

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kinder- und Jugendmedizin

der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Ania Muntau

## Die CLN3-Krankheit: Quantifizierte Beschreibung des klinischen Verlaufs bei molekulargenetisch definierten Patienten, unter besonderer Berücksichtigung kardiologischer Befunde

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Parisa Moll-Khosrawi

Geboren am 15.12.1985 in Hamburg

Hamburg 2017

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.06.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. Kohlschütter**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. G. Hermey**

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1. Einleitung .....   | 6  |
| 1.1 Überblick über die Gruppe der Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen (NCL) .....                      | 6  |
| 1.2 Die CLN3-Krankheit .....  | 9  |
| 1.2.1 Die klinische Variabilität der CLN3-Krankheit .....   | 9  |
| 1.2.2 Herzbeteiligung bei NCL-Krankheiten .....   | 9  |
| 1.3 Ziel der Arbeit .....   | 10 |
| 2. Patienten und Methoden .....   | 10 |
| 2.1 Das Patientenkollektiv .....  | 10 |
| 2.2 Die NCL-Datenbank .....   | 11 |
| 2.3 Quantitative Beschreibung des Verlaufs der CLN3-Krankheit durch klinisches Scoring .....        | 19 |
| 2.4 Kardiologische Untersuchung der NCL-Patienten .....   | 24 |
| 3. Ergebnisse .....   | 25 |
| 3.1 Die CLN3-Krankheit .....  | 25 |
| 3.1.1 Alter und Art der ersten klinischen Manifestation .....                                       | 25 |
| 3.1.2 Der Krankheitsverlauf der CLN3-Krankheit .....  | 25 |
| 3.1.3 Die phänotypische Variabilität der CLN3-Krankheit .....                                       | 28 |
| 3.2 Kardiologische Befunde bei NCL-Patienten .....  | 32 |
| 3.2.1 kardiologische Befunde bei CLN3-Patienten .....   | 33 |
| 3.2.2 kardiologische Befunde bei CLN2-Patienten .....   | 36 |
| 3.2.3 kardiologische Befunde bei CLN1-Patienten .....   | 37 |
| 4. Diskussion .....   | 37 |
| 4.1 Verlauf der CLN3-Krankheit und ihre phänotypische Variabilität anhand quantitativer Daten ..... | 37 |
| Die phänotypische Variabilität hängt nicht vom Genotyp ab .....                                     | 37 |
| Die phänotypische Variabilität ist in einzelnen Leistungsbereichen unterschiedlich .....            | 38 |
| Epilepsie und Krankheitsverlauf bei CLN3-Krankheit .....  | 38 |
| Mögliche Ursachen der phänotypischen Variabilität bei identischem Genotyp .....                     | 39 |
| „Modifizierende Gene“ als mögliche Ursache der phänotypischen Variabilität .....                    | 39 |
| Weiterer Vergleich dieser quantitativen Verlaufsstudie mit früheren Studien .....                   | 40 |
| 4.2 Kardiale Beteiligung bei NCL-Krankheiten .....  | 40 |
| 5. Zusammenfassung .....  | 44 |
| Summary .....   | 45 |
| 6. Abkürzungsverzeichnis .....  | 47 |
| 7. Literaturverzeichnis .....   | 47 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 8. Danksagung .....               | 51 |
| 9. Lebenslauf .....               | 52 |
| 10. Anhang .....                  | 53 |
| 11. Eidstattliche Erklärung ..... | 95 |

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Lymphozyten aus dem peripheren Blut eines CLN3-Patienten

Abbildung 2.2: Ansicht der Patientenliste in der Datenbank

Abbildung 2.3: Ansicht der Navigationsliste in der Datenbank

Abbildung 2.4: Erfassung der Familiengeschichte (Ansicht in der Datenbank)

Abbildung 2.5: Psychomotorische- und Sprachentwicklung (Ansicht in der Datenbank)

Abbildung 2.6: Neurologische Symptome (Ansicht in der Datenbank)

Abbildung 2.7: Krankengeschichte der Patienten (Ansicht in der Datenbank)

Abbildung 2.8: Diagnostische Zusammenfassung (Ansicht in der Datenbank)

Abbildung 2.9: Anlegen einer Untersuchung (Ansicht in der Datenbank)

Abbildung 2.10: Erfassung des klinischen Scorings für Patienten mit CLN3-Krankheit in der Datenbank

Abbildung 3.1: Erstsymptome bei CLN3-Patienten mit Homozygotie für die 1kB-Deletion

Abbildung 3.2: Krankheitsverlauf der 25 CLN3-Patienten anhand ihrer Fähigkeiten auf dem Gebieten: Sehen, Intellekt, Sprache und Motorik

Abbildung 3.3: Vergleich der Krankheitsverläufe von Patienten mit auffällig schnellem und auffällig langsamen Fortschreiten des Krankheitsverlaufs

Abbildung 3.4: Pathologische Elektrokardiographie Befunde bei 26 CLN3-Patienten

Abbildung 3.5: Pathologische Echokardiographie Befunde bei 26 CLN3-Patienten

Abbildung 3.6: BNP-Konzentrationen im Blut und kardiologische Befunde bei den weiblichen CLN3-Patienten

Abbildung 3.7: BNP-Konzentrationen im Blut und kardiologische Befunde bei den männlichen CLN3-Patienten

Abbildung 3.8: Pathologische Elektrokardiogramm Befunde bei den 13 CLN2-Patienten

Abbildung 3.9: Pathologische Elektrokardiographie Befunde bei den 13 CLN2-Patienten

Abbildung 4.1: Scoring der motorischen Fähigkeiten bei CLN3-Patienten mit pathologischem kardiologischem Befund

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Genetisches Spektrum und Nomenklatur der NCL-Krankheiten

Tabelle 2.1: Klinisches Scoring für Patienten mit CLN3-Krankheit nach (Kohlschütter, Laabs, & Albani, 1988)

Tabelle 3.1: Einteilung der 25 Patienten nach dem Index der relativen Schwere der Krankheit („Index of Relative Severity“) in solche mit raschem, durchschnittlichem und langsamem Verlauf.

Tabelle 3.2: Einteilung von 8 Patienten ohne antikonvulsive Therapie in solche mit raschem, durchschnittlichem und langsamem Verlauf.

Tabelle 3.3: Pathologische kardiologische Befunde bei den CLN1-Patienten

Tabelle 6.1: Erstsymptom, Diagnose und Scoring der untersuchten CLN3-Patienten

Tabelle 6.2: Kardiologische Befunde der CLN3-Patienten

Tabelle 6.3: Kardiologische Befunde der CLN2-Patienten

Tabelle 6.4: Kardiologische Befunde der CLN1-Patienten

## 1. Einleitung

Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen sind eine heterogene Gruppe unheilbarer genetischer Krankheiten, die im Neugeborenen-, Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter ausbrechen können. (S.E. Mole, Williams, & Goebel, 2011; Schulz, Kohlschütter, Mink, Simonati, & Williams, 2013) Die häufigste Manifestation ist im Kindes- und Jugendalter. Die NCL-Krankheiten, gehören zu den häufigsten degenerativen Erkrankungen des Gehirns im Kindesalter und haben in Deutschland eine Inzidenz von etwa 1 auf 100 000 Lebendgeborene. (Claussen, Heim, Knispel, Goebel, & Kohlschütter, 1992) Bis auf eine adulte Form werden die NCL-Krankheiten autosomal rezessiv vererbt. (S. E. Mole & Williams, 1993)

Die NCL-Krankheiten gehören zu den lysosomalen Speicherkrankheiten und sind unheilbar. Die Erkrankungen führen zu Demenz, psychomotorischem Abbau, Epilepsie, Visusverlust und zu einem frühzeitigen Tod.

### 1.1 Überblick über die Gruppe der Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen (NCL)

1836 wurde die NCL-Krankheit erstmalig durch den Landarzt Christian Stengel in Norwegen beschrieben. Vier Kinder eines gesunden Elternpaares zeigten nach anfänglich unauffälliger Entwicklung, im Alter von 6 Jahren einen progressiven Visusverlust, Abbau der psychomotorischen Fähigkeiten und epileptische Anfälle. Es kam zu einem frühzeitigen Tod der Kinder im durchschnittlichen Alter von 20 Jahren. (Stengel, 1826)

Jahre später fasste Sachs, die mittlerweile auch von ihm beobachteten Krankheiten unter den „amaurotischen Idiotien“ zusammen. (Batten & Jukes, 1915)

Die Autopsie der Kinder zeigte ubiquitäre Einlagerung von lipidhaltigem Speichermaterial in den Nervenzellen (Neuronen).

Es folgten weitere Beschreibungen von Krankheitsbildern der „amaurotischen Idiotien“, die jedoch einen Unterschied im Manifestationsalter aufwiesen. Man unterschied zwischen den infantilen (Tay-Sachs), Spätinfantilen (Janský-Bielschowsky) und juvenilen (Spielmeyer-Sjögren) Formen der Erkrankung. (Bielschowsky, 1913; Sachs, 1986; Spielmeyer, 1905)

Kufs beschrieb erstmalig ein ähnliches Krankheitsbild, jedoch ohne Erblindung, bei dem sich ähnliche intraneuronale Lipideinschlüsse zeigten, im Erwachsenenalter. (Kufs, 1925)

Die Arbeitsgruppe von Zeman widmete sich genaueren histochemischen und Elektronenmikroskopischen Untersuchungen des bereits beschriebenen lipidhaltigen Speichermaterials. Sie stellten fest, dass das Speichermaterial, autofluoreszierendes cytosomales Ceroid-Lipofuszin war. Die Ultrastruktur der spätinfantilen Form wies in der Ultrastruktur kurvilineare Profile auf und die der juvenilen Form, Fingerabdruckprofile. Sie konnten zeigen, dass es Unterschiede zwischen dem Speichermaterial der infantilen Krankheitsform, die zuvor von Terry und Korey beschrieben wurde und denen der spätinfantilen und juvenilen gab. (Terry & Korey, 1960; W Zeman & Alpert, 1963; W. Zeman & Donahue, 1963)

Somit führten Zeman und seine Kollegen den Begriff der Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen ein, um den Unterschied der Krankheiten zu betonen. (W. Zeman & Dyken, 1969) Aufgrund der Elektronenmikroskopischen Untersuchungen, gehörte die Infantile Form (Tay-Sachs) nicht mehr zu den Neuronal Ceroid Lipofuszinosen. Es dauerte nicht lange, bis Haltia und seine Kollegen eine infantile Form der NCL-Erkrankungen beschrieben, die elektronenmikroskopisch ebenfalls Einlagerungen von intrazellulärem Speicherematerial (Ceroid-Lipofuszin) zeigte. Bei dieser Form war die charakteristische Ultrastruktur des Speicherematerials granuläre Lipopigmente. (Haltia, Rapola, & Santavuori, 1973) Dies führte zu einer neuen Nomenklatur der NCL Krankheiten: Sie wurden nach Altersmanifestation und Ultrastruktur des Speicherematerials unterteilt.

Das Speicherematerial der NCL-Krankheiten besteht aus unterschiedlichen Proteinen: der C-Untereinheit der ATP Synthetase oder aus Saposin A / D. Hierbei zeigt sich eine Korrelation zwischen der Ultrastruktur des Speicherematerials und des akkumulierten Proteins; liegen granuläre Lipopigmente vor, so finden sich Saposin A/D, bei den kurviliaren- und Fingerabdruckprofilen, hingegen, liegt die C-Untereinheit der ATP-Synthetase vor (siehe Tabelle 1). (Fearnley et al., 1990; Nijssen et al., 2003; E. Siintola et al., 2006; Tyynela, Palmer, Baumann, & Haltia, 1993)

Genetische Linkage Analysen und die Beschreibung der jeweiligen Genlokalisationen führten zu einer Reklassifizierung der NCL-Krankheiten. (Kousi, Lehesjoki, & Mole, 2012) Bisher sind 13 NCL Formen bekannt und der jeweilige genetische Defekt beschrieben (siehe Tabelle 1). Die Funktion der defekten Proteine ist nur teilweise bekannt. Mehrere NCL-Formen scheinen zu existieren, deren genetischer Defekt noch nicht beschrieben ist, denn es gibt Patienten die klinisch eine NCL Krankheit haben, bei denen Speicherematerial nachgewiesen werden kann, jedoch keine der bekannten Gendefekte vorliegt. Bislang liegen 446 Mutationen vor, die sich auf alle 13 NCL-Formen beziehen. Diese werden in einer speziellen Datenbank von der Kollegin Sara Mole aus London verwaltet. (<http://www.ucl.ac.uk/ncl/mutation.shtml>)

Die intrazelluläre Lokalisation und – soweit bekannt – Funktion der defekten Proteine sind unterschiedlich: 4 NCL-Formen werden durch Defekte lysosomaler Enzyme verursacht (CLN1, CLN2, CLN10, CLN13), bei anderen sind Transmembranproteine betroffen (CLN3, CLN6, CLN7, CLN8). (Jalanko & Braulke, 2009) Auch Defekte einer ATPase (CLN12) und eines Kaliumkanals (CLN14) scheinen zu der NCL-Erkrankung zu führen. (Bras, Verloes, Schneider, Mole, & Guerreiro, 2012) Das kürzlich identifizierte CLN4-Gen (DNAJC5) kodiert für ein Protein mit vermuteter Funktion in Synapsen. (Arsov et al., 2011) Wie die Defekte zur Neurodegeneration führen, ist ungeklärt.

Durch internationale Zusammenarbeit wurde eine neue einheitliche Nomenklatur der NCL-Krankheiten erarbeitet. (Schulz et al., 2013; Williams & Mole, 2012) Die gegenwärtige Klassifizierung der NCL-Krankheiten beruht einerseits auf den beteiligten Gendefekt, andererseits auf dem Manifestationsalter der Erkrankung.

Tabelle 1.1: Genetisches Spektrum und Nomenklatur der NCL-Krankheiten

| Krankheit                                     | Gen              | Protein                          | MIM-Nummer*<br>Referenz/ Literatur  |
|---|------------------|----------------------------------|---|
| CLN1-Krankheit, infantil                      | PPT1             | PPT1                             | #256730   |
| CLN1-Krankheit, spätinfantil                  | CLN1             |                                  | (Schriner, Yi, & Hofmann, 1996; Vesa et al., 1995)  |
| CLN1-Krankheit, juvenil                       |                  |                                  |   |
| CLN1-Krankheit, adult                         |                  |                                  |   |
| CLN2-Krankheit, spätinfantil                  | TTP1             | TPP1                             | #204500   |
| CLN2-Krankheit, juvenil                       | CLN2             |                                  | (Sleat et al., 1997)  |
| CLN3-Krankheit, juvenil                       | CLN3             | Transmembranprotein              | #204200<br>("Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. The International Batten Disease Consortium," 1995) |
| CLN4-Krankheit, adult<br>(autosomal-dominant) | DNAJC5<br>CLN4   | Lösliches Cystein-String-Protein | #162350<br>(Noskova et al., 2011)   |
| CLN5-Krankheit, spätinfantil                  | CLN5             | Lösliches lysosomales Protein    | #256731<br>(Savukoski et al., 1998)   |
| CLN5-Krankheit, juvenil                       |                  |                                  |   |
| CLN5-Krankheit, adult                         |                  |                                  |   |
| CLN6-Krankheit, juvenil                       | CLN6             | Transmembranprotein              | #601780<br>(Wheeler et al., 2002)   |
| CLN6-Krankheit, adult (Kufs-Typ-A)            | MFSD8            | Transmembranprotein              | #610951<br>(E Siintola et al., 2007)  |
| CLN7-Krankheit, spätinfantil                  | CLN7             |                                  |   |
| CLN8-Krankheit, spätinfantil                  | CLN8             | Transmembranprotein              | #600143<br>(Ranta et al., 1999)   |
| CLN8-Krankheit, EPMR                          |                  |                                  |   |
| CLN9-Krankheit, juvenil                       | Nicht isoliert   | Nicht bekannt                    | Nicht bekannt   |
| CLN10-Krankheit, kongenital                   | CTSD             | Cathepsin D                      | #610127<br>(E. Siintola et al., 2006; Steinfeld et al., 2006)   |
| CLN10-Krankheit, (spät-)infantil              | CLN10            |                                  |   |
| CLN10-Krankheit, juvenil                      |                  |                                  |   |
| CLN10-Krankheit, adult                        |                  |                                  |   |
| CLN 11-Krankheit, adult                       | GRN<br>CLN11     | Progranulin                      | (Smith et al., 2012)  |
| CLN12-Krankheit, juvenil                      | ATP13A2<br>CLN12 | ATPase Typ 13A2c                 | (Bras et al., 2012)   |
| CLN13-Krankheit, adult<br>(Kufs-Typ-B)        | CTSF<br>CLN13    | Cathepsin F                      | (Smith et al., 2013)  |
| CLN14-Krankheit, infantil                     | KCTD7<br>CLN14   | Kaliumkanalprotein               | (Staropoli et al., 2012)  |

- Mendelian Inheritance in Man



## 1.2 Die CLN3-Krankheit

Die CLN3-Krankheit (frühere Bezeichnung: klassische juvenile NCL, Spielmeier-Vogt-Krankheit juvenile Batten-Krankheit) gehört zu den häufigsten Formen der NCL-Krankheiten. Man rechnet mit einer Inzidenz von 1 auf 50000 Lebendgeborene in Deutschland. (Claussen et al., 1992) Die CLN3-Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt und durch Mutationen im CLN3 Gen verursacht (siehe Tabelle 1.1). Das CLN3-Gen liegt auf dem Chromosom 16p12.1, besteht aus 15 Exons und kodiert ein Membranprotein, bestehend aus 438 Aminosäuren. ("Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. The International Batten Disease Consortium," 1995) Bisher sind 67 Mutationen des CLN3 Gens bekannt. (<http://www.ucl.ac.uk/ncl/mutation.shtml>) Die häufigste Mutation, die in 85% der CLN3 Patienten nachzuweisen ist, ist eine 1Kb umfassende Deletion auf den Exons 7 und 8. (Munroe et al., 1997)

### 1.2.1 Die klinische Variabilität der CLN3-Krankheit

Der Krankheitsverlauf der CLN3-Krankheit betrifft grundsätzlich das Jugendalter, doch besteht eine phänotypische Variabilität. Es wurde versucht, die Variabilität des Krankheitsbildes bei 18 Patienten quantitativ zu beschreiben durch ein speziell für die Krankheit entwickeltes klinisches Scoring-System. (Kohlschütter et al., 1988) Spätere Arbeiten setzten sich ebenfalls mit der Variabilität des Krankheitsverlaufs auseinander. (Jarvela et al., 1997; Lauronen et al., 1999; Marshall et al., 2005)

Diese älteren Arbeiten sind jedoch nicht ausreichend, um eine klare Beschreibung des Phänotyps und seiner Variabilität zu liefern, da seinerzeit - abgesehen von relativ kleinen Fallzahlen - die molekularen Gendefekte nicht bekannt waren und auf mögliche genetische Heterogenität noch nicht Rücksicht genommen werden konnte. Als Ursachen der klinischen Variabilität kommen außerdem Umwelteinflüsse (u. a. medikamentöse Behandlung) und der postulierte Einfluss von Modifier-Genen in Frage. Des Weiteren ist eine genaue Kenntnis der Variabilität des natürlichen Krankheitsverlaufs notwendig, wenn die Wirksamkeit zukünftiger experimenteller Therapien beurteilt werden soll.

### 1.2.2 Herzbeteiligung bei NCL-Krankheiten

Der Fokus der klinischen Forschung galt im Bereich der Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen immer der Neurodegeneration, nicht zuletzt, weil der Hauptmanifestationsort der NCL-Krankheiten das zentrale Nervensystem ist. Das Akkumulieren des krankheitsspezifischen Speichermaterials konnte jedoch in nahezu allen Zellen nachgewiesen werden. (Boldrini, Biselli, Santorelli, & Bosman, 2001) Auch Untersuchungen an Kardiomyozyten bestätigten das Vorhandensein des Speichermaterials. (Hofman, van der Wal, Dingemans, & Becker, 2001; Oyer, Cortez, O'Shea, & Popovic, 1991) Bereits früh wiesen Arbeitsgruppen auf die Tatsache einer klinisch manifesten, kardialen Beteiligung bei NCL Patienten hin: die allererste Arbeit hierzu stammte aus dem Jahre 1984 von Michielsen et al.: Er beschrieb linksventrikuläre Hypertrophien und ventrikuläre Tachykardien bei einem NCL-Geschwisterpaar. (Michielsen et al., 1984)

Hierauf folgten zahlreiche Fallberichte die immer wieder auf eine dilatative Kardiomyopathie und auf Herzrhythmusstörungen bei NCL-Patienten hinwiesen. (Fealey, Edwards, Grogan, & Orszulak, 2009; Gilbert-Barness, 2004)

Ostergaard et al. Postulierten 2011 eine durch die NCL-Krankheiten verursachte Abnahme des parasympathischen Einflusses auf das Herz und somit resultierend das Auftreten von Tachyarrhythmien und linksventrikulärer Hypertrophien. (Ostergaard, Rasmussen, & Molgaard, 2011)

Die genauen Pathomechanismen und die exakte Affektion des Herzens sind jedoch bis heute nicht geklärt.

### 1.3 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, unter Verwendung eines für diesen Zweck optimierten Datenbank-Systems die klinischen Verläufe der CLN3-Krankheit auf der Basis eines größeren Patientenkollektivs und valider Daten darzustellen. Außerdem sollte an einer Gruppe von Patienten die kardiale Beteiligung systematisch studiert werden. Dabei sollten aus praktischen Gründen auch Patienten mit anderen NCL-Formen (CLN1- und CLN2-Patienten) eingeschlossen werden.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Das Patientenkollektiv

Zunächst wurden alle NCL-Patienten aus der NCL-Sprechstunde der Kinderklinik des Universitätsklinikums Eppendorf in die Studie eingeschlossen.

Als gesichert galt die Diagnose der NCL, wenn folgende diagnostische Kriterien bei den einzelnen Patienten erfüllt und in den Akten eindeutig belegt worden waren:

- Die klinischen Symptome einer progredienten, neurodegenerativen Erkrankung (motorische Störungen, Sprachverlust, Demenz, Visusverlust und Epilepsie)
- Der elektronenmikroskopische Nachweis von für die CLN3-Krankheit typischem Speichermaterial (insbesondere in Form sog. „fingerprint profiles“ bei elektronenmikroskopischer Untersuchung, siehe [Abbildung 2.1](#)), und / oder
- Molekulargenetischer Nachweis einer Mutation im *CLN3*-Gen.

Bei der Mehrzahl der Patienten war die NCL-Krankheit zusätzlich molekulargenetisch gesichert.

Bei einigen Patienten wurde die Diagnose erst postmortal gestellt.

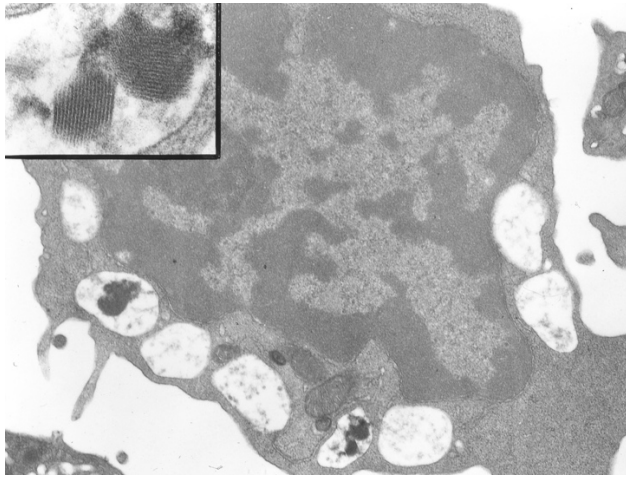


Abbildung 2.1: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Lymphozyten aus dem peripheren Blut eines CLN3-Patienten. Im Zytoplasma sind große Vakuolen sichtbar. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man im Speichermaterial innerhalb einer Vakuole das typische Muster der „fingerprint profiles“. Aufnahme Prof. H. H. Goebel, Mainz.

## 2.2 Die NCL-Datenbank

Die NCL-Datenbank stellt eine Online-Datenbank dar, die extra für die NCL-Krankheiten programmiert worden ist und vielerlei Möglichkeiten bezüglich der Datenerfassung bietet. Durch das Studium der Patientenakten wurden von diesen Patienten die vorhandenen Informationen in die NCL-Datenbank aufgenommen. Diese Informationen wurden soweit möglich durch Gespräche mit den Eltern abgeglichen.

Insgesamt wurden die Krankheitsverläufe bei *16 verstorbenen CLN3-Patienten* retrospektiv studiert. Für diese Patienten betrug die Verlaufsbeobachtung im Mittel 6,25 Jahre (Minimum 12 Monate, Maximum 18,3 Jahre).

Die Krankheitsverläufe *bei 39 noch lebenden CLN3-Patienten* wurden zunächst retrospektiv studiert und die Informationen in der Datenbank gesichert. Für diese Patienten betrug die Verlaufsbeobachtung im Mittel 7,6 Jahre (Minimum 2 Jahre, Maximum 27,7 Jahre).

Anschließend wurden die Patienten in der Klinik gesehen, der aktuelle klinischen Stand festgehalten und der weitere Verlauf prospektiv studiert. Für diese Patienten betrug die Verlaufsbeobachtung im Mittel 3,2 Jahre (Minimum 13 Monate, Maximum 5,7 Jahre). Die erhaltenen Informationen wurden durch Hausbesuche bei den Patienten, durch Elternfragebögen und telefonische Interviews komplettiert.

Die Krankheitsentwicklung von insgesamt *25 CLN3-Patienten*, konnten wir kontinuierlich erfassen und somit auch den „Index of relative Severity“ berechnen (siehe unten). Alle Patienten waren homozygot für die häufigste Mutation im *CLN3*-Gen, eine 1kb umfassende Deletion, die zu Verlust der Exone 7 und 8 führt. Unter den der Patienten waren drei Geschwisterpaare (siehe Tabelle 3.2, Ergebnisteil).

Die Altersspanne dieser Patienten reichte von 12 bis 34 Jahren. Das mittlere Alter der untersuchten Patienten waren 18,4 Jahre und die Standardabweichung betrug 6,4 Jahre. Neun Patienten waren zwischen 9 und 15 Jahren, sechs Patienten zwischen 16 und 20 Jahren, acht Patienten zwischen 21 und 25 Jahren und zwei Patienten zwischen 31 und 35 Jahren.

Bei der CLN2-Krankheit wurden zunächst die Krankheitsverläufe bei *24 verstorbenen Patienten* retrospektiv studiert. Für diese Patienten betrug die Verlaufsbeobachtung im Mittel 6,4 Jahre (Minimum 6 Monate, Maximum 11 Jahre).

Die Krankheitsverläufe bei *11 noch lebenden CLN2-Patienten* wurde retro- als auch prospektiv studiert. Die retrospektive Verlaufsbeobachtung betrug im Mittel 6,3 Jahre (Minimum 3 Jahre, Maximum 9,9 Jahre). Der prospektive Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 3,5 Jahre (Minimum 10 Monate, Maximum 6,2 Jahre).

## **Erfassung und Anonymisierung von Patientendaten**

Da die Datenbank online zugänglich ist, müssen aus datenrechtlichen Gründen die Patienten anonymisiert werden, um in die Datenbank aufgenommen werden zu können.

Hierzu gibt es eine Acces-Patientendatenbank, die von einem Computer ohne Internetverbindung genutzt werden muss.

In dieser Datenbank werden die persönlichen Patientendaten - wie Name, Geburtsdatum, Familiennummer, Patientenummer, Code für den Beginn der Krankheit, Code für das nationale NCL-Zentrum (dies ist angelegt, weil die Datenbank international genutzt wird) - gespeichert.

Die Codes für den Beginn der Krankheit sind folgende:

- con = kongenitaler Beginn
- in = infantile Verlaufsform
- li = spätinfantile Verlaufsform
- ju = juvenile Verlaufsform
- ad = adulte Verlaufsform

Es wird dann von dem Programm ein individueller Patientencode erstellt.

Folgender Code könnte beispielsweise in der Online-Datenbank gefunden werden:

NCLliHAM01640001

Das „li“ steht für die Verlaufsform, in diesem Fall „late infantile“. Die Abkürzung „HAM“ lässt erkennen, dass der Patient zum Hamburger NCL-Zentrum gehört. Die Ziffernfolge „0164“ beschreibt, dass die Familie des Patienten die 164. in dem Hamburger NCL-Zentrum ist, die in der Datenbank erfasst worden ist. Die Ziffernfolge „0001“ beschreibt, dass der Patient der erste aus dieser Familie ist. Hätte dieser Patient weitere erkrankte Geschwister, so könnte der Code wie folgt aussehen:

NCLliHAM01640002

So werden alle Patienten anonymisiert und neue Patienten können immer wieder hinzugefügt werden.

Mit den Patientencodes ist es einfach, auf die Online-Datenbank zuzugreifen und weitere Daten zu erfassen bzw. bereits vorhandene Daten zu aktualisieren.

Beim Öffnen der Datenbank erscheinen mehrere Seiten mit Patientencodes, aus diesen kann dann der gesuchte Patient ausgewählt werden.

| List of patients   |         |          |
|--|---------|----------|
| Subtype: <input type="text"/> NC: <input type="text"/> Family no.: <input type="text"/> Person no.: <input type="text"/> |         |          |
| <input type="button" value="search"/>  |         |          |
| Patient  | Details | Overview |
| NCLjuITA00020001   |         |          |
| NCLviiiITA00010001   |         |          |
| NCLjuHAM04780001   |         |          |
| NCLjuHAM04770001   |         |          |
| NCLjuHAM04760001   |         |          |
| NCLviiHAM04750001  |         |          |
| NCLjuHAM04740001   |         |          |
| NCLiiHAM04730001   |         |          |
| NCLinHAM04720001   |         |          |
| NCLiiHAM04710001   |         |          |
| NCLjuHAM04700001   |         |          |
| NCLjuHAM04690001   |         |          |
| NCLiiHAM04680001   |         |          |
| NCLiiHAM04670001   |         |          |

Abbildung 2.2: Ansicht der Patientenliste in der Datenbank

### Der Aufbau der Datenbank

Die Programmierung der Datenbank ermöglicht sowohl vorhandene oder neu erfasste, retrospektive Daten, als auch fortlaufend prospektive Daten zu erfassen.

Die retrospektiven Daten, die statisch sind, basieren auf Patientenakten und nachträglich geführte Interviews mit den Eltern oder Betreuer der Patienten.

Die prospektiven Daten kommen durch Untersuchungen zustande, die im jeweiligen NCL-Zentrum durchgeführt werden. Diese dynamischen Daten vermehren sich bei jedem Patientenkontakt fortlaufend und werden danach in der Datenbank hinterlegt.

| Patient details                     |                      |
|-------------------------------------|----------------------|
| Patient                             | NCLinHAM04720001     |
| Sex                                 | <input type="text"/> |
| Month of birth                      | <input type="text"/> |
| Year of birth                       | <input type="text"/> |
| <input type="button" value="save"/> |                      |

Abbildung 2.3: Ansicht der Navigationsleiste der Datenbank

Wie aus der Abbildung 2.3 zu erkennen ist, hat jeder Patient dieselbe Navigationsliste auf der linken Seite.

Die in grüner Farbe markierten Unterpunkte stellen die *statischen Daten* dar, die retrospektiv gewonnen wurden und unveränderlich sind. Die in oranger Farbe markierten Unterpunkte stellen die *dynamischen Daten* dar, die prospektiv gewonnen werden und die mit dem Zeitpunkt ihrer Gewinnung verknüpft sind.

### Erfassung der statischen Daten

Ziel der retrospektiven Datenerfassung ist es, eine nachvollziehbare Krankheitsgeschichte darzustellen.

Hierzu dienen folgende Unterpunkte:

- *Familiengeschichte*
- *Schwangerschaft und erste Lebensstage*
- *Psychomotorische Entwicklung*
- *Neurologischer Status*
- *Krankheitsgeschichte*
- *Diagnostische Zusammenfassung*

Im Folgenden werden die Unterpunkte beschrieben:

### *Familiengeschichte*

| Patient: NCLinHAM04720001<br>Family history  |   |
|--|---|
| Parents consanguineous?                      | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no<br><input type="radio"/> unknown |
| Healthy siblings?                            | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no                                  |
| sick siblings?                               | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no                                  |
| are other relatives affected by the disease? | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no<br><input type="radio"/> unknown |
| nationality/ ethnic origin of the mother     | <input type="text"/>  |
| Nationality/ ethnic origin of the father     | <input type="text"/>  |
| Pedigree                                     | <input type="button" value="Datei auswählen"/> Keine Datei ausgewählt   |
| <input type="button" value="save"/>          |   |

Abbildung 2.4: Erfassung der Familiengeschichte (Ansicht in der Datenbank)

Unter diesem Punkt wird die Herkunft der Eltern sowie die Frage nach der Konsanguinität abgeklärt.

Ebenfalls wie viele Geschwister vorhanden sind und ob diese oder andere Familienmitglieder ebenfalls erkrankt sind.

Die Information über die Nationalität ist wichtig, da verschiedene Krankheitsformen typisch für bestimmte Nationalitäten sind.

### **Schwangerschaft**

Hier werden eventuelle Komplikationen der Schwangerschaft oder während der Geburt erfasst.

Von besonderem Interesse sind ebenfalls klinische Aspekte wie der Kopfumfang oder der APGAR Score.

### **Psychomotorische Entwicklung**

| Patient: NCLinHAM04720001<br>Psychomotor development              |                            |                             |
|---|----------------------------|-----------------------------|
| Motor development   |                            |                             |
| head control at the age of  | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| loss of head control at the age of                                | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| movement in prone position at the age of                          | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| loss of ability to move in prone position at the age of           | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| ability to sit without support at the age of                      | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| loss of ability to sit without support                            | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| ability to walk without support at the age of                     | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| loss of ability to walk without support                           | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| loss of ability to perform reach-to-grasp movements at the age of | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| ability to hand over toys at the age of                           | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| loss of ability to hand over toys at the age of                   | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| first use of pincer grip at the age of                            | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |
| loss of ability to use the pincer grip at the age of              | <input type="text"/> years | <input type="text"/> months |

| Language  |   |
|---|---|
| first meaningful words at the age of                      | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| loss of ability to speak meaningful words at the age of   | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| two-word sentences at the age of                          | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| loss of ability to speak two-word sentences at the age of | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| whole sentences at the age of                             | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| loss of ability to speak whole sentences at the age of    | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| decline in language ability?                              | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| loss of language ability?                                 | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| loss of language comprehension?                           | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| concentration problems?                                   | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| behavioural problems?                                     | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| loss of cultural skills?                                  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| deficits in play behaviour                                | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| loss of ability to fixate and track an object?            | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| loss of ability to communicate?                           | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| Language  |   |
| Incontinence  |   |
| Dry?  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> never been dry<br><input type="radio"/> loss  |
| Clean?  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> never been clean<br><input type="radio"/> loss  |
| General   |   |
| any specific diseases suffered?                           | <input type="text"/>  |
| kindergarden and school                                   | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> regular kindergarden<br><input type="radio"/> special kindergarden, integration group<br><input type="radio"/> regular school<br><input type="radio"/> special school, integration class |
| normal development of the child until the age of          | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| did the patient die?                                      | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| notes   | <input type="text"/>  |
| behavioural problems?                                     | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| loss of cultural skills?                                  | <input type="text"/>  |

Abbildung 2.5: Psychomotorische- und Sprachentwicklung (Ansicht in der Datenbank)

Bei diesem Unterpunkt wird der Zeitpunkt des Erlangens mehrerer Meilensteine der motorischen Entwicklung erfasst. Falls diese Fähigkeiten verloren gegangen sind, so wird auch jener Zeitpunkt erfasst.

Des Weiteren wird die Frage nach Kontinenz, weiteren Erkrankungen und die Frage nach eventuell vorhandenen Verhaltensauffälligkeiten geklärt.

### **Neurologischer Status**

In diesem Unterpunkt werden neurologische Symptome erfasst, die mit einer Degeneration der grauen Substanz symptomatisch einhergehen.



| Patient: NCLinHAM04720001<br>Neurological history |  |
|---|--|
| Eyesight  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> normal<br><input type="radio"/> diminished<br><input type="radio"/> no eyesight<br><input type="radio"/> not assessable |
| was spasticity diagnosed?                         | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no   |
| was ataxia diagnosed?                             | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no   |
| Rigor?  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no   |
| was muscle weakness diagnosed?                    | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no   |
| Myoclonus?  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> present<br><input type="radio"/> not present  |
| Seizures?   | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> occurred<br><input type="radio"/> did not occur   |
| Hearing?  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> normal<br><input type="radio"/> decreased<br><input type="radio"/> loss of hearing                                      |

Abbildung 2.6: Neurologische Symptome (Ansicht in der Datenbank)

Die Symptome nach denen gefragt werden, sind die Abnahme des Visus, das Vorhandensein von Spastik, Ataxie, Rigor, Hypotonie der Muskulatur, Kloni, epileptischer Anfälle und die Verminderung des Hörvermögens.

### **Krankheitsgeschichte**

Dieser Teil der Datenbank beschäftigt sich mit den ersten klinischen Symptomen und mit dem Zeitpunkt des Auftretens.

Es wird erfasst ob die Krankheit kontinuierlich, oder in intermittierenden Schüben fortschreitet.

Ferner wird erfasst, ob die Nahrungsaufnahme oral, parenteral oder enteral (z.B. durch eine PEG Sonde) erfolgt.

| Patient: NCLinHAM04720001<br>Medical history                         |   |
|--|---|
| first clinical signs at the age of                                   | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| First clinical signs after initially normal psychomotor development? | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| main focus of first clinical signs                                   | <input type="checkbox"/> motor difficulties<br><input type="checkbox"/> behaviour abnormalities<br><input type="checkbox"/> seizures<br><input type="checkbox"/> learning difficulties<br><input type="checkbox"/> language difficulties<br><input type="checkbox"/> dementia<br><input type="checkbox"/> visual loss |
| other neurological symptoms  | <input type="text"/>  |
| other clinical problems  | <input type="text"/>  |
| course of the disease  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> clinical picture seems to remain static<br><input type="radio"/> disease is constantly proceeding<br><input type="radio"/> disease is proceeding stepwise<br><input type="radio"/> unknown   |
| head circumference   | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> normal<br><input type="radio"/> primarily microcephalic<br><input type="radio"/> secondarily microcephalic<br><input type="radio"/> macrocephalic (also if transitionally)   |
| <b>Gastrointestinal</b>  |   |
| Dysphagia, frequent dysphagia?                                       | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| Is the child being fed with a spoon?                                 | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |
| Artificial feeding   | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> stomach tube<br><input type="radio"/> PEG<br><input type="radio"/> none  |
| <b>Other clinical parameters</b>                                     |   |
| Susceptible to mucous congestion?                                    | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="radio"/> yes<br><input type="radio"/> no  |

Abbildung 2.7: Krankengeschichte der Patienten (Ansicht in der Datenbank)

## Diagnostische Zusammenfassung

Dieser Unterpunkt stellt einen der wichtigsten für die Unterteilung der Patienten dar. Es werden Zeitpunkt der Diagnose, genetischer Befund, elektronenmikroskopischer Befund, Enzymanalyse und eventuell vorhandene MRT Aufnahmen der Patienten erfasst. Nochmals werden alle individuellen Leitsymptome der Patienten dokumentiert.

| Patient: NCLintHAM04720001<br>Diagnostic summary |   |
|--|---|
| diagnosed at age of                              | <input type="text"/> years <input type="text"/> months  |
| diagnosed at                                     | <input type="text"/>  |
| genetic analysis                                 | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> yes<br><input type="checkbox"/> no  |
| electron microscopy                              | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> yes<br><input type="checkbox"/> no  |
| MRI  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> yes<br><input type="checkbox"/> no  |
| lymphocyte vacuoles                              | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> yes<br><input type="checkbox"/> no  |
| enzyme analysis?                                 | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> yes<br><input type="checkbox"/> no  |
| Symptoms leading to diagnosis                    | <input type="checkbox"/> ataxia<br><input type="checkbox"/> rigidity<br><input type="checkbox"/> myoclonus<br><input type="checkbox"/> decrease in fine motor skills<br><input type="checkbox"/> muscle weakness<br><input type="checkbox"/> other motor problems<br><input type="checkbox"/> visual loss<br><input type="checkbox"/> abnormal language<br><input type="checkbox"/> abnormal behaviour<br><input type="checkbox"/> dementia<br><input type="checkbox"/> general regression<br><input type="checkbox"/> diagnosis of sick sibling<br><input type="checkbox"/> random finding |
| Patient material available?                      | <input type="checkbox"/> DNA<br><input type="checkbox"/> fibroblasts<br><input type="checkbox"/> lymphocytes<br><input type="checkbox"/> tissue specimen  |
| If tissue specimen available please specify      | <input type="text"/>  |

Abbildung 2.8: Diagnostische Zusammenfassung (Ansicht in der Datenbank)

Die gesamten statischen Daten können selbst bei verstorbenen Patienten exakt reproduziert werden.

## Erfassung der dynamischen Daten

Die dynamische Datenerfassung ermöglicht, die durchgeführten Untersuchungen und deren Ergebnisse zu dokumentieren.

Die Untersuchungen umfassen:

- EEG
- Augenuntersuchung
- Kardiologische Untersuchung
- Neuroradiologische Untersuchung

Ferner gibt es unterschiedliche Scorings, Fragebögen und Einschätzungen zur aktuellen klinischen Verfassung des Patienten.

Um eine Untersuchung anzulegen, muss man in der orangenen Navigationsleiste auf „add exam“ klicken und sich aus dem Balken die jeweilige Untersuchung auswählen und kann dann das Datum der Untersuchung und deren Ergebnis eintragen.

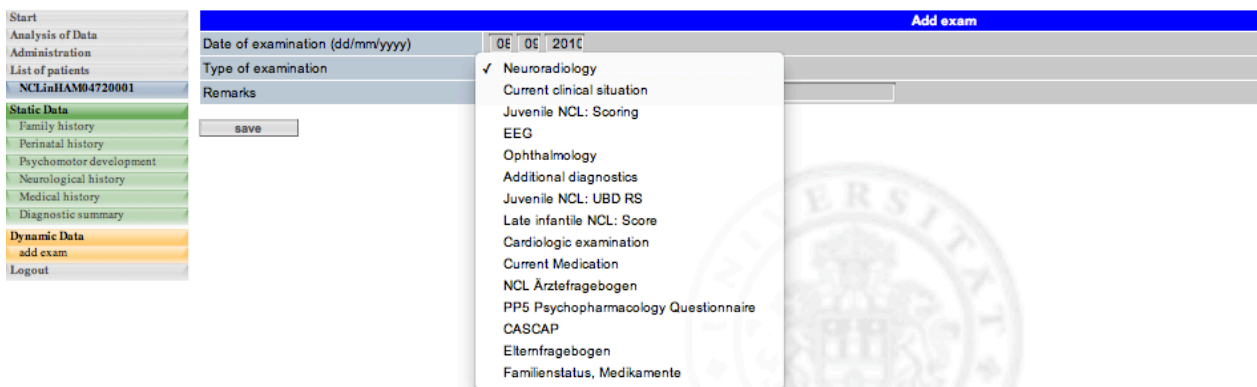


Abbildung 2.9: Anlegen einer Untersuchung (Ansicht in der Datenbank)

## 2.3 Quantitative Beschreibung des Verlaufs der CLN3-Krankheit durch klinisches Scoring

Ein wichtiges Werkzeug zur quantitativen Beschreibung des Krankheitsverlaufes von NCL-Patienten stellt ein krankheitsspezifisches klinisches Scoring dar, welches von Kohlschütter et al. für die CLN3-Krankheiten (Kohlschütter et al., 1988) und für die CLN2-Krankheiten (Steinfeld et al., 2002) entwickelt wurde.

Diese Scorings lassen sich sowohl retrospektiv als auch prospektiv anwenden.

Zur retrospektiven Anwendung wurden Eltern und Betreuer aufgesucht und befragt.

Um die Ungenauigkeiten einer retrospektiven Analyse soweit wie möglich zu überwinden, wurden bei der Entwicklung der Scorings jeweils einfache und weitgehend zweifelsfreie feststellbare Kriterien ausgewählt.

Die Grundlage der für das Erheben der retrospektiven Scorings bei unserer Arbeit, bildete die systematische Befragungen der Patienteltern, Betreuer oder Geschwister (sofern letztere alt genug waren). Hierdurch und durch das Studium klinischer Akten konnten wir die Scorings auch retrospektiv zuverlässig erheben.

Prospektiv konnte das Scoring bei Patienten, die regelmäßig an das Hamburger NCL-Zentrum angebunden waren, durch die jeweils betreuenden Ärzte erhoben werden.

Im Folgenden wird nur auf das CLN3-Scoring eingegangen.

Als Bausteine der quantitativen Beschreibung wurden Kriterien gewählt, die den folgenden, für die CLN3-Krankheit charakteristischen Problemen entsprechen:

- Verlust der motorischen Leistungsfähigkeit
- Auftreten epileptischer Anfälle
- Visusverlust
- Verlust der Sprech- und Sprachfähigkeiten
- Verlust intellektueller Fähigkeiten

Das Scoring bezüglich epileptischer Anfälle berücksichtigten wir bei der Auswertung des klinischen Verlaufs nicht, da die Häufigkeit von Anfällen stark medikamentenabhängig ist und eine nicht primär von der Krankheit abhängige Variabilität aufweist.

Für jedes Problem wurden Score-Werte von 0 bis 3 Punkten vergeben. Die dabei vergebene Punktzahl richtet sich nach folgendem allgemeinem Schema:

- „Funktion normal“ (unauffällig): 3 Punkte
- „Funktion leicht, aber erkennbar gestört“: 2 Punkte
- „Funktion schwer gestört“: 1 Punkt
- „Funktion nicht mehr vorhanden“: 0 Punkte

Tabelle 2.1: Klinisches Scoring für Patienten mit CLN3-Krankheit, nach (Kohlschütter et al., 1988)

| <b>Funktion</b>                                  | <b>Beschreibung</b>   | <b>Punkte</b> |
|--|---|---------------|
| Motorik<br>(Fähigkeit zur Fortbewegung)          | Gehen normal  | 3             |
|  | Gehen auffällig (häufiges Fallen, sichtbare Ungeschicklichkeit)           | 2             |
|  | Gehen nur mit Hilfe oder nur Krabbeln                                     | 1             |
|  | Immobilität, Patient vorwiegend bettlägerig                               | 0             |
| Epilepsie<br>(Häufigkeit von Grand Mal Anfällen) | Kein Anfall pro Vierteljahr   | 3             |
|  | 1-2 Anfälle pro Vierteljahr   | 2             |
|  | 1 Anfall pro Monat  | 1             |
|  | Mehr als 1 Anfall pro Monat   | 0             |
| Visus<br>(Visuelles Erkennen)                    | Erkennen eines Gegenstandes und koordiniertes Zugreifen                   | 3             |
|  | Kein deutliches Erkennen eines Gegenstandes und unkoordiniertes Zugreifen | 2             |
|  | Hell-Dunkelunterscheidung   | 1             |
|  | Keine Reaktion auf visuelle Reize   | 0             |
| Sprache  | Normal  | 3             |
|  | Auffällig   | 2             |
|  | Schwer verständlich   | 1             |
|  | Unverständlich bzw. fehlend   | 0             |
| Intellekt  | Normal (Keine Defizite bisher bemerkbar)                                  | 3             |
|  | Leichte Defizite bemerkbar (z.B. im mathematischen Bereich)               | 2             |
|  | Demenz klar vorhanden   | 1             |
|  | Totaler Verlust der intellektuellen Fähigkeiten                           | 0             |

In der Datenbank sind, in gleichartiger Weise wie die Befunde aus anderen Untersuchungen, die Ergebnisse des Scorings enthalten.

| Patient: NCLinHAM04720001<br>Juvenile NCL: Scoring (08 Sep 2010) - Edit examdata |   |
|--|---|
| <b>JUVENILE NCL: SCORING (Kohlschütter A. et al., 1988)</b>                      |   |
| Vision   | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> 3 (normal)<br><input type="checkbox"/> 0 (blind)<br><input type="checkbox"/> 2 (poor, but orientation good)<br><input type="checkbox"/> 1 (poor, orientation difficult)<br><input type="checkbox"/> Interim checked                                       |
| Intellect  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> 3 (normal)<br><input type="checkbox"/> 2 (abstract reasoning (mathematics) has become difficult)<br><input type="checkbox"/> 1 (dementia clearly evident)<br><input type="checkbox"/> 0 (apparent total loss)<br><input type="checkbox"/> Interim checked |
| Language   | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> 2 (minor difficulties recognized)<br><input type="checkbox"/> 1 (hardly understood)<br><input type="checkbox"/> 0 (no verbal contact)<br><input type="checkbox"/> 3 (normal)<br><input type="checkbox"/> Interim checked                                  |
| Motor function   | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> 3 (normal)<br><input type="checkbox"/> 2 (slight handicap recognized)<br><input type="checkbox"/> 1 (mostly wheelchair, some mobility preserved)<br><input type="checkbox"/> 0 (immobile, bedridden)<br><input type="checkbox"/> Interim checked          |
| Epilepsy (only Grand Mal)  | <input type="button" value="Reset answer"/><br><input type="checkbox"/> 3 (no seizures)<br><input type="checkbox"/> 2 (1-2 / year)<br><input type="checkbox"/> 1 (<1 / month, <12 / year)<br><input type="checkbox"/> 0 (more than 12 / year)<br><input type="checkbox"/> Interim checked   |

Abbildung 2.10: Erfassung des klinischen Scorings für Patienten mit CLN3-Krankheit in der Datenbank

## Erläuterungen zum Scoring der verschiedenen Funktionen (Fähigkeiten)

### *Motorik*

Die Erfassung der Motorik bezog sich ausschließlich auf die Gehfähigkeit, d.h. die Fähigkeit sich unauffällig, in auffälliger Weise, in hilfsbedürftiger Weise oder gar nicht mehr fortbewegen zu können.

### *Epilepsie*

Bei der Erfassung der Schwere der Epilepsie wurden nur Grand-Mal-Anfälle berücksichtigt und nur Patienten, bei denen diese Anfälle kalendarisch von den Eltern und Betreuern aufgezeichnet worden sind. Grand-Mal-Anfälle wurden gewählt, da diese für Eltern und Betreuer am besten fassbar sind.

### *Visus*

Zur Beurteilung des Visus wurde das bewusste Erkennen eines Gegenstandes herangezogen. Ausschlaggebend war, ob der Patient Dinge, wie z.B. sein Lieblingsspielzeug, erkannte und danach griff oder ob er Farben klar erkennen konnte. Konnte er dies nicht mehr, wurden zwei 2 Punkte eingetragen. Lag nur noch eine Hell- und Dunkeldiskriminierung vor, bekam der Patient einen Punkt; bei fehlender Reaktion auf visuelle Reize 0 Punkte.

### *Sprachfunktion*

Der Wortschatz der gesprochenen Wörter und die Aussprache (differenziert in deutlich und undeutlich) bildeten die Grundlage der Problemgruppe Sprache. Dabei wurde jedem Patienten zu Beginn der Erkrankung bzw. bei erreichtem Höchststand seiner persönlichen

Sprachentwicklung 3 Punkte zugeteilt, ohne dass eine weitere Bewertung der individuellen Leistung nach anerkannten Sprach- bzw. standardisierten Entwicklungstests vorgenommen wurden.

### *Intellekt (Kognition)*

Zur Beurteilung des Intellekts wurde der Verlust von bereits erlangten Fähigkeiten herangezogen.

Meist fing der Regress mit Schwierigkeiten in den Bereichen der Mathematik und dem abstrakten Denken an. In diesem Fall wurden den Patienten 2 Punkte zugeteilt.

Ein Punkt wurde zugeteilt, wenn eine Demenz klar zu erkennen war.

Bei völligem Verlust der intellektuellen Fähigkeiten bekamen die Patienten 0 Punkte.

### **Die Anwendung des Scorings**

Jeder Zeitpunkt zu dem ein Patient das NCL-Zentrum aufgesucht hatte und Arztbriefe bestanden die die Scoringpunkte berücksichtigen, wurde der jeweilige Patient in der Datenbank gescored.

Das heißt für jeden Patienten gibt es unterschiedliche Scoring-Zeitpunkte.

Bei den Patienten, bei denen eine intensive Anbindung zum Zentrum bestand, wurde neben dem Studium der Patientenakten, Fragebögen (siehe Anhang) erstellt, die an die Eltern bzw. Betreuer geschickt wurden.

Nach Erhalt der ausgefüllten Fragebögen wurden die Eltern zurückgerufen und ein ausführliches Interview wurde auf Grundlage dessen geführt.

Ziel war es, die exakten Zeitpunkte der Fähigkeitsabnahmen zu erfassen, um somit eine exakte Krankheitsentwicklung beschreiben zu können.

Somit konnte für diese Patienten in 6 Monats Abständen das Scoring angewendet werden. Die Krankheitsentwicklung dieser Patienten haben wir als „interim checked“ beschrieben- was signalisiert, dass der Verlauf kontinuierlich und nicht nur punktuell dargestellt ist.

Dies kann in der Datenbank unter jedem Scoring angeklickt werden. (Siehe Abb. 9 und 10)

Bei diesen Patienten liegen also exakte Informationen von der Geburt bis zum Ende des Untersuchungszeitpunktes vor.

### „Index of Relative Severity“

Für alle Patienten, deren Krankheitsverlauf wir kontinuierlich (Interim checked) darstellen konnten, berechneten wir den „Index of Relative Severity“. Der Index kann positive und negative Werte annehmen. Ein Wert von weniger als -0.5 entspricht einem schnellen Krankheitsverlauf, ein Index zwischen -0,5 und 0,5 einem durchschnittlichen Verlauf- und ein Index größer als 0,5 einem langsamen Krankheitsverlauf. Die Berechnung erfolgte nicht wie von Prof. Kohlschütter beschrieben in ein Jahres Abständen, sondern für sechs Monats Perioden. Somit konnten wir die kontinuierlich beobachteten CLN3- und 2 Patienten in verschiedene Gruppen unterteilen. (Kohlschütter et al., 1988)

Index of Relative Severity =  $\sum$  Differenz des Scorings von dem Median für jeden 6monatsscore

-----  
Gesamtanzahl der 6 monats Beobachtungszeiträume

Den Index of Relative Severity konnten wir für 25 CLN3 Patienten, basierend auf einen maximalen Zeitraum von 50 Sechsmonatsperioden (25 Jahre) berechnen. Zwei der 25 Patienten wurden über einen längeren Zeitraum beobachtet (siehe Ergebnisteil Tabelle 3.1).

## 2.4 Kardiologische Untersuchung der NCL-Patienten

Eine Gruppe von 42 CLN3-Patienten wurde kardiologisch untersucht. Aus vorwiegend praktischen Gründen wurden auch einige Patienten mit anderen NCL-Formen (CLN1- und CLN2-Krankheit) in die kardiologischen Untersuchungen einbezogen.

Diese Patienten wurden alle sechs Monate kardiologisch untersucht.

Die Untersuchungen bestanden in

- Klinisch-kardiologischer Untersuchung
- Echokardiogramm
- Elektrokardiogramm
- Bestimmung der Konzentration des Brain Natriuretic Peptide (BNP) im Blut.

Die Untersuchungen fanden unter Leitung von PD Dr. Mir in der kinder-kardiologischen Klinik des UKE statt. Die Bestimmung des BNP erfolgte im Labor dieser Klinik durch Messung des n-terminalen Peptids (NT-pro-BNP). Ursprünglich wurde das BNP aus Rattengehirnen isoliert, man fand jedoch heraus, dass der Hauptproduktionsort die atrialen myoendokrinen Zellen sind. (de Bold, 2011). Das BNP besteht aus 17 Aminosäuren, die eine Ringstruktur bilden. BNP wird in pathologischen Zuständen vermehrt gebildet und ins Blut ausgeschüttet.

Pathologische Zustände, die einen Anstieg des BNP bewirken sind:

- Herzinsuffizienz
- Linksventrikuläre Dysfunktion
- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Vorhofflimmern
- Hypertonie

Nicht kardiale Gründe für einen Anstieg des BNP Wertes sind:

- SAB (Subarachnoidalblutung)
- Niereninsuffizienz
- Leberzirrhose

Diese Krankheiten schlossen wir bei den Patienten mit erhöhtem BNP Wert aus und konnten somit den Anstieg des Parameters mit einer kardialen Genese begründen. Die Normwerte für die NT-pro-BNP sind altersabhängig. (Mir et al., 2006)

Von den untersuchten Patienten wurden bei 26 CLN3-, 13 CLN-2, und bei 3 CLN1- Patienten pathologische kardiologische Befunde erhoben.

Das mittlere Alter des Auftretens kardiologisch-pathologischer Befunde lag bei CLN3 Patienten bei 17,6 Jahren, (SD 1,01, Bereich 8 Jahre bis 27 Jahre), bei CLN 2 Patienten bei 8,4 Jahren (SD 1,04, Bereich 3 Jahre bis 13 Jahre) und bei CLN1-Patienten bei 11,3 Jahren (SD 4,95, Bereich 4 Jahre bis 25 Jahre).



## 3. Ergebnisse

### 3.1 Die CLN3-Krankheit

#### 3.1.1 Alter und Art der ersten klinischen Manifestation

Die ersten klinischen Symptome der untersuchten Patienten traten im Alter von  $5,4 \pm 1,4$  Jahren auf (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung; Bereich 1,5 bis 7 Jahre).

Die meisten der Patienten ( $n=24$ ) zeigten zu Beginn Sehprobleme im Alter von  $5,3 \pm 1,6$  Jahren (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung; Bereich 1,5 bis 6,8 Jahren). Einige Patienten zeigten jedoch andere Erstsymptome, wie Verhaltensauffälligkeiten ( $n=5$ ), Probleme der Fein- und Grobmotorik ( $n=1$ ), Sprech- und Sprachprobleme ( $n=1$ ) und epileptische Anfälle ( $n=1$ ) (Abbildung 3.1).

Interessanterweise war das Alter der Erstmanifestation der Krankheit der Patienten, die andere klinische Erstsymptome zeigten als Sehprobleme, vergleichbar mit dem Alter der anderen 17 Patienten:  $5,8 \pm 1,1$  Jahre (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung; Bereich 3,5 bis 7 Jahren).

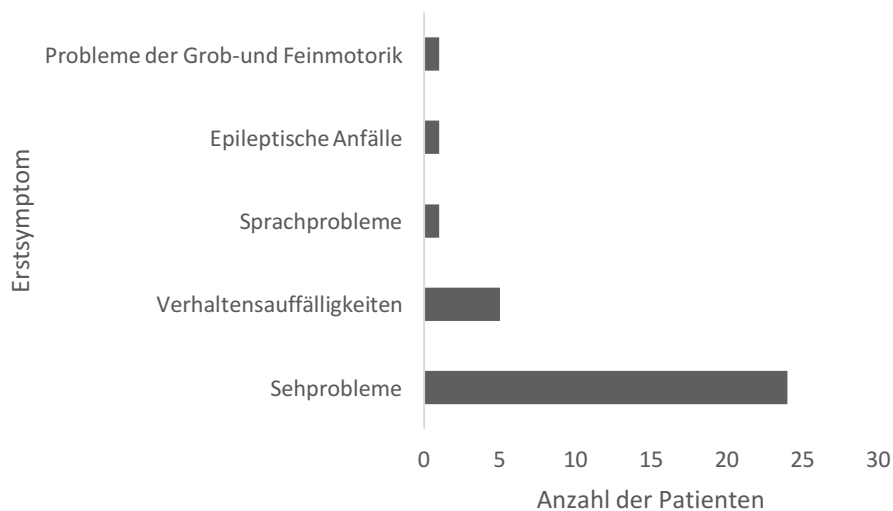


Abbildung 3.1: Erstsymptome bei CLN3-Patienten mit Homozygotie für die 1kB-Deletion

#### 3.1.2 Der Krankheitsverlauf der CLN3-Krankheit

Um den Krankheitsverlauf der Patienten zu beschreiben, wandten wir ein spezifisch für die Krankheit entwickeltes, etabliertes klinisches Scoring System an (Kohlschütter et al., 1988), welches wir retrospektiv vom Geburtsdatum an, in 6 monatigen Abständen durchführten:

Neben dem Studium der Patientenakten, wurden Fragebögen (siehe Anhang) erstellt, die an die Eltern bzw. Betreuer geschickt wurden. Nach Erhalt der ausgefüllten Fragebögen wurden die Eltern angerufen, bzw. getroffen und ein ausführliches Interview wurde auf Grundlage der Fragebögen geführt. Ziel war es, die exakten Zeitpunkte der Fähigkeitsabnahmen zu erfassen, um somit eine exakte Krankheitsentwicklung beschreiben zu können. Somit konnte für diese Patienten in 6 Monats Abständen das Scoring angewendet werden. Das Scoring ist für verschiedene Fähigkeiten, die aufgrund der Krankheit einem Abbau unterliegen anzuwenden: Motorik, Sprech- und Sprachfähigkeiten, Intellekt und Anzahl der Grand Mal Anfälle. Bei diesem Scoring beschreibt der Score „drei“ die maximale individuelle Ausprägung der Fähigkeit und „Null“ stellt das nicht mehr Vorhandensein jener Fähigkeit dar. (Siehe Material und Patienten)

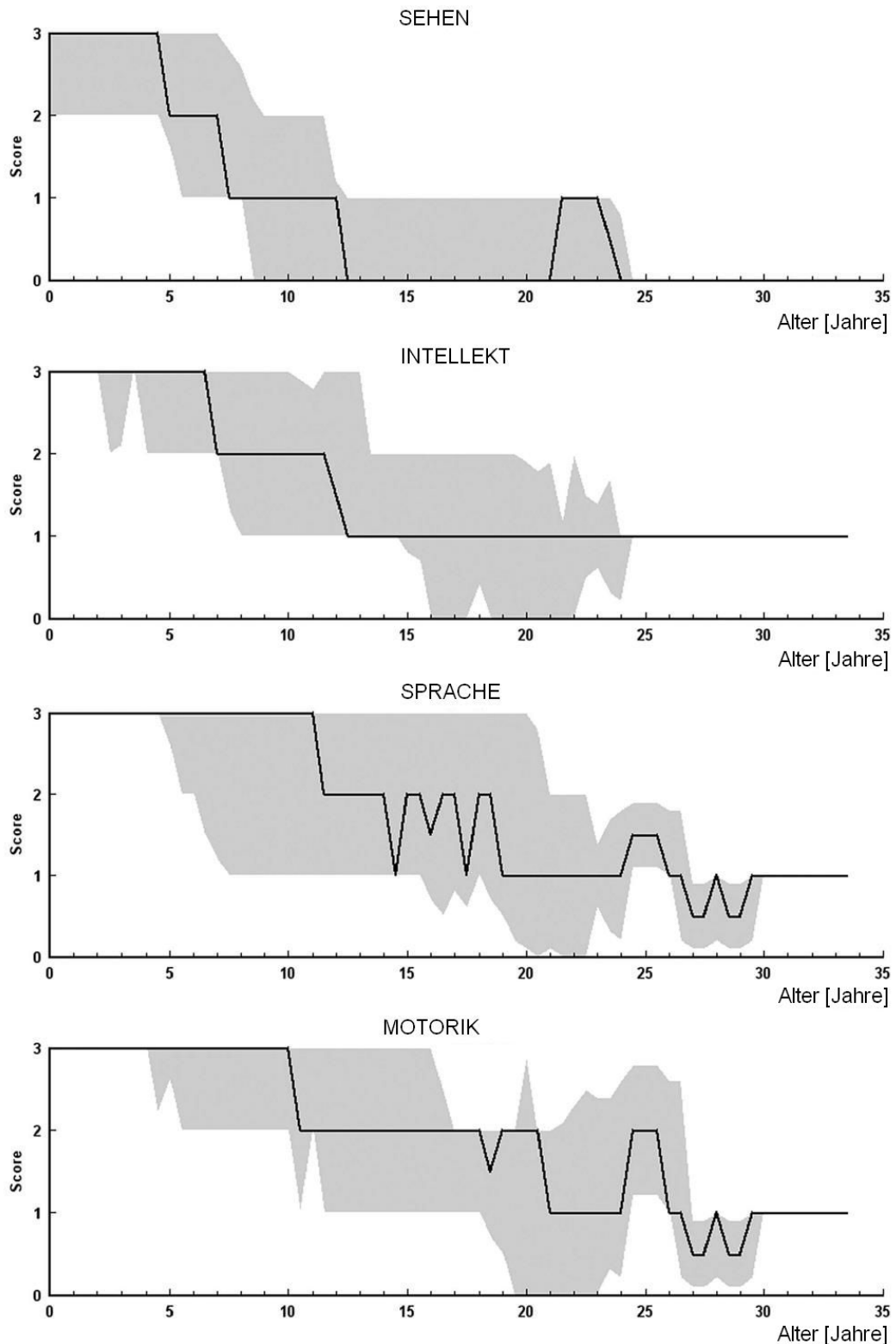


Abbildung 3.2: Krankheitsverlauf der 25 CLN3-Patienten anhand ihrer Fähigkeiten auf dem Gebieten: Sehen, Intellekt, Sprache und Motorik. Schwarze Linie: Median, graue Fläche: Bereich. Eigene Daten aus: (Lebrun et al., 2011).

Abbildung 3.2 zeigt den Verlauf aller 25 CLN3-Patienten (homozygot für die 1 kb Deletion)

bezüglich des Abbaus der klinisch relevanten Fähigkeiten. Die schwarze durchgezogene Linie zeigt den Median und die grau hinterlegten Bereiche stellen den Bereich zwischen der 10er und 90er Perzentile dar – berechnet auf der Basis des gesamten Kollektivs der 25 Patienten.

Aus der Abbildung 3.2 geht hervor, dass der Abbau des Intellekts, der Sprache und der Motorik später stattgefunden haben als der Abbau der Sehfähigkeit.

Der erste Abbau auf dem Bereich der Sehfähigkeit zeichnete sich im Median bereits mit 5 Jahren ab (Scoring Abfall von 3 auf 2 Punkte). Der Abbau der Sprech- Sprach- und motorischen Fähigkeiten und des Intellekts, manifestierten sich später als der Abbau der Sehfähigkeiten. Patienten zeigen bezüglich der Sprech- und Sprachfähigkeiten mit 12 Jahren, auf dem Bereich der Motorik mit 10 Jahren und auf dem Bereich des Intellekts mit 7 Jahren erste Defizite.

Das Fortschreiten der Krankheit war in den Bereichen Sprache, Motorik und Intellekt langsamer als die Abnahme der Sehfähigkeit. Bei den Bereichen Sprache, Motorik und Intellekt war die Streubreite zwischen den Patienten (Abstand zwischen der 10er und 90er Perzentile) größer als bei der Sehfähigkeit. Während der Median des Patientenkollektivs mit 12 ½ Jahren bei einem Score von 0 angelangt war (völlige Erblindung), hatten die Fähigkeiten des Intellekts, der Motorik, Sprech- und Sprachfähigkeiten, bis zum letzten untersuchten Zeitpunkt (Juli 2010) noch nicht den Score von 0 erreicht.

Aus rein statistischen Gründen kommt es beim Verlauf der Mediane und der anderen Perzentilen zu vorübergehendem Ansteigen der Messwerte, denen im Einzelfall keine klinische Verbesserung entspricht. Dies beruht auf der unterschiedlichen Anzahl von Messwerten in den verschiedenen Altersabschnitten. Eine Besonderheit liegt bei Patient Nr.3 vor, bei dem nach Schrittmacherimplantation eine deutliche klinische Verbesserung einsetzte (siehe unten).

### 3.1.3 Die phänotypische Variabilität der CLN3-Krankheit

Anhand des klinischen Scorings und der Berechnung des Index der relativen Schwere der Krankheit ( „Index of Relative Disease Severity“; (Kohlschütter et al., 1988)) haben wir die 25 CLN3-Patienten in Gruppen mit schnellem, durchschnittlichem („klassischem“) und langsamem Krankheitsverlauf unterteilen können.

Der Index der relativen Schwere der Krankheit kann positive und negative Werte annehmen. Ein Wert von weniger als -0,5 entspricht einem schnellen Krankheitsverlauf, ein Index zwischen -0,5 und 0,5 einem durchschnittlichen Verlauf.

Wir berechneten den Index für jeden der 25 Patienten, basierend auf einen maximalen Zeitraum von 50 Sechsmontatsperioden (25 Jahre). Zwei der 25 Patienten wurden über einen längeren Zeitraum beobachtet (Patient Nr. 3, Nr.4, siehe Tabelle 3.2).

Tabelle 3.1: Einteilung der 25 Patienten nach dem Index der relativen Schwere der Krankheit („Index of Relative Severity“) in solche mit raschem, durchschnittlichem und langsamem Verlauf.

| Krankheitsverlauf | „Index of relative Severity“ | Patientenanzahl |
|-------------------|------------------------------|-----------------|
| Schnell           | < -0,5                       | 11              |
| Durchschnittlich  | -0,5 - 0,5                   | 9               |
| langsam           | > 0,5                        | 5               |

Die Tabelle subsummiert die Patienten in schnellen (Index <-0,5), klassischen (Index zwischen -0,5 und 0,5) und langsamen Krankheitsverlauf (Index >0,5).

Um den möglichen Einfluss von Medikamenten auf den Krankheitsverlauf zu untersuchen, haben wir den Verlauf von 8 der 25 Patienten, die keine antikonvulsive Therapie während des Beobachtungszeitraums erhielten, gesondert untersucht,

Tabelle 3.2: Einteilung von 8 Patienten ohne antikonvulsive Therapie in solche mit raschem, durchschnittlichem und langsamem Verlauf.

| Krankheitsverlauf | Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Index of Relative Severity |
|-------------------|---------|---------------|------------|----------------------------|
| Schnell           | #1      | 12            | w          | -1,4                       |
|                   | #2**    | 12            | w          | -0,8                       |
| Durchschnittlich  | #5**    | 18            | w          | -0,1                       |
|                   | #6*     | 10            | m          | 0                          |
|                   | #7*     | 9             | w          | -0,3                       |
|                   | #8      | 12            | m          | -0,3                       |
| Langsam           | #3      | 29            | m          | 1,2                        |
|                   | #4      | 28            | m          | 0,8                        |

\* Geschwisterpaar Familie 1

\*\* Geschwisterpaar Familie 2

w=weiblich

m=männlich

° schnell: Index < -0,5; durchschnittlich: Index -0,5 bis 0,6; langsam: Index > 0,5

Aus Tabelle 3.2 geht hervor, dass zwei der untersuchten Patienten in die Gruppe schneller Krankheitsverlauf (Index: -1,4 und -0,8), zwei weitere Patienten in die Gruppe langsamer Krankheitsverlauf (Index: 1,2 und 0,8) fielen.

Die verbleibenden vier Patienten zeigten einen klassischen, durchschnittlichen Verlauf (Indizes zwischen -0,3 und 0).

Diese Ergebnisse zeigen eine hohe Variabilität des Phänotyps der Patienten, obwohl sie denselben Genotyp aufwiesen. Eine solch hohe Variabilität war auch innerhalb von Geschwisterpaaren zu beobachten.

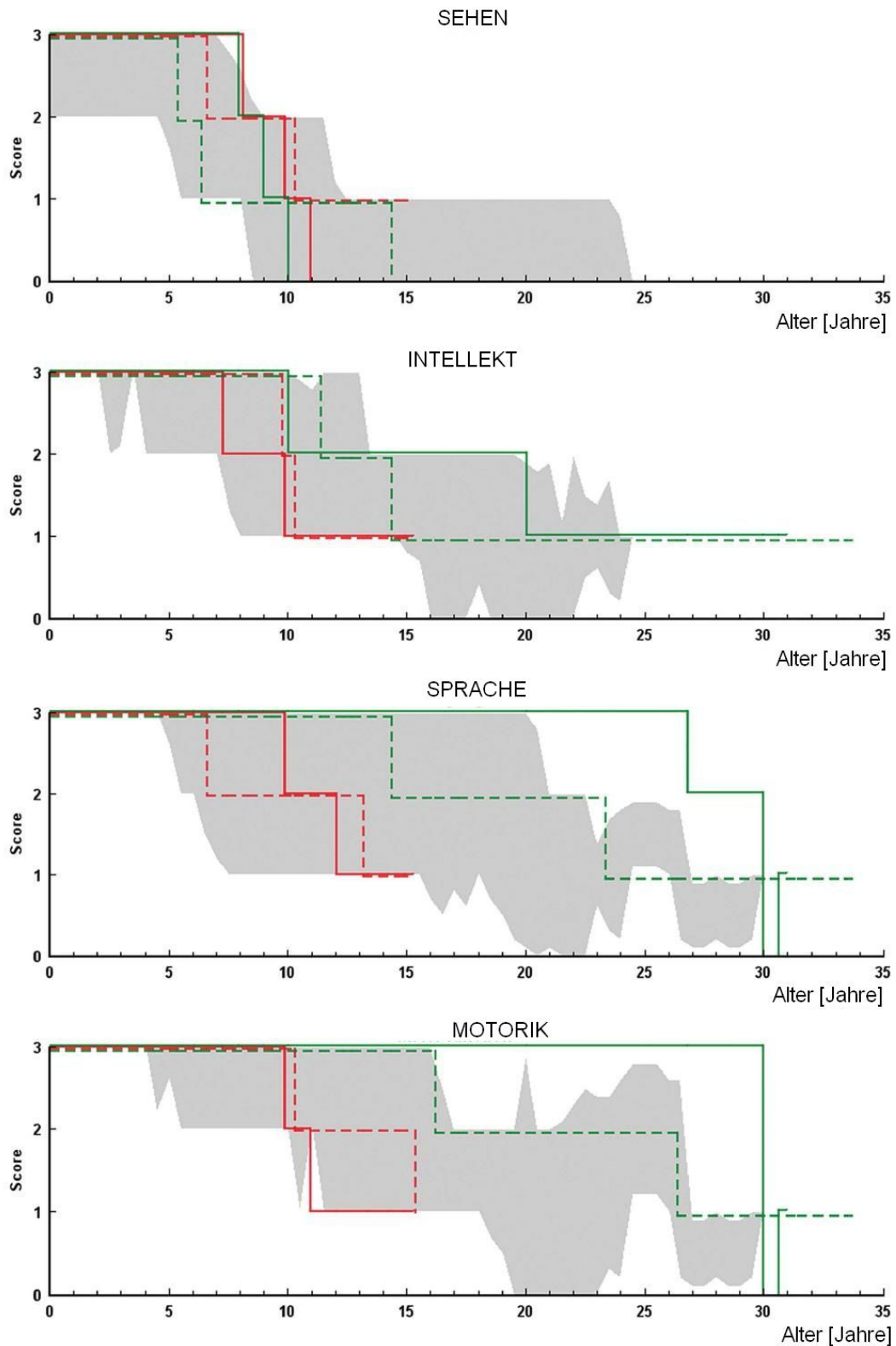


Abbildung 3.3: Vergleich der Krankheitsverläufe von Patienten mit auffällig schnellem (rot)- und auffällig langsamem (grün) Fortschreiten des Krankheitsverlaufs. Eigene Daten aus: (Lebrun et al., 2011).

Abbildung 3.3 vergleicht die zwei Patienten mit schnellem Krankheitsverlauf (#1 und #2, rot) mit zwei Patienten, die einen langsamen Verlauf aufweisen (#3 und #4, grün). Die rote durchgezogene Linie stellt Patient #1 dar und die gestrichelte rote Linie Patient #2.

Patient #3 ist durch die durchgezogene grüne Linie und Patient #4 durch die gestrichelte grüne Linie beschrieben.

Man erkennt aus der graphischen Darstellung, dass zwischen diesen vier Patienten in den Bereichen Motorik, Sprachvermögen und Intellekt teilweise erhebliche Unterschiede bestehen. Im Gegensatz dazu ist die Geschwindigkeit der Erblindung bei diesen vier Patienten sehr ähnlich.

Gewisse Besonderheiten lagen bei dem Patienten #3 vor. Er zeigte erst mit 20 Jahren klare demenzielle Symptome (Score für Intellekt 1). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Patient 31 Jahre alt) haben die Symptome nicht zugenommen. Mit 27 Jahren begannen die Sprachfähigkeiten abzunehmen (Score für Sprache 2). Bis zum 30. Lebensjahr zeigte der Patient keine motorischen Defizite, dann jedoch eine rapide Abnahme, die ihn schnell bettlägerig machte (Score 0). Parallel hierzu nahmen seine Sprechfähigkeiten bis zu einem Score von 0 ab.

Mit 30 Jahren wurde bei diesem Patienten eine Sinusbradykardie diagnostiziert und als therapeutische Maßnahme ein Herzschrittmacher implantiert. In der darauffolgenden Beobachtungsperiode stiegen seine Scorings für Motorik und Sprachvermögen wieder auf 1 an und hielten sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums auf diesem Niveau.

Obwohl wir die Epilepsie Scorings nicht zur Unterteilung dieser Patienten herangezogen haben, soll angemerkt werden, dass dieser Patient bis zum Ende des Beobachtungszeitraums unter keinem epileptischen Anfall gelitten hat und ein normales EEG aufweist.

Die Scorings von Patient #4, auf den Bereichen des Intellekts, der Sprachfähigkeiten und Motorik hielten sich bis zum Alter von 14,5 Jahren über der 90er Perzentile.

Dann erst manifestierte sich eine Demenz (Scoring 1), gefolgt vom Abbau der Sprech- und Sprachfähigkeiten (Scoring 2).

Mit 23,5 Jahren erst wurde die Sprache verwaschen und schwer zu verstehen (Scoring 1). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Patient 34 Jahre alt), haben sich die Scorings für Intellekt und Sprachfähigkeiten nicht verändert.

Im Alter von 26,5 Jahren war der Patient rollstuhlabhängig.

Wie bei dem Patienten #3 wurde auch bei diesem Patient eine Sinusbradykardie diagnostiziert mit nachfolgender Schrittmacherimplantation im Alter von 26 Jahren. Bis zum 34. Lebensjahr wurde weder auf dem Bereich der Motorik, Sprachfähigkeiten oder Intellekt eine Progredienz der Defizite bemerkbar.

Das Alter des ersten epileptischen Anfalls zeigt ebenfalls den Unterschied der Krankheitsentwicklung dieser vier Patienten. Patienten #1 und #2 (schneller Verlauf) erlitten mit 8,3 und 8,9 Jahren einen ersten Anfall (Grand mal).

Die Patienten mit langsamen Verlauf (#3 und #4) hatten erst mit 11 Jahren (#3) bzw. gar nicht (#4) einen Anfall.

Das mittlere Alter beim Auftreten des ersten epileptischen Anfalls war  $9,7 \pm 1,7$  Jahre (Mittleres Alter, Standardabweichung; Bereich 6 bis 12,2 Jahre)

Insgesamt ergibt sich durch diese Verlaufsbeobachtungen, dass der Verlust verschiedener Fähigkeiten bei diesem Kollektiv von Patienten mit identischer Mutation erheblich langsamer und erheblich schneller verlaufen kann als im Durchschnitt, wobei dies für den Sehverlust nicht gilt.

### 3.2 Kardiologische Befunde bei NCL-Patienten

Eine Gruppe von 42 CLN3-, 18 CLN2- und 3 CLN1-Patienten wurde kardiologisch untersucht.

Von den untersuchten Patienten wurden bei 26 CLN3-, 13 CLN-2, und bei 3 CLN1- Patienten pathologische kardiologische Befunde erhoben.

Pathologische Befunde in der Elektrokardiographie und Echokardiographie

In der Elektrokardiographie kamen folgende Pathologien vor:

- Sinusbradykardie
- Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)
- Rechtsschenkelblock (RSB)
- Sinusarrhythmie
- 
- Supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen (SVES, VES)
- AV-Block I
- Ventrikuläre Tachykardie
- Myokardialer Schaden
- Rechtsherz- oder Linksherz Belastungszeichen
- Repolarisationsstörungen oder Erregungsrückbildungsstörungen (ERBS)

In der Echokardiographie kamen folgende Pathologien vor:

- Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)
- Mitralklappeninsuffizienz (MI)
- Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)
- Pulmonalklappeninsuffizienz (PI)
- Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion
- Septumaufhellung
- Septumhypertrophie



### 3.2.1 kardiologische Befunde bei CLN3-Patienten

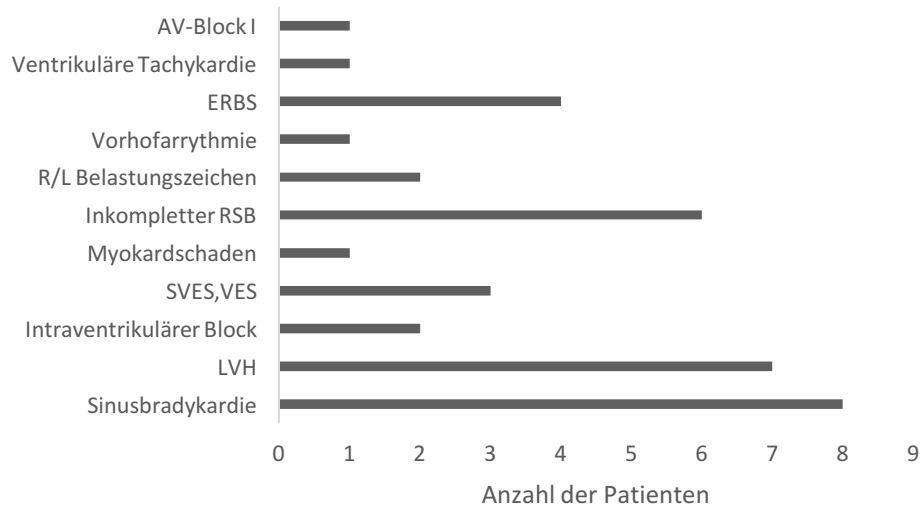


Abbildung 3.4: Pathologische Elektrokardiographische Befunde bei 26 CLN3-Patienten

Die häufigsten pathologischen EKG Befunde der CLN3-Patienten bestanden aus Sinusbradykardie (8/26), LVH (7/26), Rechtsschenkelblockierungen (6/26), sowie Erregungsrückbildungsstörungen (4/26).

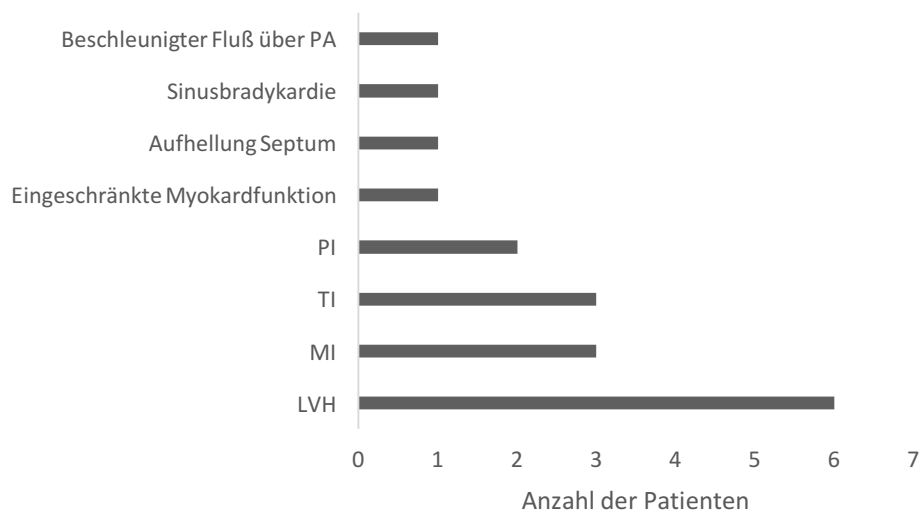


Abbildung 3.5: Pathologische Echokardiographische Befunde bei 26 CLN3-Patienten

Die häufigste kardiale Pathologie in den echokardiographischen Untersuchungen bei CLN3-Patienten war eine LVH (6/26). Klappenvitien ersten Grades (MI, TI, PI) waren auch zu einem kleinen prozentualen Anteil zu erheben (3/26, 3/26, 2/26).

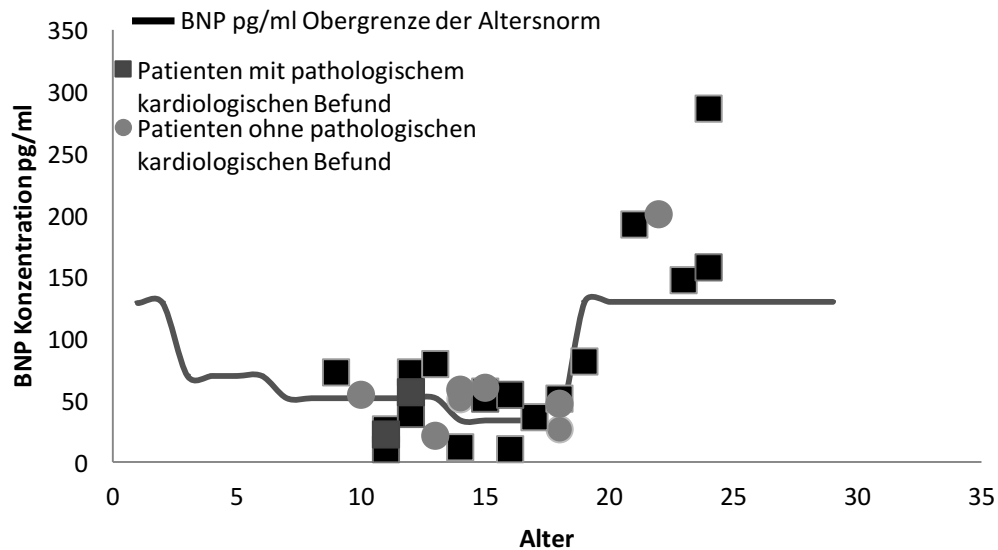


Abbildung 3.6: BNP-Konzentrationen im Blut und kardiologische Befunde bei den weiblichen CLN3-Patienten

Von den Patientinnen mit pathologisch kardiologischem Befund hatten 55% eine erhöhte BNP Konzentration und 30 Prozent keine. Von den Patientinnen ohne pathologischen Befund hatten 57,1% eine erhöhte BNP Konzentration und 42,8% keine erhöhte Konzentration.

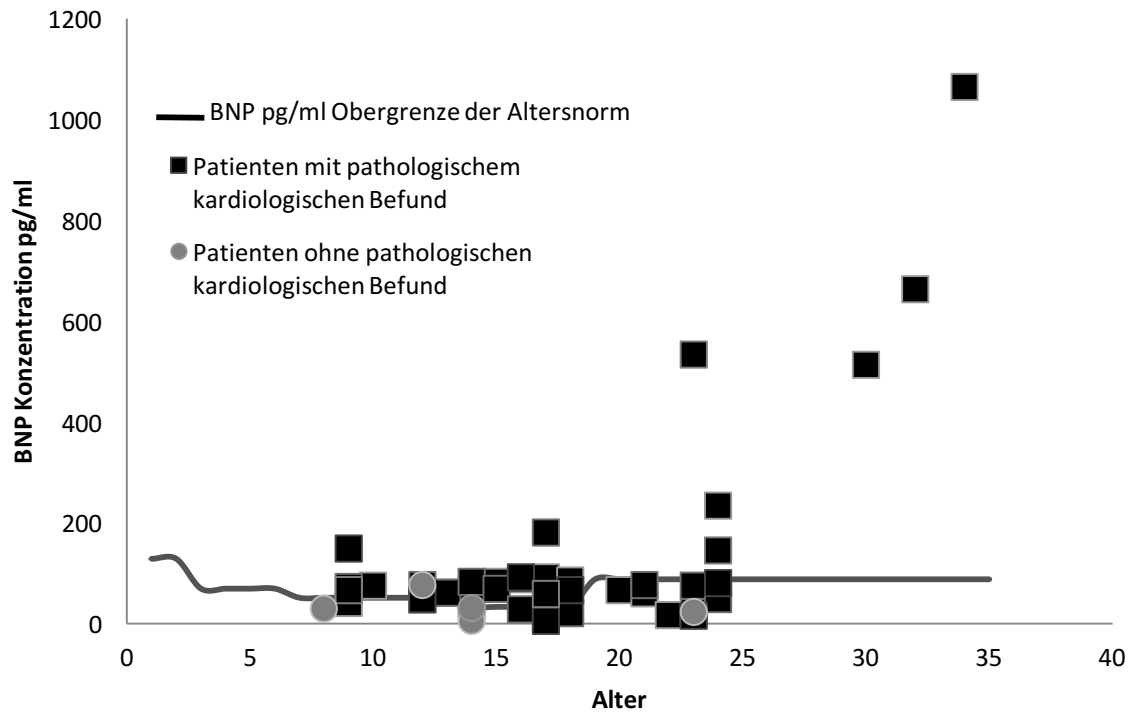


Abbildung 3.7: BNP-Konzentrationen im Blut und kardiologische Befunde bei den männlichen CLN3-Patienten

Von den Patienten mit pathologisch kardiologischem Befund hatten 53% eine erhöhte-26% eine grenzwertige-, und 20% keine erhöhte BNP Konzentration. Von den Patienten ohne pathologischen kardiologischen Befund hatten 60% keine erhöhte-, 20% eine grenzwertige-, und 20% eine erhöhte BNP Konzentration.

### 3.2.2 kardiologische Befunde bei CLN2-Patienten

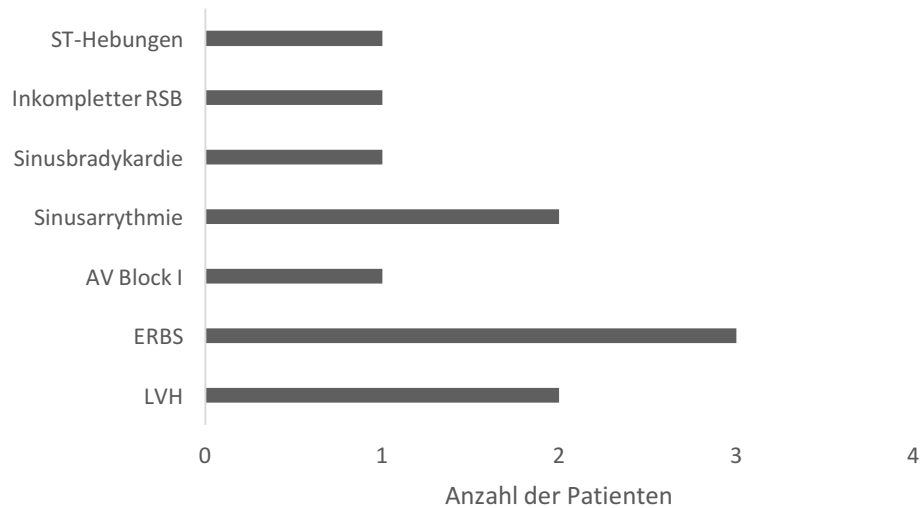


Abbildung 3.8: Pathologische Elektrokardiogramm Befunde bei den 13 CLN2-Patienten

In dieser Abbildung sind die erhobenen kardiologischen Pathologie (EKG) bei den CLN2-Patienten dargestellt. Am Häufigsten waren Erregungsrückbildungsstörungen (3/13), Sinusarrythmien (3/13), sowie LVH (2/13) vertreten.

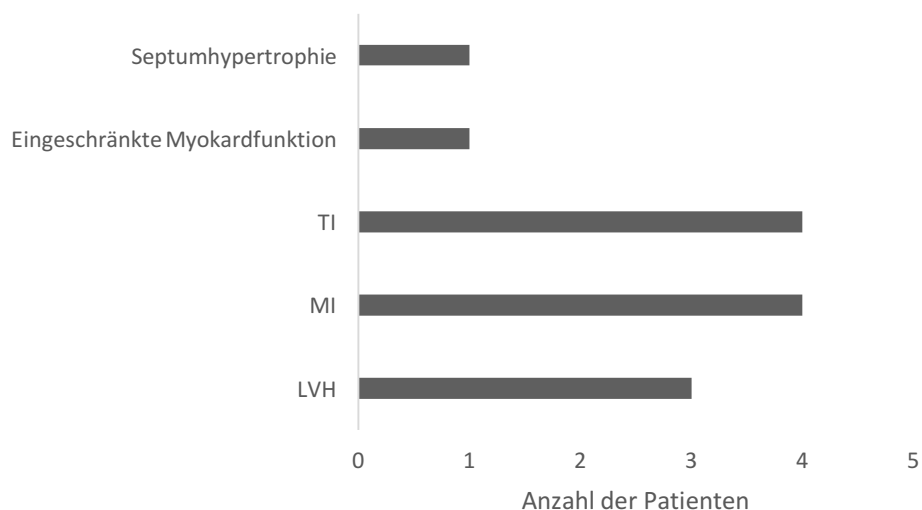


Abbildung 3.9: Pathologische Echokardiographie Befunde bei den 13 CLN2-Patienten

Aus dieser Abbildung geht hervor, dass die führenden pathologischen Echokardiographie Befunde der CLN2-Patienten TI, MI (jeweils 4/13) und die LVH waren (3/13).

### 3.2.3 kardiologische Befunde bei CLN1-Patienten

Tabelle 3.3 Pathologische kardiologische Befunde bei den CLN1-Patienten

| Pathologie                     | Anzahl der betroffenen Patienten |
|--------------------------------|----------------------------------|
| Sinusbradykardie               | 2                                |
| Sinusarrythmie                 | 1                                |
| AV-Block I                     | 1                                |
| Ink. Rechtsschenkelblock       | 1                                |
| Septumhypertrophie             | 1                                |
| Ventrikuläre Tachykardie       | 1                                |
| Linksventrikuläre Hypertrophie | 1                                |
| Mitralklappeninsuffizienz      | 1                                |

Jeder der drei untersuchten CLN1-Patienten zeigte sowohl in der Echokardiographie, als auch in der Elektrokardiographie pathologische Befunde, die kombiniert auftraten.

## 4. Diskussion

### 4.1 Verlauf der CLN3-Krankheit und ihre phänotypische Variabilität anhand quantitativer Daten

Ältere Arbeiten wiesen bereits darauf hin, dass Patienten mit ein und derselben Form von NCL-Krankheit Unterschiede bezüglich der Progredienz ihrer Erkrankung aufwiesen. (Jarvela et al., 1997; Kohlschütter et al., 1988; Lauronen et al., 1999; Marshall et al., 2005)

#### Die phänotypische Variabilität hängt nicht vom Genotyp ab

Durch eine quantitative Darstellung des Krankheitsverlaufes bei CLN3-Patienten zeigt diese Arbeit, dass eine Variabilität bezüglich des Voranschreitens und der Schwere der Krankheit besteht, die nicht von der Unterschiedlichkeit der individuell vorliegenden Mutationen im *CLN3*-Gen abhängt. (Lebrun et al., 2011)

Hierzu untersuchten wir 25 CLN3-Patienten mit der am häufigsten vorkommenden Mutation (1kb Deletion, homozygot im *CLN3*-Gen). Um den Krankheitsverlauf dieses genetisch homogenen Patientenkollektivs quantitativ darstellen zu können, untersuchten wir den voranschreitenden Verlust von Sehvermögen, Motorischen Fähigkeiten, Sprech- und Sprachfähigkeiten, sowie den Abbau des Intellekts unter Verwendung eines etablierten

klinischen Scoring-Systems und eines daraus abgeleiteten „Index der relativen Schwere der Krankheit“ oder „Index of relative severity“. (Kohlschütter et al., 1988)

In diesem genetisch homogenen Patientenkollektiv zeigte sich eine starke phänotypische Variabilität bezüglich des Krankheitsverlaufes. Sechsendreißig Prozent der Patienten zeigten einen durchschnittlichen Krankheitsverlauf (Index of relative severity zwischen -0,5 und 0,5), 44 Prozent einen schwereren Krankheitsverlauf (Index of relative severity kleiner als -0,5) und 20 Prozent einen milderen Krankheitsverlauf (Index of relative severity größer als 0,5), einhergehend mit einem langsameren Abbau der psychomotorischen Fähigkeiten.

### **Die phänotypische Variabilität ist in einzelnen Leistungsbereichen unterschiedlich**

Wenn der Krankheitsverlauf grafisch dargestellt wird (Abbildung 3.2), wird ersichtlich dass die interindividuelle Variabilität (die graue Fläche in der Abbildung gibt den Streubereich an) beim *Verlust der Sehfähigkeit*, dem ersten Symptom der Erkrankung, relativ gering ist, d.h. alle Patienten verlieren die Sehfähigkeit vollständig innerhalb weniger Jahre. Die Fotorezeptoren der Netzhaut sind offenbar am empfindlichsten gegenüber dem im Einzelnen noch unbekanntem Pathomechanismus der CLN3-Krankheit.

Im Vergleich dazu ist die interindividuelle Variabilität beim dem später im Verlauf der Krankheit eintretenden *Verlust motorischer, sprachlicher und intellektueller Fähigkeiten* sehr viel ausgeprägter. Dies wird exemplarisch deutlich, wenn man, wie auf Abbildung 3.3 dargestellt, den Krankheitsverlauf bei einzelnen Patienten mit besonders raschem Verlauf (rote Kurven) und solchen mit besonders langsamen Verlauf (grüne Kurven) gegenüberstellt. Hier sieht man, dass Verschlechterung in einzelnen Leistungsbereichen bei Patienten mit raschem und solchen mit langsamem Krankheitsverlauf oft deutlich über zehn Jahre auseinanderliegen.

Vier der Patienten zeigten einen durchschnittlichen Abbau, zwei einen schnelleren- und zwei einen langsameren Abbau der psychomotorischen Fähigkeiten.

Vergleicht man die Patienten mit schnellen- und die mit langsamen Abbau, z.B. Patient Nr. 1 und Patient Nr.3 (siehe Tabelle 3.2, Abbildung 3.3, Ergebnisteil), so kristallisiert sich das unterschiedliche Alter heraus, in dem der Abbau bezüglich Sprech- und Sprachfähigkeiten, Motorische Fähigkeiten und intellektuellen Fähigkeiten einsetzen.

Patient Nr.1 zeigte bereits mit 10 Jahren einen Abbau seiner Sprech- und Sprachfähigkeiten, wobei es sich bei Patient Nr. 3 erst im Alter von 27 Jahren manifestierte. Die Motorischen Fähigkeiten von Patient Nr.1 bauten ebenfalls mit 10 Jahren ab, wohingegen Patient Nr. 3 erste motorische Defizite mit 30 Jahren aufwies.

Der Verlauf des Verlustes der Sehfähigkeit bei JNCL-Patienten wurde schon früher als weniger variabel beschrieben im Vergleich zu den Verlusten anderer Fähigkeiten. (Kohlschütter et al., 1988) Unsere Ergebnisse an dem molekulargenetisch homogenen Patientenkollektiv bestätigen dies. Exemplarisch illustriert wird dies an unseren Patienten Nr. 1-4, bei denen der Verlauf der Erblindung sehr ähnlich im Alter zwischen 5,5 bis 8 Jahren erfolgte, während sie beim Verlust anderer Fähigkeiten erhebliche Differenzen (siehe Tabelle 3.2, Abbildung 3.3).

### **Epilepsie und Krankheitsverlauf bei CLN3-Krankheit**

Die CLN3-Krankheit geht typischerweise mit epileptischen Anfällen einher. In unserem Patientenkollektiv erhielten 17 Patienten eine antikonvulsive Therapie (Topiramat, Valproat,

Lamotrigen, Levitiracetam, Vigabatrin). Um einen eventuellen Einfluss epileptischer Anfälle, oder auch der antikonvulsiven Therapie auf den Krankheitsverlauf auszuschließen, analysierten wir den Krankheitsverlauf von 8 Patienten, die während des gesamten Untersuchungszeitraums keine antikonvulsive Therapie erhielten, genauer. Auch bei diesen Patienten konnten wir eine ausgeprägte Variabilität des Krankheitsverlaufes zeigen.

Auch bei der Analyse des Auftretens epileptischer Anfälle zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Patienten. Patient Nr.1 hatte mit vier Jahren den ersten epileptischen Anfall, wohingegen Patient Nr. 3 bis zum Ende des Untersuchungszeitraums keine Anzeichen epileptischer Anfälle aufwies; zu diesem Zeitpunkt war der Patient 31 Jahre alt.

### **Mögliche Ursachen der phänotypischen Variabilität bei identischem Genotyp**

Die Gründe für die enorme klinische Variabilität auf den Gebieten der motorischen, sprachlichen und intellektuellen Fähigkeiten bei Patienten mit einheitlichen Genotyp sind von großem Interesse. Als Ursache für die Variabilität kommen verschiedene Faktoren in Frage:

- modifizierende andere Gene (siehe unten)
- Umwelteinflüsse, zu denen relativ günstigere und ungünstigere medizinische Maßnahmen gehören könnten, besonders auf dem Gebiet der pharmakologischen Behandlung der epileptischen Anfälle und psychiatrischer Störungen bei CLN3-Krankheit. (Kohlschütter, Schulz, & Denecke, 2014) (Larsen & Ostergaard, 2014) (Lee, Poon, & Chang, 2010)

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass auch die oft sehr problematischen Verhaltensstörungen jugendlicher CLN3-Patienten nicht vom Typ der Mutation abhängig zu sein scheinen. (Adams et al., 2010)

### **„Modifizierende Gene“ als mögliche Ursache der phänotypischen Variabilität**

Der Frage, ob und inwieweit andere Gene und deren Mutationen außerhalb von Defekten des CLN3-Gens verantwortlich für das Voranschreiten der Erkrankung sein könnten, ist verschiedentlich nachgegangen worden. An Geweben von *CLN3-Mäuse-Modellen* wurden hunderte von Genen studiert, die eine andere Expression aufwiesen als die der jeweiligen Kontrollen. Diese unterschiedlichen Genexpressionen betrafen u.a die Verstoffwechslung von Glutamat und Glucose, die Ausbildung der neuronalen Zellstruktur oder inflammatorische Mechanismen. (Brooks, Chattopadhyay, Mitchison, Nussbaum, & Pearce, 2003; Chattopadhyay et al., 2004; Elshatory et al., 2003; Kytälä, Lahtinen, Bräulke, & Hofmann, 2006; Luiro et al., 2006) Die Relevanz dieser Gene bezogen auf die Neurodegeneration oder die Funktion des CLN3-Gens ist bisher nicht geklärt.

Untersuchungen zum Einfluss modifizierender Gene auf den Krankheitsverlauf wurden an der Universitätskinderklinik Hamburg auch bei einer Gruppe von *CLN3-Patienten* mit homogener CLN3-Mutation durchgeführt. Für Genexpressionsstudien wurden dabei Lymphozyten aus peripherem Blut der Patienten benutzt. Bei Patienten mit durchschnittlichem Krankheitsverlauf zeigten sich 89 Gene, deren Expression dysreguliert war. Bei Patienten mit schnellem Krankheitsverlauf fanden sich 643 dysregulierte Gene und bei solchen mit langsamen Krankheitsverlauf 839. Viele dieser dysregulierten Gene haben wichtige Funktionen im zentralen Nervensystem und sind beteiligt an Proteolyse, Proteintransport, Autophagie, Apoptose und der Verarbeitung visueller Reize. Insgesamt waren 13 Gene innerhalb der Patientengruppe mit langsamen- und schnellem Verlauf

entgegengesetzt dysreguliert und könnten daher eine modifizierende Wirkung auf die Entwicklung der Krankheit haben. (Lebrun et al., 2011)

Genauere Kenntnis der Ursachen der phänotypischen Variabilität bei homogenem Genotyp könnte zu Erkenntnissen zum Krankheitsmechanismus und zur Behandlung der Krankheit führen, mindestens im Hinblick auf palliative Behandlung.

#### **Weiterer Vergleich dieser quantitativen Verlaufsstudie mit früheren Studien**

Vorausgegangene Studien wiesen bereits auf eine phänotypische Variabilität innerhalb der CLN3-Krankheit hin. Die untersuchten Patienten waren jedoch zu der Zeit noch nicht genetisch untersucht, da das CLN3 Gen noch nicht identifiziert war. Die Patienten wiesen also möglicherweise nicht alle dieselbe Mutation auf, was per se einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. (Kohlschütter et al., 1988; Lou & Kristensen, 1973; Sorensen & Parnas, 1979) Andere Studien wiesen zwar auch darauf hin, dass es unterschiedliche Krankheitsverläufe geben muss, da beispielsweise cMRT Untersuchungen der Patienten Unterschiede aufwiesen, diese Arbeiten beschrieben jedoch nicht quantitativ den Krankheitsverlauf um Unterschiede detektieren zu können; oder es wurden Patienten mit unterschiedlichen CLN3 Mutationen, subsummiert in eine Gruppe, untersucht. (Jarvela et al., 1997; Lauronen et al., 1999)

Eine weitere Arbeit von Aberg et al. beschreibt den langsamen Krankheitsverlauf eines Patienten über 30 Jahre. Dieser Patient wies ebenfalls wie bei den von uns untersuchten Patienten die homozygote 1kb Deletion im CLN3 Gen auf, hatte jedoch auch noch eine Missense Mutation (Glu295Lys). Der Krankheitsverlauf dieses Patienten war vergleichbar mit dem Patienten Nr. 3 aus unserem Patientenkollektiv. (Aberg, Lauronen, Hamalainen, Mole, & Autti, 2009)

## **4.2 Kardiale Beteiligung bei NCL-Krankheiten**

Bereits im Jahre 1984 beschrieben Michielsen und seine Arbeitsgruppe kardiale Pathologien zweier JNCL Patienten. Hierbei waren Sinusarrhythmien, ventrikuläre Tachykardie, sowie eine linksventrikuläre Hypertrophie die führenden Symptome. (Michielsen et al., 1984)

Mikroskopische Untersuchungen des Herzens von NCL-Patienten zeigten degenerative Veränderungen und Fetteinlagerungen in nahezu allen Strukturen des Herzens und auffallend häufig am Reizleitungssystem. (Hofman et al., 2001; Reske Nielsen, Baandrup, Bjerregaard, & Bruun, 1981) Sakajiri und seine Arbeitsgruppe konnten elektronenmikroskopisch die NCL-spezifischen Speichermaterialien in den Kardiomyozyten nachweisen. (Sakajiri et al., 1995)

Wir führten bei insgesamt 42 CLN3-, 18 CLN2- und 3 CLN1-Patienten kardiologische Untersuchungen durch und fanden bei 26, 13 und 3 der untersuchten Patienten pathologische Befunde. Die häufigsten Befunde die wir im Elektrokardiogramm fanden waren Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie, Sinusarrhythmien- und vor allem Bradykardien, Ventrikuläre- und supraventrikuläre Tachykardien, Rechtsschenkelblöcke und Repolarisationsstörungen. In der Echokardiographie fanden wir ebenfalls linksventrikuläre Hypertrophien, teilweise einhergehend mit reduzierter linksventrikulärer Funktion. Die weiteren Befunde waren Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienzen. Es war nicht möglich eine NCL-spezifische kardiale Pathologie herauszufinden. Unsere Ergebnisse bezüglich der



rhythmogenen Pathologien und der linksventrikuläre Hypertrophien, decken sich mit denen der vorangegangener Untersuchungen, die jedoch häufig nur einzelne Fallbeispiele waren. (Armstrong, Lombard, & Ellis, 1986; Dolara, Santoro, & Gori, 1996; Hofman et al., 2001; Michielsen et al., 1984; Reske Nielsen et al., 1981)

Das Auftreten der Rhythmusstörungen wird zum einen den makro- und mikroskopischen Veränderungen des Myokards zugeschrieben, wie die intestinale Fibrose und Verfettung, hierdurch könne es zu unterschiedlichen Erregbarkeiten des Myokards und konsekutiv zu tachykardien ausgehend von ektopen Zentren kommen. (Hofman et al., 2001) Plausibel hierfür scheint aber auch die Tatsache zu sein, dass mikroskopische Untersuchungen gezeigt haben, dass es im Reizleitungssystem am Häufigsten zur Akkumulation der Lipopigmente kommt. (Hofman et al., 2001; Reske Nielsen et al., 1981) Ein nicht funktionierendes Reizleitungssystem würde die pathologischen Befunde der Patienten ebenfalls erklären. Die Arbeitsgruppe von Ostergaard postulierte eine durch die NCL-Krankheiten verursachte Abnahme des parasymphatischen Einflusses auf das Herz und somit das Auftreten von Tachykardien und Tachyarrythmien. (Ostergaard et al., 2011)

Das Auftreten linksventrikulärer Hypertrophien könnte als Reaktion auf rhythmogene Pathologien entstehen.

Das Auftreten von Bradykardien bzw Arrythmien, was wir bei 8/26 CLN3-, 4/18 CLN2- und 3/3 CLN1-Patienten erheben konnten scheint für die Affektion des Reiz-Leitungssystems zu sprechen. Hierauf sollte in Zukunft ein vermehrtes Augenmerk gelegt werden um auch eventuelle cerebrale Minderdurchblutungen oder Mikrozirkulationsstörungen zu verhindern.

Da das Auftreten epileptischer Anfälle zu diesen Erkrankungen gehören, könnte eine Sinusbradykardie bzw. ein Sinusarrest maskiert werden. Es ist bereits beschrieben, dass ein Patient durch einen Sinusarrest der über 14 Sekunden dauerte und detektiert wurde, da ein 24h EKG durchgeführt wurde, seinen Muskeltonus verlor und den Kopf schlaff nach hinten warf- dies wurde von den Eltern als eine Art Epileptischer Anfall missinterpretiert. (Ostergaard et al., 2011)

In unseren Echokardiographischen Untersuchungen fanden Klappenvitien die bisher nicht bei NCL-Patienten beschrieben waren. Den Befund einer Mitralklappeninsuffizienz konnten wir bei 3 CLN3-, 4 CLN2- und 1 CLN1-Patienten erheben. Ebenso den Befund einer Trikuspidalklappeninsuffizienz bei 3 CLN3- 4 CLN2-Patienten. Eine Pulmonalklappeninsuffizienz fanden wir bei 2 CLN3-Patienten. Die Tatsache, dass alle vorangegangenen Arbeiten auf eine Vergrößerung von mindestens einem Ventrikel hinweisen lassen eine funktionelle Klappeninsuffizienz plausibel erscheinen. (Hofman et al., 2001; Reske Nielsen et al., 1981)

Es können jedoch auch direkte strukturelle Schäden durch die morphologischen Veränderungen, bedingt durch das Einlagern von Lipofuszin zu den genannten Klappenvitien führen.

Vor allem die Trikuspidalklappeninsuffizienz würde eine mögliche Erklärung dafür liefern, dass bei NCL-Patienten häufig Beinödeme beobachtet werden.

Wir untersuchten ob eine kardiologische Pathologie auch eine Affektion auf den Krankheitsverlauf haben könnte- z.B. durch ein herabgesetztes HZV. Hierzu betrachteten wir die motorischen Fähigkeiten der CLN-3 Patienten zum Zeitpunkt der kardiologischen Pathologie. (19,2% der Patienten mit manifester kardiologischer Pathologie, wiesen einen

besseren Score als der Median auf, 23,5% entsprachen dem Median und 45,5% der Patienten hatten einen schlechteren Score als der Median, bezogen auf ihre motorischen Fähigkeiten.

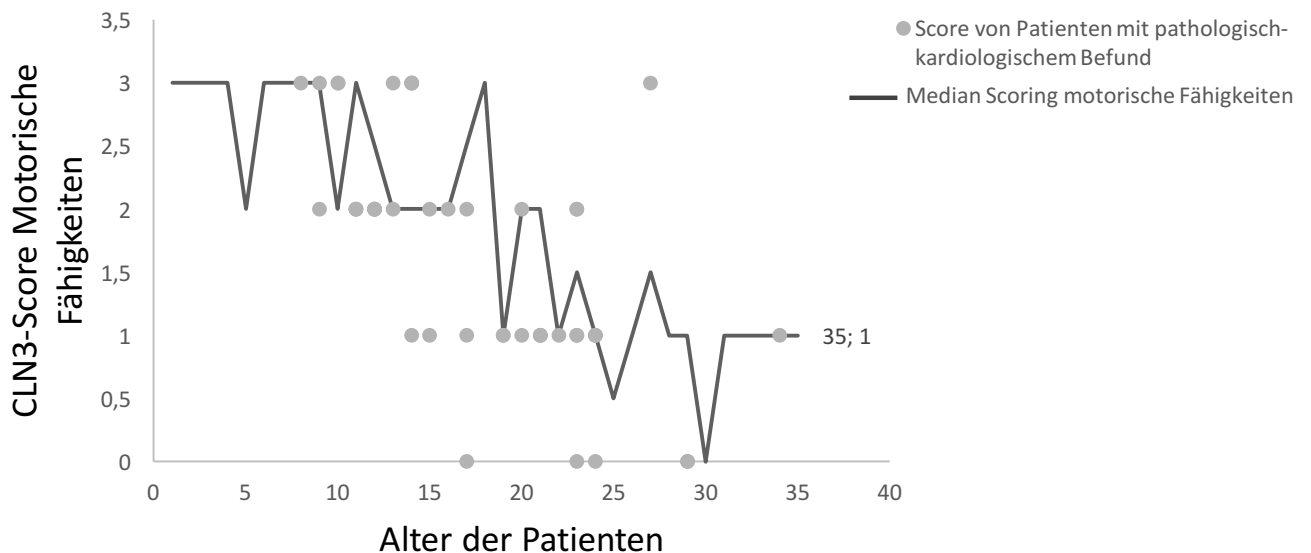


Abbildung 4.1: Scoring der motorischen Fähigkeiten bei CLN3-Patienten mit pathologischem kardiologischem Befund

Interessanterweise erhielten die zwei CLN3- Patienten mit langsamen Verlauf (siehe Abbildung 3.3, Ergebnisteil), Pat Nr.3 und Nr.4, aufgrund einer Sinusbradykardie Schrittmacher im Alter von 30 und mit 26 Jahren. Nach der Schrittmacherimplantation blieb das Scoring von Patient Nr.3 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (34 Jahre), sowohl im Bereich der Sprache, des Intellekts als auch der motorischen Fähigkeiten stabil. Patient Nr. 4 verbesserte sich sogar sechs Monate nach der Schrittmachertimplantation im Bereich der Sprech- und Sprachfähigkeiten und der Motorik um einen Score- und auch dieser Patient hielt sich auf diesem Niveau bis zum Ende des Beobachtungszeitraums stabil.

Die BNP Messungen die wir durchführten zeigte in ca. 50 % der Fälle eine Erhöhung des Wertes bei Vorliegen einer kardiologischen Pathologie und waren in ca. 25% nicht erhöht. Bei den Patienten wo kein pathologischer Befund, weder elektrokardio- noch echokardiografisch vorlag, fanden wir im Schnitt eine 50% Erhöhung des BNP Wertes. Dies könnte dafür sprechen, dass eventuelle myokardiale Umstrukturierungen zu Schäden geführt haben ohne, dass diese bereits als Korrelat in den Untersuchungsmethoden manifest waren. Interessanter Weise wurde bereits beschrieben, dass in mikroskopischen Untersuchungen auch bei Patienten die keine klinisch manifeste bzw. im EKG quantifizierbare kardiologische Pathologie aufwiesen, im gesamten Herzen postmortem das für die Erkrankung typische Speichermaterial aufzufinden war. (Reske Nielsen et al., 1981)

An den kardiologischen Untersuchungen die wir an den Patienten durchführten ist zu kritisieren, dass es kein standardisiertes Protokoll zur Auswertung (Echokardiographie) gab und vor allem die Echokardiographische Untersuchung stark abhängig vom Geschick des Untersuchers ist. Obwohl es stets unsere Bemühung war, dass die Patienten vom selben Kinderkardiologen unserer Klinik untersucht wurden.

## 5. Zusammenfassung

Der klinische Verlauf der CLN3-Krankheit, einer im Jugendalter relativ häufigen, mit Erblindung und Demenz einhergehenden Speicherkrankheit aus der Gruppe der neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL), wird quantitativ beschrieben. Ziel dabei war, durch Analyse längerer Krankheitsverläufe die klinische Variabilität der genetischen Krankheit zu definieren und daraus Schlüsse zu ziehen. Ein Schwerpunkt lag auf dem Befall des Herzens, über den noch wenig bekannt ist.

### Patienten und Methodik:

Aus an der Klinik bekannten CLN3-Patienten wurden 25 mit identischer Mutation des für die Krankheit verantwortlichen CLN3-Gens (1kb-Deletion) ausgewählt. Sie wurden mittels eines etablierten krankheitsspezifischen Scoring-Systems retrospektiv und prospektiv über lange Zeiträume untersucht. Dazu wurde eine klinische Datenbank optimiert und für Aufnahme und Analyse der Patientendaten benutzt. Herzbefunde wurden in der Klinik für Kinderkardiologie erhoben; dabei wurden neben einem besonderen Kollektiv von CLN3-Patienten auch solche mit anderen Formen von NCL (CLN2- und CLN1-Krankheit) untersucht.

### Ergebnisse:

Erfasst wurde Alter und Art der ersten Manifestation der CLN3-Krankheit (überwiegend, aber nicht immer, Visusverlust; [Abbildung 3.1](#)) sowie der Verlauf anhand der krankheitsbedingten Verluste visueller, intellektueller, sprachlicher und motorischer Fähigkeiten. Ein Bild der Gesamtheit der Krankheitsverläufe mit Statistik (Median und Streubreite), geben die [Abbildungen 3.2](#) und [3.3](#). Von den untersuchten Funktionsverlustes trat der Visusverlust bei allen Patienten in einem engen zeitlichen Korridor im Alter von 5,5-8 Jahren auf, während die klinische Variabilität bei den Verlusten von Intellekt, Sprache und Motorik später auftrat und wesentlich stärker streute.

Pathologische Herzbefunde traten bei CLN3-Krankheit in 26 von 42 Fällen auf (vorwiegend linksventrikuläre Hypertrophie und Bradykardie, Einzelheiten [Abbildung 3.4](#) und [3.5](#)), bei CLN2-Krankheit in 13 von 18 Fällen (vorwiegend Klappenvitien, Sinusarryhmien und linksventrikuläre Hypertrophie, Einzelheiten [Abbildung 3.8](#) und [3.9](#)) und bei CLN1-Krankheit in 3 von 3 Fällen (vorwiegend lagen Pathologien vor, die das Reiz-Leitungssystem betrafen wie Sinusbradykardie, Sinusarrythmie, AV-Blockierungen, aber auch Linksventrikuläre Hypertrophie, Einzelheiten [Tabelle 3.3](#)) In einigen Fällen wurden erhöhte Blutkonzentrationen von Brain Natriuretic Peptide (BNP) gefunden, einem mit Herzinsuffizienz assoziierten Hormon ([Abbildung 3.6,3.7](#)).

### Bedeutung:

Durch die quantitative Darstellung des Krankheitsverlaufes bei genetisch homogenen CLN3-Patienten wird mit ungewöhnlicher Präzision gezeigt, dass der Visusverlust früh und relativ uniform eintritt, während für Voranschreiten anderer Funktionsverluste (Sprache, Intellekt, Motorik) eine Variabilität besteht, die nicht von der Unterschiedlichkeit individueller Mutationen abhängt. Als Ursache dieser Variabilität werden modifizierende andere Gene diskutiert sowie Umwelteinflüsse, zu denen medizinische Maßnahmen gehören könnten, besonders durch Behandlung mit antiepileptischen und psychoaktiven Medikamenten. Solche Substanzen werden bei diesen Patienten häufig angewandt, ohne dass genügend Erfahrung damit vorliegt. Bessere Kenntnis der Ursachen der phänotypischen Variabilität bei

homogenem Genotyp könnte zum Verstehen des unbekanntes Krankheitsmechanismus beitragen und möglicherweise zu besserer Therapie, mindestens auf palliativem Gebiet.

Die Feststellung häufiger und eindrucksvoller kardiologischer Befunde bei CLN3-Patienten im späteren Verlauf der Krankheit ist von praktischer Bedeutung bei der Betreuung älterer Patienten. Sie unterstreicht, dass die CLN3-Krankheit nicht nur das Nervensystem befällt. Dies (und ggfs. weitere extraneurale Befunde) dürfte ebenfalls zum Verständnis des Krankheitsmechanismus beitragen.

Wesentliche Daten dieser Arbeit wurden veröffentlicht. (Lebrun et al., 2011)

## Summary

This work describes the clinical course of the CLN3-disease. The CLN3-disease is one of the most common inherited degenerative brain disorders affecting children. Clinical hallmarks are progressive visual loss, dementia, motor deterioration, and epilepsy. It is unclear whether the high phenotype variability in CLN3-disease is correlated to different genotypes. The aim of this work was to detect the clinical variability of this inherited disease through analysis of long term clinical courses. One focus was the cardiac affection in CLN3 patients.

### Patients and Methods:

We studied the clinical phenotype in 25 CLN3 patients with an identical genotype, a homozygous 1 kb deletion in the *CLN3* gene. Twenty-five CLN3 patients homozygous for the same genetic defect were assessed for regression of vision, intellect, language, and motor function using an established clinical scoring system over a long time of mean observation. They were classified according to the rate of disease progression (rapid, average, or slow). A clinical database was used and optimized for this purpose.

Cardiac examinations were performed in the Clinic of Pediatric Cardiology (UKE). These examinations included CLN3 patients but also patients with CLN2- and CLN-1 disease.

### Results:

The collected data included the age and symptom of the first onset of the disease (in most of cases impairment of vision. [Figure 3.1](#)) and a description of its clinical course, based on the loss of abilities associated with the disease (regress in vision, intellect, language and motor function).

[Figure 3.2](#) and [3.3](#) display the clinical courses of all 25 patients over time with regard to regression of vision, intellect, language, and motor function, indicating the median and range between the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentile.

Loss of vision started between age five to eight years and had a relatively narrow range between the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentile. In contrast, regression of intellect, language, and motor function started later and progressed more slowly with a wider range between the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentile.

In 26 of 42 CLN3-Patients we found pathologic cardiac examinations (mostly left ventricular hypertrophy and bradycardia. [Figure 3.4](#) and [3.5](#)). 13 of 18 CLN2-Patients had also a pathology in their cardiac examinations (mostly valve diseases, sinusarrhythmia and left

ventricular hypertrophy. Figure [3.8](#) and [3.9](#)). We performed cardiac examinations in three CLN1-Patients, all of them showed pathological results (most findings were associated with the affection of the cardiac conduction system: sinusbradycardia, sinusarrhythmia, AV block and also left ventricular hypertrophy. Table [3.3](#)). In some patients we found elevated blood concentrations of the Brain Natriuretic Peptide (BNP), which is associated with heart failure. (Figure [3.6](#), [3.7](#))

Meaning:

Our description of the clinical course in a set of patients with the same genetic defect being homozygous for the 1 kb deletion in the *CLN3 gene*, shows that impairment of vision has an early onset and a narrow range in onset, whereas the progression and severity of other symptoms (intellect, language, and motor function) is wide and independent from genotype.

As a cause for these phenotype variabilities other genetic variations like modifier genes, rather than defects in the *CLN3 gene* are discussed, as well as enviromental impacts. Part of the environmental impacts could be medical precedures like anticonvulsive and psychoactive medication. CLN3-Patients are often treated with these substances, although there is poor experience. Gaining knowledge regarding the phenotype variability in patients with the identical genotype could lead to a better understanding of the disease mechanism and eventually to a better treatment and therapy, at least in palliative care of CLN3 patients.

The assessment of frequent cardiac involvement in the later course of the CLN3-disease has a practical meaning in the medical care of CLN3-patients.

It shows that the CLN3-disease does not exclusively affect the nervous system. This finding (and perhaps other extraneuronal affections) may also lead to better understanding of the disease mechanism.

Some Data of this work have been published. (Lebrun et al., 2011)

## 6. Abkürzungsverzeichnis

NCL: Neuronale Ceroid Lipofuszinosen

LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie

RSB: Rechtsschenkel Block

MI: Mitralklappeninsuffizienz

TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz

PI: Pulmonalklappeninsuffizienz

SVES: Supraventrikuläre Extrasystolen

VES: Ventrikuläre Extrasystolen

ERBS: Erregungsrückbildungsstörungen

## 7. Literaturverzeichnis

- Aberg, L., Lauronen, L., Hamalainen, J., Mole, S. E., & Autti, T. (2009). A 30-year follow-up of a neuronal ceroid lipofuscinosis patient with mutations in CLN3 and protracted disease course. *Pediatr Neurol*, *40*(2), 134-137.
- Adams, H. R., Beck, C. A., Levy, E., Jordan, R., Kwon, J. M., Marshall, F. J., . . . Mink, J. W. (2010). Genotype does not predict severity of behavioural phenotype in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Dev Med Child Neurol*, *52*(7), 637-643. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03628.x
- Armstrong, D., Lombard, C., & Ellis, A. (1986). Electrocardiographic and histologic abnormalities in canine ceroid-lipofuscinosis (CCL). *J Molec Cell Cardiol*, *18*(1), 91-97.
- Arsov, T., Smith, K. R., Damiano, J., Franceschetti, S., Canafoglia, L., Bromhead, C. J., . . . Berkovic, S. F. (2011). Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet*, *88*(5), 566-573. doi:10.1016/j.ajhg.2011.04.004

- Batten, F. E., & Jukes, M. A. (1915). Amaurotic Family Idiocy (Waren Tay-Sachs Disease). *Proc R Soc Med*, 8(Sect Study Dis Child), 89.
- Bielschowsky, M. (1913). Ueber spätinfantile amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.*, 50, 7–29.
- Boldrini, R., Biselli, R., Santorelli, F. M., & Bosman, C. (2001). Neuronal ceroid lipofuscinosis: an ultrastructural, genetic, and clinical study report. *Ultrastruct Pathol*, 25(1), 51-58.
- Bras, J., Verloes, A., Schneider, S. A., Mole, S. E., & Guerreiro, R. J. (2012). Mutation of the Parkinsonism Gene ATP13A2 Causes Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*. doi:dds089 [pii]
- 10.1093/hmg/dds089 [doi]
- Brooks, A. I., Chattopadhyay, S., Mitchison, H. M., Nussbaum, R. L., & Pearce, D. A. (2003). Functional categorization of gene expression changes in the cerebellum of a Cln3-knockout mouse model for Batten disease. *Mol Genet Metab*, 78(1), 17-30.
- Chattopadhyay, S., Kingsley, E., Serour, A., Curran, T. M., Brooks, A. I., & Pearce, D. A. (2004). Altered gene expression in the eye of a mouse model for batten disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(9), 2893-2905.
- Claussen, M., Heim, P., Knispel, J., Goebel, H. H., & Kohlschütter, A. (1992). Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet*, 42(4), 536-538.
- de Bold, A. J. (2011). Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Physiol Pharmacol*, 89(8), 527-531. doi:10.1139/y11-019
- Dolara, A., Santoro, G., & Gori, F. (1996). [Myocardial lipofuscinosis of unknown etiology in a young asymptomatic woman]. *Cardiologia*, 41(3), 275-277.
- Elshatory, Y., Brooks, A. I., Chattopadhyay, S., Curran, T. M., Gupta, P., Ramalingam, V., . . . Pearce, D. A. (2003). Early changes in gene expression in two models of Batten disease. *Febs Lett*, 538(1-3), 207-212.
- Fealey, M. E., Edwards, W. D., Grogan, M., & Orszulak, T. A. (2009). Neuronal ceroid lipofuscinosis in a 31-year-old woman presenting as biventricular heart failure with restrictive features. *Cardiovasc Pathol*, 18(1), 44-48.
- Fearnley, I. M., Walker, J. E., Martinus, R. D., Jolly, R. D., Kirkland, K. B., Shaw, G. J., & Palmer, D. N. (1990). The sequence of the major protein stored in ovine ceroid lipofuscinosis is identical with that of the dicyclohexylcarbodiimide-reactive proteolipid of mitochondrial ATP synthase. *Biochem J*, 268, 751-758.
- Gilbert-Barness, E. (2004). Review: Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. *Ann Clin Lab Sci*, 34(1), 15-34.
- Haltia, M., Rapola, J., & Santavuori, P. (1973). Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. Histological and electron microscopic studies. *Acta Neuropath (Berl)*, 26, 157-170.
- Hofman, I. L., van der Wal, A. C., Dingemans, K. P., & Becker, A. E. (2001). Cardiac pathology in neuronal ceroid lipofuscinoses--a clinicopathologic correlation in three patients. *Eur J Paediatr Neurol*, 5 Suppl A, 213-217.
- Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. The International Batten Disease Consortium. (1995). *Cell*, 82(6), 949-957.
- Jalanko, A., & Braulke, T. (2009). Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta*, 1793(4), 697-709.
- Jarvela, I., Autti, T., Lamminranta, S., Aberg, L., Raininko, R., & Santavuori, P. (1997). Clinical and magnetic resonance imaging findings in Batten disease: analysis of the major mutation (1.02-kb deletion). *Ann Neurol*, 42(5), 799-802. doi:10.1002/ana.410420517
- Kohlschütter, A., Laabs, R., & Albani, M. (1988). Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL): quantitative description of its clinical variability. *Acta Paediatr Scand*, 77(6), 867-872.
- Kohlschütter, A., Schulz, A., & Denecke, J. (2014). Epilepsy in Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL). *J Pediatr Epilepsy*, 3, 199–206.



- Kousi, M., Lehesjoki, A. E., & Mole, S. E. (2012). Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Hum Mutat*, *33*(1), 42-63. doi:10.1002/humu.21624
- Kufs, H. (1925). Ueber eine spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredofamiliären Grundlagen  
*Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.*, *95*, 169–188.
- Kyttala, A., Lahtinen, U., Braulke, T., & Hofmann, S. L. (2006). Functional biology of the neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) proteins. *Biochim Biophys Acta*, *1762*(10), 920-933.
- Larsen, E. P., & Ostergaard, J. R. (2014). Valproate-induced hyperammonemia in juvenile ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Seizure*. doi:10.1016/j.seizure.2014.02.011
- Lauronen, L., Munroe, P. B., Jarvela, I., Autti, T., Mitchison, H. M., O'Rawe, A. M., . . . Santavuori, P. (1999). Delayed classic and protracted phenotypes of compound heterozygous juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology*, *52*(2), 360-365.
- Lebrun, A. H., Moll-Khosrawi, P., Pohl, S., Makrypidi, G., Storch, S., Kilian, D., . . . Schulz, A. (2011). Analysis of potential biomarkers and modifier genes affecting the clinical course of CLN3 disease. *Mol Med*, *17*(11-12), 1253-1261.
- Lee, T. S., Poon, S. H., & Chang, P. (2010). Dissimilar neuropsychiatric presentations of two siblings with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *22*(1), 123 E114-125. doi:22/1/123-i.e14 [pii]  
10.1176/appi.neuropsych.22.1.123-i.e14
- Luiro, K., Kopra, O., Blom, T., Gentile, M., Mitchison, H. M., Hovatta, I., . . . Jalanko, A. (2006). Batten disease (JNCL) is linked to disturbances in mitochondrial, cytoskeletal, and synaptic compartments. *J Neurosci Res*, *84*(5), 1124-1138.
- Marshall, F. J., de Blicke, E. A., Mink, J. W., Dure, L., Adams, H., Messing, S., . . . Pearce, D. A. (2005). A clinical rating scale for Batten disease: reliable and relevant for clinical trials. *Neurology*, *65*(2), 275-279.
- Michielsen, P., Martin, J. J., Vanagt, E., Vrints, C., Gillebert, T., & Snoeck, J. (1984). Cardiac involvement in juvenile ceroid lipofuscinosis of the Spielmeyer-Vogt-Sjoegren type: prospective noninvasive findings in two siblings. *European Neurology*, *23*(3), 166-172.
- Mole, S. E., Williams, R., & Goebel, H. H. (Eds.). (2011). *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Mole, S. E., & Williams, R. E. (1993). Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. In R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger, S. E. Wallace, A. Amemiya, L. J. H. Bean, T. D. Bird, C. T. Fong, H. C. Mefford, R. J. H. Smith, & K. Stephens (Eds.), *GeneReviews(R)*. Seattle (WA).
- Munroe, P. B., Mitchison, H. M., O'Rawe, A. M., Anderson, J. W., Boustany, R. M., Lerner, T. J., . . . Mole, S. E. (1997). Spectrum of mutations in the Batten disease gene, CLN3. *Am J Hum Genet*, *61*(2), 310-316.
- Nijssen, P. C., Ceuterick, C., van Diggelen, O. P., Elleder, M., Martin, J. J., Teepen, J. L., . . . Roos, R. A. (2003). Autosomal dominant adult neuronal ceroid lipofuscinosis: a novel form of NCL with granular osmiophilic deposits without palmitoyl protein thioesterase 1 deficiency. *Brain Pathol*, *13*(4), 574-581.
- Noskova, L., Stranecky, V., Hartmannova, H., Pristoupilova, A., Baresova, V., Ivanek, R., . . . Kmoch, S. (2011). Mutations in DNAJC5, encoding cysteine-string protein alpha, cause autosomal-dominant adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Am J Hum Genet*, *89*(2), 241-252. doi:10.1016/j.ajhg.2011.07.003
- Ostergaard, J. R., Rasmussen, T. B., & Molgaard, H. (2011). Cardiac involvement in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Neurology*, *76*(14), 1245-1251. doi:76/14/1245 [pii]  
10.1212/WNL.0b013e31821435bd

- Oyer, C. E., Cortez, S., O'Shea, P., & Popovic, M. (1991). Cardiomyopathy and myocyte intranuclear inclusions in neuronal intranuclear inclusion disease: a case report. *Hum Pathol*, 22(7), 722-724.
- Ranta, S., Zhang, Y., Ross, B., Lonka, L., Takkunen, E., Messer, A., . . . Lehesjoki, A. E. (1999). The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and mnd mutant mice are associated with mutations in CLN8. *Nat Genet*, 23(2), 233-236.
- Reske Nielsen, E., Baandrup, U., Bjerregaard, P., & Bruun, I. (1981). Cardiac involvement in juvenile amaurotic idiocy--a specific heart muscle disorder. Histological findings in 13 autopsied patients. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 89, 357-365.
- Sachs, B. (1986). A family form of idiocy, generally fatal and associated with early blindness (amaurotic family idiocy). *N. Y. Med. J*, 63, 697-703.
- Sakajiri, K., Matsubara, N., Nakajima, T., Fukuhara, N., Makifuchi, T., Wakabayashi, M., . . . Kominami, E. (1995). A family with adult type ceroid lipofuscinosis (Kufs' disease) and heart muscle disease: report of two autopsy cases. *Intern Med*, 34(12), 1158-1163.
- Savukoski, M., Klockars, T., Holmberg, V., Santavuori, P., Lander, E. S., & Peltonen, L. (1998). CLN5, a novel gene encoding a putative transmembrane protein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nat Genet*, 19(3), 286-288.
- Schriner, J. E., Yi, W., & Hofmann, S. L. (1996). cDna and genomic cloning of human palmitoyl-protein thioesterase (Ppt), the enzyme defective in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Genomics*, 34(3), 317-322.
- Schulz, A., Kohlschütter, A., Mink, J., Simonati, A., & Williams, R. (2013). NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*, 1832(11), 1801-1806. doi:10.1016/j.bbadis.2013.04.008
- Siintola, E., Partanen, S., Stromme, P., Haapanen, A., Haltia, M., Maehlen, J., . . . Tyynela, J. (2006). Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain*, 129(Pt 6), 1438-1445.
- Siintola, E., Topcu, M., Aula, N., Lohi, H., Minassian, B., Paterson, A., . . . Lehesjoki, A. (2007). The Novel Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Gene MFSD8 Encodes a Putative Lysosomal Transporter. *Am J Hum Genet*, 81, 136-146.
- Sleat, D. E., Donnelly, R. J., Lackland, H., Liu, C. G., Sohar, I., Pullarkat, R. K., & Lobel, P. (1997). Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Science*, 277, 1802-1805.
- Smith, K. R., Dahl, H. H., Canafoglia, L., Andermann, E., Damiano, J., Morbin, M., . . . Bahlo, M. (2013). Cathepsin F mutations cause Type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*, 22(7), 1417-1423. doi:10.1093/hmg/dd558
- Smith, K. R., Damiano, J., Franceschetti, S., Carpenter, S., Canafoglia, L., Morbin, M., . . . Berkovic, S. F. (2012). Strikingly different clinicopathological phenotypes determined by progranulin-mutation dosage. *Am J Hum Genet*, 90(6), 1102-1107.
- Spielmeyer, W. (1905). Ueber familiäre amaurotische Idiotien. *Neurol. Cbl.*, 24, 620-621.
- Staropoli, J. F., Karaa, A., Lim, E. T., Kirby, A., Elbalalesy, N., Romansky, S. G., . . . Cotman, S. L. (2012). A homozygous mutation in KCTD7 links neuronal ceroid lipofuscinosis to the ubiquitin-proteasome system. *Am J Hum Genet*, 91(1), 202-208.
- Steinfeld, R., Heim, P., Von Gregory, H., Meyer, K., Ullrich, K., Goebel, H. H., & Kohlschütter, A. (2002). Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: Quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet*, 112(4), 347-354.
- Steinfeld, R., Reinhardt, K., Schreiber, K., Hillebrand, M., Kraetzner, R., Bruck, W., . . . Gartner, J. (2006). Cathepsin D deficiency is associated with a human neurodegenerative disorder. *Am J Hum Genet*, 78(6), 988-998.
- Stengel, C. (1826). Beretning om et mærkeligt Sygdomstilfælde hos fire Sødskende i Nærheden af Røraas [The history of a strange case of disease in four siblings near to Røros]. *Eyr (Christiania)*, 1, 347-352.
- Terry, R. D., & Korey, S. R. (1960). Membranous cytoplasmic granules in infantile amaurotic idiocy. *Nature*, 188, 1000-1002.

- Tyynela, J., Palmer, D. N., Baumann, M., & Haltia, M. (1993). Storage of saposins A and D in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Febs Lett*, 330(1), 8-12.
- Vesa, J., Hellsten, E., Verkruyse, L. A., Camp, L. A., Rapola, J., Santavuori, P., . . . Peltonen, L. (1995). Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature*, 376(6541), 584-587.
- Wheeler, R. B., Sharp, J. D., Schultz, R. A., Joslin, J. M., Williams, R. E., & Mole, S. E. (2002). The gene mutated in variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN6) and in nclf mutant mice encodes a novel predicted transmembrane protein. *Am J Hum Genet*, 70(2), 537-542.
- Williams, R. E., & Mole, S. E. (2012). New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology*, 79(2), 183-191.
- Zeman, W., & Alpert, M. (1963). On the nature of the 'stored' lipid substance in juvenile amaurotic idiocy (Batten-Spielmeyer-Vogt). *Ann Histochem*, 8, 255-258.
- Zeman, W., & Donahue, S. (1963). FINE STRUCTURE OF THE LIPID BODIES IN JUVENILE AMAUROTIC IDIOCY. *Acta Neuropathol*, 3, 144-149.
- Zeman, W., & Dyken, P. (1969). Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease): relationship to amaurotic family idiocy? *Pediatrics*, 44(4), 570-583.

## 8. Danksagung

Mein Dank gilt der Arbeitsgruppe der NCL-Krankheiten der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf, unter der Leitung von Herrn Prof. Kohlschütter. An dieser Stelle danke ich insbesondere Herrn Prof. Kohlschütter für seine immerwährende Unterstützung, konstruktive Kritik und für seine geduldige Art, sei es während der klinischen Datenerhebung oder während des Verfassens dieser Dissertationsschrift. Er war immer Mentor, Lehrer, Ansprechpartner und hat mich insbesondere mit dem Bild von Albert Schweitzer geprägt.

Frau Dr. Angela Schulz für ihre ebenfalls immerwährende Unterstützung und für die besondere Zusammenarbeit. Für den immer interessanten Austausch und dass sie mir gezeigt hat, was es bedeutet „für etwas zu brennen“. Für die Möglichkeit die mir geboten wurde mich in frühen Jahren in wissenschaftliche Arbeitskreise einzubringen.

Schwester Waltraut Hubert, für ihre perfekte Ordnung, Organisation und Unterstützung. Herrn Prof. Braulke für die Unterstützung während der Zeit im Labor.

Ich danke meinen Eltern, die mir immer alles ermöglicht haben und mir immer zur Seite standen. Meinem Ehemann, Christian Moll, der mich immer- aber auch während dieser Arbeit unterstützt hat. Meinem Bruder Wahid. Meiner Freundin Elli Zare, die mich immer unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt den NCL-Patienten und deren Eltern.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Parisa Moll-Khosrawi geb. Khosrawi-Sardroudi

Geburtsdatum: 15.12.1985 in Hamburg

### Schulausbildung

1993-1997 Grundschule Appelhoff

1997-2005 Margaretha-Rothe-Gymnasium

2005 Allgemeine Hochschulreife

### Studium / beruflicher Werdegang

2005-2011 Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Eppendorf

2007 1. Ärztliche Prüfung

Beginn der Dissertation zum Thema der Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen

1.11.2011 2.Ärztliche Prüfung

13.12.2011 Approbation

Seit 1.12.11 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie,  
Universitätsklinikum Eppendorf

Seit 2016 Studium Master of Medical Education (MME)

### Besondere akademische Leistungen / Auszeichnungen

2003 A-Level Prüfungen (persian and english literature) an der OCR (Oxford- Cambridge-  
RSA) in London, England

2003 Language Achievement Award für besondere sprachliche Leistungen, Victoria Palace

London, England

2005 E-Fellows Stipendium für besondere Abiturleistungen

2008 NCL-Database Workshop Verona, Italien

2008 Internationaler NCL-Kongress, Hamburg

2012 DAC (Vortrag)

2013 NAT (Vortrag)

## 10. Anhang

Tabelle 6.1 Erstsymptom, Diagnose und Scoring der untersuchten CLN3-Patienten

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| Patient   | R.S                                |
| Geburtsdatum                                      | 17.10.2000                         |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del ; c.1054 C>T<br>CLN3 |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                        |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 5J1M                               |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv           |
| Patient verstorben                                | nein                               |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |  |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|--|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |  |
| 04.11.2005   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                       |  |
| 07.01.2010   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                       |  |
| 11.06.2011   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                       |  |
| 06.01.2011   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                       |  |
| 12.04.2012   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                       |  |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | L.M   |
| Geburtsdatum                                      | 25.06.2002                                      |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot<br>CLN3                |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, Probleme der Fein- und Grobmotorik |

|  |   |
|--|---|
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung | 6J3M                                      |
| Datenerfassung                             | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                         | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 20.11.2008   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 27.08.2009   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 14.10.2010   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | H.J                                       |
| Geburtsdatum                                      | 05.11.1998                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.105G>A; c.222+5G>C<br>CLN3              |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 4J1M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 01.11.2002   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 01.06.2005   | 3       | 2     | 3       | 2         | 2                    |
| 05.11.2008   | 3       | 2     | 3       | 2         | 0                    |
| 25.09.2009   | 3       | 2     | 2       | 2         | 1                    |
| 01.08.2010   | 3       | 2     | 2       | 2         | 0                    |
| 30.08.2011   | 3       | 2     | 2       | 2         | 0                    |
| 01.10.2012   | 2       | 2     | 2       | 1         | 0                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | C.v.R                                     |
| Geburtsdatum                                      | 30.08.2000                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.1054C>T; c.462-677del                   |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 7J6M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |

|                    |      |
|--------------------|------|
| Patient verstorben | nein |
|--------------------|------|

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |  |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|--|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |  |
| 01.08.2000   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |  |
| 01.08.2006   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |  |
| 15.02.2008   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |  |
| 09.07.2009   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |  |
| 06.05.2010   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |  |
| 08.12.2010   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |  |
| 08.12.2011   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |  |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | R.S                                       |
| Geburtsdatum                                      | 02.08.1997                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del homozygot<br>CLN3           |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 4J4M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |  |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|--|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |  |
| 18.01.2001   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |  |
| 18.08.2008   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |  |
| 16.07.2007   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |  |
| 16.10.2008   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |  |
| 27.10.2011   | 3       | 1     | 2       | 2         | 3                    |  |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | P.J                                       |
| Geburtsdatum                                      | 3.10.1999                                 |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, Verhaltensauffälligkeiten    |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 7J2M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 18.11.2001   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 18.01.2002   | 2       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 09.02.2007   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |
| 31.07.2008   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |
| 23.04.2010   | 2       | 1     | 2       | 2         | 3                    |
| 09.12.2010   | 2       | 1     | 2       | 2         | 0                    |
| 27.01.2011   | 2       | 1     | 2       | 2         | 1                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | G.N                                       |
| Geburtsdatum                                      | 21.07.1996                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Verhaltensauffälligkeiten                 |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 6J10M                                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 02.11.2002   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 02.10.2003   | 3       | 3     | 2       | 2         | 3                    |
| 10.12.2004   | 3       | 3     | 2       | 2         | 3                    |
| 10.07.2005   | 3       | 2     | 2       | 1         | 3                    |
| 20.09.2007   | 3       | 2     | 2       | 1         | 3                    |
| 20.12.2007   | 2       | 2     | 1       | 1         | 3                    |
| 16.05.2008   | 2       | 2     | 1       | 1         | 3                    |
| 11.10.2008   | 2       | 2     | 1       | 1         | 3                    |
| 06.12.2008   | 2       | 2     | 1       | 1         | 3                    |
| 19.02.2009   | 2       | 1     | 1       | 1         | 2                    |
| 23.03.2009   | 2       | 1     | 1       | 1         | 1                    |
| 16.07.2009   | 2       | 1     | 1       | 1         | 1                    |
| 22.07.2010   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    |
| 07.04.2011   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    |
| 27.12.2012   | 2       | 0     | 1       | 1         | 0                    |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | E.F                      |
| Geburtsdatum                                      | 16.04.1997               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |



|  |  |
|--|--|
| Erstes klinisches Symptom                  | Sehprobleme, Epileptische Anfälle, Verhaltensauffälligkeiten |
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung | 8J11M  |
| Datenerfassung                             | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked                    |
| Patient verstorben                         | nein   |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 01.04.2005   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 01.04.2006   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 05.04.2007   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |
| 01.08.2007   | 3       | 1     | 2       | 2         | 3                    |
| 15.08.2003   | 3       | 1     | 2       | 2         | 0                    |
| 27.05.2009   | 2       | 1     | 2       | 2         | 1                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | E.L                                       |
| Geburtsdatum                                      | 07.06.1998                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches Symptom                         | Sehprobleme                               |
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung        | 6J6M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 01.06.2004   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 01.12.2004   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |
| 21.08.2007   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |
| 15.08.2008   | 3       | 1     | 2       | 2         | 0                    |
| 27.05.2009   | 2       | 1     | 2       | 2         | 1                    |

|   |  |
|---|--|
| Patient   | V.L                                    |
| Geburtsdatum                                      | 13.01.2000                             |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot               |
| Erstes klinisches Symptom                         | Sehprobleme, Verhaltensauffälligkeiten |
| Alter bei   | 7J6M                                   |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Erstmanifestation der Erkrankung |   |
| Datenerfassung                   | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben               | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 18.01.2006   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 09.10.2006   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 09.01.2007   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                    |
| 11.09.2007   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                    |
| 19.05.2008   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                    |
| 09.10.2008   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                    |
| 18.12.2008   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                    |
| 23.10.2009   | 2       | 2     | 2       | 2         | 1                    |
| 16.12.2010   | 3       | 2     | 2       | 2         | 0                    |
| 16.12.2011   | 3       | 2     | 2       | 2         | 0                    |
| 30.12.2012   | 3       | 1     | 2       | 2         | 1                    |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | W.N                      |
| Geburtsdatum                                      | 05.09.1988               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme              |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 7J4M                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv |
| Patient verstorben                                | nein                     |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 12.02.2012   | 2       | 0     | 1       | 1         | 0                    |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | W.C                      |
| Geburtsdatum                                      | 19.01.1996               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme              |
| Alter bei   | 5J5M                     |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Erstmanifestation der Erkrankung |   |
| Datenerfassung                   | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben               | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 01.01.2001   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 22.06.2001   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 30.04.2003   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 30.04.2004   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 07.07.2005   | 2       | 2     | 2       | 2         | 3                    |
| 19.10.2007   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    |
| 13.19.2008   | 2       | 0     | 2       | 2         | 2                    |
| 30.04.2009   | 2       | 0     | 1       | 2         | 0                    |
| 19.08.2010   | 2       | 0     | 2       | 2         | 0                    |
| 02.02.2012   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | T.A   |
| Geburtsdatum                                      | 26.01.1964                                      |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM : Haut; CVB, FP, Lymphozytenvacuolen         |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, Abbau feinmotorischer Fähigkeiten  |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | Nicht eindeutig aus den Akten zu rekonstruieren |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                                    |
| Patient verstorben                                | ja  |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 15.11.1998   | 1       | 0     | 0       | 1         | 0                    |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | S.E                      |
| Geburtsdatum                                      | 01.09.1990               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |

|  |   |
|--|---|
| Erstes klinisches Symptom                  | Sehprobleme                               |
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung | 5J8M                                      |
| Datenerfassung                             | Prospektiv, Retrospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                         | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 18.12.1995   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 15.05.1996   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 15.01.2001   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 06.09.2004   | 3       | 1     | 3       | 3         | 0                    |
| 06.04.2005   | 3       | 1     | 2       | 3         | 0                    |
| 26.10.2006   | 2       | 0     | 2       | 2         | 0                    |
| 06.09.2007   | 2       | 0     | 2       | 2         | 2                    |
| 21.01.2008   | 2       | 0     | 2       | 2         | 2                    |
| 17.10.2008   | 2       | 0     | 1       | 2         | 0                    |
| 01.10.2009   | 2       | 0     | 1       | 2         | 0                    |
| 02.07.2010   | 1       | 0     | 2       | 2         | 0                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | S.A   |
| Geburtsdatum                                      | 29.05.1983                                      |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                        |
| Erstes klinisches Symptom                         | Sehprobleme, allgemeine Entwicklungsverzögerung |
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung        | 6J11M   |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked       |
| Patient verstorben                                | nein  |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 18.04.1990   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 05.04.1991   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |
| 13.08.2004   | 1       | 1     | 1       | 0         | 0                    |
| 10.03.2005   | 1       | 0     | 1       | 1         | 2                    |
| 05.07.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 2                    |
| 18.03.2010   | 0       | 0     | 0       | 0         | 1                    |

|         |     |
|---------|-----|
| Patient | S.J |
|---------|-----|

|   |   |
|---|---|
| Geburtsdatum                                      | 10.11.1993                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, Verhaltensauffälligkeiten    |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 7J9M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 01.11.1999   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                       |
| 15.02.2001   | 3       | 3     | 3       | 2         | 3                       |
| 17.12.2001   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                       |
| 10.09.2003   | 2       | 1     | 2       | 1         | 0                       |
| 14.10.2004   | 1       | 0     | 2       | 1         | 0                       |
| 08.11.2005   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                       |
| 27.03.2007   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                       |
| 05.01.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 2                       |
| 09.10.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 1                       |
| 18.02.2009   | 1       | 0     | 1       | 1         | 1                       |
| 16.04.2010   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                       |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | S.T                      |
| Geburtsdatum                                      | 18.08.1981               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme              |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 6J10M                    |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv             |
| Patient verstorben                                | nein                     |

JNCL Scoring

| Datum      | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
|------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| 18.11.1987 | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 01.08.1991 | 3       | 1     | 3       | 2         | 2                    |
| 04.02.1997 | 2       | 1     | 3       | 1         | 0                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | S.J-H                                     |
| Geburtsdatum                                      | 25.04.1994                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 11J1M                                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 30.05.2005   | 3       | 2     | 3       | 3         | 1                    |
| 30.08.2007   | 2       | 1     | 3       | 3         | 2                    |
| 24.07.2008   | 2       | 0     | 2       | 2         | 3                    |
| 30.07.2009   | 3       | 1     | 2       | 2         | 0                    |
| 17.05.2010   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | S.A                                       |
| Geburtsdatum                                      | 09.02.1988                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 5J2M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 20.09.1993   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 09.05.2005   | 2       | 0     | 1       | 2         | 0                    |
| 05.01.2006   | 2       | 0     | 1       | 2         | 1                    |
| 13.08.2006   | 1       | 0     | 1       | 2         | 1                    |

|            |   |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|---|---|
| 05.01.2007 | 1 | 0 | 2 | 1 | 3 |
| 18.10.2007 | 1 | 0 | 2 | 2 | 3 |
| 06.03.2008 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | R.S   |
| Geburtsdatum                                      | 28.08.1977                                      |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Haut; FP, GRODS, Lymphozytenvakuolen        |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, beginnende dementielle Symptomatik |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 11J4M   |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                                    |
| Patient verstorben                                | ja  |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 13.03.1991   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |
| 21.10.1991   | 3       | 1     | 2       | 2         | 3                    |
| 22.10.1992   | 3       | 1     | 2       | 2         | 1                    |
| 18.11.1993   | 2       | 1     | 2       | 1         | 1                    |
| 09.11.1994   | 2       | 0     | 2       | 1         | 1                    |
| 26.11.1995   | 2       | 0     | 2       | 1         | 0                    |
| 19.11.1996   | 2       | 0     | 1       | 1         | 0                    |

|   |  |
|---|--|
| Patient   | R.S  |
| Geburtsdatum                                      | 12.12.1986                                       |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM Rektale Biopsie: FP, CVB, Lymphozytenvacuolen |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                                      |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 8J0M   |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv und Prospektiv                      |
| Patient verstorben                                | nein   |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |

|            |   |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|---|---|
| 21.11.1995 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 |
| 13.05.1999 | 3 | 1 | 3 | 2 | 2 |
| 19.12.2000 | 3 | 1 | 3 | 2 | 2 |
| 02.10.2001 | 3 | 1 | 2 | 2 | 3 |
| 23.04.2004 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 |
| 23.11.2007 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 |
| 13.09.2008 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | R.S   |
| Geburtsdatum                                      | 27.03.1984  |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Rektale Biopsie; FP, CVB, Lymphozytenvakuolen |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                                       |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 10J9M   |
| Datenerfassung                                    | Prospektiv, Retrospektiv, Interim Checked         |
| Patient verstorben                                | nein  |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |  |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|--|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |  |
| 10.08.1995   | 3       | 2     | 3       | 3         | 2                    |  |
| 13.05.1999   | 3       | 1     | 2       | 2         | 2                    |  |
| 19.12.2000   | 3       | 1     | 2       | 2         | 3                    |  |
| 02.10.2001   | 3       | 0     | 2       | 2         | 3                    |  |
| 26.10.2004   | 2       | 0     | 2       | 2         | 2                    |  |
| 12.03.2007   | 1       | 0     | 2       | 2         | 3                    |  |
| 13.09.2008   | 1       | 1     | 1       | 1         | 3                    |  |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Patient   | VR.R                                  |
| Geburtsdatum                                      | 06.08.1991                            |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Blut, Vakuolen                    |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                           |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | Nicht aus den Akten zu rekonstruieren |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                          |
| Patient verstorben                                | ja                                    |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |  |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|--|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |  |



|            |   |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|---|---|
| 05.08.2002 | 3 | 1 | 3 | 2 | 3 |
|------------|---|---|---|---|---|

|   |                           |
|---|---------------------------|
| Patient   | R.T                       |
| Geburtsdatum                                      | 22.02.1989                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Lymphozyten, Haut; FP |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 8J0M                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, prospektiv  |
| Patient verstorben                                | nein                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 26.01.1996   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                       |
| 01.12.1996   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                       |
| 11.02.1997   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                       |
| 20.01.2000   | 3       | 2     | 2       | 2         | 1                       |
| 18.07.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 3                       |

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| Patient   | R.H                            |
| Geburtsdatum                                      | 28.04.1978                     |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Lymphozyten, Haut; FP, CVB |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                    |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 7J2M                           |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                   |
| Patient verstorben                                | ja                             |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 28.07.1987   | 3       | 1     | 2       | 2         | 3                       |
| 14.01.1989   | 3       | 1     | 2       | 2         | 3                       |

|         |     |
|---------|-----|
| Patient | R.S |
|---------|-----|

|   |   |
|---|---|
| Geburtsdatum                                      | 27.09.1964                                      |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Lymphozyten; Vacuolen                       |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, beginnende dementielle Symptomatik |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 9J0M  |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                                    |
| Patient verstorben                                | Nein  |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |  |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|--|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |  |
| 20.07.2004   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                    |  |
| 17.11.2007   | 3       | 2     | 2       | 2         | 2                    |  |
| 25.01.2008   | 2       | 1     | 1       | 1         | 1                    |  |
| 23.05.2008   | 2       | 1     | 1       | 1         | 3                    |  |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | P.F                                       |
| Geburtsdatum                                      | 28.11.1993                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 7J11M                                     |
| Datenerfassung                                    | Prospektiv, Retrospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |  |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|--|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |  |
| 01.01.2001   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |  |
| 08.11.2007   | 3       | 1     | 2       | 3         | 3                    |  |
| 19.04.2011   | 2       | 1     | 1       | 2         | 3                    |  |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | P.N                      |
| Geburtsdatum                                      | 15.04.1987               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |

|  |   |
|--|---|
| Erstes klinisches Symptom                  | Sehprobleme, Sprachprobleme               |
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung | 5J9M                                      |
| Datenerfassung                             | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                         | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 18.09.1992   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 18.01.1993   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 27.08.1999   | 3       | 1     | 2       | 2         | 1                    |
| 07.11.2005   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 10.11.2007   | 0       | 0     | 0       | 0         | 1                    |
| 13.09.2008   | 0       | 0     | 0       | 0         | 1                    |
| 17.04.2011   | 0       | 0     | 0       | 0         | 1                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | P.A                                       |
| Geburtsdatum                                      | 13.10.1988                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches Symptom                         | Sehprobleme                               |
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung        | 7J11M                                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 10.03.1995   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 18.11.1995   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 18.11.1998   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 18.08.2000   | 3       | 0     | 3       | 2         | 2                    |
| 01.06.2008   | 2       | 0     | 2       | 1         | 0                    |
| 17.09.2008   | 2       | 0     | 2       | 1         | 1                    |
| 18.02.2010   | 1       | 0     | 2       | 2         | 2                    |
| 27.07.2010   | 1       | 0     | 2       | 2         | 0                    |

|            |   |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|---|---|
| 05.10.2011 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
|------------|---|---|---|---|---|

|   |   |
|---|---|
| Patient   | M.J                                       |
| Geburtsdatum                                      | 26.12.1996                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 4J6M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |   |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|---|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |   |
| 20.12.2000   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    | 3 |
| 05.12.2001   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    | 2 |
| 01.12.2001   | 3       | 0     | 3       | 3         | 3                    | 2 |
| 01.12.2001   | 3       | 0     | 3       | 3         | 3                    | 3 |
| 23.09.2003   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 1 |
| 01.12.2003   | 2       | 0     | 2       | 2         | 1                    | 1 |
| 01.05.2004   | 2       | 0     | 2       | 2         | 1                    | 1 |
| 20.10.2004   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 1 |
| 06.07.2005   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 2 |
| 06.09.2006   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 1 |
| 06.09.2007   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 0 |
| 10.01.2008   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 1 |
| 20.09.2008   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 0 |
| 19.08.2009   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 1 |
| 23.06.2010   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    | 0 |
| 07.06.2011   | 2       | 1     | 1       | 1         | 1                    | 1 |
| 01.01.2012   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    | 1 |
| 01.08.2012   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    | 0 |
| 01.04.2013   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    | 0 |
| 17.10.2013   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    | 0 |
| 29.05.2014   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    | 0 |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | M.S                      |
| Geburtsdatum                                      | 19.04.1975               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme              |
| Alter bei   | 5J0M                     |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Erstmanifestation der Erkrankung |   |
| Datenerfassung                   | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben               | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 17.08.1979   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 17.08.1980   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 17.08.1981   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 17.08.1983   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 17.08.1984   | 3       | 1     | 3       | 3         | 2                    |
| 17.08.1986   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |
| 17.08.1987   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |
| 17.12.1987   | 3       | 1     | 3       | 2         | 1                    |
| 17.08.1989   | 3       | 0     | 2       | 1         | 3                    |
| 14.06.1991   | 2       | 0     | 2       | 1         | 3                    |
| 24.06.1992   | 2       | 0     | 2       | 1         | 3                    |
| 17.08.1994   | 2       | 0     | 2       | 1         | 2                    |
| 17.08.1998   | 2       | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 07.08.2001   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 17.08.2003   | 1       | 0     | 1       | 1         | 2                    |
| 04.07.2005   | 0       | 0     | 0       | 1         | 0                    |
| 26.09.2006   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 11.08.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 13.09.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 06.12.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | M.A                                       |
| Geburtsdatum                                      | 10.03.1987                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 6J0M                                      |
| Datenerfassung                                    | Prospektiv, Retrospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

JNCL Scoring

| Datum   | Motorik                                   | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
|---|---|-------|---------|-----------|----------------------|
| 01.03.1992  | 3   | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 15.03.1993  | 3   | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 15.03.1995  | 3   | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.04.1996  | 3   | 1     | 3       | 3         | 1                    |
| 03.12.1996  | 3   | 1     | 3       | 2         | 0                    |
| 18.03.1997  | 3   | 0     | 3       | 2         | 0                    |
| 22.10.1997  | 3   | 0     | 3       | 2         | 0                    |
| 30.10.1999  | 2   | 0     | 3       | 1         | 0                    |
| 17.11.1999  | 2   | 0     | 3       | 1         | 2                    |
| 15.02.2000  | 2   | 0     | 3       | 1         | 2                    |
| 11.10.2000  | 2   | 0     | 3       | 1         | 3                    |
| 24.05.2001  | 2   | 0     | 2       | 1         | 3                    |
| 05.07.2002  | 2   | 0     | 2       | 1         | 2                    |
| 30.11.2006  | 2   | 0     | 2       | 1         | 1                    |
| 12.10.2007  | 2   | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 13.03.2008  | 2   | 0     | 1       | 1         | 2                    |
| 20.09.2008  | 1   | 0     | 1       | 0         | 3                    |
| 14.04.2009  | 0   | 0     | 0       | 0         | 1                    |
| Patient   | M.V                                       |       |         |           |                      |
| Geburtsdatum                                      | 01.06.1994                                |       |         |           |                      |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |       |         |           |                      |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |       |         |           |                      |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 6J9M                                      |       |         |           |                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |       |         |           |                      |
| Patient verstorben                                | nein                                      |       |         |           |                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 01.01.1999   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 18.08.2000   | 3       | 2     | 2       | 3         | 3                    |
| 07.06.2001   | 3       | 2     | 2       | 3         | 3                    |
| 23.05.2002   | 3       | 2     | 2       | 3         | 3                    |
| 07.10.2003   | 3       | 2     | 2       | 2         | 0                    |
| 06.04.2004   | 2       | 1     | 2       | 1         | 0                    |
| 15.03.2007   | 2       | 1     | 1       | 1         | 0                    |
| 07.08.2008   | 2       | 1     | 1       | 1         | 1                    |
| 20.09.2008   | 2       | 1     | 1       | 1         | 2                    |
| 15.05.2009   | 1       | 1     | 1       | 1         | 1                    |
| 20.11.2012   | 2       | 1     | 1       | 1         | 0                    |
| 10.04.2013   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | L.M                                       |
| Geburtsdatum                                      | 01.12.1994                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, Verhaltensauffälligkeiten    |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 5J0M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 12.06.1999   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.12.1999   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 20.06.2004   | 3       | 1     | 2       | 2         | 3                    |
| 30.08.2005   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    |
| 14.06.2006   | 2       | 1     | 1       | 1         | 2                    |
| 24.01.2008   | 2       | 1     | 1       | 1         | 1                    |
| 23.05.2008   | 2       | 1     | 1       | 1         | 3                    |
| 18.03.2009   | 1       | 0     | 1       | 1         | 3                    |
| 21.07.2010   | 1       | 0     | 1       | 1         | 3                    |
| 20.07.2011   | 1       | 0     | 1       | 1         | 3                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | K.M                                       |
| Geburtsdatum                                      | 09.04.1987                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 8J11M                                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |

|            |   |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|---|---|
| 18.12.1997 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 08.05.1998 | 3 | 1 | 3 | 2 | 3 |
| 12.06.1998 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 |
| 10.02.2000 | 3 | 1 | 3 | 2 | 3 |
| 08.12.2001 | 3 | 0 | 3 | 2 | 2 |
| 02.12.2002 | 3 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| 11.10.2003 | 3 | 0 | 2 | 1 | 2 |
| 12.02.2006 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 |
| 08.09.2006 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 13.09.2008 | 2 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 10.12.2008 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 05.08.2010 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 20.07.2011 | 2 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 09.03.2012 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | K.N   |
| Geburtsdatum                                      | 06.12.1985  |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Lymphozyten, Haut; FP, CVB, Lymphozytenvacuolen |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme   |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | Nicht exakt aus den Akten zu reproduzieren          |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv  |
| Patient verstorben                                | ja  |

|              |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 20.06.1996   | 3       | 1     | 3       | 2         | 2                       |

|   |  |
|---|--|
| Patient   | K-K.S                                      |
| Geburtsdatum                                      | 20.04.1979                                 |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Lymphozyten; Vacuolen, FP              |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Nicht exakt aus den Akten zu reproduzieren |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | Nicht exakt aus den Akten zu reproduzieren |



|                    |              |
|--------------------|--------------|
| Datenerfassung     | Retrospektiv |
| Patient verstorben | Ja           |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 02.08.1984   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |
| 28.08.1988   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |
| 26.08.1990   | 2       | 1     | 1       | 1         | 3                    |

|   |  |
|---|--|
| Patient   | K-K.A                                      |
| Geburtsdatum                                      | 27.09.1975                                 |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | Nicht exakt aus den Akten zu reproduzieren |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Nicht exakt aus den Akten zu reproduzieren |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | Nicht exakt aus den Akten zu reproduzieren |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                               |
| Patient verstorben                                | ja   |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 02.08.1984   | 3       | 2     | 3       | 2         | 3                    |
| 30.08.1988   | 3       | 1     | 3       | 1         | 2                    |
| 28.08.1990   | 3       | 1     | 3       | 1         | 3                    |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | H.T                      |
| Geburtsdatum                                      | 21.01.1995               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, Homozygot |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme              |
| Alter bei<br>Erstmanifestation                    | 6J6M                     |

|                    |   |
|--------------------|---|
| der Erkrankung     |   |
| Datenerfassung     | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 30.02.2001   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 30.08.2001   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 10.09.2006   | 2       | 2     | 2       | 2         | 2                    |
| 10.12.2007   | 1       | 1     | 1       | 1         | 2                    |
| 09.09.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 2                    |
| 12.07.2009   | 1       | 0     | 1       | 1         | 2                    |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| Patient   | H.I                           |
| Geburtsdatum                                      | 27.09.1964                    |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Lymphozyten; FP, Vacuolen |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                   |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 10J3M                         |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                  |
| Patient verstorben                                | Ja                            |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 19.09.1977   | 2       | 0     | 3       | 2         | 2                    |
| 04.09.1979   | 2       | 0     | 2       | 2         | 3                    |
| 26.06.1981   | 2       | 0     | 1       | 1         | 3                    |
| 15.01.1986   | 2       | 0     | 1       | 1         | 3                    |
| 19.01.1988   | 1       | 0     | 1       | 1         | 3                    |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | H.J                                       |
| Geburtsdatum                                      | 11.07.1991                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 6J8M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |

|                    |      |
|--------------------|------|
| Patient verstorben | Nein |
|--------------------|------|

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 18.01.1995   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 19.06.1995   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 23.10.1997   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 17.02.1999   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 12.08.1999   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 17.02.2000   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 12.03.2001   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |
| 22.05.2001   | 3       | 1     | 3       | 2         | 1                    |
| 26.10.2002   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |
| 22.08.2003   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                    |
| 15.08.2004   | 2       | 1     | 3       | 2         | 1                    |
| 07.09.2004   | 2       | 1     | 2       | 2         | 1                    |
| 14.12.2004   | 2       | 1     | 2       | 2         | 1                    |
| 17.06.2005   | 2       | 1     | 2       | 2         | 2                    |
| 05.11.2005   | 2       | 1     | 2       | 2         | 1                    |
| 31.06.2006   | 2       | 0     | 1       | 2         | 0                    |
| 31.10.2007   | 2       | 0     | 1       | 2         | 2                    |
| 13.09.2008   | 2       | 0     | 1       | 2         | 1                    |
| 23.07.2009   | 2       | 0     | 1       | 1         | 3                    |
| 15.07.2010   | 2       | 0     | 1       | 1         | 1                    |

|   |  |
|---|--|
| Patient   | G.O  |
| Geburtsdatum                                      | 21.07.1970                                 |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Lymphozyten; Vacuolen, FP              |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Nicht exakt aus den Akten zu reproduzieren |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | Nicht exakt aus den Akten zu reproduzieren |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                               |
| Patient verstorben                                | ja   |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 19.10.1976   | 2       | 1     | 1       | 1         | 3                    |
| 19.08.1980   | 1       | 1     | 1       | 1         | 1                    |

|                              |                               |
|------------------------------|-------------------------------|
| Patient                      | G.O                           |
| Geburtsdatum                 | 22.09.1968                    |
| Genetische/<br>Pathologische | EM: Lymphozyten; FP, Vacuolen |

|  |              |
|--|--------------|
| Diagnosesicherung                          |              |
| Erstes klinisches Symptom                  | Sehprobleme  |
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung | 9J           |
| Datenerfassung                             | Retrospektiv |
| Patient verstorben                         | ja           |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 22.10.1974   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 19.02.1975   | 3       | 1     | 3       | 2         | 1                    |
| 19.02.1977   | 3       | 1     | 2       | 1         | 1                    |
| 19.02.1978   | 1       | 0     | 1       | 0         | 1                    |
| 19.02.1980   | 1       | 0     | 1       | 0         | 1                    |
| 08.03.1987   | 0       | 0     | 0       | 0         | 0                    |

|   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| Patient   | E.S                               |
| Geburtsdatum                                      | 03.04.1978                        |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.622 C>T, c.380 G>A              |
| Erstes klinisches Symptom                         | Sehprobleme, Epileptische Anfälle |
| Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung        | 7J9M                              |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Interim Checked     |
| Patient verstorben                                | ja                                |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 03.04.1978   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.01.1982   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.04.1982   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.10.1982   | 3       | 3     | 3       | 3         | 1                    |
| 30.04.1983   | 3       | 3     | 3       | 3         | 2                    |
| 03.06.1983   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.01.1984   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.04.1984   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.07.1984   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.10.1984   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.01.1985   | 3       | 0     | 3       | 3         | 3                    |
| 03.07.1985   | 3       | 0     | 2       | 3         | 3                    |
| 03.01.1986   | 3       | 0     | 2       | 2         | 3                    |
| 03.04.1986   | 2       | 0     | 2       | 2         | 3                    |

|            |   |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|---|---|
| 03.10.1986 | 2 | 0 | 2 | 2 | 3 |
| 03.01.1987 | 1 | 0 | 2 | 2 | 3 |
| 03.10.1987 | 1 | 0 | 2 | 2 | 3 |
| 03.01.1988 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 |
| 03.04.1988 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 |
| 03.07.1988 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 03.10.1989 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 03.01.1990 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 03.10.1998 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 18.04.1999 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |

|   |              |
|---|--------------|
| Patient   | E.A          |
| Geburtsdatum                                      | 14.09.1967   |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Haut; FP |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme  |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 10J3M        |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv |
| Patient verstorben                                | Ja           |

|              |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 27.02.1991   | 1       | 0     | 1       | 1         | 2                       |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | D.T                      |
| Geburtsdatum                                      | 10.05.1995               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme              |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 5J7M                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv             |
| Patient verstorben                                | nein                     |

|              |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 13.06.2001   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                       |
| 30.04.2003   | 3       | 0     | 3       | 3         | 3                       |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | C.B                                       |
| Geburtsdatum                                      | 24.01.1986                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Haut; Lipideinlagerungen              |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 16J9M                                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 18.09.1997   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                       |
| 07.02.1998   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                       |
| 10.02.1998   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                       |
| 18.08.2002   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                       |
| 07.01.2003   | 3       | 1     | 3       | 2         | 3                       |
| 18.08.2006   | 2       | 1     | 3       | 2         | 3                       |
| 10.01.2007   | 2       | 1     | 2       | 1         | 3                       |
| 22.09.2008   | 1       | 1     | 0       | 1         | 2                       |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | B.M                                       |
| Geburtsdatum                                      | 29.11.1977                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 8J3M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 26.11.1983   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                       |
| 26.10.1985   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                       |
| 16.10.1986   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                       |
| 26.11.1987   | 3       | 0     | 3       | 2         | 3                       |
| 15.11.1997   | 3       | 0     | 3       | 1         | 3                       |
| 18.08.2004   | 3       | 0     | 2       | 1         | 3                       |
| 08.10.2007   | 0       | 0     | 1       | 1         | 3                       |
| 13.06.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 3                       |
| 13.10.2008   | 1       | 0     | 1       | 1         | 3                       |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | B.N                      |
| Geburtsdatum                                      | 07.03.1974               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme              |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 9J2M                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv             |
| Patient verstorben                                | Ja                       |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Patient   | B.G                      |
| Geburtsdatum                                      | 07.03.1974               |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme              |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 9J1M                     |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv             |
| Patient verstorben                                | ja                       |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | B.K                                       |
| Geburtsdatum                                      | 04.07.1986                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.1054 C>T, c.462-677 del                 |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 6j9M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 13.09.1992   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                    |
| 18.01.1993   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 31.10.2002   | 2       | 0     | 1       | 1         | 3                    |
| 17.08.2003   | 2       | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 13.04.2005   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |

|            |   |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|---|---|
| 11.09.2005 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 10.08.2007 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Patient   | B.C                                  |
| Geburtsdatum                                      | 03.09.1990                           |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot             |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, dementielle Symptomatik |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 6J3M                                 |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                         |
| Patient verstorben                                | Ja                                   |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 05.03.1997   | 3       | 0     | 3       | 3         | 3                    |
| 26.05.1998   | 3       | 0     | 2       | 2         | 3                    |
| 24.09.1999   | 2       | 0     | 1       | 1         | 2                    |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Patient   | B.C                                   |
| Geburtsdatum                                      | 24.10.1975                            |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM: Lymphozyten; FP, Vacuolen         |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme, Probleme der Feinmotorik |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 7J2M                                  |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv                          |
| Patient verstorben                                | ja                                    |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                      |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|----------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische Anfälle |
| 19.02.1983   | 2       | 2     | 3       | 3         | 3                    |
| 19.02.1985   | 2       | 0     | 3       | 3         | 1                    |
| 19.02.1987   | 2       | 0     | 3       | 2         | 1                    |
| 19.02.1990   | 2       | 0     | 3       | 2         | 0                    |
| 19.02.1992   | 1       | 0     | 1       | 1         | 0                    |
| 19.11.1993   | 1       | 0     | 0       | 0         | 0                    |

|         |     |
|---------|-----|
| Patient | B.A |
|---------|-----|



|   |   |
|---|---|
| Geburtsdatum                                      | 17.08.1984                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | EM:Lymphozyten; Vacuolen                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sehprobleme                               |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 7J  |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 18.08.1990   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                       |
| 19.01.1991   | 3       | 2     | 3       | 3         | 3                       |
| 21.09.1992   | 3       | 1     | 3       | 3         | 3                       |
| 24.10.1998   | 3       | 1     | 3       | 2         | 2                       |
| 12.11.2005   | 2       | 1     | 3       | 2         | 3                       |
| 11.12.2006   | 2       | 1     | 2       | 2         | 3                       |
| 19.11.2007   | 1       | 1     | 2       | 2         | 3                       |
| 10.09.2008   | 1       | 1     | 1       | 2         | 3                       |

|   |   |
|---|---|
| Patient   | A.R                                       |
| Geburtsdatum                                      | 09.12.1999                                |
| Genetische/<br>Pathologische<br>Diagnosesicherung | c.462-677 del, homozygot                  |
| Erstes klinisches<br>Symptom                      | Sprachprobleme                            |
| Alter bei<br>Erstmanifestation<br>der Erkrankung  | 3J1M                                      |
| Datenerfassung                                    | Retrospektiv, Prospektiv, Interim Checked |
| Patient verstorben                                | Nein                                      |

| JNCL Scoring |         |       |         |           |                         |
|--------------|---------|-------|---------|-----------|-------------------------|
| Datum        | Motorik | Visus | Sprache | Intellekt | Epileptische<br>Anfälle |
| 01.01.2000   | 3       | 3     | 3       | 3         | 3                       |
| 09.11.2002   | 3       | 3     | 2       | 3         | 3                       |
| 09.12.2006   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                       |
| 01.09.2009   | 3       | 2     | 2       | 2         | 3                       |
| 09.12.2009   | 3       | 2     | 1       | 2         | 3                       |
| 01.07.2010   | 3       | 2     | 1       | 2         | 3                       |
| 02.01.2011   | 3       | 2     | 1       | 2         | 2                       |
| 01.10.2011   | 3       | 2     | 1       | 2         | 2                       |
| 01.01.2012   | 2       | 2     | 1       | 2         | 1                       |
| 01.04.2012   | 2       | 2     | 1       | 2         | 2                       |

|            |   |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|---|---|
| 01.08.2012 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| 01.11.2012 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| 01.03.2013 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| 01.10.2013 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 |

Tabelle 6.2 Kardiologische Befunde der CLN3-Patienten

| Patient | Geburtsdatum | NCL  | Elektrokardiographie   | Echokardiographie              | BNP                 |
|---------|--------------|------|--|--------------------------------|---------------------|
| B.C     | 04.07.1986   | CLN3 | 10.08.2007<br>Sinusbradykardie<br>LVH                          | 10.08.2007<br>LVH              |                     |
|         |              |      | 10.03.2011<br>Sinusbradykardie<br>LVH                          | 10.03.2011<br>LVH              | 10.03.2011<br>234,4 |
| B.N     | 07.03.1974   | CLN3 | 30.01.2006<br>Sinusbradykardie<br>LVH                          | 30.01.2006<br>LVH              |                     |
| B.M     | 29.01.1977   | CLN3 | 18.01.2004<br>LVH  | 18.01.2004<br>LVH              |                     |
|         |              |      | 04.06.2007<br>Sinusbradykardie<br>LVH                          | 04.06.2007<br>LVH              |                     |
|         |              |      |  |                                | 23.10.2008<br>513,1 |
|         |              |      | 03.06.2010<br>Sinusbradykardie<br>LVH                          | 03.06.2010<br>LVH              | 03.06.2010<br>662,7 |
| C.B     | 24.01.1986   | CLN3 | 13.11.2002<br>Keine Pathologie                                 |                                |                     |
| H.J     | 10.07.1991   | CLN3 | 15.12.2008<br>Keine Pathologie                                 | 15.12.2008<br>Keine Pathologie | 92,43               |
|         |              |      | 23.07.2009<br>Keine Pathologie                                 | 23.07.2009<br>Keine Pathologie | 85,26               |
|         |              |      | 25.10.2012<br>Sinusbradykardie,<br>Intraventrikulärer<br>Block | 25.10.2012<br>Keine Pathologie | 60                  |
| H.T     | 20.01.1995   | CLN3 | 22.06.2009<br>SVES, VES  |                                |                     |
|         |              |      | 28.01.2010<br>Keine Pathologie                                 | 28.01.2010<br>Keine Pathologie | 82,39               |
|         |              |      | 15.05.2012<br>Keine Pathologie                                 | 15.05.2012<br>Keine Pathologie | 181                 |
|         |              |      |  |                                | 27.03.2013<br>20,4  |
| L.M     | 01.12.1994   | CLN3 | 16.11.2006<br>Keine Pathologie                                 |                                |                     |
|         |              |      | 24.01.2008<br>Keine Pathologie                                 | 24.01.2008<br>Keine Pathologie |                     |
|         |              |      | 19.03.2009<br>Keine Pathologie                                 | 19.03.2009<br>Keine Pathologie | 19.03.2009<br>58,45 |
|         |              |      |  |                                | 22.07.2010<br>59,94 |

|     |            |      |   |   |                     |
|-----|------------|------|---|---|---------------------|
| M.A | 10.03.1987 | CLN3 | 15.05.2009<br>Keine Pathologie                | 15.05.2009<br>Keine Pathologie                  | 15.05.2009<br>200,3 |
| M.V | 10.01.1997 | CLN3 | 14.05.2009<br>Keine Pathologie                | 14.05.2009<br>Keine Pathologie                  |                     |
|     |            |      | 04.02.2011<br>ERBS li präkordial              | 04.02.2011<br>Keine Pathologie                  | 04.02.2011<br>35,89 |
|     |            |      |   |   | 10.04.2013<br>81    |
| M.S | 19.04.1975 | CLN3 | 11.12.2004<br>Sinusbradykardie                | 11.12.2004<br>LVH                               |                     |
|     |            |      | 19.11.2009<br>(Pacer)                         | 19.11.2009<br>MI                                | 19.11.2009<br>1065  |
| M.J | 26.12.1996 | CLN3 | 10.01.2008<br>Sinusbradykardie                | 10.01.2008<br>LVH                               |                     |
|     |            |      | 20.08.2009<br>LVH                             | 20.08.2009<br>LVH                               | 20.08.2009<br>76,17 |
|     |            |      |   |   | 25.06.2010<br>61,24 |
| P.A | 13.10.1988 | CLN3 | 18.02.2010<br>LVH                             | 18.02.2010<br>Keine Pathologie                  | 18.02.2010<br>191,9 |
|     |            |      | 06.10.2011<br>Intraventrikulärer<br>Block     | 06.10.2011<br>Keine Pathologie                  | 06.10.2011<br>147   |
| P.N | 15.04.1987 | CLN3 | 10.08.1999<br>Keine Pathologie                |   |                     |
|     |            |      | 08.11.2007<br>Keine Pathologie                | 08.11.2007<br>Keine Pathologie                  |                     |
|     |            |      | 18.04.2011<br>Myokardschaden                  | 18.04.2011<br>Eingeschränkte<br>Myokardfunktion | 18.04.2011<br>157,4 |
| P.F | 28.11.1993 | CLN3 | 08.11.2007<br>Ink. RSB                        | 08.11.2007<br>TI                                |                     |
|     |            |      | 18.04.2011<br>Ink. RSB                        | 18.04.2011<br>TI, PI, MI                        | 5,61                |
| R.S | 27.12.1994 | CLN3 | 18.11.2006<br>Keine Pathologie                |   |                     |
|     |            |      | 23.05.2008<br>Keine Pathologie                | 23.05.2008<br>Keine Pathologie                  |                     |
| R.T | 22.02.1989 | CLN3 | 17.07.1995<br>Keine Pathologie                |   |                     |
|     |            |      | 12.06.2008<br>Keine Pathologie                | 12.06.2008<br>Keine Pathologie                  |                     |
|     |            |      | 18.05.2012<br>R/L<br>Belastungszeichen<br>LVH | 18.05.2012<br>Keine Pathologie                  |                     |
| R.S | 27.03.1984 | CLN3 | 22.01.2007<br>Keine Pathologie                | 22.01.2007<br>Keine Pathologie                  |                     |
| R.S | 12.12.1986 | CLN3 | 22.11.2007<br>Keine Pathologie                | 22.11.2007<br>Keine Pathologie                  |                     |
| R.S | 22.08.1977 | CLN3 | 28.05.2001<br>Keine Pathologie                |   |                     |
| S.A | 09.02.1988 | CLN3 | 31.08.2007<br>Keine Pathologie                | 31.08.2007<br>LVH                               |                     |

|       |            |      |   |  |                     |
|-------|------------|------|---|--|---------------------|
|       |            |      | 27.10.2009<br>LVH                         | 27.10.2009<br>LVH                          | 27.10.2009<br>23,53 |
|       |            |      | 11.05.2010<br>LVH<br>Sinusbradykardie     | 11.05.2009<br>LVH                          | 11.05.2009<br>17,26 |
|       |            |      |   |  | 07.10.2010<br>48,58 |
| S.J.H | 26.04.1996 | CLN3 | 21.09.2009<br>Keine Pathologie            | 21.09.2009<br>Keine Pathologie             |                     |
|       |            |      | 20.05.2011<br>Ink. RSB, AV-Block I        | 20.05.2011<br>Keine Pathologie             | 20.05.2011<br>59,38 |
| S.J   | 11.10.1993 | CLN3 | 22.02.2007<br>Keine Pathologie            |  |                     |
|       |            |      | 03.04.2009<br>LVH                         | 03.04.2009<br>Keine Pathologie             | 03.04.2009<br>56,53 |
| S.A   | 09.05.1983 | CLN3 | 30.04.2004<br>Ventrikuläre<br>Tachykardie | 30.04.2004<br>Keine Pathologie             |                     |
|       |            |      | 03.07.2008<br>Keine Pathologie            | 03.07.2008<br>Keine Pathologie             |                     |
| S.E   | 01.09.1990 | CLN3 | 31.08.2009<br>Keine Pathologie            | 31.08.2009<br>Keine Pathologie             | 31.08.2009<br>46,86 |
| T.A   | 26.01.1964 | CLN3 | 05.08.1988<br>LVH                         |  |                     |
| W.C   | 19.01.1996 | CLN3 | 05.10.2007<br>Keine Pathologie            | 05.10.2007<br>Keine Pathologie             |                     |
|       |            |      | 08.02.2012<br>Keine Pathologie            | 08.02.2012<br>Keine Pathologie             | 92                  |
| V.S   | 13.01.200  | CLN3 | 18.12.2008<br>Sinusbradykardie            | 18.12.2008<br>PI                           | 18.12.2008<br>29,32 |
|       |            |      | 22.10.2009<br>Keine Pathologie            | 22.10.2009<br>TI, MI, PI                   | 22.10.2009<br>72,29 |
| E.L   | 07.06.1998 | CLN3 | 25.01.2010<br>Keine Pathologie            | 25.01.2010<br>Punktf. Aufhellung<br>Septum | 25.10.2010<br>10,16 |
|       |            |      |   |  | 10.09.2010<br>56,28 |
|       |            |      | 29.07.2011<br>Ink.RSB                     | 29.07.2011<br>Punktf. Aufhellung<br>Septum | 29.07.2011<br>79    |
| E.F   | 16.04.1997 | CLN3 | 29.01.2010<br>Keine Pathologie            | 19.01.2010<br>Keine Pathologie             | 29.01.2010<br>77,06 |
|       |            |      | 29.07.2011<br>Keine Pathologie            | 29.07.2011<br>Keine Pathologie             | 29.07.2011<br>31    |
|       |            |      | 25.11.2011<br>Ink. RSB                    | 25.11.2011<br>Keine Pathologie             |                     |
|       |            |      | 07.02.2010<br>Ink. RSB, ERBS              |  |                     |
|       |            |      | 14.02.2012<br>Ink. RSB, ERBS              |  |                     |
| G.N   | 21.07.1996 | CLN3 | 15.11.2007<br>Keine Pathologie            | 15.11.2007<br>Keine Pathologie             |                     |
|       |            |      | 04.10.2007<br>Sinusbradykardie            |  |                     |

|     |            |      |  |  |                     |
|-----|------------|------|--|--|---------------------|
|     |            |      | 16.05.2008<br>Keine Pathologie                 | 16.05.2008<br>Keine Pathologie               |                     |
|     |            |      | 16.07.2009<br>SVES                             | 16.07.2009<br>Keine Pathologie               | 16.07.2009<br>38,5  |
|     |            |      | 09.08.2011<br>Sinusbradykardie                 | 09.08.2011<br>Sinusbradykardie               | 09.08.2011<br>51    |
|     |            |      | 27.07.2012<br>Sinusbradykardie                 | 27.07.2012<br>Beschleunigter<br>Fluß über PA | 27.07.2012<br>54    |
| L.M | 01.12.1994 | CLN3 | 18.03.2009<br>Keine Pathologie                 |  |                     |
| C.R | 30.08.2000 | CLN3 | 09.12.2011<br>Keine Pathologie                 | 09.12.2011<br>Keine Pathologie               |                     |
| W.N | 05.09.1988 | CLN3 | 18.11.2011<br>LVH,<br>LV-<br>Belastungszeichen | 18.11.2011<br>LVH                            | 18.11.2011<br>534   |
|     |            |      | 09.02.2012<br>LVH                              | 09.02.2012<br>LVH                            |                     |
|     |            |      | 14.02.2013<br>LVH, ERBS                        | 14.02.2013<br>LVH                            | 14.02.2013<br>286   |
| K.M | 09.04.1987 | CLN3 |  |  | 27.11.2011<br>145   |
|     |            |      |  |  | 08.03.2012<br>81    |
|     |            |      | 28.08.2012<br>Keine Pathologie                 | 28.08.2012<br>Keine Pathologie               |                     |
| K.V | 02.12.2001 | CLN3 | 09.03.2012<br>Keine Pathologie                 | 09.03.2012<br>Keine Pathologie               | 09.03.2012<br>54    |
| R.S | 07.10.2000 | CLN3 |  |  | 07.01.2010<br>48,2  |
|     |            |      | 06.11.2011<br>Keine Pathologie                 | 06.11.2011<br>Keine Pathologie               | 06.11.2011<br>90,12 |
|     |            |      | 12.04.2012<br>Ink. RSB                         | 12.04.2012<br>Keine Pathologie               | 12.04.2012<br>22    |
| A.R | 09.12.1999 | CLN3 |  |  | 10.02.2009<br>148,6 |
|     |            |      |  |  | 29.07.2010<br>72,44 |
|     |            |      | 28.10.2010<br>Keine Pathologie                 | 28.10.2010<br>Keine Pathologie               | 28.10.2010<br>41    |
|     |            |      | 17.02.2011<br>Ink. RSB                         | 17.02.2011<br>Keine Pathologie               | 17.02.2011<br>74,93 |
|     |            |      | 13.04.2012<br>Ink. RSB                         | 13.04.2012<br>Keine Pathologie               | 13.04.2012<br>48    |
|     |            |      | 02.11.2012<br>Ink. RSB                         | 02.11.2012<br>Keine Pathologie               |                     |
|     |            |      | 22.03.2013<br>Ink. RSB                         | 22.03.2013<br>Keine Pathologie               |                     |
| K.M | 16.02.1999 | CLN3 | 09.08.2012<br>AV-Block 1                       | 09.08.2012<br>Septumhyper-<br>Trophie<br>TI  | 09.08.2012<br>61    |

|     |            |      |                                |   |                  |
|-----|------------|------|--------------------------------|---|------------------|
|     |            |      | 18.04.2013<br>AV-Block 1       | 18.04.2013<br>Septumhyper-<br>Trophie<br>TI | 18.04.2013<br>83 |
| H.J | 05.11.1998 | CLN3 | 01.09.2011<br>Keine Pathologie | 01.09.2011<br>TI                            | 01.09.2011<br>72 |
|     |            |      | 10.10.2012<br>Keine Pathologie | 10.10.2012<br>TI                            | 10.10.2012<br>21 |
| L.M | 26.05.2002 | CLN3 | 25.11.2011<br>Keine Pathologie | 25.11.2011<br>TI, MI                        | 25.11.2011<br>66 |
|     |            |      | 07.11.2012<br>Ink. RSB         | 07.11.2012<br>Ink. RSB                      |                  |
| G.T | 26.03.1990 | CLN3 | 29.11.2011<br>Ink. RSB, ERBS   | 29.11.2011<br>Keine Pathologie              | 29.11.2011<br>77 |
| R.S | 02.08.1997 | CLN3 | 27.10.2011<br>Keine Pathologie | 27.10.2011<br>Keine Pathologie              | 27.10.2011<br>51 |

Tabelle 6.3 Kardiologische Befunde der CLN2-Patienten

| Patient | Geburtsdatum | NCL  | Elektrokardiographie           | Echokardiographie              | BNP                 |
|---------|--------------|------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| B.P     | 15.02.1997   | CLN2 | 30.10.2000<br>Keine Pathologie | Keine<br>Pathologie            |                     |
| B.C     | 24.10.1975   | CLN2 | 06.12.1988<br>Keine Pathologie |                                |                     |
|         |              |      | 14.12.1993<br>LVH              | 14.12.1993<br>MI               |                     |
| B.A     | 14.11.1996   | CLN2 | 21.04.2004<br>Keine Pathologie | 21.04.2004<br>Keine Pathologie |                     |
| D.C     | 10.10.2000   | CLN2 | 27.05.2003<br>Keine Pathologie | 27.05.2003<br>Keine Pathologie |                     |
| S.D     | 25.02.1999   | CLN2 | 15.03.2007<br>AV-Block 1       | 15.03.2007<br>Keine Pathologie |                     |
|         |              |      | 23.04.2007<br>AV-Block 1       | 23.04.2007<br>Keine Pathologie | 23.04.2007<br>5,44  |
| T.K     | 31.03.2001   | CLN2 |                                |                                | 26.02.2009<br>94,99 |
|         |              |      | 11.02.2010<br>Keine Pathologie | 11.02.2010<br>Keine Pathologie | 11.02.2010<br>156,6 |
|         |              |      |                                |                                | 17.02.2011<br>75,53 |
| V.C     | 13.10.1987   | CLN2 | 23.11.1993<br>Sinusarrhythmie  |                                |                     |
| B.H     | 05.10.2002   | CLN2 | 25.10.2007<br>Keine Pathologie | 25.10.2007<br>Keine Pathologie |                     |
|         |              |      | 03.04.2009<br>Keine Pathologie |                                |                     |
|         |              |      | 18.01.2010<br>Keine Pathologie |                                |                     |
|         |              |      | 04.08.2011                     | 04.08.2011                     |                     |

|     |            |      |                                     |                                |                     |
|-----|------------|------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
|     |            |      | Keine Pathologie                    | Keine Pathologie               |                     |
| N.B | 05.12.2003 | CLN2 | 11.06.2007<br>Keine Pathologie      | 11.06.2007<br>Keine Pathologie |                     |
|     |            |      | 11.12.2008<br>Sinusbradykardie      | 11.12.2008<br>TI, MI           |                     |
|     |            |      | 20.07.2011<br>Sinusarrythmie        | 20.07.2011<br>TI,MI            | 20.07.2011<br>29    |
|     |            |      | 09.02.2012<br>Sinusarrythmie        | 09.02.2012<br>TI,MI            | 09.02.2012<br>45    |
|     |            |      | 08.01.2013<br>Sinusarrythmie        | 08.01.2013<br>TI,MI            | 08.01.2013<br>36    |
| M.T | 15.08.2003 | CLN2 | 06.11.2008<br>Keine Pathologie      | 06.11.2008<br>Keine Pathologie |                     |
|     |            |      | 26.06.2009<br>Keine Pathologie      | 26.06.2009<br>Keine Pathologie | 26.06.2009<br>29,57 |
|     |            |      |                                     |                                | 27.09.2011<br>22    |
|     |            |      | 03.05.2012<br>Keine Pathologie      | 03.05.2012<br>Keine Pathologie | 03.05.2012<br>8     |
|     |            |      | 08.02.2013<br>Keine Pathologie      | 08.02.2013<br>Keine Pathologie | 08.02.2013<br>20    |
| M.G | 14.08.2003 | CLN2 | 21.05.2008<br>Keine Pathologie      | 21.05.2008<br>Keine Pathologie |                     |
|     |            |      | 05.11.2008<br>Keine Pathologie      | 05.11.2008<br>Keine Pathologie |                     |
|     |            |      | 26.06.2009<br>Keine Pathologie      | 26.06.2009<br>Keine Pathologie | 26.06.2009<br>50,05 |
|     |            |      |                                     |                                | 27.11.2011<br>17    |
|     |            |      | 04.05.2012<br>Keine Pathologie      | 04.05.2012<br>Keine Pathologie | 04.05.2012<br>17    |
|     |            |      | 07.02.2013<br>Ink.RSB, ERBS,<br>LVH | 07.02.2013<br>Keine Pathologie |                     |
| U.P | 15.12.2003 | CLN2 | 17.04.2009<br>Keine Pathologie      | 17.04.2009<br>MI               | 17.04.2009<br>64,88 |
|     |            |      | 17.11.2009<br>Keine Pathologie      | 17.11.2009<br>MI               | 17.11.2009<br>14,72 |
|     |            |      | 02.06.2010<br>Keine Pathologie      | 02.06.2010<br>MI               |                     |
| A.P | 01.01.1998 | CLN2 | 27.03.2008<br>Keine Pathologie      | 27.03.2008<br>Keine Pathologie |                     |
|     |            |      | 21.08.2008<br>Keine Pathologie      | 21.08.2008<br>Keine Pathologie |                     |
|     |            |      | 17.04.2009<br>ERBS                  |                                | 17.04.2009<br>0     |
| A.P | 07.01.2002 | CLN2 | 27.03.2008<br>Keine Pathologie      | 27.03.2008<br>Keine Pathologie |                     |
|     |            |      | 21.08.2008<br>Keine Pathologie      | 21.08.2008<br>Keine Pathologie |                     |
| T.B | 11.02.1998 | CLN2 | 14.07.2007<br>Keine Pathologie      | 14.07.2007<br>Keine Pathologie |                     |
|     |            |      | 25.05.2010<br>Keine Pathologie      | 25.05.2010<br>LVH              |                     |

|       |            |      |  |   |                     |
|-------|------------|------|--|---|---------------------|
|       |            |      | 10.03.2011<br>Keine Pathologie                           | 10.03.2011<br>LVH, TI                                 | 10.03.2011<br>13,5  |
| D.P   | 19.09.2004 | CLN2 | 13.03.2008<br>Keine Pathologie                           | 13.03.2008<br>Keine Pathologie                        |                     |
|       |            |      | 06.05.2009<br>Keine Pathologie                           | 06.05.2009<br>Keine Pathologie                        |                     |
|       |            |      | 10.07.2009<br>Keine Pathologie                           | 10.07.2009<br>Keine Pathologie                        | 10.07.2009<br>75,51 |
|       |            |      | 24.08.2009<br>Keine Pathologie                           | 24.08.2009<br>Keine Pathologie                        |                     |
|       |            |      | 05.05.2010<br>Keine Pathologie                           | 05.05.2010<br>Keine Pathologie                        | 05.05.2010<br>33,37 |
|       |            |      | 13.05.2011<br>Keine Pathologie                           | 13.05.2011<br>LVH, TI                                 | 13.05.2011<br>18,59 |
|       |            |      | 05.05.2012<br>Keine Pathologie                           | 05.05.2012<br>LVH, TI                                 | 05.05.2012<br>87    |
| K.E-S | 10.06.2004 | CLN2 | 26.03.2010<br>Unspezifische ST-<br>Hebungen              | 26.03.2010<br>MI                                      | 26.03.2010<br>41,33 |
|       |            |      | 14.10.2010<br>AV-Block 1                                 | 14.10.2010<br>MI, TI                                  | 14.10.2010<br>57,29 |
|       |            |      | 14.10.2011<br>AV-Block 1                                 | 14.10.2011<br>TI, MI                                  | 14.10.2011<br>55    |
|       |            |      | 27.07.2012<br>AV-Block,<br>unspezifische ST-<br>Hebungen | 27.07.2012<br>TI, MI<br>Eingeschränkte<br>LV-Funktion | 27.07.2012<br>145   |
| K.P   | 05.01.2002 | CLN2 | 15.07.2011<br>Keine Pathologie                           | 15.07.2011<br>LVH                                     |                     |

Tabelle 6.4 Kardiologische Befunde der CLN1-Patienten

| Patient | Geburtsdatum | NCL  | Elektrokardiographie                       | Echokardiographie                | BNP                 |
|---------|--------------|------|--|----------------------------------|---------------------|
| W.J     | 24.04.1984   | CLN1 | 12.11.2002<br>Keine Pathologie             | 12.11.2002<br>Keine Pathologie   |                     |
|         |              |      | 03.08.2003<br>Keine Pathologie             | 03.08.2003<br>Keine Pathologie   |                     |
|         |              |      | 22.06.2005<br>Keine Pathologie             | 22.06.2005<br>Keine Pathologie   |                     |
|         |              |      | 10.12.2009<br>AV-Block 1                   | 10.12.2009<br>Keine Pathologie   |                     |
|         |              |      | 01.12.2011<br>Keine Pathologie             | 01.12.2011<br>Keine Pathologie   | 01.12.2011<br>145   |
|         |              |      | 20.09.2012<br>Keine Pathologie             | 20.09.2012<br>Keine Pathologie   | 20.09.2012<br>113   |
| G.C     | 08.10.2005   | CLN1 | 10.03.2010<br>Sinusbradykardie             | 10.03.2010<br>Septumhypertrophie | 10.03.2010<br>26,46 |
|         |              |      | 22.05.2012<br>Sinusbradykardie<br>Ink. RSB | 22.05.2012<br>Septumhypertrophie | 22.05.2012<br>152   |
| P.P     | 19.01.2002   | CLN1 | 19.07.2006                                 |                                  |                     |



|  |  |  |                                |  |                   |
|--|--|--|--------------------------------|--|-------------------|
|  |  |  | Keine Pathologie               |  |                   |
|  |  |  | 12.07.2007<br>Sinusarrythmie   | 12.07.2007<br>Keine Pathologie                   |                   |
|  |  |  | 14.08.2008<br>Keine Pathologie | 14.08.2008<br>LVH                                |                   |
|  |  |  | 16.04.2009<br>Keine Pathologie | 16.04.2009<br>Ventrikuläre<br>Tachykardie<br>LVH |                   |
|  |  |  | 02.06.2010<br>Sinusarrythmie   | 02.06.2010<br>LVH                                |                   |
|  |  |  | 07.10.2011<br>Keine Pathologie | 07.10.2011<br>LVH, MI                            | 07.10.2011<br>109 |
|  |  |  | 26.04.2012<br>Keine Pathologie | 26.04.2012<br>LVH, MI                            | 26.04.2012<br>65  |
|  |  |  | 13.12.2013<br>Keine Pathologie | 13.12.2013<br>LVH                                | 13.12.2013<br>68  |

### Fragebogen für die Eltern, Betreuer und Geschwister

## Neuronale Ceroid Lipofuszinose

Name des erkrankten Kindes:

Geboren am:

Zeitpunkt/Ort der Diagnose:

### Fragen zu familiären Daten:

1. a. Haben Sie noch weitere Kinder? **Ja / Nein**  
b. Anzahl der an NCL erkrankten: .....
2. Sind noch weitere Erkrankungen an NCL in Ihrer Familie bekannt? **Ja / Nein**
3. Herkunftsland der Mutter: .....
4. Herkunftsland des Vaters: .....
5. Besteht eine Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern des Kindes? **Ja / Nein**

### Fragen zur Geburt und zur Schwangerschaft:

1. Wie war der Schwangerschaftsverlauf? .....
2. a. Anzahl der Schwangerschaftswochen? .....
- b. Lag eine Frühgeburt vor? **Ja / Nein**
3. Gab es Komplikationen während der Geburt? **Ja / Nein** .....
4. Art der Entbindung? **Kaiserschnitt / Natürliche Geburt**

### Fragen zum neugeborenen Kind

1. Gewicht?
2. Größe ?
3. Kopfumfang während der Geburt oder während der U2 gemessen?
4. Traten bestimmte Ereignisse nach der Geburt auf (z.B. Krankenhausaufenthalt, Krankheiten?) **Ja / Nein** , wenn ja, **welche?**

### Fragen zur Motorik a) Grobmotorik

#### *Angabe in Monaten*

1. Wann konnte Ihr Kind den Kopf selbst kontrollieren bzw. gerade halten?   
 Wann verlor es diese Fähigkeit?
2. Wann konnte sich Ihr Kind aus der liegenden Position heraus bewegen?   
 Wann verlor es diese Fähigkeit?
3. Wann konnte Ihr Kind ohne Hilfe aufrecht sitzen?   
 Wann verlor es diese Fähigkeit?

### Fragen zur Motorik b) Feinmotorik

#### *Angaben in Monaten*

1. Wann konnte Ihr Kind einen gewünschten Gegenstand *aktiv* greifen?   
 Wann verlor es diese Fähigkeit?
2. Wann konnte Ihr Kind Spielzeuge aktiv herüberreichen?   
 Wann verlor es diese Fähigkeit?

## Fragen zur Sprachentwicklung

### *Angabe in Monaten*

1. Wann wurden die ersten verständlichen Worte gesprochen?
2. Wann wurden die ersten kleinen Sätze gebildet?
3. Wann wurden lange Sätze gebildet?
  
4. Abnahme des Sprachvermögens:
  - a. Wann begannen die Sprachfähigkeiten abzunehmen?
  - b. Wann verlor Ihr Kind die Fähigkeit zu sprechen?
  - c. Wann verlor Ihr Kind das Sprachverständnis?

## Fragen zum Verhalten

1. Leidet Ihr Kind an Konzentrationsproblemen?  
**Ja / Nein**
2. Kann sich Ihr Kind auf etwas Konkretes (Ereignis, Objekt) konzentrieren?  
**Ja / Nein**
3. Machen sich Defizite im sozialem Verhalten/Spielverhalten bemerkbar?  
**Ja / Nein**
4. Hat Ihr Kind kommunikative Fähigkeiten verloren?  
**Ja / Nein**

Platz für eventuelle Anmerkungen/ Ergänzungen:

## Weitere Fragen zu unterschiedlichen Bereichen

1. Litt Ihr Kind an weiteren Erkrankungen? **Ja / Nein**

Wenn ja, **welche?** .....

2. Welche Form des Kindergartens bzw. der Schule besucht Ihr Kind?
  - a. **Normale/ r Kindergarten/ Schule**
  - b. **Spezielle Form des Kindergartens / der Schule ( z.B. Integrationsklasse)**
3. Bis zu welchem Alter fand eine normale Entwicklung Ihres Kindes statt? .....

### Fragen zum Krankheitsverlauf bzw. zur aktuellen Situation

1. Wurden schon vorher neurologische Untersuchungen bzw. Untersuchungen bzgl. NCL durchgeführt? Wenn ja, **wann** und **wo?** .....
2. Wurden bereits radiologische Untersuchungen (MRT, CCT etc.) durchgeführt? Wenn ja, **wann** und **wo?** .....
3. a. Wann traten die ersten klinischen Zeichen auf? .....
- b. Folgten diese auf eine ursprünglich normale Entwicklung? .....
4. Welchem klinischen Bereich kann man die ersten klinischen Zeichen zuordnen?
  - a. Bewegung (Motorik)
  - b. Verhaltensveränderungen
  - c. Krampfanfälle
  - d. Demenz
  - c. Sehverlust
5. Leidet Ihr Kind an Schluckbeschwerden? **Ja / Nein**
6. Wie erfolgt die Ernährung Ihres Kindes? (Per Sonde, normal, etc.).....

Platz für eventuelle Anmerkungen /Ergänzungen:

Pla

7. **Beurteilen** Sie die Beweglichkeit Ihres Kindes:

- a. Geht normal
- b. Immobil
- c. Ungeschickt, fällt gelegentlich
- d. Kein Gehen ohne Hilfe möglich

8. **Beurteilen** Sie die Sehfähigkeit Ihres Kindes:

- a. Kann Objekte erkennen und zugreifen
- b. Kann nur unkoordiniert zugreifen
- c. Reagiert nur noch auf Lichtreize
- d. Keine Reaktion (auch nicht auf Lichtreize)

9. **Beurteilen** Sie die Häufigkeit der Krampfanfälle:

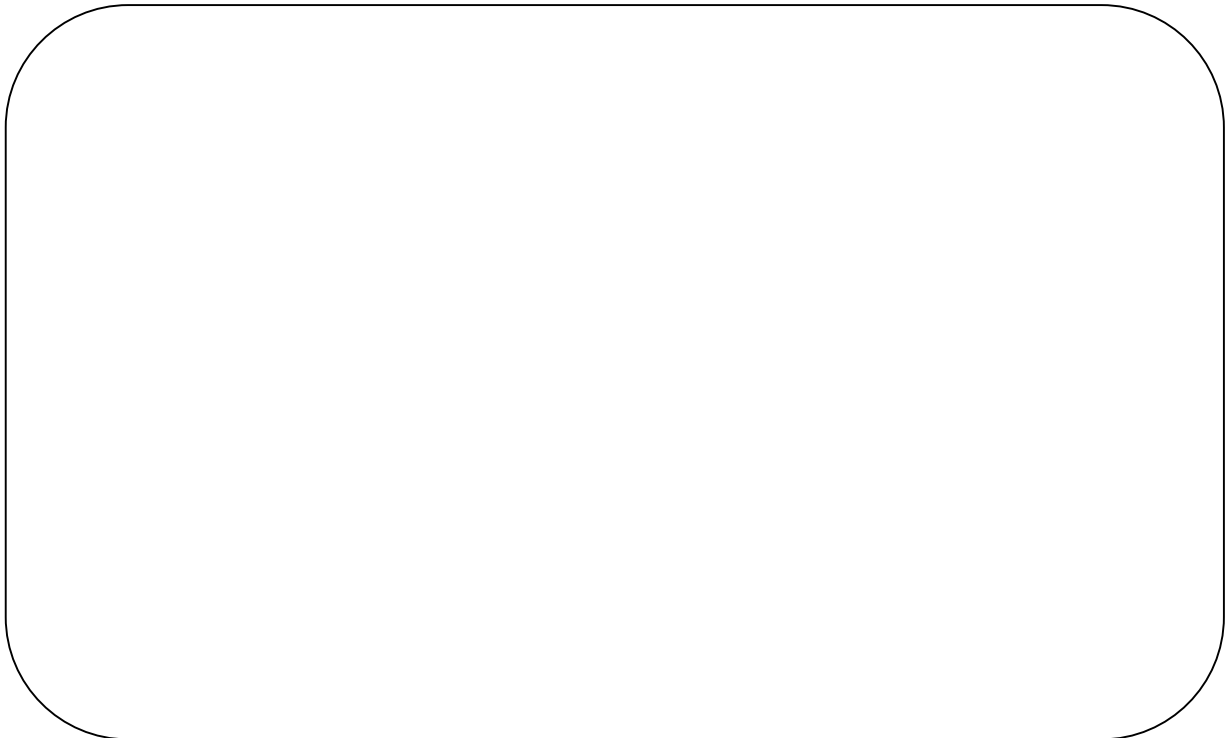
- a. Kein Anfall in einem Jahr
- b. Kein Anfall in 3 Monaten
- c. 1-2 Anfälle pro 3 Monatsperiode
- d. 1 Anfall pro Monat
- e. Mehr als 1 Anfall pro Monat

10. **Beurteilen** Sie die Sprachfähigkeit Ihres Kindes:

- a. Kann normal sprechen
- b. Abnahme der Sprachfähigkeit erkennbar
- c. Das Gesprochene ist schwer zu verstehen
- d. Es bestehen keine Sprachfähigkeiten

## Fragen zu Medikamenten

1. a. Welche Medikamente wurden gegen die *Krampfanfälle* eingenommen bzw. verabreicht?  
b. Von wem wurden diese Medikamente verordnet?  
c. Wie war die genaue Dosierung?  
d. Wie häufig traten unter jedem genannten Medikament Krampfanfälle auf?  
e. Traten Nebenwirkungen auf?



2. Welche Medikamente wurden *sonst* verabreicht?



## **11. Eidstattliche Erklärung**

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

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....