron. Rhinitis: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Mucoserotympanon: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>Infekthäufigkeit :</p> <p>0 Normal (0-4x/y) <input type="checkbox"/></p> <p>1 Häufig (>4x/y) <input type="checkbox"/></p> <p>Alter, von-bis häufig : _____</p> <p>Art der Infekte : 1 Ja 0 Nein</p> <p>Bronchitiden : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Pneumonien : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Otitiden : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Tonsillitis : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>Bauchorgane:</p> <p>9 Nicht untersucht <input type="checkbox"/></p> <p>Sonstiges: _____</p>	<p>1 Ja 0 Nein</p> <p>HM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>SM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>1 Leistenhernie <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2 Nabelhernie <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>Kopf:</p>	<p>0 Normal</p> <p>1 Markrocephalus <input type="checkbox"/></p> <p>2 Mikrocephalus <input type="checkbox"/></p> <p>3 Hydrocephalus <input type="checkbox"/></p>

<p>Augen:</p> <p>9 Nicht untersucht <input type="checkbox"/></p>	<p>Visus:</p> <p>0 Normal: <input type="checkbox"/></p> <p>1 Myopie: <input type="checkbox"/></p> <p>2 Hypermetropie: <input type="checkbox"/></p> <p>3 Schielen: <input type="checkbox"/></p> <p>Sonstiges: _____</p> <p>Brille 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>Gehör:</p> <p>9 Nicht untersucht <input type="checkbox"/></p>	<p>Schwerhörigkeit:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Hörgerät:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Lärmempfindlichkeit:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>Gelenke:</p> <p>Orthopädische Probleme:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Hypotone Muskulatur:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Sichelfüße:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Skoliose:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Hüfte /Beine: X-Beine</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Hände:</p> <p>_____</p> <p>Sonstiges:</p>	<p>Kontrakturen: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Ellenbogen-: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Knie-: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Schulter-: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Hüft-: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Handgelenke: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<p>Epilepsie: 1 Ja <input type="checkbox"/></p> <p>0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>EEG</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>MRT:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>Alter, seit wann: _____</p> <p>Anzahl Anfälle/d: _____</p> <p>2 Selten (-4/y) <input type="checkbox"/></p> <p>3 Unregelmäßig <input type="checkbox"/></p> <p>Art der Anfälle: 1 Ja 0 Nein</p> <p>Grand-mal: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Petit-mal: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Absenzen: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Angst-Panikattacken: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Lachanfalle: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Krampffrei unter Medikation:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>Pubertätsentwicklung:</p> <p>Kindlich:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p>	<p>Mensis: 9 Junge <input type="checkbox"/></p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Alter, seit wann: _____</p> <p>Bartwuchs: 9 Mädchen <input type="checkbox"/></p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Alter, seit wann: _____</p> <p>Schambehaarung:</p> <p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Alter, seit wann: _____</p>

Faciale Auffälligkeiten:		1 Ja	0 Nein
	<u>Gesichtsform:</u>		
	grob:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Nase:</u>		
	Breiter Nasenrücken/ tiefe Nasenwurzel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Haare:</u>		
	struppig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	blond	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hypertrichose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Brauen:</u>		
	dicht/dunkel:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Augen:</u>		
Foto:	abfallende Lidachsen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/>	Hypertelorismus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Epicanthus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Lippen:</u>		
	voll/wulstig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Zähne:</u>		
	1.&2. Zähne zeitgleich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Zahnlücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hoher Gaumen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Makroglossie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Ohren:</u>		
	auffällig tief/fleischig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Kinn:</u>		
	auffällig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Hals:</u>		
	kurz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Motorik: Feinmotorik (Pinzettengriff): 0 Erhalten <input type="checkbox"/> 1 Mäßig <input type="checkbox"/> 2 Schlecht <input type="checkbox"/>	Grobmotorik (Laufen): 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/> Rollstuhl: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/> Kurzatmigkeit bei langen Strecken: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/>
Sprache und Wortverständnis:	Sprache: 1 Ja 0 Nein Worte <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sätze 2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Gibt Antworten <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Verständnis: Worte <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sätze 2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Befolgen von Aufforderungen: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/>
Verhaltensauffälligkeiten:	<div style="text-align: right;">1 Ja 0 Nein</div> Hyperaktivität <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Aggressivität <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Unruhe: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <div style="text-align: right;">1 Ja 0 Nein</div> Winter/Sommer-Stimmung 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/> Sonstiges:

Schlaf: Normal <input type="checkbox"/> Medikation: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/>	<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;"> 1 Ja 0 Nein </div> Einschlafstörungen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Durchschlafstörungen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Alter, von-bis: _____ anhaltend <input type="checkbox"/> Schlafdauer/ Nacht: _____
Kontaktaufnahme zu Eltern und Umwelt:	0 Verbal <input type="checkbox"/> 1 Averbale <input type="checkbox"/> 2 Kommunikation nicht möglich <input type="checkbox"/> Spielen mit anderen Kindern: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/>
Nahrungsaufnahme:	0 Selbständig <input type="checkbox"/> 1 Gereicht <input type="checkbox"/> 3 Sonde <input type="checkbox"/> 0/1 Zerkleinert <input type="checkbox"/> 2 Püriert <input type="checkbox"/> 3 Sonde <input type="checkbox"/> Schluckstörungen: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/>

	0/1 Magensonde <input type="checkbox"/> 2 PEG <input type="checkbox"/> Alter, seit wann: _____																					
Sauberkeitserziehung: Vorlieben des Kindes: Schwimmen <input type="checkbox"/> Kauen <input type="checkbox"/> Essen <input type="checkbox"/> Musik <input type="checkbox"/> Schalter <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____	Trocken/sauber tags: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/> Alter, von-bis: _____ - _____ Trocken/sauber nachts: 1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/> Alter, von-bis: _____ - _____																					
Therapien:	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th><th>1 Ja</th><th>0 Nein</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Physiotherapie</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr> <td>Ergotherapie</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr> <td>Schwimmen</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr> <td>Hippotherapie</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr> <td>Logopädie</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr> <td>Sonstiges:</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		1 Ja	0 Nein	Physiotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ergotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schwimmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hippotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Logopädie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sonstiges:		
	1 Ja	0 Nein																				
Physiotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
Ergotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
Schwimmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
Hippotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
Logopädie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
Sonstiges:																						
Betreuung des Kindes (Kindergarten, Schule, Heim etc.																						

--	--

<p>Spezielle Maßnahmen der</p> <p>Eltern gegen die Erkrankung</p> <p>(z.B. Medikamente und Maßnahmen gegen Diarrhoe, Hyperaktivität, Schlafstörungen etc.)</p>	
---	--

[illegible]

Kinder-Untersuchungsheft:

U1	Neugeborenen- Erstuntersuchung	
U2	3.-10. Lebenstag (1/4)	
U3	4.-6. Lebenswoche (1/4)	
U4	3.-4. Lebensmonat (1/2)	
U5	6.-7. Lebensmonat (1/2)	
U6	10.-12. Lebensmonat (1)	
U7	21.-24. Lebensmonat (2)	
U8	43.-48. Lebensmonat (4)	
U9	60.-64. Lebensmonat (5 ½)	

Studie zur klinischen Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ III (MPS III, Morbus Sanfilippo)

Scoring-System mit 0-3 Punkten

Die Vergabe der Punktzahl erfolgt nach folgendem Schema:

„Normalzustand“ (gesund, unauffällig)	:	3 Punkte
„Problem leicht aber deutlich erkennbar“:	:	2 Punkte
„Problem schwer“	:	1 Punkt
„Problem maximal“	:	0 Punkte

Problem	Symptomatik	Ausprägung	Punkte
Motorik	Gehfähigkeit	Gehen normal	3
		Gehen ungeschickt	2
		Gehen mit Hilfe	1
		Immobilität	0
Sprache	Individuelle Maximalleistung	Sprache normal	3
		Sprache auffällig	2
		Sprache schwer verständlich	1
		Sprache unverständlich/fehlend	0
Aktivität		Aktivität normal	3
		Hyperaktivität	2
		Nachlassende Aktivität	1
		Inaktivität	0
Kognitive Leistung		Normal	3
		Eingeschränkt	2
		Reagiert, aber lebt in eigener Welt	1
		Kein Kontakt zur Umwelt	0

Nach diesem Schema wird für jeden Patienten für jedes Vierteljahr des Lebens ein Score notiert. Der klinische Verlauf des einzelnen klinischen Problems kann graphisch dargestellt werden. Durch Summierung der vierteljährlich erfassten Scores kann ein Gesamt-Score erfasst werden, der wiederum eine graphische Verlaufsbeobachtung ermöglicht.

Scoring-Punkte:

Motorik	Gehfähigkeit	Gehen normal	3
		Gehen ungeschickt	2
		Gehen mit Hilfe	1
		Immobilität	0

3 Gehen normal (Alter, von-bis): _____

2 Gehen ungeschickt seit (Alter): _____

1 Gehen mit Hilfe seit (Alter): _____

0 Immobilität seit (Alter): _____

Extra:	
Erstes Sitzen	Datum: _____ Alter: _____
Letztes Sitzen	Datum: _____ Alter: _____
Erstes Robben / Krabbeln	Datum: _____ Alter: _____
Letztes Robben / Krabbeln	Datum: _____ Alter: _____
Erstes Stehen	Datum: _____ Alter: _____
Letztes Stehen	Datum: _____ Alter: _____

Erstes Gehen	Datum: _____ Alter: _____
Letztes Gehen	Datum: _____ Alter: _____
Erstes Treppensteigen	Datum: _____ Alter: _____
Letztes Treppensteigen	Datum: _____ Alter: _____

Sprache	Individuelle Maximalleistung	Sprache normal	3
		Sprache auffällig	2
		Sprache schwer verständlich	1
		Sprache unverständlich/fehlend	0

3 Sprache normal (Alter, von-bis): _____

2 Sprache auffällig seit (Alter): _____

1 Sprache schwer verständlich seit (Alter): _____

0 Sprache unverständlich/fehlend seit (Alter): _____

Extra:	
Erste Worte	Datum: _____ Alter: _____
Letzte Worte	Datum: _____ Alter: _____
Wortschatz: max. Wortschatz	_____ Alter: _____
Wörter pro Satz (Alter M/J)	Spricht noch <input type="checkbox"/>
1-Wortsätze	Alter: _____
2-Wortsätze	Alter: _____
3-Wortsätze	Alter: _____
4-Wortsätze	Alter: _____
Mehrwortsätze	Alter: _____

Aussprache:	<div data-bbox="603 224 845 280">0 Deutlich <input type="checkbox"/></div> <div data-bbox="603 280 845 336">1 Undeutlich <input type="checkbox"/></div>
-------------	---

Aktivität	Aktivität normal	3
	Hyperaktivität	2
	Nachlassende Aktivität	1
	Inaktivität	0

3 Aktivität normal (Alter, von-bis): _____

2 Hyperaktivität auffällig seit (Alter): _____

1 Nachlassende Aktivität seit (Alter): _____

0 Inaktivität seit (Alter): _____

Extra:	
Erstes selbständiges Essen	0 Isst selbständig <input type="checkbox"/> Datum: _____ Alter: _____
Letztes selbständiges Essen	Datum: _____ Alter: _____
Schluckprobleme	1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/> Alter, seit wann: _____ Magensonde <input type="checkbox"/> PEG <input type="checkbox"/> Alter, seit wann: _____

<p>Diarrhoen:</p>	<p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Von – Bis, Alter: _____</p> <p>Noch immer <input type="checkbox"/></p> <p>Häufigkeit/d: _____</p>
<p>Obstipation:</p>	<p>1 Ja <input type="checkbox"/> 0 Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Von – Bis, Alter: _____</p> <p>1 Noch immer <input type="checkbox"/></p>

Kognitive Leistung	Normal	3
	Eingeschränkt	2
	Reagiert, aber lebt in eigener Welt	1
	Kein Kontakt zur Umwelt	0

3 Altersentsprechend normal (Alter, von-bis): _____

2 Eingeschränkt seit (Alter): _____

1 Reagiert, aber lebt in einer eigenen Welt seit (Alter): _____

0 Kein Kontakt zur Umwelt (Alter): _____

Extra:	
Erstes Befolgen von Aufforderungen	Datum: _____ Alter: _____ 0 Befolgt <input type="checkbox"/>
Letztes Befolgen von Aufforderungen	Datum: _____ Alter: _____
Erstes Antworten auf Fragen	Datum: _____ Alter: _____ 0 Antwortet <input type="checkbox"/>
Letztes Antworten auf Fragen	Datum: _____ Alter: _____
Letztes Spielen mit anderen Kindern	0 Spielt <input type="checkbox"/> Datum: _____ Alter: _____
Letztes Interesse an Spielzeug, Fernsehen, etc.	0 Ist interessiert <input type="checkbox"/> Datum: _____ Alter: _____
Zählen bis maximal	_____ Alter: _____

Extra:	
Infekthäufigkeit:	<p>0 Normal (0-4x/y)</p> <p>1 Häufig (> 4x/y)</p> <p>Alter, seit wann: _____</p> <p>Alter, bis wann: _____</p> <p>Art der Infekte: _____</p>

Medikamente bei Hyperaktivität:

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	0	3/12	6/12	9/12	1	1 3/12	1 6/12	1 9/12	2	2 3/12	2 6/12	2 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	3	3 3/12	3 6/12	3 9/12	4	4 3/12	4 6/12	4 9/12	5	5 3/12	5 6/12	5 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	6	6 3/12	6 6/12	6 9/12	7	7 3/12	7 6/12	7 9/12	8	8 3/12	8 6/12	8 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	9	9 3/12	9 6/12	9 9/12	10	10 3/12	10 6/12	10 9/12	11	11 3/12	11 6/12	11 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	12	12 3/12	12 6/12	12 9/12	13	13 3/12	13 6/12	13 9/12	14	14 3/12	14 6/12	14 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	15	15 3/12	15 6/12	15 9/12	16	16 3/12	16 6/12	16 9/12	17	17 3/12	17 6/12	17 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	18	18 3/12	18 6/12	18 9/12	19	19 3/12	19 6/12	19 9/12	20	20 3/12	20 6/12	20 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	21	21 3/12	21 6/12	21 9/12	22	22 3/12	22 6/12	22 9/12	23	23 3/12	23 6/12	23 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	24	24 3/12	24 6/12	24 9/12	25	25 3/12	25 6/12	25 9/12	26	26 3/12	26 6/12	26 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	27	27 3/12	27 6/12	27 9/12	28	28 3/12	28 6/12	28 9/12	29	29 3/12	29 6/12	29 9/12
Hyperaktivität:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Medikamente bei Schlafstörungen:

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	0	3/12	6/12	9/12	1	1 3/12	1 6/12	1 9/12	2	2 3/12	2 6/12	2 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	3	3 3/12	3 6/12	3 9/12	4	4 3/12	4 6/12	4 9/12	5	5 3/12	5 6/12	5 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	6	6 3/12	6 6/12	6 9/12	7	7 3/12	7 6/12	7 9/12	8	8 3/12	8 6/12	8 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	9	9 3/12	9 6/12	9 9/12	10	10 3/12	10 6/12	10 9/12	11	11 3/12	11 6/12	11 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	12	12 3/12	12 6/12	12 9/12	13	13 3/12	13 6/12	13 9/12	14	14 3/12	14 6/12	14 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	15	15 3/12	15 6/12	15 9/12	16	16 3/12	16 6/12	16 9/12	17	17 3/12	17 6/12	17 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	18	18 3/12	18 6/12	18 9/12	19	19 3/12	19 6/12	19 9/12	20	20 3/12	20 6/12	20 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	21	21 3/12	21 6/12	21 9/12	22	22 3/12	22 6/12	22 9/12	23	23 3/12	23 6/12	23 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	24	24 3/12	24 6/12	24 9/12	25	25 3/12	25 6/12	25 9/12	26	26 3/12	26 6/12	26 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	27	27 3/12	27 6/12	27 9/12	28	28 3/12	28 6/12	28 9/12	29	29 3/12	29 6/12	29 9/12
Schlafstörungen:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Medikamente bei Epilepsie:

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	0	3/12	6/12	9/12	1	1 3/12	1 6/12	1 9/12	2	2 3/12	2 6/12	2 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	3	3 3/12	3 6/12	3 9/12	4	4 3/12	4 6/12	4 9/12	5	5 3/12	5 6/12	5 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	6	6 3/12	6 6/12	6 9/12	7	7 3/12	7 6/12	7 9/12	8	8 3/12	8 6/12	8 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	9	9 3/12	9 6/12	9 9/12	10	10 3/12	10 6/12	10 9/12	11	11 3/12	11 6/12	11 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	12	12 3/12	12 6/12	12 9/12	13	13 3/12	13 6/12	13 9/12	14	14 3/12	14 6/12	14 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	15	15 3/12	15 6/12	15 9/12	16	16 3/12	16 6/12	16 9/12	17	17 3/12	17 6/12	17 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	18	18 3/12	18 6/12	18 9/12	19	19 3/12	19 6/12	19 9/12	20	20 3/12	20 6/12	20 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	21	21 3/12	21 6/12	21 9/12	22	22 3/12	22 6/12	22 9/12	23	23 3/12	23 6/12	23 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	24	24 3/12	24 6/12	24 9/12	25	25 3/12	25 6/12	25 9/12	26	26 3/12	26 6/12	26 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Verabreichungs- zeitraum in Jahren	27	27 3/12	27 6/12	27 9/12	28	28 3/12	28 6/12	28 9/12	29	29 3/12	29 6/12	29 9/12
Epilepsie:												
1.												
2.												
3.												
4.												

Sonstige Medikamente:

Auswertung:

Name, Vorname							
Geburtsdatum							
Diagnose							
Klinische Scores der Mucopolysaccharidose Typ III							
Datum Quartals- anfang	Datum Quartals- ende	Alter Quartale	Motorik	Sprache	Aktivität	Kognitive Leistungen	Total
		1/4					
		2/4					
		3/4					
		1					
		1 1/4					
		1 2/4					
		1 3/4					
		2					
		2 1/4					
		2 2/4					
		2 3/4					
		3					
		3 1/4					
		3 2/4					
		3 3/4					
		4					
		4 1/4					
		4 2/4					
		4 3/4					
		5					
		5 1/4					
		5 2/4					
		5 3/4					
		6					
		6 1/4					
		6 2/4					
		6 3/4					
		7					
		7 1/4					
		7 2/4					

Datum Quartals- anfang	Datum Quartals- ende	Alter Quartale	Motorik	Sprache	Aktivität	Kognitive Leistungen	Total
		7 3/4					
		8					
		8 1/4					
		8 2/4					
		8 3/4					
		9					
		9 1/4					
		9 2/4					
		9 3/4					
		10					
		10 1/4					
		10 2/4					
		10 3/4					
		11					
		11 1/4					
		11 2/4					
		11 3/4					
		12					
		12 1/4					
		12 2/4					
		12 3/4					
		13					
		13 1/4					
		13 2/4					
		13 3/4					
		14					
		14 1/4					
		14 2/4					
		14 3/4					
		15					
		15 1/4					
		15 2/4					
		15 3/4					
		16					
		16 1/4					
		16 2/4					
		16 3/4					
		17					
		17 1/4					
		17 2/4					
		17 3/4					
		18					
		18 1/4					
		18 2/4					

Datum Quartals- anfang	Datum Quartals- ende	Alter Quartale	Motorik	Sprache	Aktivität	Kognitive Leistungen	Total
		18 3/4					
		19					
		19 1/4					
		19 2/4					
		19 3/4					
		20					
		20 1/4					
		20 2/4					
		20 3/4					
		21					
		21 1/4					
		21 2/4					
		21 3/4					
		22					
		22 1/4					
		22 2/4					
		22 3/4					
		23					
		23 1/4					
		23 2/4					
		23 3/4					
		24					
		24 1/4					
		24 2/4					
		24 3/4					
		25					
		25 1/4					
		25 2/4					
		25 3/4					
		26					
		26 1/4					
		26 2/4					
		26 3/4					
		27					
		27 1/4					
		27 2/4					
		27 3/4					
		28					
		28 1/4					
		28 2/4					
		28 3/4					
		29					
		29 1/4					
		29 2/4					
		29 3/4					

9.3. Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg



Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Frau Dr. Nicole Muschol
 Klinik und Poliklinik f. Kinder- und Jugendmedizin
 Martinistr. 52

ETHIK-KOMMISSION DER
ÄRZTEKAMMER
HAMBURG
Körperschaft des öffentlichen Rechts

20246 Hamburg

12.12.2005

Unsere

Bearb.-Nr.: OB-20/05 (bitte stets angeben!)

Studie: Klinische Studie zum natürlichen Verlauf der Mucopolysaccharidose Typ III

Sehr geehrte Frau Dr. Muschol,

wir bestätigen den Eingang Ihres Schreibens vom 15.10.2005 nebst Anlagen. Den übersandten Unterlagen haben wir entnommen, dass Sie planen, die vorbezeichnete Untersuchung durchzuführen.

Von Seiten der Ethik-Kommission bestehen dagegen **keine Bedenken**.

Wir weisen darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Vorhaben und seine Durchführung durch dieses Votum nicht berührt wird.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Studienteilnehmer den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden und das Blatt mit den „Personenbezogenen Daten“, auf dem auch die Pseudonymisierungsnummer vermerkt ist, getrennt von den eigentlichen Unterlagen gehalten wird.

Ferner weist die Kommission darauf hin, dass im Falle einer erneuten Verlaufsbefragung ein neuer Antrag gestellt werden muss.

Sie werden gebeten, die Ethik-Kommission über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten, zu unterrichten.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. ausgefertigt:

Prof. Dr. med. Th. Weber
 -Vorsitzender-

Dr. S. Schrum
 Geschäftsf. der Komm.

Bankverbindungen:
 HSH Nordbank, BLZ 200 500 00, Konto-Nr. 103 150 000
 Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BLZ 200 906 02, Konto-Nr. 000 1346 113
 Postgiroamt Hamburg, BLZ 200 100 20, Konto-Nr. 274 06-206

Heinrich-Hertz-Strasse 125 · 22083 Hamburg
 Telefon 040 / 22 802-517 · Fax 040 / 22 802-597
 ethik@aerztekammer-hamburg.de
 Geschäftsführung Dr. Silke Schrum

10. Danksagung

Ich möchte mich aufrichtig bei allen bedanken, die mich auf unterschiedlichste Weise unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herr Prof. Dr. K. Ullrich, für die Überlassung des Themas zur wissenschaftlichen Bearbeitung, sowie für die Unterstützung und wertvollen Ratschläge in der Zusammenarbeit der letzten Jahre.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Dr. N. Muschol, ohne die ich niemals ein Licht am Ende der Doktorarbeit gesehen hätte, die mich stets motivierte und geduldig Antrieb und mir mit ihrem Fachwissen, ihrer konstruktiven Kritik und ihren vielen Ideen immer wieder den nötigen Schwung gegeben hat.

Ebenso gilt mein Dank ausdrücklich Herrn Prof. Dr. T. Bräulke, der mit hilfreichen und zielführenden Kommentaren sowie fundiertem Fachwissen maßgeblich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein großer Dank geht aber auch an Kai Kossow für die umfassende statistische und mentale Unterstützung sowie die aufopfernde, meist recht kurzfristig benötigte, Hilfe.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Mutter, Gitta Meyer, und meiner Oma, Irmgard Meyer, bedanken, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich gewesen wäre, die meine Launen bravourös ertragen haben und mich trotzdem noch mögen.

Danken möchte ich auch meinen Freunden, die mich während der Promotionszeit mit viel Geduld immer hilfsbereit unterstützt und ermutigt haben.

Ich danke der MPS-Gesellschaft, für die Unterstützung und Kontaktaufnahme zu den Familien und insbesondere auch den teilnehmenden Familien, die mich auf eindruckliche Weise an ihrem Leben haben teilhaben lassen.

11. Publikationen

- Meyer A, Kossow K, Gal A, Mühlhausen C, Ullrich K, Bräulke T, Muschol N.
Scoring Evaluation of the Natural Course of Mucopolysaccharidosis
Type IIIA (Sanfilippo Syndrome Type A);
Pediatrics. 2007 Nov;120(5):e1255-61. Epub 2007 Oct 15.
- Meyer A, Kossow K, Gal A, Steglich C, Mühlhausen C, Ullrich K, Bräulke T,
Muschol N.
The Mutation p.Ser298Pro in the Sulphamidase Gene (SGSH) is Associated
with a Slowly Progressive Clinical Phenotype in Mucopolysaccharidosis Type
IIIA (Sanfilippo A Syndrome);
Hum Mutat 2008 May; 29(5):770.
- Muschol N, Pohl S, Meyer A, Gal A, Ullrich K, Bräulke T.
Residual activity and proteasomal degradation of p.Ser298Pro sulfamidase
identified in patients with a mild clinical phenotype of Sanfilippo A syndrome.
Am J Med Genet A. 2011 Jul;155(7):1634-9. doi: 10.1002/ajmg.a.34053. Epub
2011 Jun 10.

12. Lebenslauf

Ann Meyer

Publikationen/Poster

- 06/2006 Posterpräsentation: 9th International Symposium on Mucopolysaccharide and related Diseases, Venedig, Italien
Meyer A., Kossow K., Gal A., Arash L., Beck M., Haase C., Braulke T., Ullrich K., Muschol N.; A clinical study on the natural course of Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo Syndrome)
- 10/2007 Posterpräsentation: SSIEM 2007 Annual Symposium, Hamburg
Meyer A., Kossow K., Gal A., Mühlhausen C., Ullrich K., Braulke T., Muschol N.; Study on the natural course of Mucopolysaccharidosis type IIIA
- 11/2007 Paperveröffentlichung:
Meyer A., Kossow K., Gal A., Mühlhausen C., Ullrich K., Braulke T., Muschol N.
Scoring Evaluation of the Natural Course of Mucopolysaccharidosis Type IIIA (Sanfilippo Syndrome Type IIIA); Pediatrics. 2007 Nov;120(5):e1255-61. Epub 2007 Oct 15.
- 03/2008 Paperveröffentlichung:
Meyer A, Kossow K, Gal A, Steglich C, Mühlhausen C, Ullrich K, Braulke T, Muschol N
The Mutation p.Ser298Pro in the Sulphamidase Gene (SGSH) is Associated with a Slowly Progressive Clinical Phenotype in Mucopolysaccharidosis Type IIIA (Sanfilippo A Syndrome) Human Mutation, Mutation in Brief #1004(2008) Online.
- 03/2009 Vortrag: 23. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen, Fulda
Die Mutation p.Ser298Pro führt bei Mucopolysaccharidose IIIA zu einer verzögerten Krankheitsprogression
Meyer A, Kossow K, Gal A, Mühlhausen C, Ullrich K, Braulke T, Muschol N; Natural Course of the disease in six pairs of siblings with
- 11/2009 Posterpräsentation und Posterpreis: Symposium on Lysosomal Storage Diseases Barcelona, Spanien
Meyer A, Kossow K, Gal A, Mühlhausen C, Ullrich K, Braulke T, Muschol N; Natural Course of the disease in six pairs of siblings with MPS IIIA
- 06/2011 Muschol N, Pohl S, Meyer A, Gal A, Ullrich K, Braulke T.
Residual activity and proteasomal degradation of p.Ser298Pro sulfamidase identified in patients with a mild clinical phenotype of Sanfilippo A syndrome.
Am J Med Genet A. 2011 Jul;155(7):1634-9. doi: 10.1002/ajmg.a.34053. Epub 2011 Jun 10.

13. Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....