

Technische Universität München

Kinderklinik München Schwabing
(Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

Klinische Heterogenität der Mukopolidose II

Melanie Merkl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. B. Pontz

2. apl. Prof. Dr. P. J. K. Freisinger

Die Dissertation wurde am 27.08.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 9.02.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Kurzfassung	9
1 Einleitung	10
1.1 Aufbau und Funktion der Lysosomen	10
1.2 Pathogenese lysosomaler Speicherkrankheiten	13
1.2.1 Störung des Glykoproteinabbaus: Sialidose	13
1.2.2 Störung der posttranslationalen Modifikation lysosomaler Enzyme: Mukopolidose II und III.....	14
1.2.3 Störung des Sphingolipidstoffwechsels: Mukopolidose IV	16
1.3 Klinisches Bild.....	18
1.3.1 Sialidose	18
1.3.2 Mukopolidose II (ML II = <i>I-cell-disease</i>)	20
1.3.3 Mukopolidose III (ML III = Pseudo-Hurler-Polydystrophie).....	22
1.3.4 Mukopolidose IV (ML IV)	25
1.4 Labordiagnostik.....	26
1.4.1 Sialidose	26
1.4.2 ML II und ML III.....	26
1.4.3 ML IV	28
1.5 Therapieoptionen der Mukopolidosen	29
2 Fragestellung	30
3 Datenerhebung	31
3.1 Entwicklung eines Fragebogens	31
3.1.1 Vorbemerkung	31

3.1.2 Zielsetzung	31
3.1.3 Inhalt und Struktur der Fragen.....	32
3.2 Zugang zu Patientendaten	34
3.3 Patientenkollektiv	35
4 Ergebnisse	36
4.1 Schwangerschaftsverlauf	36
4.1.1 Sonographie-Screening.....	36
4.1.2 Pränatale Kindsbewegungen.....	37
4.1.3 Sonstige Angaben	38
4.1.4 Invasive Diagnostik.....	38
4.2 Geburt	39
4.2.1 Geburtsverlauf	39
4.2.2 Neonatologischer Status	40
4.3 Physische Entwicklung.....	43
4.3.1 Körperliches Wachstum und Fontanellenschluss	43
4.3.2 Zahnentwicklung und Ernährung.....	47
4.4 Psychomotorische Entwicklung.....	49
4.4.1 Grobmotorik.....	49
4.4.2 Feinmotorik/Adaptation.....	50
4.4.3 Sprachentwicklung	51
4.4.4 Sozialkompetenz	52
4.5 Klinische Präsentation der ML II	55
4.5.1 Erstmanifestation.....	55
4.5.2 Diagnosestellung	59
4.5.3 Klinische Symptome	60
4.6 Symptomatische Therapiemaßnahmen	76
4.6.1 Unterstützung zur Atmung.....	76
4.6.2 Medikamente	77

4.6.3 Physiotherapie.....	77
4.6.4 Operationen.....	79
4.6.5 Sonstige	80
4.7 Evaluation der ärztlichen Betreuung	81
4.7.1 Aufklärung	81
4.7.2 Aktuelle Betreuung	81
4.7.3 Genetische Beratung.....	82
5 Diskussion	83
5.1 Klinische Heterogenität der ML II	83
5.1.1 Leitsymptome	83
5.1.2 Klinischer Verlauf.....	84
5.2 Optimierung des diagnostischen Vorgehens.....	89
5.3 Kausaler Therapieansatz	93
5.3.1 Knochenmarktransplantation	93
5.3.2 Zukünftige therapeutische Verfahren.....	94
5.4 Interdisziplinäre Betreuung	96
5.5 Ausblick.....	98
6 Zusammenfassung.....	99
Danksagung	101
Erklärung.....	102
Anhang: Fragebogen.....	103
Literaturverzeichnis.....	134

Abbildungsverzeichnis

Abb.1.1 Synthese des Mannose-6-Phosphat-Erkennungsmarkers.....	11
Abb. 1.2 Untereinheiten-Modell der GlcNAc-1-Phosphotransferase, Quelle: http://www.uke.de/kliniken/kinderkliniken	14
Abb. 1.3 Lokalisation der beteiligten Proteine bei Sialidose, ML II, III und IV, Quelle: Tiede, 2006.....	17
Abb.1.4 Neuraminidase-Galaktosidase-Mangel-Patient mit ausgeprägter Kyphose und hypotoner Muskulatur; Quelle: Privatarchiv Prof. Pontz.....	20
Abb. 1.5 Neunmonatiger ML II-Patient mit beginnender Gesichtsdysmorphie und Klauenhänden	21
Abb. 1.6 Typische Schädeldysmorphie eines erwachsenen ML III-Patienten; Quelle: Privatarchiv Prof. Pontz	23
Abb. 1.7 ML III-Patient mit allgemeiner Dysproportion, Skoliose und Streckhemmung der Ellenbogengelenke; Quelle: Privatarchiv Prof. Pontz	24
Abb. 1.8 Hautfibroblast eines ML II-Patienten mit typischen Einschlusskörperchen im Zytoplasma; Quelle: Kornfeld, 2001	27
Abb. 4.1 Prozentuale Verteilung der Kinder mit Auffälligkeiten im pränatalen Sonographie-Screening.....	36
Abb. 4.2 Kinder (in Prozent) mit auffälligen pränatalen Sonographiebefunden bezüglich Skelettbau, Wachstum, Fruchtwassermenge und Sonstigem	37
Abb. 4.3 Geburtskomplikationsrate	39
Abb. 4.4 Häufige Besonderheiten bei den Geburten der 13 Kinder in Prozent	40
Abb. 4.5 Kinder mit Auffälligkeiten bei der Vorsorgeuntersuchung U1.....	42
Abb. 4.6 Perzentilenkurven der Körperlängen für Jungen nach I. Brandt	45
Abb. 4.7 Perzentilenkurven der Körperlängen für Mädchen nach I. Brandt	46
Abb. 4.8 Übersicht der psychosomatischen Entwicklung nach dem Vorbild des Denver Developmental Screening Test	54
Abb. 4.9 Prozentualer Anteil der Kinder bezüglich den als Erstmanifestation gewerteten Erscheinungen.....	57
Abb. 4.10 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Manifestation des Symptoms „Skelettfehlbildungen“	57

Abb. 4.11 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Manifestation des Symptoms „Steifigkeit der Gelenke“	58
Abb. 4.12 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Manifestation des Symptoms „Vergrößerung der Gesichtszüge“	58
Abb. 4.13 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Diagnosestellung	59
Abb. 4.14 Prozentualer Anteil der Kinder mit Erstmanifestation „vergrößerte Gesichtszüge“ bezüglich des Alters.....	61
Abb. 4.15 Anzahl der Kinder mit Auffälligkeiten im Bereich des Rumpfes	63
Abb. 4.16 Prozentualer Anteil der Kinder mit Gelenksteifigkeit im angegebenen Bereich	64
Abb. 4.17 Anzahl der Kinder mit Auffälligkeiten im Bereich der Extremitäten	66
Abb.4.18 Prozentuale Angabe der Kinder bezüglich der jährlichen Infektionsrate der oberen Atemwege	67
Abb. 4.19 Vergleich der Häufigkeiten bronchialer und pulmonaler Infektionen innerhalb des Kollektivs	68
Abb. 4.20 Prozentualer Anteil der Kinder mit kardiologischen Symptomen	69
Abb. 4.21 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Erstmanifestation kardiologischer Symptome	71
Abb. 4.22 Prozentualer Anteil der Kinder bezüglich häufiger ophthalmologischer Auffälligkeiten	72
Abb. 5.1 Ergebnisse der Studie im Vergleich mit Literaturergebnissen bezüglich der Symptommhäufigkeit bei ML II-Patienten	88
Abb. 5.2 Schematische Darstellung charakteristischer Skelettveränderungen bei Dysostosis multiplex	90
Abb. 5.3 Röntgenbild der Hand eines zweieinhalbjährigen Kindes (Fall 3).....	90
Abb. 5.4 Wesentliche Schritte in der Diagnostik der ML II	92
Abb. 5.5 Interdisziplinäres Betreuungsmodell	97

Tabellenverzeichnis

Tab. 4.1 Wesentliche Symptome der 13 ML II-Patienten.....	75
Tab. 4.2 Bewertung des Erfolgs physiotherapeutischer Maßnahmen bezüglich häufiger Symptome.....	78

Abkürzungsverzeichnis

CTG	Kardiotokographie
ER	Endoplasmatisches Retikulum
GlcNAc- Phosphotransferase	UDP- <i>N</i> -Acetylglukosamin: lysosomales Enzym <i>N</i> - Acetylglukosamin-1-Phosphotransferase
GNPTAB	<i>N</i> -Acetylglukosamin-1-Phosphotransferase- <i>alpha/beta</i> - Untereinheiten
GNPTG	<i>N</i> -Acetylglukosamin-1-Phosphotransferase- <i>gamma</i> - Untereinheiten-Gen
<i>I-cell-disease</i>	<i>Inclusion-cell-disease</i>
IUGR	Intrauterine growth restriction
KMT	Knochenmarktransplantation
MCOLN1	Mukolipin-1
ML I	Mukolipidose I = Sialidose
ML II	Mukolipidose II = <i>I-Cell-Disease</i>
ML III	Mukolipidose III = Pseudo-Hurler-Polydystrophie
ML IV	Mukolipidose IV
M6P	Mannose-6-Phosphat
MPR 300	Mannose-6-Phosphat-Rezeptor 300
MPS	Mukopolysaccharidose
MPS IH	Mukopolysaccharidose I Hurler = Morbus Hurler
MPS-Gesellschaft	Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PPCA	<i>protective protein</i> /Cathepsin A
RER	raues endoplasmatisches Retikulum
TGN	<i>trans</i> -Golgi-Netzwerk
TRP-Kanal	<i>transient receptor potential</i> -Kanal
U1, 2, 3 etc.	Vorsorgeuntersuchung U1, 2, 3 etc.

Kurzfassung

Zur seltenen Gruppe der Mukopolidosen gehören die Sialidose, Mukopolidose II, III und IV. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Krankheitsverläufe von dreizehn Mukopolidose II-Patienten mittels Fragebogen hinsichtlich Schwangerschaft, Geburtsverlauf, physischer und psychomotorischer Entwicklung, Erstmanifestation der Symptome, Behandlung und ärztlicher Betreuung erfasst: Dysostosis multiplex, Gelenksteifigkeit und Gesichtsdysmorphie können als Leitsymptome angesehen werden. Die physische und psychomotorische Retardierung ist, ebenso wie die Organbeteiligung variabel, im Allgemeinen aber schwer. Empfehlungen zur Diagnostik und Betreuung werden gegeben

.

1 Einleitung

1.1 Aufbau und Funktion der Lysosomen

Lysosomen sind membranumschlossene Organellen und gelten als intrazelluläre Recyclingstation für phagozytierte Proteine und zelleigenes Material. Die Synthese der Lysosomen erfolgt im Golgi-Apparat.

Ihre Membranen werden von Lipoproteinen gebildet und enthalten ATP-abhängige Protonenpumpen, die das saure Milieu (pH-Wert: 3,8-4,8) in den Lysosomen aufrechterhalten. So wird ein optimales Aktivitätsniveau für lysosomale Enzyme geschaffen. Neben der Erhaltung des pH-Gradienten bestehen weitere Aufgaben der lysosomalen Membranen im selektiven Transport von Abbauprodukten ins Zytosol und dem Schutz der luminalen Membrandomänen vor dem Abbau (Tiede, 2005, S. 1).

Die lysosomalen Enzyme, überwiegend saure Hydrolasen, gelangen über spezielle Transportwege und Sortierungsmechanismen in ihre Zielorganellen. Sie werden am rauen endoplasmatischen Retikulum (ER) mit einer *N*-terminalen Signalsequenz synthetisiert, wodurch die Translokation durch die ER-Membran gesteuert wird (Tiede, 2005, S. 1). Durch Anhängen von Dolicholphosphat-aktivierten Oligosacchariden (engl.: *high mannose oligosaccharides*) werden lysosomale Enzyme spezifisch modifiziert und anschließend für den Transport zum Golgi-Apparat in Vesikel abgeschnürt. Im Golgi-Apparat folgen weitere Prozessierungsschritte, wobei das Anhängen von Mannose-6-Phosphat-Markern (M6P-Marker) für den Transport der Enzyme in die Lysosomen entscheidend ist. Die Synthese dieser Marker erfolgt in zwei Schritten: Die UDP-*N*-Acetylglukosamin: lysosomales Enzym *N*-Acetylglukosamin-1-Phosphotransferase (GlcNAc-Phosphotransferase) überträgt einen *alpha-N*-Acetylglukosamin 1-Phosphat-Rest auf die Mannose eines Oligosaccharides vom „*high-mannose*“ Typ (Kornfeld, 2001, S. 3472). Anschließend wird der *N*-Acetylglukosamin-Rest von der Mannose abgespalten, wodurch der M6P-Marker freigelegt wird (Abb. 1.1).

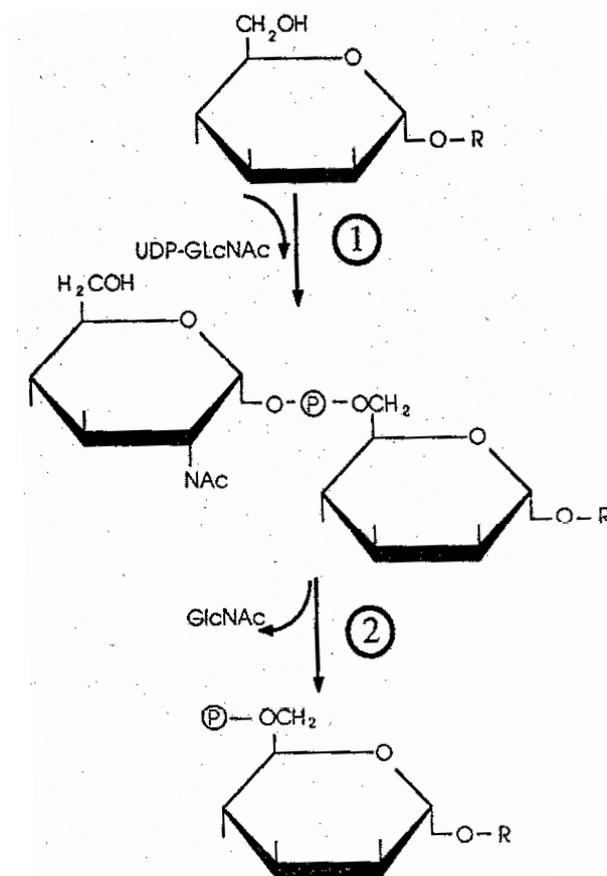


Abb.1.1 Synthese des Mannose-6-Phosphat-Erkennungsmarkers

R: Oligosaccharidkette eines lysosomalen Vorläuferproteins;

Reaktion 1: Übertragung eines *N*-Acetylglucosamin 1-Phosphat-Rests auf Position 6 der Mannose eines „*high mannose*“ Oligosaccharids durch das Enzym GlcNAc-Phosphotransferase.

Reaktion 2: Abspaltung eines *N*-Acetylglucosamin-Rests von der Mannose durch das Enzym *N*-Acetylglucosamin-1-Phosphodiester-*N*-Acetylglucosaminidase (Kornfeld, 2001, S. 3474)

Die mit den Markern versehenen, lysosomalen Enzyme binden im *trans*-Golgi-Netzwerk an M6P-Rezeptoren und gelangen, in Vesikeln verpackt, über das endosomale Kompartiment in die Lysosomen. Die Ligand-Rezeptor-Komplexe dissoziieren aufgrund des sauren pH-Wertes. Die M6P-Rezeptoren rezirkulieren zum *trans*-Golgi-Netzwerk. Der exakte Ablauf der Enzymaufnahme in die Lysosomen ist noch nicht vollständig geklärt. Ein geringer Teil der neusynthetisierten, lysosomalen Enzyme, etwa 5-20 %, bindet nicht an die M6P-Rezeptoren im *trans*-Golgi-Netzwerk, sondern wird sezerniert (Tiede, 2005, S. 2). Da auch die Plasmamembranen über M6P-Rezeptoren verfügen, werden diese Enzyme nach Ligand-Rezeptor-Bindung von der gleichen oder einer benachbarten Zelle internalisiert. Über Endozytose gelangen sie dann ebenfalls in die Lysosomen. In einige Zelltypen, wie

beispielsweise Leukozyten und Hepatozyten, existieren alternative, M6P-unabhängige Transportwege für lysosomale Enzyme (Kornfeld, 2001, S. 3475).

1.2 Pathogenese lysosomaler Speicherkrankheiten

1.2.1 Störung des Glykoproteinabbaus: Sialidose

Die Mukopolidosen gehören zur Gruppe der rezessiv vererbten lysosomalen Speicherkrankheiten und werden nach pathophysiologischen Gesichtspunkten in vier Subtypen unterteilt. Dabei wird die früher als Mukopolidose I (ML I) bezeichnete Sialidose zu den Glykoproteinosen gezählt. Glykoproteinosen sind gekennzeichnet durch den fehlenden Abbau verschiedener Kohlenhydrat-Reste von Oligosacchariden, bedingt durch Defekte spezifischer, saurer Hydrolasen in den Lysosomen (Wappner, 2006, S. 2213).

Der Pathomechanismus der Sialidose basiert auf einem Aktivitätsdefizit der lysosomalen *alpha*-Neuraminidase (Sialidase). Zum einen spaltet dieses Enzym beim Gesunden terminale Sialyl-Bindungen einiger Oligosaccharide und Glykoproteine. Sialyl-Bindungen verknüpfen Neuraminsäuren und Galaktosen und treten zu 70 % als *alpha* (2→6), zu 30 % als *alpha* (2→3) Bindung auf. Zum anderen spaltet die Sialidase Sialinsäure von GM3 Gangliosiden im Beisein eines Cholats ab. (Lieser, 1989, S. 69)

Diese lysosomale, cholat-stimulierte Enzymaktivität der Gangliosid-Sialidase ist von einer weiteren, mit Plasmamembranen assoziierten und durch Triton X-100 stimulierten Aktivität des Enzyms zu trennen. Für die Pathogenese der Sialidose ist zuletzt genannte Enzymaktivität nicht von Bedeutung. Bei einer Funktionsstörung der Sialidase akkumulieren große Mengen Glykopeptide und/oder Oligosaccharide, die reich an Sialinsäureresten sind, sog. Sialyloligosaccharide, in den Lysosomen. Des Weiteren ist, entsprechend der stark verminderten cholat-stimulierten Gangliosid-Sialidase-Aktivität, der Gangliosid-Katabolismus beeinträchtigt. (Thomas, 2001, S. 3523-3524)

Eine Mutation auf dem humanen Neuraminidase-Gen, das auf Chromosom 6p21.3 lokalisiert ist und im Bereich des HLA-Lokus liegt, verursacht den der Sialidose zugrunde liegenden Enzymdefekt (Bonten, 1996, S. 3156). Bisher wurden mehr als 30 Mutationen, meist Missense-Mutationen, im Neuraminidase-Gen beschrieben (Seyrantepe, 2003, S. 345-348). Zusammen mit der β -Galaktosidase und einem Protein namens PPCA (*protective protein*/Cathepsin A), das Cathepsin-A-/Deamidase-/Esterase-Aktivität aufweist, bildet die Neuraminidase einen aktiven

Enzymkomplex (Tiede, 2006, S. 955). Zur Lokalisation der Neuraminidase siehe Abb. 1.3.

1.2.2 Störung der posttranslationalen Modifikation lysosomaler Enzyme: Mukopolidose II und III

Im Zentrum der Pathogenese der ML II und III steht die UDP-*N*-Acetylglukosamin: lysosomales Enzym *N*-Acetylglukosamin-1-Phospho-transferase (GlcNAc-Phosphotransferase), ein hexamerer, membrangebundener Komplex. Er besteht aus 2 *alpha*-, 2 *beta*- und 2 *gamma*-Untereinheiten und besitzt zwei Domänen: eine katalytische und eine zur Substraterkennung (Abb. 1.2). (Tiede, 2006, S. 958)

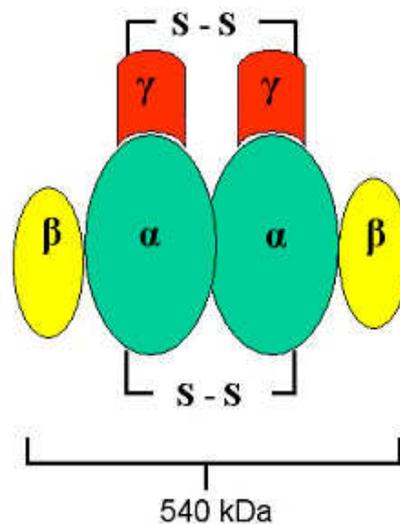


Abb. 1.2 Untereinheiten-Modell der GlcNAc-1-Phosphotransferase

Das Enzym ist ein Heterohexamer aus drei Untereinheiten. Die *alpha*- und *beta*-Untereinheiten sind für die katalytische Aktivität des Enzyms verantwortlich, die *gamma*-Untereinheit für die spezifische Erkennung lysosomaler Enzyme.

(http://www.uke.de/kliniken/kinderklinik/index_15942.php?id=-1_-1_-1&as_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/kinderklinik/index_15942.php

Stand: 13.8.09)

Die GlcNAc-Phosphotransferase überträgt Phosphatgruppen auf Oligosaccharideinheiten lysosomaler Enzymvorstufen. Diese Reaktion stellt den ersten Schritt in der Synthese des Mannose-6-Phosphat-Erkennungsmarkers (M6P-Marker) saurer Hydrolasen dar (Abb. 1.1) und ist somit entscheidend für den Transport neusynthetisierter lysosomaler Enzyme vom endoplasmatischen Retikulum (ER) zu ihrem Funktionsort, den Lysosomen (Beck, 1995, S. 191). Die Bildung des

M6P-Markern - eine spezifische Modifikation lysosomaler Enzyme - ermöglicht diesen Enzymen, den Transportweg sekretorischer Proteine zu verlassen. Im Golgi-Apparat binden lysosomale Enzyme mit ihrem Erkennungsmarker an M6P - Rezeptoren und werden daraufhin über das endosomale Kompartiment zu den Lysosomen transportiert (Tiede, 2005, S. 4) (Abb. 1.3). Aufgrund eines Defekts des Enzyms GlcNAc-Phosphotransferase, wie er bei der ML II und III vorliegt, gelangen lysosomale Enzyme nicht in die Lysosomen, sondern werden in den Extrazellularraum abgegeben. Als Folge des fehlenden enzymatischen Abbaus in den Lysosomen weisen diese große Mengen Speichermaterial auf, bestehend aus Mukopolysacchariden, Oligosacchariden und Lipiden (Glykolipiden und Sphingolipiden) (Kornfeld, 2001, S. 3472). Dieses Speichermaterial stellt sich elektronenmikroskopisch als Einschlusskörperchen im Zytosol vor allem von ML II- und -III- Fibroblasten dar, woraus sich der für die ML II synonym verwendete Terminus „*I-cell-disease*“ (engl.: *I* = *inclusion*) ableitet (Kircher, 2004, S. 96).

Betroffen sind Zellen mesenchymalen Ursprungs, überwiegend des Binde-, Knochen- und Knorpelgewebes. Die Pathogenese der zentral-nervösen Beteiligung bei ML II-Patienten ist nicht vollständig verstanden (Beck, 1995, S. 197).

Das Enzym ist das Produkt zweier Gene: Das *N*-Acetylglukosamin-1-Phosphotransferase-*alpha/beta*-Untereinheiten-Gen (*GNPTAB*-Gen) auf Chromosom 12q23.3 kodiert ein Vorläuferprotein, aus dem die *alpha*- und *beta*-Untereinheit, der Phosphotransferase hervorgehen. Diesen beiden Untereinheiten wird die katalytische Funktion des Enzyms zugeschrieben. (Tiede, 2006, S. 958)

Mutationen im *GNPTAB*-Gen sind ursächlich für die ML II (*I-cell-disease*). Sie wird, wie die meisten lysosomalen Speicherkrankheiten, autosomal-rezessiv vererbt, mit einer kalkulierten Inzidenz von 0,16:100000 Geburten (Tiede, 2006, S. 958). Es wurden bisher 32 Mutationen in dem Gen von ML II-Patienten identifiziert, von denen die meisten Nonsense-, Insertions- oder Deletionsmutationen sind. Diese führen zum vorzeitigen Abbruch bzw. zur Verschiebung des Leserahmens. Letztendlich hat dies meist den vollständigen Verlust der katalytischen Aktivität der Phosphotransferase zur Folge (Tiede, 2006, S. 958). Den gleichen molekularbiologischen Defekt weist die klassische MLIII auf, die auch als klassische Pseudo-Hurler-Polydystrophie oder ML IIIA bezeichnet wird.

Die *gamma*-Untereinheit der Phosphotransferase wird vom *N*-Acetylglukosamin-1-Phosphotransferase-*gamma*-Untereinheiten-Gen (*GNPT* -Gen) auf Chromosom

16p13.3 kodiert und soll die Erkennungsdomäne des Enzyms bilden (Tiede, 2006, S. 958). Eine Mutation in der *gamma*-Untereinheit verursacht die ML IIIC, eine Variante der Pseudo-Hurler-Polydystrophie (Raas-Rothschild, 2000, S. 674). Diese Mutation hat zur Folge, dass lysosomale Enzyme nicht als Substrat für die Phosphorylierung erkannt werden. Die enzymatische Aktivität der GlcNAc-Phosphotransferase ist von dem Defekt weniger stark beeinträchtigt (Varki, 1981, S. 7777).

Diese, nach Honey et al. molekulargenetisch unterschiedenen Komplementationsgruppen ML IIIA, B und C resultieren aus vergleichenden In-Vitro-Studien von ML II- und ML III-Fibroblasten. Die ML IIIA ist die häufigste ML III-Form, die ML IIIC umfasst eine weitaus kleinere Patientengruppe. Der Typ ML IIIB wird von einer einzelnen Zellreihe identifiziert, wobei eine klinische Charakterisierung dieser Form nie veröffentlicht wurde. Die Komplementationsgruppen korrelieren nicht mit dem klinischen Verlauf der ML III. (Honey, 1982, S. 7424)

Da Mutationen im *GNPTG*-Gen aber einen milderen Phänotyp der ML III mit einer günstigeren Prognose zu verursachen scheinen, postulieren neuere Studien eine Änderung der Nomenklatur: ML II und ML IIIA werden in ML II *alpha/beta* bzw. ML III *alpha/beta* umbenannt. ML IIIC soll durch ML III *gamma* ersetzt werden. (Cathey, 2008, S. 513)

Insgesamt wird die ML III autosomal-rezessiv vererbt mit einer kalkulierten Inzidenz von 0,08:100000 Geburten (Tiede, 2006, S. 958).

1.2.3 Störung des Sphingolipidstoffwechsels: Mukopolidose IV

Die ML IV stellt die seltenste der vier Mukopolidose-Formen dar. Patienten mit ML IV finden sich größtenteils unter aschkenasischen Juden (Chen, 1998, S. 6374). Sie wird verursacht durch Mutationen im Mukolipin-1-Gen auf Chromosom 19p1.2-p1.3, das das Membranglykoprotein Mukolipin kodiert (Sun, 2000, S. 2472). Die bisher beschriebenen, 16 verschiedenen Mutationen bei ML IV-Patienten umfassen Nonsense-, Missense- und Spleißstellenmutationen, sowie Leserahmenverschiebungen (Tiede, 2006, S. 959). Die ML IV wird, wie die meisten lysosomalen Speichkrankheiten, autosomal-rezessiv vererbt.

Der metabolische Defekt, der diesem Krankheitsbild zugrunde liegt, ist bisher nicht eindeutig beschrieben. Mukolipin ist in den Membranen von Endosomen und Lysosomen nachweisbar und gehört mit großer Wahrscheinlichkeit zur Familie der

TRP-Kanäle (*transient receptor potential-channel*) an (Tiede, 2006, S. 959) (siehe Abb. 1.3). Es wird postuliert, dass nicht Abbaumechanismen in den Lysosomen gestört sind, sondern ein Defekt in einem der letzten Schritte des multivesikulären Endozytose-Prozesses vorliegt. Dieser Prozess dient der Umverteilung verschiedener Zellmembranbestandteile (Chen, 1998, S. 6377). Der Defekt soll zu einem übermäßigen Transport von Makromolekülen in die Lysosomen führen, schneller als diese zurück zur Plasmamembran entsorgt werden können (Bargal, 1997, S. 626). Neuere Forschungen schreiben dem Membranprotein Mukolipin die Beteiligung an der pH-Wert-Regulation in den Lysosomen zu. Die möglicherweise mit ML IV assoziierte Inaktivierung lysosomaler Lipasen und die Beeinflussung vesikulärer Transport- und/oder Fusionsvorgänge zwischen Membranen könnte die vermehrte Retention von Lipiden im Lysosom bedingen (Tiede, 2006, S. 960). Ein Defekt der Gangliosid-Sialidase, der ebenfalls als Ursache der MLIV diskutiert wurde, gilt mittlerweile als widerlegt (Lieser, 1989, S. 73).

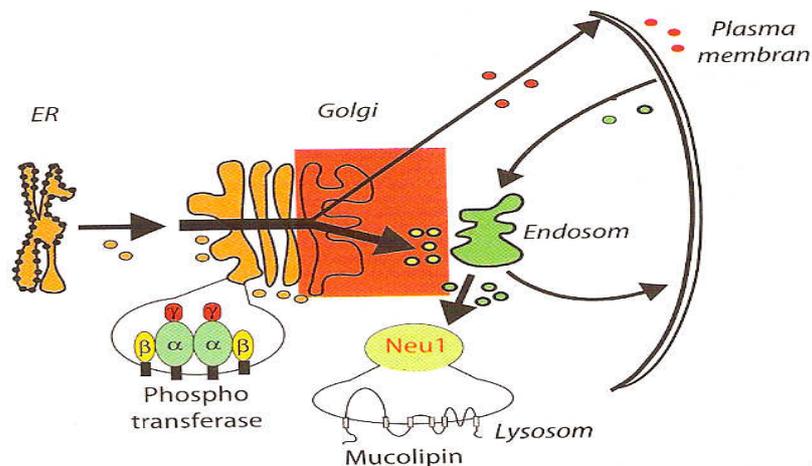


Abb. 1.3 Lokalisation der beteiligten Proteine bei Sialidose, ML II, III und IV

Neu 1: lysosomale Neuraminidase (Sialidase), am Abbau neuraminisäurehaltiger Zuckerketten beteiligt; Phosphotransferase: Schlüsselenzym für Transport lysosomaler Enzyme vom ER über den Golgi-Apparat (*Golgi*) und Endosomen in Vesikeln zum Lysosom; Mukolipin: Membranglykoprotein, vermutlich für Abbau von Makromolekülen bedeutsam;

—► Biosyntheseweg neu synthetisierter Moleküle; → Endozytoseweg von Makromolekülen (Tiede, 2006, S. 956)

Die rezeptor-vermittelte Endozytose – wie oben beschrieben entscheidend an der Pathogenese der ML II und III beteiligt - muss von der Endozytose von Membranlipiden unterschieden werden und weist im Fall der ML IV keine Störung auf (Bargal, 1997, S. 631).

1.3 Klinisches Bild

1.3.1 Sialidose

Die auf einem isolierten Neuraminidase-Defekt basierende Sialidose zeigt einen sehr variablen klinischen Verlauf (Wappner, 2006, S. 2213). Sie wird nach klinischen Gesichtspunkten in zwei Gruppen unterteilt (Lowden, 1979, S. 2). Die mildere Ausprägungsform bezeichnet man als Typ I Sialidose. Die Typ II Sialidose, in der Literatur häufig auch als die eigentliche Mukopolidose I bezeichnet (Tiede, 2006, S. 955), zeigt dagegen einen schwereren klinischen Verlauf mit gravierenden Symptomausprägungen. Es wird des Weiteren eine infantile, juvenile und kongenitale Form der Typ II Sialidose unterschieden (Wappner, 2006, S. 2213). Eine andere Einteilung der Sialidose findet sich bei *Patterson und Johnson*. Hier wird die Sialidose mit isoliertem Sialidase-Mangel in sechs Untergruppen gegliedert: die kongenitale und die schwere infantile Form, die Nephrosialidose, die Mukopolidose I und das *macular cherry-red spot myoclonus*-Syndrom (Patterson, 2005, S. 637). Diese Arbeit folgt der Einteilung von *Lowden und O'Brian*.

Die Typ I Sialidose (engl.: *normosomatic type*) (Lowden, 1979, S. 2) manifestiert sich in der zweiten bis dritten Lebensdekade, meist zwischen dem 15. und 23. Lebensjahr (Wappner, 2006, S. 2213). Bis dahin ist in den meisten Fällen eine unauffällige körperliche und geistige Entwicklung zu verzeichnen (Thomas, 2001, S. 3521). Ophthalmologische Symptome, wie ein zunehmender Visusverlust, oftmals verbunden mit einem Verlust des Farbsehens (Durand, 1977, S. 391) und/oder Nachtblindheit, sind, neben der auffälligen Gangart, oft die erste Anzeichen dieser Krankheit (Thomas, 2001, S. 3521). In einigen Fällen kann zu diesem Zeitpunkt bereits die Diagnose eines „kirschroten Flecks“ in der Makularregion gestellt werden. Auch punktförmige Linsentrübungen und Nystagmus werden bei einigen Patienten beschrieben (Durand, 1977, S. 391). Neben ophthalmologischen Symptomen tritt ab der dritten Dekade ein sich von distal nach proximal ausbreitender Myoklonus auf (Lowden, 1979, S. 2). Ataxie, Hyperreflexie und *grand mal* Anfälle treten bei etwa der Hälfte der Patienten auf (Thomas, 2001, S. 3522). Die Lebenserwartung der Patienten kann über das dreißigste Lebensjahr hinausreichen (http://www.mps-ev.de/mps_typ/mukopolidose1/04.php, Stand: 13.1.08). Die Typ I Sialidose ist im englischen Sprachgebrauch auch als *cherry-red-spot-myoclonus*-Syndrom bekannt.

Eine hohe Prävalenz findet sich in der italienischen Bevölkerung (Wappner, 2006, S. 2213).

Die Typ II Sialidose, auch *dysmorphic type* genannt und früher als Mukopolysaccharidose I bezeichnet, unterscheidet sich von der Typ I Sialidose vor allem durch das niedrigere Manifestationsalter und den progressiven Verlauf (Lowden, 1979, S. 2). Patienten mit diesem Krankheitsbild weisen schwerste physische und mentale Beeinträchtigungen auf. Bei der Geburt gesunde bzw. nur minimal auffällige Patienten, die in den ersten Lebensjahren symptomatisch werden, sind der infantilen Form der Typ II Sialidose zuzuordnen (Thomas, 2001, S. 3522). Sie entwickeln einen Mukopolysaccharidose-ähnlichen Phänotyp mit vergrößerten Gesichtszügen und skeletaler Dysplasie. In vielen Fällen sind Hepatosplenomegalie und Nierenbeteiligung nachweisbar. Ein Großteil der Kinder ist kleinwüchsig und mental stark retardiert. Auch zerebrale Krämpfe sind nicht selten beschrieben. Kirschroter Fleck und Myoklonus, wie bei der Typ I Sialidose, können erst nach einigen Jahren in Erscheinung treten. Die meisten Patienten mit der infantilen Form der Typ II Sialidose sterben zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr (Thomas, 2001, S. 3522; Wappner, 2006, S. 2214), im Falle der schweren infantilen Sialidose bereits mit zwei Jahren (Patterson, 2005, S. 637).

Einen noch dramatischeren Verlauf zeigt die kongenitale Form der Typ II Sialidose, an der Betroffene bereits im Laufe der ersten fünf Lebensmonate sterben (Patterson, 2005, S. 637). Totgeburten sind aufgrund von Hydrops fetalis und/oder neonatalem Aszites nicht selten. Hepatosplenomegalie, vergrößerte Gesichtszüge mit Ödem und Dysostosis multiplex lassen sich bei vielen Neugeborenen mit diesem Krankheitsbild feststellen. Ebenso können bereits bei der Geburt inguinale Hernien und Proteinurie bestehen (Thomas, 2001, S. 3522).

Die juvenile Form der Typ II Sialidose manifestiert sich zwischen dem zweiten und zwanzigsten Lebensjahr, meist bei Japanern. Patienten mit diesem Krankheitsbild weisen keine Hepatosplenomegalie und renale Beteiligung auf. In einigen Fällen treten Angiokeratome auf. Viele leben bis zur vierten oder fünften Lebensdekade (Wappner, 2006, S. 2213). Tatsächlich ist ein Großteil dieser Patientengruppe der sich sehr ähnlich darstellenden Galaktosialidose zuzuordnen (Thomas, 2001, S. 3522).



Abb.1.4 Neuraminidase-Galaktosidase-Mangel-Patient mit ausgeprägter Kyphose und hypotoner Muskulatur (Privatarchiv Prof. Pontz)

1.3.2 Mukopolidose II (ML II = *I-cell-disease*)

An Mukopolidose II erkrankte Kinder zeigen bereits kurz nach der Geburt erste Symptome, wobei auch diese Form der Mukopolidose eine breite klinische Heterogenität aufweist (Beck, 1995, S. 191). Neben unspezifischen Merkmalen, wie ein zu niedriges Geburtsgewicht und Gedeihstörung, fallen ca. sechs Monate nach der Geburt vergrößerte Gesichtszüge und Skelettveränderungen, im Sinne einer Dysostosis multiplex, auf. Das charakteristische Gesicht wirkt geschwollen, die Nase erscheint im Verhältnis sehr klein, die Nasenwurzel verbreitert. Ein langes Philtrum und eine hohe Stirn verleihen ML II-Patienten die typische Kopfform. Meist zeigen sich eine dichte, hypopigmentierte Kopfbehaarung und buschige Augenbrauen. Die Zunge ist stark vergrößert und durch eine ausgeprägte Gingivahyperplasie kommen die ohnehin kleinen und wenigen Zähne nur vereinzelt zum Vorschein (Kircher, 2004, S. 98) (Abb. 1.5).



Abb. 1.5 Neunmonatiger ML II-Patient mit beginnender Gesichtsdysmorphie und Klauenhänden

Ein frühzeitiger Verschluss der Schädelnähte ist bei einigen ML II-Patienten zu beobachten (Beck, 1995, S. 196). Neben einem ausgeprägten Kleinwuchs - das Körperwachstum kommt ab dem zweiten Lebensjahr zum Stillstand, die Patienten werden selten über 90 cm groß- zeigen sich Veränderungen am Skelett in Form eines vorgewölbten Sternums und eines Gibbus. Außerdem fallen verkürzte Extremitäten, X-Beine und Kyphoskoliose auf. Die meisten Kinder sind in der Beweglichkeit der Arm-,

Schulter-, Bein- und Hüftgelenke eingeschränkt, obgleich der Muskeltonus insbesondere der Extremitäten herabgesetzt ist (Kornfeld, 2001, S. 3471). An den Fingern zeigen sich oftmals ausgeprägte Kontrakturen (sog. Klauenhände). Durch eine hypotone Muskulatur und eine zusätzliche Hepato- und/oder Splenomegalie lässt sich bei ML II Patienten schon früh ein weit ausladendes Abdomen feststellen (Wappner, 2006, S. 2212). Hüftluxationen und Knochenbrüche sind meist angeboren (Kircher, 2004, S. 98). Des Weiteren sind bei einigen Betroffenen in den metaphysären Knochenanteilen multiple Knochendestruktionen nachweisbar (Beck, 1995, S. 196).

Das klinische und radiologische Bild mit den vergrößerten Gesichtszügen, dysostotischen Skelettveränderungen und der eingeschränkten Gelenkbeweglichkeit ähnelt dem des Morbus Hurler (Mukopolysaccharidose I Hurler = MPS IH). Allerdings sind das frühe Auftreten der Symptome und der progressivere Verlauf untypisch für dieses Krankheitsbild. Auch die für den Morbus Hurler charakteristische, ausgeprägte Mukopolysaccharidurie fehlt bei ML II-Patienten.

Die schwerwiegendsten Komplikationen im Verlauf einer ML II-Erkrankung sind Infekte der oberen Atemwege und Pneumonien, die zum einen durch die Einengung der Atemwege, zum anderen durch den wenig beweglichen Brustkorb hervorgerufen werden. Speichermaterial lagert sich im Zungengrund, im Kehlkopf und in der Luftröhre ab, außerdem auch an den Herzklappen. Dies hat nicht selten eine sekundäre Hypertrophie und Kardiomyopathie zur Folge, die meist rasch fortschreiten. Herzinsuffizienz und schwere pulmonale Infektionen können lebensbedrohlich sein. Des Weiteren kann sich Speichermaterial im Innenohr ablagern, was eine Schallempfindungsschwerhörigkeit zur Folge hat, oftmals kombiniert mit einer Schalleitungsschwerhörigkeit durch eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit der Gehörknöchelchen. Durch häufige Mittelohrentzündungen wird das Gehör zusätzlich belastet. Auch sind Hornhauttrübungen bei ML II-Patienten nicht selten.

Aufgrund zunehmender psychomotorischer Retardierung, generalisierter Hypertonie und den oben beschriebenen kardiorespiratorischen Komplikationen erreichen diese Kinder allenfalls die Entwicklungsstufe eines Säuglings und sterben innerhalb der ersten Lebensdekade (Beck, 1995, S. 191).

1.3.3 Mukopolysaccharidose III (ML III = Pseudo-Hurler-Polydystrophie)

Das klinische Bild der Mukopolysaccharidose III ähnelt dem der Mukopolysaccharidosen I und VI (Kornfeld, 2001, S. 3471), ebenso der ML II. Es liegt der gleiche biochemische Defekt wie bei der ML II vor. Wie die bisher beschriebenen Formen der Mukopolysaccharidose weist auch die ML III eine breite klinische Variabilität auf. Es sind Varianten innerhalb einer Familie beschrieben, wobei Jungen einen schwereren Phänotyp zu erreichen scheinen als ihre betroffenen Schwestern (Tyki-Szymanska, 2002, S. 214). Auch können Mischformen der ML II und III beobachtet werden (Poenaru, 1988, S. 321). Symptome der ML III manifestieren sich nicht vor dem dritten bis fünften Lebensjahr (Beck, 1995, S. 191) und in einem deutlich milderem Ausprägungsgrad als bei der ML II. Insgesamt ist die ML III seltener als die ML II. Die Unterscheidung von ML II und III ergibt sich aus dem Grad der neurologischen Beteiligung und der Schwere der auftretenden Skelettdysplasien (Tiede, 2005, S. 63)

An ML III erkrankte Kinder sind durchschnittlich intelligent oder nur minimal geistig retardiert. Sie können durch eine verzögerte Sprachentwicklung auffallen. Als eines der ersten Symptome wird meist eine zunehmende Gelenksteifigkeit, besonders in

Fingern und Schultern, genannt, die zum einen an eine rheumatoide Arthritis denken lässt, zum anderen auch bei der milden Form der MPS I und IV auftreten kann. (Tiede, 2006, S. 958)



Abb. 1.6 Typische Schädeldysmorphie eines erwachsenen ML III-Patienten (Privatarchiv Prof. Pontz)

Die Hände können durch Kontrakturen klauenförmig gekrümmt erscheinen, oft gehen diese Symptome mit einem Karpaltunnelsyndrom einher. Dadurch ist es häufig schwierig für die Patienten, sich ohne Hilfe anzuziehen. Im Alter von ca. sechs Jahren kommt es bei schwer betroffenen Patienten zu einem Wachstumsstopp, bis dahin kann sich eine leichte Wachstumsverzögerung zeigen. Eine verdickte Haut und eine leichte Vergrößerung der Gesichtszüge sind ebenfalls etwa ab dem sechsten Lebensjahr zu beobachten. Durch den

Kleinwuchs wirkt der Kopf zu groß, der Nacken erscheint kurz (Abb. 1.6). Eine Dysostosis multiplex bringt eine Vielzahl an Skelettveränderungen mit sich, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Häufig liegt eine Skoliose vor (Abb. 1.7). Progressive Hüftgelenkdysplasien verursachen starke Schmerzen und können einen Ersatz durch Hüftgelenksendoprothesen zur Folge haben. Viele ML III-Patienten sind auf einen Rollstuhl angewiesen (Kircher, 2004, S. 99). Auch kann von einer Instabilität im Atlantoaxialgelenk ausgegangen werden, auch wenn diese bisher keine klinische Relevanz zeigte.

Die Skelettfehlbildungen der ML III-Patienten ähneln denen des Morbus Hurler (Mukopolysaccharidose IH = MPS IH), weshalb die ML III auch als Pseudo-Hurler-Polydystrophie bezeichnet wird. Ein wesentliches differentialdiagnostisches Kriterium zu den Mukopolysaccharidosen ist die fehlende Mukopolysaccharidurie.

Neben den typischen Skelettveränderungen findet sich bei der ML III-Erkrankung eine charakteristische Trias ophthalmologischer Befunde: Zu einer starken Weitsichtigkeit mit Astigmatismus kommen eine milde Retinopathie und, später im Verlauf, eine Trübung der Hornhaut (Traboulsi, 1986, S. 592; Kornfeld, 2001, S. 3471). An den Herzklappen von ML III-Patienten sind meist ab dem 10. Lebensjahr Veränderungen in Form von Klappenverdickungen und Herzgeräuscentwicklung feststellbar. Diese haben, anders als bei der ML II, bis ins Erwachsenenalter keine Auswirkungen auf die Hämodynamik (Kircher, 2004, S. 99). Außerdem sind ML III-Patienten deutlich weniger anfällig für pulmonale Infekte. ML III-Patienten durchlaufen eine normale Pubertät und sind fertil. Sie erreichen meist das Erwachsenenalter (Kornfeld, 2001, S. 3469).



Abb. 1.7 ML III-Patient mit allgemeiner Dysproportion, Skoliose und Streckhemmung der Ellenbogengelenke (Privatarchiv Prof. Pontz)

1.3.4 Mukopolipidose IV (ML IV)

Die ML IV ist eine seltene neurodegenerative Entwicklungsstörung (Frei, 1998, S. 569) und wird durch eine Mutation im MCOLN1-Gen verursacht (Sun, 2000, S. 2471). Eine hohe Inzidenz von 1:40000 Geburten kann in der Bevölkerung der aschkenasischen Juden gefunden werden und ist das Resultat einer Isolation dieser Bevölkerungsgruppe über ein Jahrtausend (Bach, 2005, S. 591).

Kennzeichnend für die ML IV sind psychomotorische Retardierung und pathologische ophthalmologische Befunde (Chen, 1998, S. 6377). Die ophthalmologischen Symptome variieren im Zeitpunkt der Erstmanifestation und im Schweregrad (Amir, 1987, S. 953). In den meisten Fällen treten sie während des ersten Lebensjahres auf und beinhalten Hornhauttrübung, Retinadegeneration und Strabismus (Bargal, 1997, S. 626). Visusminderung und Photophobie können auftreten (Amir, 1987, S. 954). Außerdem fallen Kinder mit ML IV während des ersten Lebensjahres durch eine psychomotorische Retardierung auf, die einer starken Variabilität unterliegt. Ihre motorische und sprachliche Entwicklung reicht nicht über das Stadium eines Ein- bis Zweijährigen hinaus. Spastik und Hypotonie sind wichtige Merkmale der motorischen Störung (Tiede, 2006, S. 959). MRT-Untersuchungen des Kopfes zeigen ein hypoplastisches Korpus kallosum und eine Kleinhirnatrophie (Frei, 1998, S. 567). Bei vielen ML IV-Patienten sind intestinale Störungen beschrieben, die auf eine Achlorhydrie mit sekundär erhöhten Plasma-Gastrinwerten zurückzuführen sind (Sun, 2000, S. 2471). Das Blutbild kann erniedrigte Eisen- und Transferrinwerte oder Anämie aufweisen (Altarescu, 2002, S. 306). Im Gegensatz zu anderen lysosomalen Speicherkrankheiten verläuft die ML IV deutlich weniger progredient. In den ersten zwei bis drei Lebensdekaden ist bei den meisten Patienten eine minimale Verschlechterung der Symptome zu verzeichnen (Bargal, 1997, S. 631). Auch fehlt eine Hepatosplenomegalie als typisches Symptom lysosomaler Speicherkrankheiten, obwohl lysosomale Einlagerungen sowohl in der Leber, als auch in der Milz nachweisbar sind (Chen, 1998, S. 6377). Skelettdysplasien und faziale Dysmorphien treten nur in seltenen Fällen auf.

1.4 Labordiagnostik

1.4.1 Sialidose

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen zytoplasmatische Einschlusskörper in Fibroblasten von Patienten mit isoliertem Neuraminidase-Mangel. In Biopsien von Leber- und Nervengewebe sind ebenfalls charakteristische Vakuolen nachweisbar. Lymphozyten weisen Einschlusskörper nur bei Typ I Sialidose-Patienten auf. Das gleiche gilt für Zellen des Knochenmarks (Kelly, 1977, S. 31; Thomas, 2001, S. 3522). Die zytoplasmatischen Vakuolen speichern in großen Mengen Sialyloligosaccharide, Sialoglykoproteine und Ganglioside (van Pelt, 1988, S. 36; Ulrich-Bott, 1987, S. 262). Im Urin von Sialidose-Patienten lassen sich erhöhte Mengen der spezifischen Oligosaccharide und Sialylglykopeptide nachweisen. Dabei korreliert die Konzentration der Oligosaccharide mit der Schwere des klinischen Bildes (Takahashi, 1991, S. 199).

Ergänzend zum Nachweis der Speichervakuolen im Blutaussstrich und der abnormen Muster von Zuckerketten im Urin, muss die Sialidase-Aktivität in kultivierten Fibroblasten gemessen werden, wobei die Empfindlichkeit des Enzyms gegenüber Temperatur und Ultraschallwellen zu berücksichtigen ist. Substrat der Wahl ist 4-Methylumbelliferyl- β -N-Acetylneuraminsäure. (Thomas, 1979, S. 39)

Leukozyten eignen sich nicht zur Bestimmung der Enzymaktivität (Tiede, 2006, S. 955), allerdings ist eine erhöhte Menge gebundener Sialinsäure in Leukozyten verdächtig (Wenger, 2002, S. 416).

Für die Pränataldiagnostik steht die Messung der Neuraminidase-Aktivität in kultivierten Amnionzellen oder Chorionzotten zur Verfügung (Thomas, 2001, S. 3525). Zur Bestätigung der Diagnose und für die humangenetische Beratung sollte eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden (Tiede, 2006, S. 955).

1.4.2 ML II und ML III

Im Serum von ML II- und III-Patienten wird die Aktivität lysosomaler Enzyme gemessen. Erhöhte Aktivitäten von lysosomalen Enzymen, wie der β -Hexosaminidase, Iduronatsulfatase und Arylsulfatase, um das 10- bis 20-fache sind wegweisend für die Diagnose der ML II und III (Kornfeld, 2001, S. 3479). In Fibroblasten ist die Aktivität dieser Enzyme entsprechend vermindert. Im Falle der ML II ist keine bzw. eine extrem erniedrigte katalytische Aktivität der GlcNAc-

Phosphotransferase in Fibroblasten nachweisbar. Bei ML III-Patienten dagegen kann sie bis zu 20% der normalen Aktivität erreichen, ein Erklärungsmodell für den milderen Krankheitsverlauf der ML III (Varki, 1981, S. 7775; Tiede, 2006, S. 959). Darüber hinaus beschreiben Strecker et al. einen Sialidase-Mangel in Fibroblasten von ML II-Patienten, wie er für die Sialidose typisch ist (Strecker, 1976, S. 238).

Üblicherweise bestimmt man labordiagnostisch das Verhältnis von extra- zu intrazellulären, lysosomalen Enzymaktivitäten. Des Weiteren kann in Fibroblasten direkt die Aktivität der Phosphotransferase gemessen werden -ein sehr aufwendiges Verfahren, das für die klinische Diagnostik keine Relevanz hat (Tiede, 2006, S. 958). Im peripheren Blutausstrich findet man Fibroblasten mit charakteristischen, zytosolischen Einschlusskörperchen, in denen sich nicht abbaubare Stoffwechselprodukte anreichern. Bei der ML II erscheinen diese Speichervakuolen ausgeprägter als bei der ML III (Kornfeld, 2001, S. 3472) (Abb. 1.8).



Abb. 1.8 Hautfibroblast eines ML II-Patienten mit typischen Einschlusskörperchen im Zytoplasma, die der ML II auch den Namen *I-cell-disease* verleihen (Kornfeld, 2001, S. 3470)

Eine pränatale Diagnostik in Form einer Amniozentese ist im Falle der ML II möglich. Dabei sind erhöhte Aktivitäten lysosomaler Enzyme in der Amnionflüssigkeit messbar. Kindliche Zellen dagegen weisen erniedrigte Aktivitäten auf (Kornfeld, 2001, S. 3478).

Für beide Krankheitstypen besteht die Möglichkeit einer molekulargenetischen Diagnostik des Phosphotransferase-*GNPTAB*-Gens (Tiede, 2006, S. 958-959).

1.4.3 ML IV

Die Diagnostik der ML IV beinhaltet die Bestimmung des Serum-Gastrinspiegels, der als zuverlässiger Screeningtest angesehen werden kann. Bei allen ML IV-Patienten ist eine Achlorhydrie mit sekundärer Hypergastrinämie feststellbar. Des Weiteren sind licht- und elektronenmikroskopische Analysen spezifischer Gewebeproben für die Diagnose richtungsweisend. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen lysosomale Einlagerungen von Fett und wasserlöslichen Substanzen in Fibroblasten und Lymphozyten von ML IV-Patienten. Das Speichermaterial besteht überwiegend aus Phospholipiden, wie Phosphatidylcholin, Sphingolipiden, sauren Mukopolysacchariden und Gangliosiden (Chen, 1998, S. 6373), wobei die Zusammensetzung des eingelagerten Materials in den einzelnen Geweben variiert (Folkerth, 1995, S. 154). Im Knochenmark finden sich für die ML IV typische, mit Lipiden beladene Histiozyten. Biopsiematerial der Haut und der Konjunktiven von ML IV-Patienten zeigt Akkumulationen von Lipiden in den Lysosomen, die elektronenmikroskopisch als Einschlusskörper mit lamellenartigen Membranstrukturen zu detektieren sind. Aufgrund der für lysosomale Speicherkrankheiten charakteristischen Vakuolen in den verschiedenen Zellen wird die ML IV ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt. Im Gegensatz zu den anderen Formen der Mukopolidose liegen bei der ML IV keine Aktivitätsveränderungen löslicher, lysosomaler Hydrolasen vor, die für den Abbau der eingelagerten Makromoleküle verantwortlich sind (Fares, 2001, S. 64).

Da Einschlusskörper außerdem in Chorion- und Amnionzellen nachweisbar sind, ist eine vorgeburtliche Diagnose der ML IV möglich (Traeger, 2005, S. 689). Durch eine Genanalyse kann die Mutation des Mukolipin-1-Gens (*MCOLN 1-Gen*) auf Chromosom 19p13.2-13.3 identifiziert werden, um die Diagnose zu verifizieren (Bargal, 2000, S. 120).

1.5 Therapieoptionen der Mukopolipidosen

Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten für die vier Mukopolipidose-Typen ist sehr beschränkt und beinhaltet überwiegend symptomatische Therapieformen.

Eine kausale Therapie, wie sie beispielsweise in Form einer Enzymersatztherapie bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten angewendet wird, existiert für die Mukopolipidosen bisher nicht. Bei den defekten Genprodukten der Mukopolipidosen handelt es sich um Membranproteine, wie im Fall der ML-Formen II, III und IV, bzw. um Komponenten von Enzymkomplexen im Fall der Sialidose. Die Substitution dieser Proteine ist, verglichen mit dem Ersatz eines einzelnen Enzyms, weitaus komplizierter und bisher nur bedingt möglich. In der Behandlung der Sialidose sind erste Fortschritte bezüglich einer erfolgreichen Enzymersatztherapie zu verzeichnen. (Oheda, 2006, S. 271)

Des Weiteren existieren vereinzelt Berichte über erfolgreiche Knochenmarkstransplantationen (KMT) bei Sialidose- und ML II-Patienten (Tiede, 2006, S. 960). Mit der KMT wird ebenfalls ein kausaler Therapieansatz verfolgt, wobei der Erfolg dieser risikoreichen Maßnahme abzuwägen ist.

Die symptomatischen Behandlungsmaßnahmen der ML II und III ähneln denen der Mukopolysaccharidosen. Die konsequente antibiotische Therapie von Atemwegsinfektionen und prophylaktische Maßnahmen, wie z.B. RSV-Impfungen, stehen hierbei im Vordergrund. Ein weiterer, wesentlicher therapeutischer Bestandteil der ML II und III ist die Physiotherapie, wobei sie in erster Linie bei ML III-Patienten die Progression der Gelenkimmobilität, die meist mit starken Schmerzen einhergeht, verlangsamen kann (Kornfeld, 2001, S. 3478). Zur Behandlung der Knochensymptomatik, besonders zur Reduktion der Knochenschmerzen bei ML III-Patienten mit schwerem Verlauf, werden außerdem Bisphosphonate eingesetzt (Tiede, 2006, S. 959).

Für die Therapie der ML IV stehen ausschließlich symptomatische Maßnahmen zur Verfügung.

2 Fragestellung

Das klinische Bild der ML II unterliegt bezüglich wesentlicher Krankheitsmerkmale einer breiten Variabilität. So kann das Alter bei Erstmanifestation einzelner Symptome, die Schwere der Symptomausprägung, die Organmanifestationen, die geistige und körperliche Entwicklung und die Überlebenszeit von ML II-Patienten stark variieren. Innerhalb einer Patientengruppe mit dem identischen molekularbiologischen Defekt sind meist nur vereinzelt Parallelen im klinischen Verlauf zu finden. Bisher ist nicht verstanden, worauf die klinische Heterogenität der Mukopolidosen beruht. Für den Phänotyp der ML II existiert eine Vielzahl an Mutationen. Welche Mutationen dabei mit einem schweren klinischen Verlauf korrelieren, konnte bisher nicht aufgeklärt werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist, bei der klinischen Heterogenität der ML II die Kenntnisse des Verlaufs dieser Krankheit zu verbessern, um längerfristig eine effizientere Diagnostik und ein früheres therapeutisches Eingreifen zu gewährleisten. Die Arbeit beschränkt sich auf den Krankheitsverlauf der ML II, dieses Krankheitsbild unter den vier Mukopolidose-Formen die höchste Inzidenz und die größte klinische Heterogenität aufweist.

In dieser klinischen Studie wurden die Daten zum klinischen Verlauf von 13 ML II-Patienten mittels Fragebogen erhoben. Der Erhebungsbogen zur Verlaufskontrolle beinhaltet Fragen bezüglich Schwangerschaft, Geburt, körperlicher und geistiger Entwicklung, klinischer Symptome der ML II, Therapiemaßnahmen und ärztlicher Betreuung.

3 Datenerhebung

3.1 Entwicklung eines Fragebogens

3.1.1 Vorbemerkung

Die Schwierigkeit bei der Entwicklung dieses Fragebogens lag zum einen in dem Vorhaben, eine umfangreiche und präzise Befragung vorzunehmen, um später die Unterschiede in den klinischen Verläufen der Patienten ausarbeiten zu können. Zum anderen sollte eine möglichst einfache und wenig zeitaufwendige Beantwortung des Bogens gewährleistet werden. Der Fragebogen wurde auf unstimmmige, unverständliche oder falsche Inhalte und die Zumutbarkeit seines Umfangs von 21 Seiten in einem Testlauf überprüft.

3.1.2 Zielsetzung

Um die Variabilität des klinischen Verlaufs der ML II anhand der geringen Anzahl von ML II-Patienten zum Ausdruck bringen zu können, war eine detaillierte Befragung der Eltern zur Erkrankung ihres Kindes notwendig. In Hinblick auf zukünftige Frühdiagnostik und ein schnellstmögliches Einleiten therapeutischer Maßnahmen schloss die Befragung den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf mit ein.

Um das Ausmaß der psychomotorischen Retardierung von ML II-Patienten ermessen zu können, wurden Meilensteine der kindlichen Entwicklung und das jeweilige Alter zum Zeitpunkt des Erlernens bzw. Verlernens abgefragt. Zur klinischen Präsentation der ML II-Erkrankung im Einzelnen wurde des Weiteren eingehend auf die Symptome der Patienten eingegangen. Von wesentlicher Bedeutung waren dabei die Vielfalt der Symptome und die zeitliche Abfolge ihrer Erstmanifestation.

Angaben zur symptomatischen Therapie und dem individuell variablen Erfolg der einzelnen Maßnahmen zielten auf eine Verbesserung der Behandlungsmethoden in der Zukunft ab. Dazu sollte auch die Evaluation der ärztlichen Betreuung beitragen, um die die Eltern abschließend gebeten wurden.

3.1.3 Inhalt und Struktur der Fragen

In den ersten beiden Gliederungspunkten des Fragebogens wurden Daten aus dem Bereich der Geburtshilfe erhoben. Ein Abschnitt zum Schwangerschaftsverlauf umfasste dabei Fragen zur pränatalen Ultraschalldiagnostik, intrauterinen Kindsbewegungen, Komplikationen und Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft. Im zweiten Abschnitt wurden Schwangerschaftsdauer, Besonderheiten bei der Geburt und die Werte der Vorsorgeuntersuchung U1 angegeben. Die Fragen waren überwiegend nach dem *Multiple-Choice*-Prinzip zu beantworten. In einigen Fällen wurden sie durch zu übertragende Angaben aus dem Mutterpass oder Untersuchungsheft des Kindes erweitert. Ein zweiter Fragentyp lieferte die graphische Darstellung von Zeitangaben: Durch Markierungen auf Skalen konnten Ereignisse, wie z. B. das erste Wahrnehmen intrauteriner Kindsbewegungen, zeitlich eingeordnet werden, etwa in der 20. Schwangerschaftswoche. Beim Entwurf beider Fragentypen wurde darauf geachtet, einer möglichen, breiten Variabilität in den Antwortmöglichkeiten gerecht zu werden.

Der dritte Gliederungspunkt des Erhebungsbogens fragte Eckdaten zur körperlichen und geistigen Entwicklung ab. Es wurden Daten zu Grobmotorik, Sprache, Feinmotorik/Adaptation und sozialem Kontakt erfasst, bei denen Eltern erfahrungsgemäß das Alter ihres Kindes beim Erlernen erinnern können. Innerhalb dieser Kategorien waren die Fragen chronologisch gegliedert: Es wurden also das Erlernen von Fähigkeiten in der Reihenfolge abgefragt, wie sie bei einer gesunden Entwicklung zu erwarten gewesen wären. Als Vorlage für die Fragen dieses Abschnitts diente der *Denver Developmental Screening Test*. Da das Alter von ML II-Patienten bei Erlernen und ggf. Verlernen motorischer und geistiger Fähigkeiten als sehr variabel gilt, waren diese Fragen ebenfalls nach dem Zeitskalen-Modus zu bearbeiten. Es sollte wiederum ein Zeitpunkt angekreuzt werden, zu dem eine Fähigkeit erlernt wurde, oder aber ein Zeitraum auf der Achse gekennzeichnet werden, falls eine Fähigkeit zu einem späteren Zeitpunkt wieder verlernt wurde.

Unter dem vierten Punkt des Erhebungsbogens wurden Fragen zur Erkrankung des Kindes zusammengefasst. In erster Linie wurden typische Symptome der ML II aufgelistet, wobei jedes Symptom mit einer Altersangabe verknüpft war. Die Antworten konnten nach dem *Multiple-Choice*-Verfahren ausgewählt werden. In Klammern dahinter sollte das Alter des Kindes, in dem das Symptom festgestellt wurde, angegeben werden. Dadurch konnte die breite Variabilität bezüglich des

Alters bei Erstmanifestation eines Symptoms dokumentiert werden. Des Weiteren wurde das Auftreten der für die ML II typischen Sekundärkrankheiten abgefragt. Die Häufigkeit verschiedener Infektionen innerhalb eines Jahres war wiederum auf einer Skala anzukreuzen.

Im fünften Gliederungspunkt des Fragebogens sollten therapeutischen Interventionen angegeben werden. Er beinhaltete Fragen zur symptomatischen Therapie, zu Operationen und Medikamenteneinnahme. In einigen Fällen wurde zur angekreuzten Therapiemaßnahme wieder eine Altersangabe verlangt. Darüber hinaus bestand eine Frage zur Physiotherapie, gekoppelt an eine Bewertung nach dem Schulnoten-System. Es sollten die einzelnen Symptome angekreuzt werden, die einer physiotherapeutischen Behandlung bedurften. Dahinter konnte in Klammern der Erfolg der Therapie bezüglich des Symptoms mit einer Schulnote bewertet werden.

Ebenfalls nach dem Schulnoten-System sollte im letzten Teil des Fragebogens die ärztliche Betreuung evaluiert und Auskunft über eine genetische Beratung gegeben werden.

3.2 Zugang zu Patientendaten

Aus datenschutzrechtlichen Gründen konnten die Fragebögen nicht direkt an die betroffenen Familien verschickt werden. Die Herausgabe von Patientennamen und -adressen an Dritte war sowohl den behandelnden Ärzten und Kliniken, wie auch der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen nicht gestattet. Der Zugang zu den Daten erfolgte daher indirekt über diese Institutionen, indem diese die Erhebungsbögen an die Familien weiterleiteten.

Ein Teil der Patienten dieser Studie wurde über die Stoffwechsellzentren der Unikliniken Hamburg, Berlin, Mainz, Greifswald, Hannover, Jena und München angeschrieben. Adressen der Patienten, deren Behandlung länger zurücklag oder die bereits verstorben waren, konnten teilweise über die niedergelassenen Kinderärzte ausfindig gemacht werden.

Der Großteil der Fragebögen wurde mit der Unterstützung der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. (MPS - Gesellschaft) verschickt, eine Selbsthilfegruppe für Familien mit MPS- und ML-Patienten. Sie verfügte über Kontakte zu weiteren Familien mit an ML II erkrankten Kindern in Deutschland und der Schweiz. Nach Rücksprache mit dem Vorstand der MPS - Gesellschaft wurde auf deren Homepage über diese Studie informiert. Darüber hinaus wurden alle Eltern persönlich in einem Anschreiben über den Inhalt und das Ziel der Studie, sowie die bestehende Schweigepflicht aufgeklärt. Die Fragebögen wurden, zusammen mit diesem Schreiben und einem frankierten Rückumschlag, an die MPS - Gesellschaft und von dort weiter an die betroffenen Familien in der Bundesrepublik und der Schweiz versandt, ohne Bekanntgabe der Adressen an Dritte.

Auf diese Weise konnten 16 ML II-Patienten ausfindig gemacht werden, die zur Datenerhebung mittels Fragebogen zur Verfügung standen. Den Bestimmungen der Schweigepflicht und des Datenschutzes konnte Rechnung getragen werden.

3.3 Patientenkollektiv

In die klinische Studie sind die Daten von 13 Patienten, sieben Buben und sechs Mädchen, eingeschlossen, deren Erkrankung klinisch, laborchemisch bzw. molekulargenetisch eindeutig diagnostiziert worden war. Die Kinder waren zwischen 9 Monaten und 7 11/12 Jahren alt. Drei verschickte Fragebögen wurden nicht beantwortet.

Von den 13 Kindern lebten acht (fünf Jungen und drei Mädchen) zu Beginn der Studie. Zwei Patienten dieser Gruppe waren zum Zeitpunkt der Befragung im ersten bzw. zweiten Lebensjahr, das Alter der übrigen sechs Patienten lag zwischen dem dritten und fünften Lebensjahr.

Das Patientenkollektiv bestand darüber hinaus aus fünf Patienten, die zu Studienbeginn bereits verstorben waren. Zwei dieser Patienten starben kurz vor Beginn der Studie, bei drei Patienten lag der Tod über 15 Jahre zurück. Unter den fünf bereits verstorbenen Patienten waren drei Mädchen, sie starben im Verlauf des vierten bis siebten Lebensjahres. Die zwei männlichen Patienten dieser Gruppe erreichten die zweite Hälfte des achten Lebensjahres. Das jüngste, bereits verstorbene Kind war drei Jahre und fünf Monate alt. Der älteste Patient des Kollektivs wurde sieben Jahre und elf Monate alt.

Die zum Patientenkollektiv gehörenden Familien stammten überwiegend aus Deutschland. Ein geringer Teil der Befragten lebte in der Schweiz. Der Versuch, auch betroffene Kinder in Österreich und Ungarn in die Studie einzuschließen, blieb erfolglos, da sich die Eltern der Kinder nicht mit einer Befragung einverstanden erklärten.

4 Ergebnisse

4.1 Schwangerschaftsverlauf

Es konnten die Schwangerschaftsverläufe aller 13 ML II-Kinder ausgewertet werden.

4.1.1 Sonographie-Screening

Erste Auffälligkeiten traten bereits bei den pränatalen Vorsorgeuntersuchungen auf. Sieben sonographische Screening-Untersuchungen gaben Hinweise auf Auffälligkeiten (Abb. 4.1). In fünf Fällen war der Untersuchungsbefund unauffällig. Zu einem Kind wurden keine Angaben gemacht.

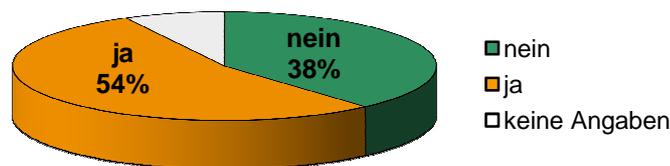


Abb. 4.1 Prozentuale Verteilung der Kinder mit Auffälligkeiten im pränatalen Sonographie-Screening

Bei insgesamt sechs Feten (Fall 3, 4, 6, 7, 10, 13) wurde eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) festgestellt. Bei den Kindern 6 und 10 trat diese isoliert auf. Neben der IUGR ergab die Untersuchung in zwei Fällen (7 und 13) ein Oligohydramnion, das bei Patient 7 im siebten Schwangerschaftsmonat diagnostiziert wurde.

Drei Kinder zeigten Auffälligkeiten bezüglich des Skeletts. Bei den Kindern 3 und 4 traten diese in Kombination mit der IUGR auf und wurden als Skelettdysplasien mit Verkürzung der Extremitäten, insbesondere der Humeri und/oder Femora, definiert. Eines dieser Kinder (Fall 3) entwickelte neben der ausgeprägten Skelettdysplasie

und IUGR ein Vitium kordis, dass bei einer Ultraschalldiagnostik in der 35. Schwangerschaftswoche befundet wurde. In Kombination mit Auffälligkeiten bezüglich des kindlichen Skeletts wurden im dritten Fall (Kind 11) Klumpfüße festgestellt.

Abb. 4.2 gibt eine Übersicht über Auffälligkeiten im pränatalen Sonographiescreening bezüglich einzelner Kategorien des Kollektivs. Unter „Sonstige“ werden beidseitige Klumpfüße und der Herzfehler je eines Kindes zusammengefasst.

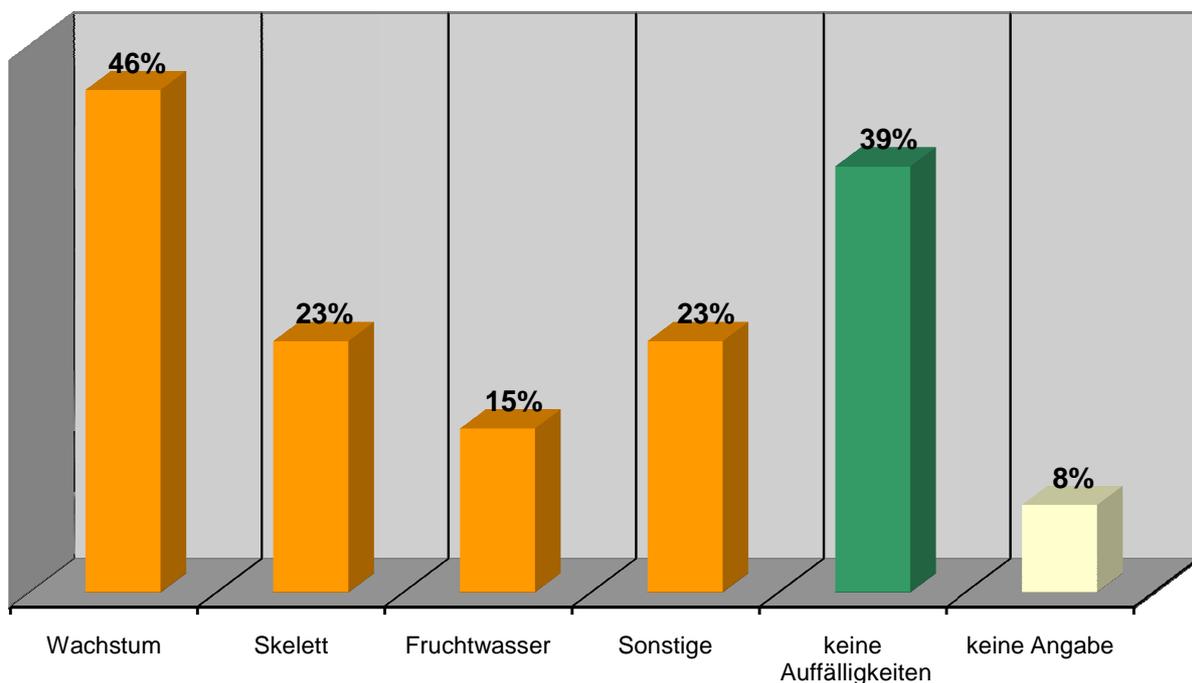


Abb. 4.2 Kinder (in Prozent) mit auffälligen pränatalen Sonographiebefunden bezüglich Skelettbau, Wachstum, Fruchtwassermenge und Sonstigem (Mehrfachantworten möglich)

4.1.2 Pränatale Kindsbewegungen

Fragen zu intrauterinen Kindsbewegungen konnten von sieben Müttern beantwortet werden. Sie wurden in sechs Fällen zum ersten Mal zwischen der 19. und 23. Schwangerschaftswoche wahrgenommen. Eine Mutter gab an, aufgrund einer vorgelagerten Plazenta keine Kindsbewegungen verspürt zu haben. Ergänzend ist zu erwähnen, dass zwei Kinder im Mutterleib als sehr ruhig empfunden wurden.

4.1.3 Sonstige Angaben

Im Fall 12 wurde eine pathologische Kardiotokographie (CTG) in Form von Arrhythmien und leisen Herztönen abgeleitet.

Eine Mutter entwickelte während der Schwangerschaft einen Hypertonus.

Fragen nach Medikamenteneinnahmen während der Schwangerschaft und vorangegangene Fehlgeburten brachten keine signifikanten Ergebnisse.

4.1.4 Invasive Diagnostik

Die ML II-Erkrankung wurde bei keinem Patienten des Kollektivs pränatal diagnostiziert. In einem Fall wurde zwar eine Fruchtwasseruntersuchung vorgenommen, diese war den Angaben der Eltern zufolge jedoch unauffällig.

4.2 Geburt

4.2.1 Geburtsverlauf

Mit Ausnahme von einem Frühgeborenen der 33. Schwangerschaftswoche (Fall 2) kamen die übrigen Kinder zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche zur Welt. Acht von 13 Kindern wurde per Sectio caesarea entbunden. Komplikationen traten bei zehn Geburten auf. Ein komplikationsloser Geburtsverlauf war lediglich in drei Fällen zu verzeichnen (6, 8, 10) (Abb. 4.3).

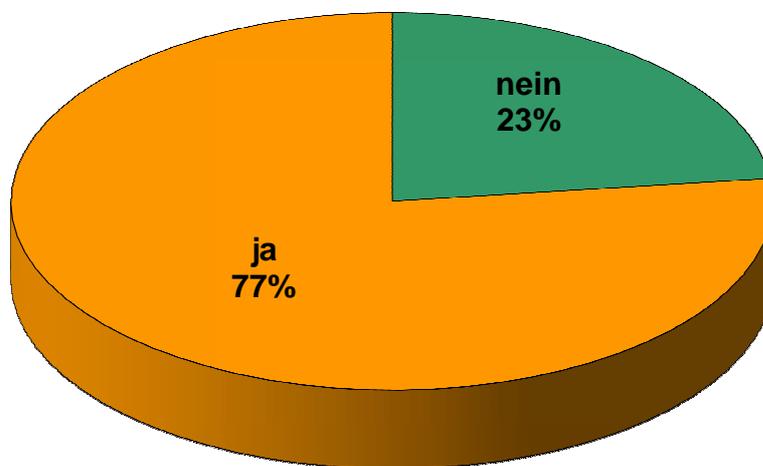


Abb. 4.3 Geburtskomplikationsrate

Sieben Kinder wurden während der Geburt bradykard (1, 2, 4, 7, 11, 12, 13). Die Kinder 3, 5 und 9 wurden aus Beckenendlage entwickelt. Bei zwei Müttern trat zusätzlich ein vorzeitiger Blasensprung ein.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass in einem Fall (Kind 4) zum Zeitpunkt der Geburt kein Fruchtwasser mehr vorhanden war und die Plazenta Verkalkungen aufwies. Die Nabelschnur war in zwei Fällen auffällig; eine Mutter beschrieb sie als knorpelig verdickt und zu kurz.

Gehäuft aufgetretene Besonderheiten während den Geburten der Kinder sind in Abb. 4.4 dargestellt, wobei bei einzelnen Geburten mehrfach Besonderheiten zu verzeichnen waren.

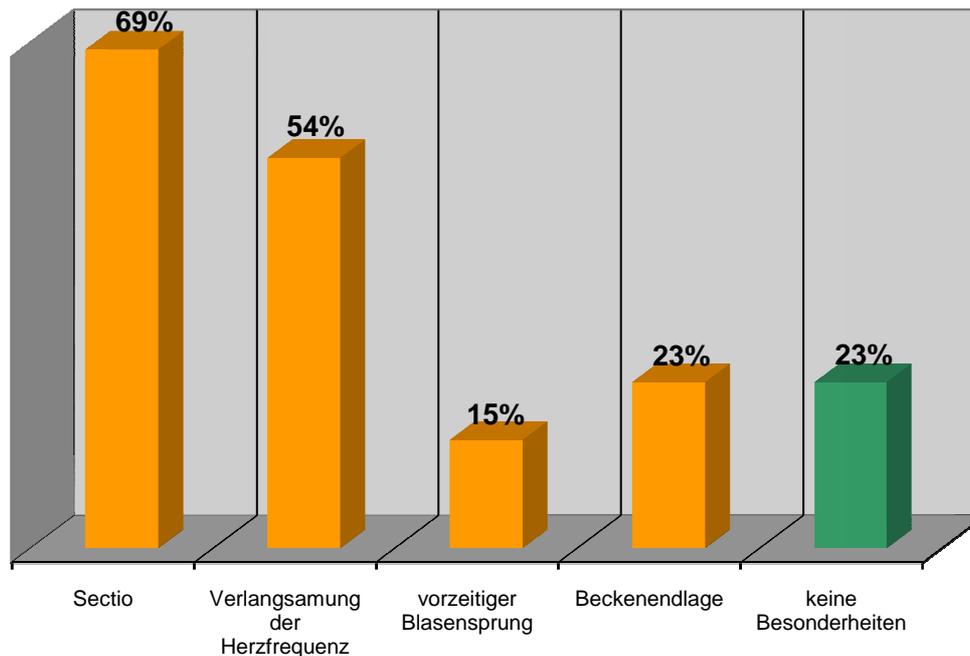


Abb. 4.4 Häufige Besonderheiten bei den Geburten der 13 Kinder in Prozent (Mehrfachantworten möglich)

4.2.2 Neonatologischer Status

Der APGAR-Index der Kinder lag, soweit Angaben dazu gemacht wurden, im Normbereich zwischen acht und zehn Punkten. Die angegebenen Mikroblutgaswerte waren mit einem $\text{pH} > 7,25$ ebenfalls unauffällig.

Für die nachfolgenden Werte wurden Somatogramme nach Brandt (Brandt, 1980, S. 43-51) verwendet. Das Geburtsgewicht von vier Kindern (1, 10, 11, 12), ausschließlich Buben, lag im unteren Normbereich (10-50%-Perzentile). Das Schwerste dieser Kinder und damit auch das schwerste Kind des Kollektivs (Fall 1) wog 3740g. Acht Kinder (2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 13) kamen mit einem niedrigen Geburtsgewicht (unter 2500 g) zur Welt. Das niedrigste Geburtsgewicht wies ein dystrophes reifes Neugeborenes mit 1780 g auf (Fall 3). Zu Kind 6 wurde keine Angabe gemacht.

Die Körperlänge eines Neugeborenen (Fall 1) lag oberhalb der 97%-Perzentile, in sieben Fällen lag die Körperlänge im unteren Normbereich. Fünf Kinder (3, 4, 6, 8, 13), alles Mädchen, waren bei der Geburt klein (<3%- Perzentile). Kind 3 war mit 39 cm Geburtslänge das kleinste Kind des Kollektivs. Die Körperlängen der Kinder bei der Geburt sind den Abb. 4.6 und 4.7 in Kapitel 4.3.1 zu entnehmen.

Der Kopfumfang zweier Buben (Fall 1 und 2) entsprach der 50%-Perzentile. Drei Kinder (5, 8, 10) lagen bezüglich dieses Wertes zwischen der 3%- und 25%-Perzentile. Der Kopfumfang der Kinder 3, 4, 7, 11, 12 und 13 lag unterhalb der 3%-Perzentile. Der niedrigste Wert betrug 30,5 cm (Kind 13).

Neonatologische Untersuchungen in den ersten Lebenstagen ergaben weitere Auffälligkeiten. In drei Fällen konnten Befunde der pränatalen Diagnostik bestätigt werden (Einzelheiten dazu siehe Kapitel 4.1.1).

Die häufigsten Auffälligkeiten waren bezüglich des Skelettsystems zu verzeichnen: Zwei Kinder kamen mit einem vorgewölbten Sternum (Fall 1 und 12), ein Junge mit einer Trichterbrust (Fall 5) und vier Kinder mit Verkürzungen der Extremitäten (Fall 3, 4, 6, 12) zur Welt. Die Skelettfehlbildungen in drei Fällen (2, 11, 13) wurden nicht näher definiert. Kind 6 zeigte außerdem Frakturen an Klavikula, Radius und Femur und zusätzlich eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, die darüber hinaus bei zwei weiteren Kindern postpartal feststellbar war (Fall 12 und 13). Bei Kind 3 wurden Fingerkontrakturen festgestellt. Kind 11 kam mit Klumpfüßen zur Welt.

Hinsichtlich der inneren Organe wurden bei der Vorsorgeuntersuchung U1 weitere Befunde erhoben: Drei Kinder wurden mit Herzfehlern geboren; Kind 1 wies eine Klappeninsuffizienz, Kind 12 eine Klappenverdickung auf. Welche Klappen betroffen waren, wurde nicht angegeben. Ein drittes Kind (Fall 3) wurde mit dem Verdacht einer Aortenisthmusstenose in ein Kinderherzzentrum verlegt. Kind 12 musste aufgrund einer Gedeihstörung und einer beginnenden Herzinsuffizienz ebenfalls in den ersten Lebenstagen in eine Uniklinik überwiesen werden. Es fiel außerdem noch durch eine Splenomegalie auf. Bei Kind 7 wurde Gallenblasensludge festgestellt. Außerdem kam dieses Kind mit einer Rectusdiastase und einem Blutzuckerwert von 20 mg / dl zur Welt. Innerhalb der ersten Lebensstage folgten rezidivierende Hypoglykämien. Kind 9 litt an einem prolongierten Ikterus. Kind 11 kam mit einer Leistenhernie zur Welt.

Des Weiteren erschienen die Gesichtszüge dreier Kinder von Geburt an auffällig (Fall 2, 4, 6) und das Zahnfleisch zweier Kinder stark verdickt (Fall 2 und 12). Die Haut eines weiteren Kindes (Fall 11) wurde als sulzig-verdickt beschrieben.

Zwei Kinder (Fall 6 und 12) waren von Geburt an schwerhörig. Die Extremitätenmuskulatur von Kind 13 war hypoton.

Abb. 4.5 stellt die häufigsten Besonderheiten der Kinder bei der Vorsorgeuntersuchung U1 dar. Auffälligkeiten von Gesicht, Zahnfleisch und Haut im Sinne einer Vergrößerung bzw. Verdickung wurden zusammengefasst.

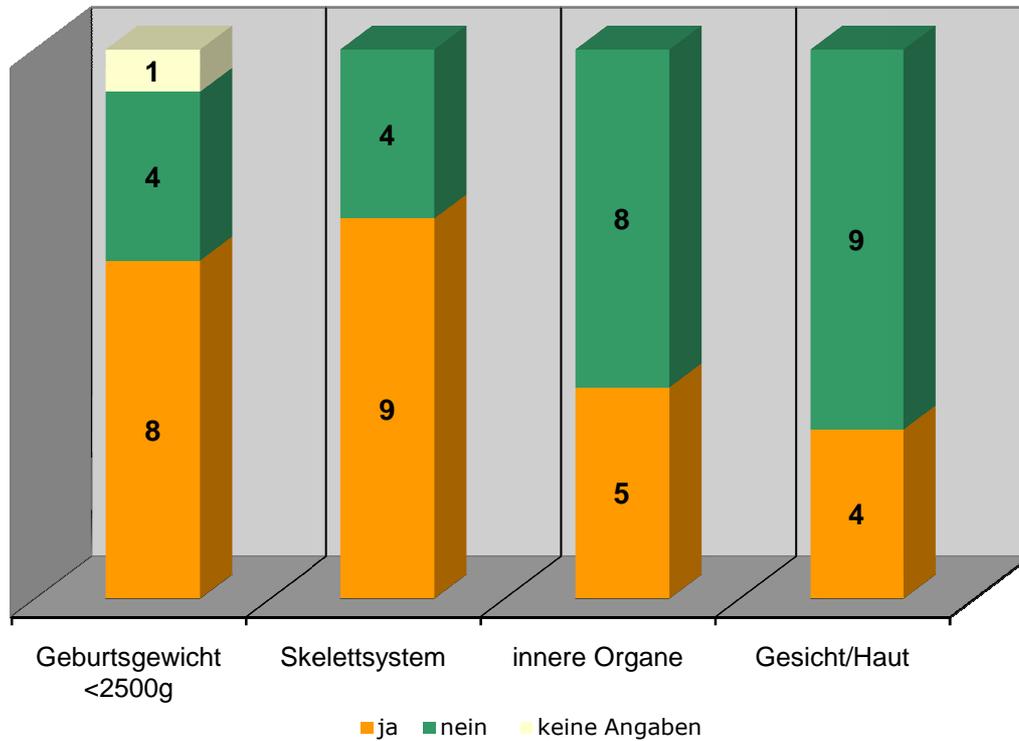


Abb. 4.5 Kinder mit Auffälligkeiten bei der Vorsorgeuntersuchung U1 („Gesicht/Haut“ umfasst Nennungen zu Gesicht, Zahnfleisch oder Haut mit einer Doppelnennung)

4.3 Physische Entwicklung

4.3.1 Körperliches Wachstum und Fontanellenschluss

Zur Vorsorgeuntersuchung U4 war Kind 1 normal groß (75%-Perzentile). Die Werte der Kinder 7, 8, und 10 lagen zwischen der 3%- und 10%-Perzentile, wie es bereits bei der Vorsorgeuntersuchung U1 der Fall war. Die Perzentilenkurven zweier Jungen (Fall 5 und 12), deren Körpergröße bei der Geburt noch im unteren Normalbereich lag, knickten bereits zur U4 unter die 3. Perzentile ab. Das bei der Geburt kleinste Kind (Fall 3) war zur U4 nach wie vor deutlich kleiner als die übrigen Kinder. Die Kinder 4 und 11 trugen zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Gips und wurden deshalb nicht in die Wertung einbezogen. Die Werte von vier Kindern (2, 6, 9 und 13) fehlten.

Bei der Vorsorgeuntersuchung U6 war lediglich Kind 1 normal groß. Die Werte von acht Kindern lagen unterhalb der 3%- Perzentile. Es fehlten die Angaben zu den Kindern 2, 9 und 13. Kind 6 war zum Zeitpunkt der Befragung erst neun Monate alt.

Die Ergebnisse der Vorsorgeuntersuchung U7 waren vergleichbar mit den oben genannten Werten. Allerdings fiel die Kurve von Patient 1 innerhalb der Normgrenzen ab. Kind 9, dessen Werte zu den vorherigen Untersuchungen nicht angegeben wurden, war zur U7 80 cm groß (3%-Perzentile). Drei Werte fehlten, wobei die Kinder 6 und 13 zu jung waren.

Es konnten weiter die Körpergrößen zum Zeitpunkt der Befragung von neun Kindern im Alter zwischen 1,5 Jahren und sechs Jahren in die Somatogramme eingezeichnet werden, die ausnahmslos weit unterhalb der 3%-Perzentile lagen.

Zusammenfassend waren zwei Kinder von Geburt an kleinwüchsig; die Werte des Kindes 3 lagen zu allen vier Messterminen unterhalb der Normgrenze; Kind 13, zu dem nur zwei Werte angegeben wurden (U1 und aktuelle Größe), kann ebenfalls als von Geburt an kleinwüchsig angesehen werden. Fünf Kinder (Fall 4, 5, 8, 10, 12) fielen durch ein unzureichendes Wachstum innerhalb des ersten Lebensjahres auf. Bei Kind 1 war dies erst im Laufe des dritten Lebensjahres aufgefallen. Ein Wachstumsstopp war bei einem Kind (Fall 4) innerhalb des ersten, bei zwei Kindern (Fall 9 und 12) innerhalb des zweiten Lebensjahres zu verzeichnen.

Zur Beurteilung des körperlichen Wachstums der einzelnen Kinder und zum Vergleich der individuellen Wachstumskurven wurden die Körpergrößen der Kinder bei Geburt und den Vorsorgeuntersuchungen U4, 6 und 7 in Somatogramme

(Brandt, 1980, S. 43-51) für Jungen und Mädchen eingetragen (siehe Abb. 4.6 und 4.7).

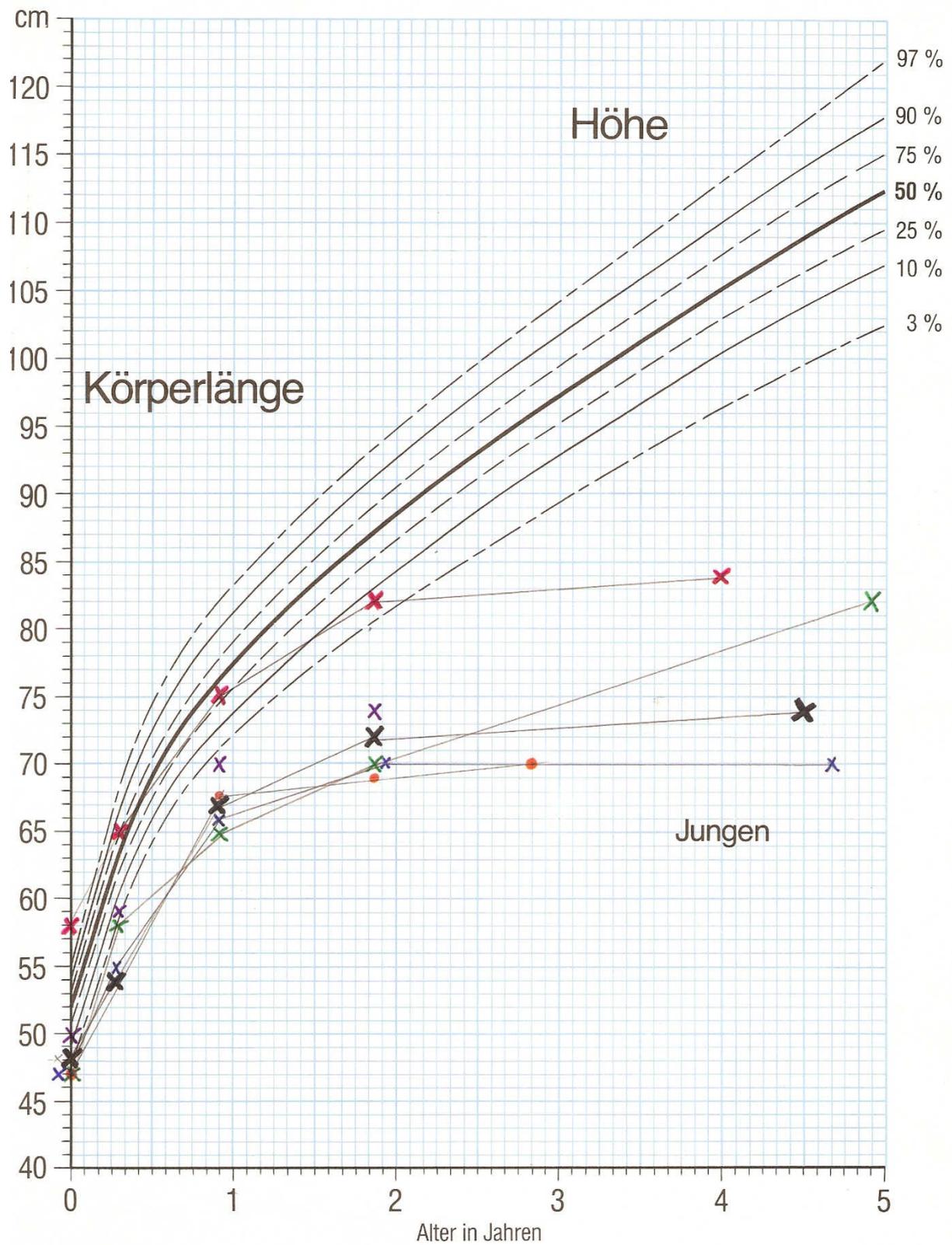


Abb. 4.6 Perzentilenkurven der Körperlängen für Jungen nach I. Brandt
 Körpergrößen der Jungen dieser Studie zu den Vorsorgeuntersuchungen U 1, 4, 6 und 7 sowie zum
 Zeitpunkt der Befragung

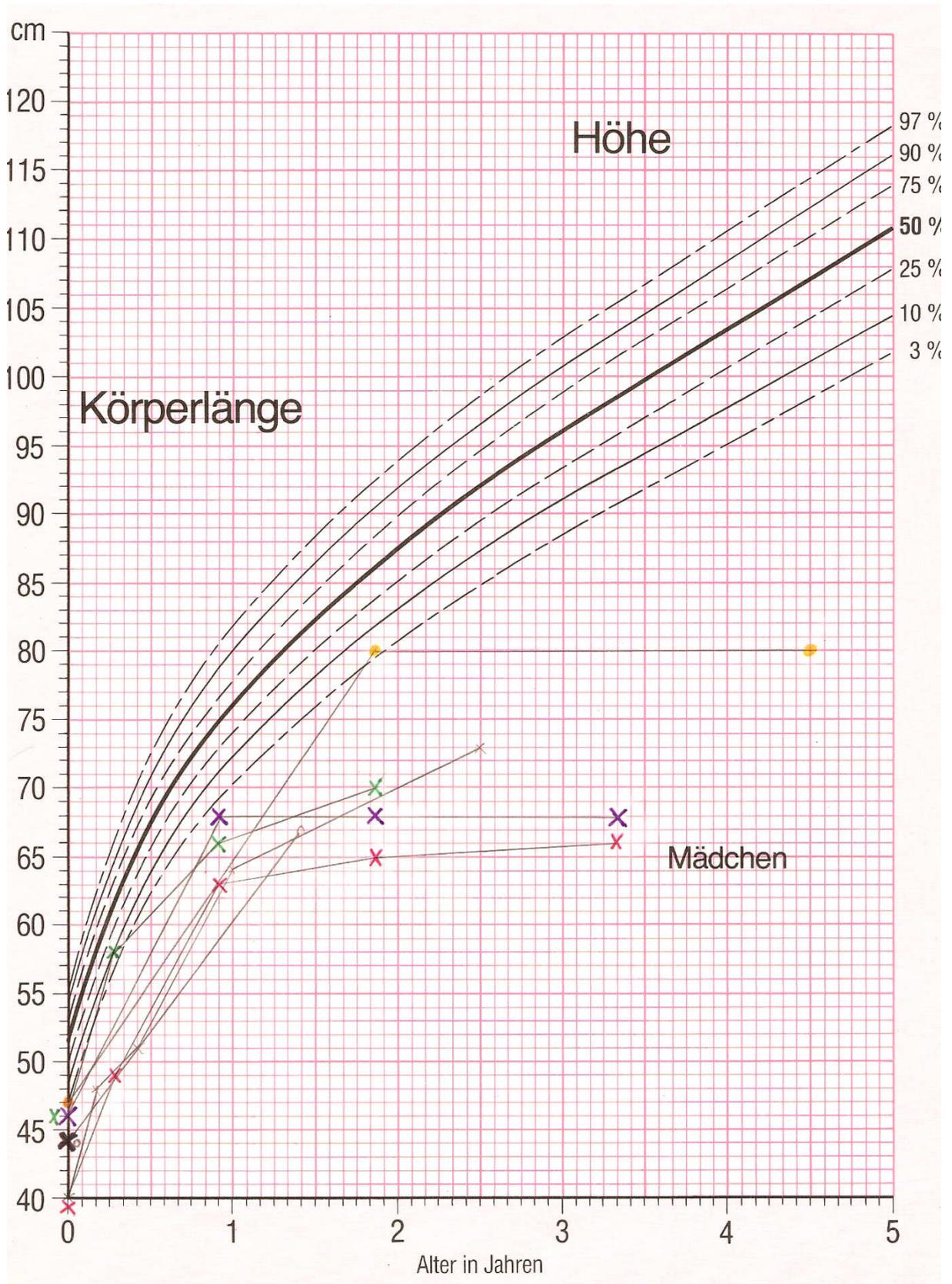


Abb. 4.7 Perzentilenkurven der Körperlängen für Mädchen nach I. Brandt
 Körpergrößen der Mädchen dieser Studie zu den Vorsorgeuntersuchungen U 1, 4, 6 und 7 sowie zum Zeitpunkt der Befragung

Das Verhältnis von Körpergröße und Gewicht zum Zeitpunkt der Befragung konnte anhand der angegebenen Werte von neun Kindern im Alter zwischen 1 5/12 Jahren und siebeneinhalb Jahren eruiert werden. Bei sieben Kindern war das Verhältnis von Gewicht und Körpergröße normal. Die Kinder 5 und 7 waren zum Zeitpunkt der Befragung für ihre Körpergröße zu leicht.

Die Frage nach dem Alter bei Verschluss der großen Fontanelle wurde insgesamt in sechs Fällen beantwortet: Bei drei Kindern fand ein vorzeitiger Verschluss vor Vollendung des siebten Lebensmonats statt. Eines dieser Kinder (Fall 5) fiel bereits bei der Vorsorgeuntersuchung U4 durch eine beginnende Verknöcherung der Fontanelle auf, weshalb im elften Lebensmonat eine Operation indiziert war. Eine Patientinmutter gab ein fortschreitendes Verschließen zwischen dem achten und neunten Lebensmonat an. Bei einem Kind verschloss sich die Fontanelle im 12. Lebensmonat. In einem Fall war das Kind weniger als zwei Jahre alt, genauer konnte das Alter nicht angegeben werden. Den übrigen Eltern war der Zeitpunkt nicht mehr erinnerlich.

4.3.2 Zahnentwicklung und Ernährung

Bei vier Kindern erschienen die ersten Zähne innerhalb der ersten zwölf Monate. In fünf Fällen war eine verzögerte Zahnentwicklung mit dem ersten Zahndurchbruch im zweiten Lebensjahr festzustellen. Zwei Mütter konnten sich an das Alter ihres Kindes beim ersten Zahnen nicht erinnern. Bei einem neunmonatigen Säugling (Fall 9) und einem Eineinhalbjährigen (Kind 13) war zum Zeitpunkt der Befragung noch kein Zahn durchgebrochen. Darüber hinaus ergaben Angaben zur Anzahl der Zähne und dem Alter des Kindes bei zwei Buben eine normgerechte Zahnentwicklung mit 20 bzw. 18 Zähnen im Alter von vier bzw. knapp drei Jahren (Fall 1 und 11). Ein dreieinhalb jähriges Kind verfügte über zwölf Zähne. Ein Fünfjähriger hatte einen Zahn. Ein Mädchen mit vier Zähnen verlor diese bis zu ihrem siebten Lebensjahr wieder. Die Eltern von drei Kindern im Alter von dreieinhalb bis acht Jahren zählten zwischen drei und zehn Zähnen, von denen nur einzelne vollständig durchgebrochen und nicht vom Zahnfleisch überwuchert waren. In drei Fällen konnte keine Antwort ausgewertet werden.

Die Ernährung der Kinder wurde überwiegend als altersentsprechend angegeben. Zwölf Kinder erhielten ausschließlich pürierte bzw. weich gekochte Nahrung,

darunter auch die beiden Kinder mit dem nahezu vollständigen Milchgebiss. Als Begründung wurde in einem Fall Schwierigkeiten beim Kauen angegeben. Der Säugling (Kind 6) erhielt bislang ausschließlich Sojamilch-Produkte. Elf der 13 Kinder wurden in den ersten Lebensmonaten gestillt. Kind 12 wurde im Säuglingsalter zusätzlich zur Muttermilch über eine Magensonde ernährt. Seit seinem dritten Lebensjahr erhielt dieses Kind Flüssigkeiten über eine PEG-Sonde (perkutane endoskopische Gastrostomie). Den Kindern 2 und 7 wurde zur Flüssigkeits- und Medikamentenaufnahme im Alter von drei und sechseinhalb Jahren eine PEG-Sonde gelegt. Bei Kind 13 war zum Zeitpunkt der Befragung die Implantation einer PEG-Sonde wegen einer andauernden Trinkschwäche indiziert.

4.4 Psychomotorische Entwicklung

Abbildung 4.8 am Ende des Kapitels gibt einen Überblick über die psychomotorische Entwicklungsverzögerung der Patienten in Anlehnung an den Denver Developmental Screening Test. In gelben Balken wird der Normbereich des Alters angezeigt, in dem die angegebene Fähigkeit erlernt werden sollte. Gelbe und rote Kreuze kennzeichnen das Alter der Kinder zum Zeitpunkt des Erlernens der Fähigkeit. Liegen die Kreuze außerhalb des gelben Balkens, wurde die entsprechende Fähigkeit nicht im erwarteten Alter bzw. nie gelernt. Rote Balken, die im Nachhinein über alle außerhalb der Norm liegenden Werte gelegt wurden, sollen die Variabilitätsbreite der Entwicklungsverzögerung veranschaulichen. Es ist zu beachten, dass die Kreuze unter KA (keine Altersangabe) ebenfalls positiv zu werten sind, jedoch das Alter zum Zeitpunkt des Erlernens nicht erinnerlich war.

4.4.1 Grobmotorik

Es wurden Parameter der grobmotorischen Entwicklung ab dem 6. Lebensmonat abgefragt. Im Falle des Patienten 6, eines Säuglings, wurden dazu keine Angaben gemacht. Das jüngste Kind in diesem Abschnitt war zum Zeitpunkt der Befragung somit eineinhalb Jahre alt.

Neun Kinder konnten nicht frei sitzen, da sie die kyphotische Wirbelsäule nicht aufrichten konnten. Außerdem hatten die Kinder Schwierigkeiten, bei der Disproportionalität des Kopfes im Vergleich zum restlichen Körper, Schwierigkeiten hatten, die Balance zu halten. Von drei Kindern (Fall 1, 10, 11) lernten zwei Kinder das freie Sitzen mit etwa 10,5 Monaten, eines mit zwei Jahren, allerdings nur kurz und instabil. Ergänzend wurde zu Patient 7 angegeben, dass er bis zu seinem dritten Lebensjahr gut gestützt sitzen konnte. Seither war es für das Kind zu anstrengend.

Zwei Patienten (Fall 1 und 7), beides Jungen, lernten zu stehen: Patient 7 stand jedoch nur einige Sekunden mit Unterstützung (keine Altersangabe). Patient 1 konnte mit 11,5 Monaten gehalten und im darauf folgenden Monat frei stehen. Das Stehen ohne Festhalten lernte lediglich Patient 1.

Wiederum zwei Jungen (Fall 1 und 10) begannen kurz nach ihrem ersten Geburtstag mit Unterstützung zu laufen. Kind 1 lief seit 1 4/12 Jahren sicher allein. Ergänzend wurde zu einem dreieinhalb jährigen Kind (Fall 4) angegeben, dass es sich bislang auf dem Rücken durch Arm- und Bein-Strampeln fortbewegte.

Zehn Kinder nutzten Hilfsmittel zur Fortbewegung, mehrheitlich einen Gehfrei-Apparat. Vier Kinder fuhren mit einem Bobbycar, teilweise mit Hilfsvorrichtungen zum Sitzen. Kind 12 bewegt sich in einem Rollstuhl fort und zeigt dabei großes Geschick. Im Mittel erlernten die Kinder die Fähigkeit mit zwei Jahren. Patient 2, ein knapp achtjähriges Kind, erlernte sie nicht. Kind 9 nutzte einen Gehfrei nur bis zum fünften Lebensjahr, worauf in Abb. 4.8 nicht extra hingewiesen wird. Die Kinder 6 und 13 waren für das Erlernen dieser Fähigkeit zu jung.

Die Fähigkeiten „Treppensteigen“ und „Ball über Kopf werfen“ wurden von keinem Kind erlernt (in Abb. 4.8 nicht dargestellt).

4.4.2 Feinmotorik/Adaptation

Zur Kategorie Feinmotorik/Adaptation wurden nur einzelne Fähigkeiten ausgewählt, von denen den Eltern erfahrungsgemäß der Zeitpunkt des Erlernens in Erinnerung bleibt. Es konnten die Daten von zwölf Patienten im Alter zwischen eineinhalb und acht Jahren ausgewertet werden (Kind 6 fehlte).

Sieben Säuglinge lernten im Zeitraum vom sechsten bis neunten Lebensmonat gezielt nach Gegenständen, z.B. ihrem Spielzeug, zu greifen. In drei Fällen erinnerten sich die Eltern nicht an das Alter. Kind 9 beherrschte diese Fertigkeit nicht. Zehn Kinder schlugen zwei Klötzchen zusammen, am frühesten im Alter von acht bis neun Monaten (Fall 12). Sieben Kinder erlernten die Fähigkeit etwa zum ersten Geburtstag (zehnter bis 15. Lebensmonat), zwei Kinder nach dem zweiten Geburtstag (24. bis 27 Lebensmonat). Die Eltern eines Kindes wussten das Alter zum Zeitpunkt des Erlernens nicht mehr. Ein 6 9/12 Jahre altes Kind konnte zwei Klötzchen nicht zusammenschlagen.

Fünf Kinder bauten einen Turm aus mindestens zwei Klötzchen: Die Kinder 5, 8 und 11 waren zum Zeitpunkt des Lernens zwischen zwei und zweieinhalb Jahren alt, zwei Kinder waren im fünften Lebensjahr (Fall 1 und 7). In einem Fall erinnerte sich die Mutter nicht an das Alter. Sieben Kinder im Alter von 1,5 und knapp acht Jahren lernten nicht, einen Turm zu bauen. Kind 6 war für diese Fertigkeit noch zu jung (in Abb. 4.8 unter „KD“).

Keines der elf Kinder konnte eine vertikale Linie nachzeichnen (in Abb. 4.8 nicht dargestellt).

4.4.3 Sprachentwicklung

Die Voraussetzungen für eine sprachliche Entwicklung waren in den ersten Lebenswochen gegeben: Die meisten Kinder reagierten auf Geräusche, gaben Laute von sich und lachten. Die Eltern von vier Kindern erinnerten sich an das Alter, als ihr Kind erstmals auf Geräusche reagierte; drei Kinder (Fall 4, 5 und 7) waren zu diesem Zeitpunkt wenige Wochen alt, Kind 9 zeigte erste Reaktionen mit ca. zwölf Monaten. Sechs Elternpaare erinnerten sich nicht mehr an das Alter ihrer Kinder bei der ersten Geräuschreaktion. Die Kinder 6, 12 und 13 waren von Geburt an schwerhörig (in Abb. 4.8 unter „KD“).

Die ersten Laute gaben sechs Kinder in den ersten acht Lebenswochen von sich (Normbereich). Zu fünf Kindern konnte keine Altersangabe bezüglich der ersten Lautbildung gemacht werden. Kind 9 lautete ab der zwölften Lebenswoche, das schwerhörige Kind 13 erst ab dem achten Lebensmonat.

Die Frage zum ersten Lachen der Kinder wurde zwölfmal beantwortet (Kind 6 fehlte), wobei drei Müttern das Alter zu diesem Zeitpunkt nicht mehr erinnerlich war. Das Alter der Kinder beim ersten Lachen lag in fünf Fällen innerhalb der Normgrenzen. Kind 7 lachte etwas später als die Norm, mit dreieinhalb Monaten. Das erste Lachen der Kinder 5, 9 und 13 wurde zwischen dem sechsten und achten Lebensmonat angegeben.

Zur expressiven Sprachentwicklung wurden folgende Angaben gemacht: Insgesamt neun Kinder sprachen die Wörter „Mama“ und „Papa“ (Fall 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12); sieben Kinder lernten sie im Alter von neun bis 17 Monaten, zwei Kinder erst mit zwei bzw. drei Jahren. Die Kinder 4, 5 und 13 im Alter zwischen 1,5 und 4,5 Jahren sprachen nicht, wobei sich Kind 4 mit dreieinhalb Jahren mit Gesten und Lauten verständlich machte. Zu Kind 5 wurde als Begründung eine Trachealkanüle angegeben, die im Alter von 18 Monaten gelegt wurde. Zu Kind 6 wurde keine Angabe gemacht.

Darüber hinaus lernten sechs der neun Kinder einzelne Wörter außer „Mama“ und „Papa“ (Fall 1, 3, 7, 8, 10, 11): drei Kinder zwischen dem vierzehnten und 22. Lebensmonat, weitere Altersangaben fehlten. Patient 7 konnte aufgrund einer Trachealkanüle seit seinem 30. Lebensmonat nicht mehr sprechen (wird in Abb. 4.8 nicht extra dargestellt). Die Kinder 2, 9, 12 sprachen bis zum Zeitpunkt der Befragung bzw. ihrem Tode außer „Mama“ und „Papa“ keine weiteren Wörter, sie

waren 4 9/12 Jahre, 6 9/12 Jahre und knapp acht Jahre alt. Kind 6 war für diese Frage zu jung, weshalb sie nicht beantwortet wurde.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass ein Junge (Kind 1) im Alter von fünf Jahren vollständige Sätze mit wenigen grammatikalischen Fehlern bildete und einen altersentsprechenden Wortschatz besaß.

Die perzeptive Sprachentwicklung war bei sieben Kindern soweit fortgeschritten, dass sie auf einen benannten Körperteil zeigten (Fall 1, 3, 5, 7, 8, 10, 11). Dabei lag lediglich das Alter eines Kindes (Fall 10) innerhalb des Referenzbereiches zwischen dem 16. und 20. Lebensmonats. Die übrigen Kinder erlernten es zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr. Eine Mutter kann sich an den Zeitpunkt des Erlernens nicht erinnern. Die Kinder 2, 4, 9, 12 und 13 beherrschten die Fähigkeit nicht. Kind 6 war wiederum zu jung (in Abb. 4.8 unter „KD“)

Es kann zusammengefasst werden, dass die sprachliche Entwicklung der meisten Kinder nicht über das Stadium eines Eineinhalbjährigen hinausreichte. Die Mehrheit der Eltern wies darauf hin, dass die Verständigung mit ihren Kindern trotz der oben beschriebenen, erlernten Wörter überwiegend nonverbal verlief; insgesamt sechs Kinder kommunizierten mit ihren Eltern größtenteils bzw. ausschließlich über Gesten und Laute.

4.4.4 Sozialkompetenz

Die Sozialkompetenz der Kinder wurde anhand einzelner Fähigkeiten, die gesunde Kinder innerhalb der ersten zwei bis drei Lebensjahre erlernen, erfasst. Die Angaben von zwölf Kindern konnten ausgewertet werden (Fall 6 fehlte).

Die visuelle Fixation als erstes Anzeichen eines Sozialverhaltens fand bei den meisten Kindern statt, allerdings – soweit Angaben dazu gemacht wurden- verzögert. Vier Kinder betrachteten Gesichter erstmals zwischen dem zweiten und zwölften Lebensmonat. In acht Fällen war das Alter nicht mehr rememberlich.

Eine Differenzierung der sozialen Antwort in Form von „Fremdeln“ blieb bei sechs der Kinder aus (Fall 2, 4, 5, 7, 8, 9). Die Kinder 11, 12, 13 zeigten erstmals Scheu bei Fremden zwischen dem zwölften und 24. Lebensmonat. Drei Mütter erinnerten sich an das Alter nicht mehr, eine Antwort fehlte.

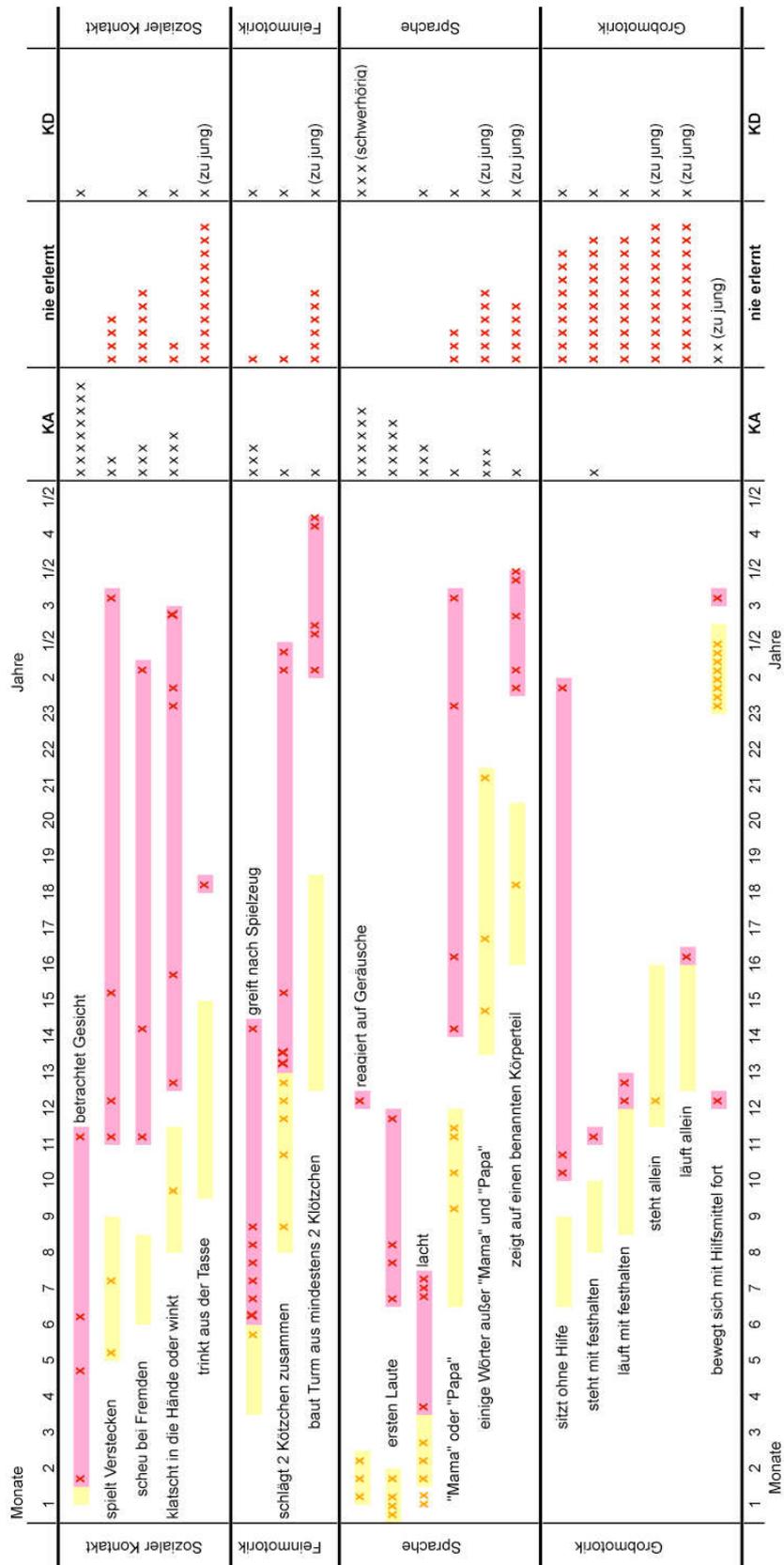
Anhand des Spielverhaltens zeigte sich im ersten Lebensjahr eine leicht verzögerte Sozialentwicklung, die im zweiten Lebensjahr fortschritt. Zum ersten Versteckspiel wurden sehr unterschiedliche Altersangaben gemacht. Dies lässt auf die

Missverständlichkeit der Frage schließen. Fünf Kinder spielten den Angaben der Eltern zufolge im Alter von fünf bis 15 Monaten zum ersten Mal verstecken, eines erst mit drei Jahren. Zwei Eltern konnten zu der Frage keine Altersangaben machen. Vier Kinder lernten dieses Spiel nicht (Fall 5, 8, 9 und 13).

Klatschen oder Winken lernten sechs Kinder im Alter zwischen neun und 30 Monaten. Vier Elternpaare erinnerten sich nicht mehr an das Alter. Zwei Mädchen (Fall 9 und 13) lernten diese Fähigkeit nicht (Kind 6 fehlte).

Das Trinken aus einer Tasse war nur einem Kind möglich (Fall 8). Das Mädchen lernte diese Fertigkeit mit 18 Monaten. Elf Kinder beherrschten das Trinken aus einer Tasse nicht, Kind 6 war für diese Fertigkeit zu jung. Außerdem war keines der Kinder in der Lage, sich allein Kleidungsstücke auszuziehen (in Abb. 4.8 nicht dargestellt). Dabei ist zu berücksichtigen, dass beide Fertigkeiten auch aufgrund der Kontrakturen in Finger- und Ellenbogengelenken sowie der Schwellungen in diesem Bereich nicht ausführbar waren.

Die Trennung von der Mutter fiel fünf Kindern, deren Alter im vierten, fünften bzw. achten Lebensjahr lag, leicht (Fall 1, 2, 4, 5, 7). Dagegen gaben sieben Mütter an, dass sich ihre Kinder nur schwer von der Bezugsperson trennten. Diese Kinder waren zwischen eineinhalb und siebeneinhalb Jahren alt. Eine Antwort fehlte (Kind 6).



4.5 Klinische Präsentation der ML II

Tab. 4.1 am Ende dieses Kapitels fasst die klinische Präsentation der 13 ML II-Patienten anhand wesentlicher Symptome zusammen.

4.5.1 Erstmanifestation

Abgefragt wurden die ersten Auffälligkeiten und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Erstmanifestation. Zur Auswahl standen typische Symptome der ML II. Mehrfachnennungen waren möglich. Der Begriff „Skelettfehlbildungen“ umfasst Hühnerbrust, Trichterbrust, verkürzte Extremitäten, Kyphose und Skoliose. Alle dreizehn Kinder wurden innerhalb des ersten Lebensjahres symptomatisch (spätesten im achten Lebensmonat).

Skelettfehlbildungen waren bei elf der dreizehn Kinder als erstes Symptom der ML II zu verzeichnen. Drei Kinder fielen dadurch bereits bei den pränatalen Vorsorgeuntersuchungen auf (Fall 3, 4, 11), sechs Kinder bei der Vorsorgeuntersuchung U1 (1, 2, 5, 6, 12, 13) (siehe Kapitel 4.2.1 und 4.2.2). Bei Kind 10 wurden Skelettfehlbildungen in der Vorsorgeuntersuchung U2 festgestellt. Patient 9 entwickelte sie im Laufe des ersten Lebensjahres mit acht Monaten.

Neben den Skelettveränderungen wurde bei neun Kindern eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit als Erstsymptom angegeben. Eine Angabe konnte nicht ausgewertet werden. Bei drei Kindern fiel dieses Symptom bei der Geburt auf (6, 12 und 13). Vier weitere Kinder waren innerhalb des ersten Lebensjahres erstmals davon betroffen, ein Kind im Laufe des zweiten Jahres. Einer Mutter war das Alter bei Erstmanifestation des Symptoms nicht Erinnerungswürdig.

Ein weiteres Symptom zu Beginn der Erkrankung war das auffällige Gesicht. Acht Kinder fielen als erstes durch vergrößerte Gesichtszüge auf, die in zwei Fällen bereits bei der Geburt bestanden (Kind 2 und 4). Vier Kinder entwickelten sie innerhalb des ersten Lebensjahres. Zweimal wurde zu einer positiven Antwort kein Alter angegeben.

Die Gedeihstörung als Erstmanifestation der ML II gaben sieben Elternpaare an. Bei einem Kind (Fall 12) bestand sie von Geburt an. In einem Fall konnte keine Altersangabe gemacht werden. Bei den übrigen sechs trat sie innerhalb der ersten elf Lebensmonate auf.

Bei sechs von zwölf Kindern - eine Aussage konnte nicht gewertet werden - zählte eine verdickte, sulzige Haut zu den ersten Symptomen. Sie fiel bei einem Kind (Fall 11) bereits bei der Vorsorgeuntersuchung U1 auf. In den übrigen fünf Fällen trat das Symptom zwischen dem sechsten und 12. Lebensmonat in Erscheinung.

Des Weiteren wurden bei vier Kindern zu Beginn der Erkrankung verdickte Herzklappen festgestellt. Zwei Kinder waren zehn Monate alt, als das Symptom festgestellt wurde. Bei einem Kind (Fall 12) bestand das Symptom bereits bei der Geburt. In einem Fall wurde keine Altersangabe gemacht.

Ebenfalls vier Kinder fielen durch eine Hepatomegalie auf, die bei einem Kind im Alter von einem Monat, bei einem weiteren Kind mit elf Monaten diagnostiziert wurde. Eine Antwort enthielt keine Altersangabe.

Bei einem Kind (Fall 12) wurde bei der Geburt eine Splenomegalie festgestellt.

Sonstige Erstsymptome umfassten Frakturen von Klavikula, Humerus und Radius bei einem Neugeborenen (Kind 6), extreme Weitsichtigkeit bei einem sechsmonatigen und Gallensteine bei einem achtmonatigen Säugling (Fall 7 und 3). Kind 1 wurde außerdem durch eine ausgeprägte Kyphose der Lendenwirbelsäule im elften Lebensmonat symptomatisch.

Eine Übersicht über Symptome, die als Erstmanifestation der ML II angesehen werden können, gibt Abb. 4.9. Unter Sonstige wurden die Angaben von fünf Patienten zusammengefasst: Gallensteine, Frakturen, extreme Weitsichtigkeit (jeweils einmal genannt) und Muskelschlaffheit (zweimal genannt).

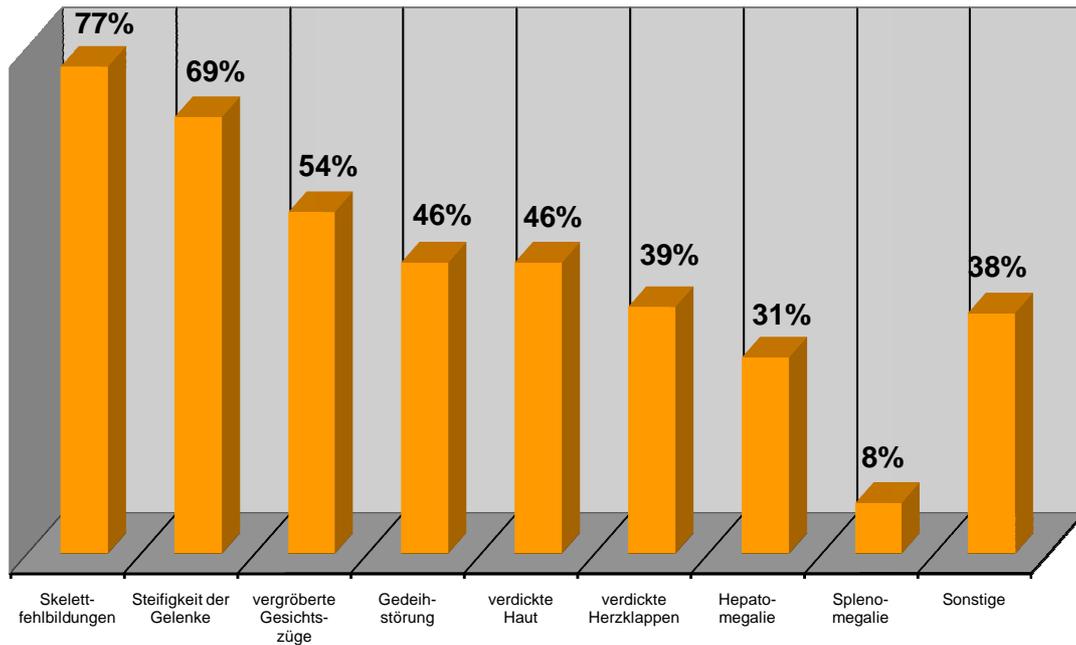


Abb. 4.9 Prozentualer Anteil der Kinder bezüglich den als Erstmanifestation gewerteten Erscheinungen (Mehrfachantworten möglich)

Die Abbildungen 4.10, 4.11 und 4.12 zeigen die Altersverteilung der Kinder bei Manifestation der Symptome „Skelettfehlbildungen“, „Steifigkeit der Gelenke“ und „Vergrößerung der Gesichtszüge“.

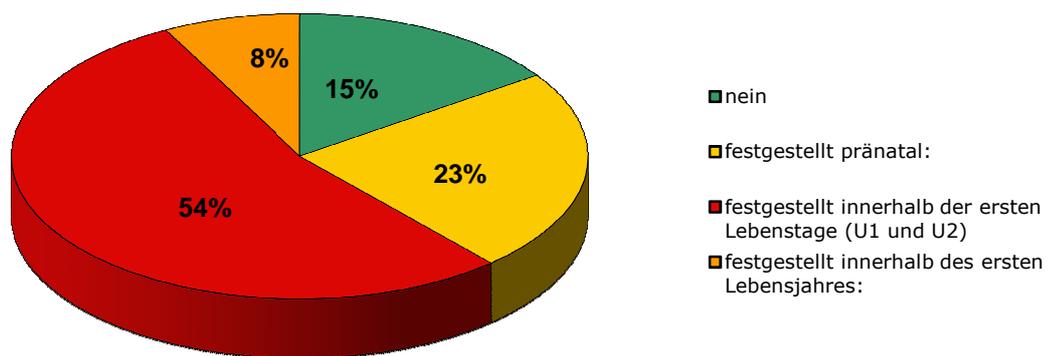


Abb. 4.10 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Manifestation des Symptoms „Skelettfehlbildungen“

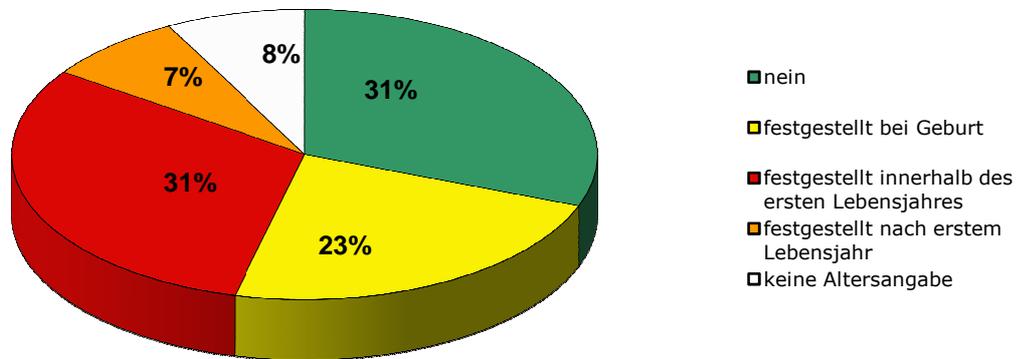


Abb. 4.11 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Manifestation des Symptoms „Steifigkeit der Gelenke“

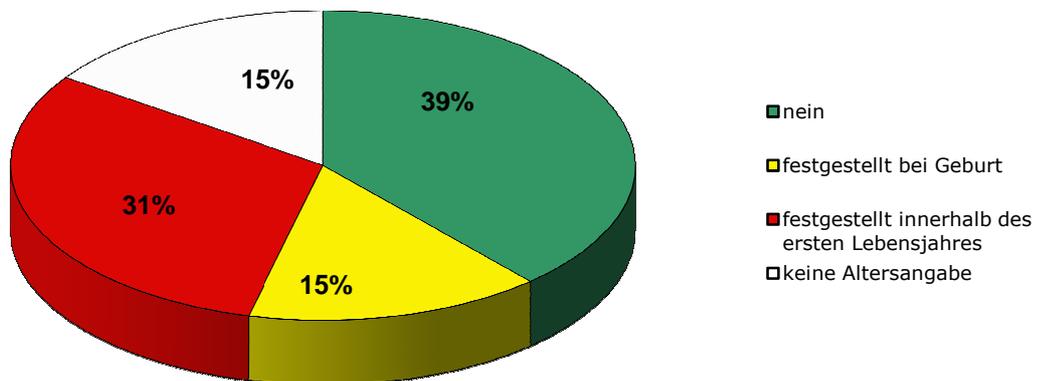


Abb. 4.12 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Manifestation des Symptoms „Vergrößerung der Gesichtszüge“

4.5.2 Diagnosestellung

Die Symptome von vier Kindern (Fall 6, 10, 11, 12) lenkten bereits innerhalb des ersten Lebensmonats den Verdacht auf ein Stoffwechselleiden. Die Diagnosestellung erfolgte bei Patient 6 innerhalb weniger Tage, bei den Kindern 10, 11 und 12 vergingen sechs Wochen bis neun Monate.

Bei sieben Kindern (Fall 2, 3, 4, 7, 8, 9, 13) bestand der Verdacht auf eine Stoffwechselstörung innerhalb des ersten Lebensjahres. Bis zur endgültigen Diagnosestellung vergingen bei Kind 9 wenige Tage bzw. wenige Wochen bei Kind 3. Die Kinder 4, 7 und 8 erhielten die Diagnose „Mukopolidose“ drei Monate später. Am längsten dauerte die Diagnostik bei Patient 13 mit zehn Monaten und Patient 2 mit eineinhalb Jahren.

Die Kinder 1 und 5 zeigten erst im Laufe ihres zweiten Lebensjahres verdächtige Symptome eines Stoffwechselleidens. Innerhalb von drei bis vier Monaten konnte bei diesen Kindern die Diagnose ML II gestellt werden.

Das Alter bei definitiver Diagnosestellung lag in zwei Fällen innerhalb der ersten zwei Lebensmonate (Fall 6 und 12), in einem Fall (Kind 10) im vierten Lebensmonat. Bei fünf Kindern wurde die Erkrankung in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres diagnostiziert (3, 4, 7, 9, 11). Die Patienten 1, 2, 8 und 13 waren bei Diagnosestellung im zweiten Lebensjahr, Patient 5 im dritten Lebensjahr. Das Alter bei Diagnosestellung ist in Abb. 4.13 dargestellt. Insgesamt waren die Kinder bei Diagnosestellung somit zwischen 4,5 Wochen und 27 Monaten alt.

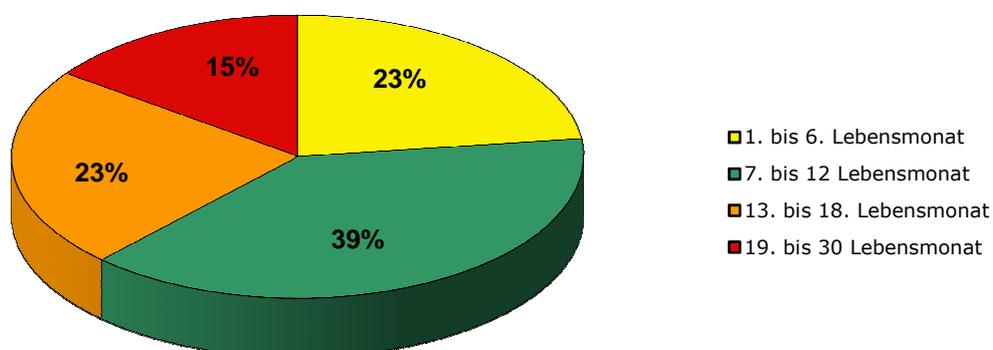


Abb. 4.13 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Diagnosestellung

Die Zeitspanne zwischen der ersten Verdachtsdiagnose einer Stoffwechselkrankheit bis zur definitiven Diagnose „Mukopolidose“ betrug bei den 13 Kindern im Mittel fünf Monate (wenige Tage bis eineinhalb Jahre).

Obwohl die Geburtsjahre der Kinder zwischen 1981 und 2006 lagen, konnten bezüglich der Dauer der Diagnostik keine signifikante Verbesserung im Laufe der Jahre festgestellt werden.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass bei zwei Kindern die Diagnose molekulargenetisch gesichert wurde. Ein Kind erhielt keine genetische Diagnostik. Zu den übrigen Patienten konnte diesbezüglich keine eindeutige Angabe gemacht werden.

4.5.3 Klinische Symptome

Kopf

Es wurden typische Merkmale des Gesichts bei ML II abgefragt, die zu allen 13 Kindern beantwortet wurden.

Ein geschwollenes Gesicht, insbesondere der Wangen und Augenlider, und damit eine Vergrößerung der Gesichtszüge bestätigten sich in allen 13 Fällen. Kind 3 fiel dadurch direkt nach der Geburt auf, fünf Kinder im Laufe des ersten Lebensjahres (8, 9, 11, 12, 13). Bei drei Kindern waren die Schwellungen im Gesicht im zweiten (Kind 5) und dritten Lebensjahr (Kind 1 und 7) bemerkt worden. Zu vier positiven Antworten wurde kein Alter angegeben (Abb. 1.14).

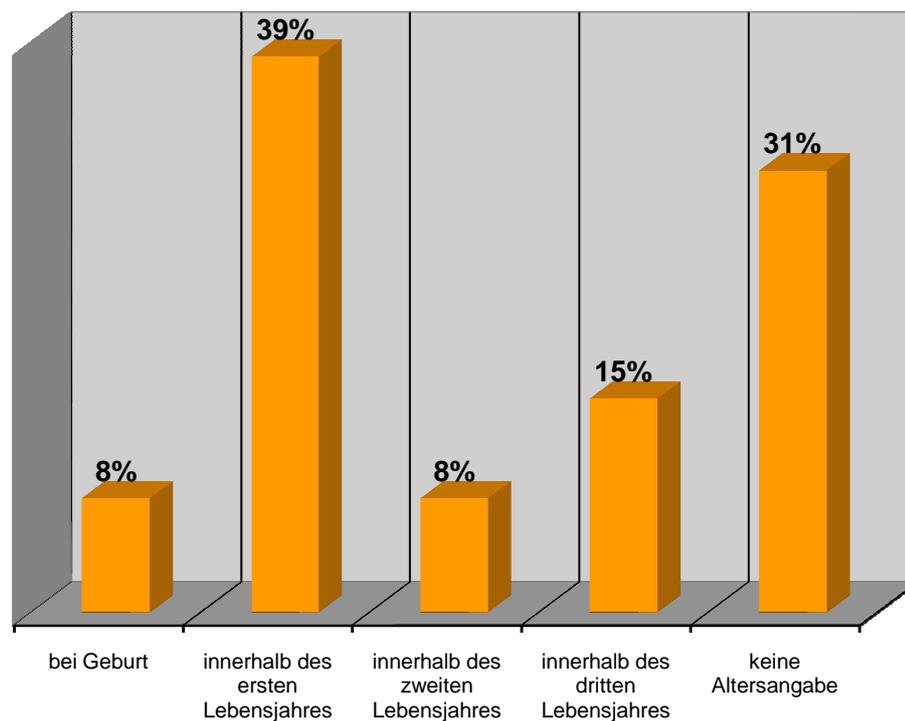


Abb. 4.14 Prozentualer Anteil der Kinder mit Erstmanifestation „vergrößerte Gesichtszüge“ bezüglich des Alters

Buschige Augenbrauen und eine dichte Kopfbehaarung waren bei fünf von dreizehn Kindern zu finden. Altersangaben wurden dazu nicht gemacht.

Die für die ML II typische Gingiva-Hyperplasie wurde bei zwölf Kindern festgestellt. Kind 1 wies als Einziges dieses Merkmal nicht auf. Das Alter bei Feststellung des Symptoms lag bei sieben Kindern innerhalb der ersten zwölf Monate (3, 6, 8, 9, 11, 12, 13), wobei die Kinder 6 und 12 bereits bei der Geburt ein hyperplastisches Zahnfleisch aufwiesen. Zwei Kindern fielen dadurch innerhalb des zweiten Lebensjahres auf (Fall 5 und 7). In drei Fällen war das Alter bei Erstmanifestation des Symptoms nicht mehr erinnerlich.

Außerdem fiel drei Elternpaaren der stets geöffnete Mund der Kinder auf.

Rumpf

Die Ergebnisse zu Auffälligkeiten des Rumpfes sind Abb. 4.15 zu entnehmen.

Eine schwere Dysostosis multiplex wirkte sich im Bereich des Rumpfes in Form von Skoliose, Gibbus und Hühnerbrust aus; alle 13 Kinder wiesen mindesten zwei dieser Symptome auf.

Neun der Kinder (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 12, 13) litten den Angaben der Eltern zufolge an einer pathologischen Krümmung der Wirbelsäule im Sinne einer Skoliose. Bei sechs Patienten manifestierte sich das Symptom zwischen dem zweiten und zwölften Lebensmonat. In den übrigen drei Fällen wurde kein Alter angegeben. Drei Kinder wiesen keine Skoliose auf, zu Kind 7 konnte keine eindeutige Antwort gegeben werden.

Ein Gibbus entwickelte sich insgesamt bei fünf Kindern; vier Kinder (Fall 1, 3, 12, 13) waren bei Erstmanifestation zwischen zwei und elf Monaten alt. Bei Kind 11 war das Alter bei Diagnosestellung nicht Erinnerungswürdig. In sieben Fällen fehlte das Symptom (keine Antwort zu Kind 7).

Sechs Kinder fielen des Weiteren durch ein vorgewölbtes Sternum auf, das in zwei Fällen von Geburt an bestand (Kind 1 und 12). Kind 11 war bei Feststellung des Symptoms acht Monate alt, zu drei Kindern wurde diesbezüglich keine Angabe gemacht. Bei sechs Kindern war keine Hühnerbrust nachweisbar, eine Antwort fehlte (Kind 7).

Ergänzend ist zu erwähnen, dass das Röntgenbild eines Kindes bereits im Neugeborenenalter erste Anzeichen einer Dysostosis multiplex aufwies: Die Wirbelkörper zeigten eine verdünnte Knochenstruktur und erschienen hoch und tonnenförmig. In der a.p.-Projektion waren residuale, sagittale, mediane Spalten der mittleren Brustwirbelkörper erkennbar, im Sinne nicht ausgebildeter Schmetterlingswirbel. Die Kontrollaufnahme neun Monate später zeigte dann deutliche Veränderungen im Sinne einer Dysostosis multiplex.

Im Bereich des Rumpfes fielen außerdem zehn Kinder durch ein weit ausladendes Abdomen auf. Kind 9 und 11 waren davon nicht betroffen. Zu Kind 10 wurde keine Angabe gemacht. Das Symptom trat bei vier Kindern zwischen dem zweiten und 24. Monat auf (Fall 1, 3, 5, 12). In sechs Fällen lagen positive Antworten ohne Altersangaben vor. Ursächlich war laut Aussage von sechs Elternpaaren die hypotone Muskulatur der Bauchdecke (Kind 2, 4, 6, 7, 11, 12). Als weitere häufige Ursache wurde eine Hepatomegalie angegeben (Kind 1, 7, 11, 12), die bei den Kindern 1 und 12 in Kombination mit einer Splenomegalie bestand.

Auffälligkeiten, die im weitesten Sinne ebenfalls den Rumpf betrafen, zeigten sich in Form von Hernien, insgesamt bei sechs Kindern (in Abb. 4.15 unter „Hernien“ zusammengefasst). Fünf Kinder (Fall 2, 3, 5, 7, 13) entwickelten Nabelbrüche. Inguinale Hernien wurden bei den Kindern 2, 7 und 11 festgestellt, wobei der Bruch

bei Kind 11 angeboren war. Hervorzuheben sind die Befunde zweier Buben: Bei Kind 7 wurden drei Leistenbrüche innerhalb der ersten zwei Lebensjahre und ein Nabelbruch mit fünf Jahren diagnostiziert; Patient 2 wies zwei Leistenbrüche im Alter von zwei Monaten und einen Nabelbruch mit sechs Jahren auf.

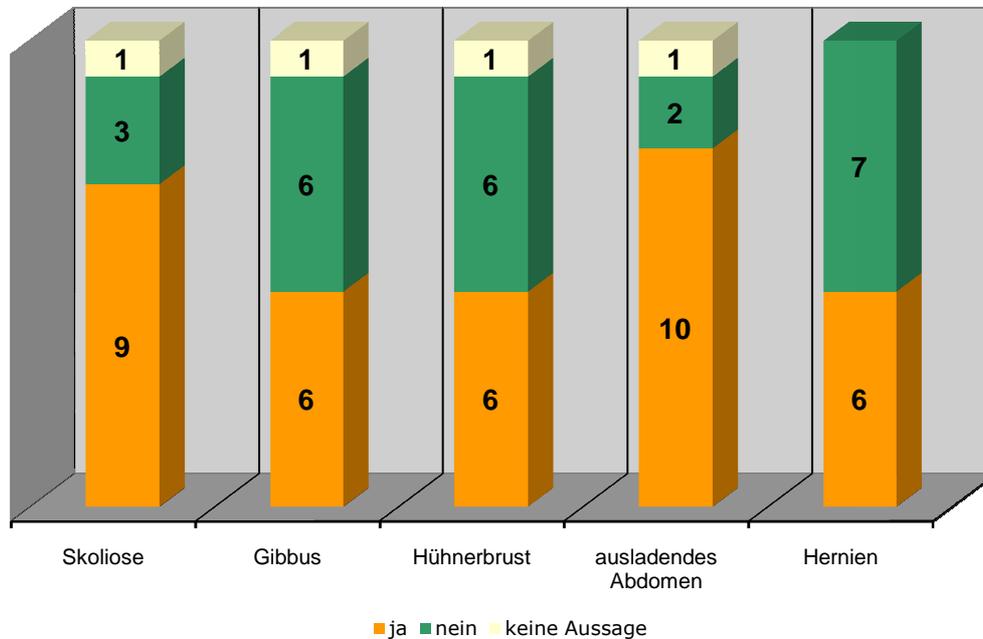


Abb. 4.15 Anzahl der Kinder mit Auffälligkeiten im Bereich des Rumpfes (Mehrfachantworten möglich)

Extremitäten

Die häufigsten Symptome bezüglich der Extremitäten mit der jeweiligen Anzahl der betroffenen Kinder werden in Abb. 4.17 dargestellt.

Eine Verkürzung der Extremitäten im Rahmen der Dysostosis multiplex lag bei elf Kindern vor. Die Aussagen zu Kind 1 und 10 konnten nicht ausgewertet werden (die Extremitäten von Kind 1 wurden als „dem Kleinwuchs angepasst“ beschrieben). Bei den Kindern 7 und 13 waren nur die Arme, bei Kind 8 nur die Beine verkürzt. In neun Fällen waren Arme und Beine gleichermaßen betroffen. Sechs der elf Kinder kamen mit verkürzten Extremitäten zur Welt. Bei Kind 13 fiel das Symptom mit etwa acht Monaten, bei Kind 9 erst im Alter von etwa zwei Jahren auf. Weitere Altersangaben fehlten.

Darüber hinaus erschien die Muskulatur der Extremitäten bei zwölf Kindern hypoton. In einem Fall (Kind 10) wurde keine Aussage getroffen. Bei Kind 13 bestand das Symptom bereits bei Geburt (siehe Kapitel 4.2). Die Kinder 7 und 9 fielen dadurch

innerhalb der ersten sechs Lebensmonate, Kind 11 mit einem Jahr und Kind 1 mit zwei Jahren auf. Zu den übrigen Kindern wurde das Alter bei Feststellung des Symptoms nicht angegeben. Bei den Kindern 5 und 11 war überwiegend die Beinmuskulatur hypoton.

Im Bereich der Gelenke fiel eine Steifigkeit bis hin zur Immobilität bei allen 13 Kindern auf, wobei die Schultern-, Ellbogen- und Fingergelenke, sowie Hüft-, Knie- und Zehengelenke betroffen waren (Hand- und Sprunggelenke wurden nicht abgefragt): Elf Kinder litten an einer eingeschränkten Beweglichkeit der Schultergelenke (Ausnahme Fall 5 und 8). Die Ellenbogengelenke waren bei allen 13 Kindern betroffen. Steifigkeit der Finger wurden in zehn Fällen angegeben (bei den Kindern 5, 6 und 13 nicht). Des Weiteren litten mit Ausnahme der Kinder 5 und 7 die Übrigen an einer Bewegungseinschränkung in den Hüftgelenken, alle 13 Kinder in den Kniegelenken, sowie acht Kinder im Bereich der Zehen (ausgenommen die Kinder 3, 5, 6, 8, 13). Eine Übersicht über die Anzahl der Kinder mit Immobilitäten der jeweiligen Gelenke gibt Abb. 4.16.

Ergänzend wurde zu Kind 3 ein Streckdefizit von 10° in beiden Kniegelenken angegeben. Die Beugung der Gelenke uneingeschränkt. Auffällig waren außerdem deutliche Krepitationen beim Strecken der Beine dieses Kindes.

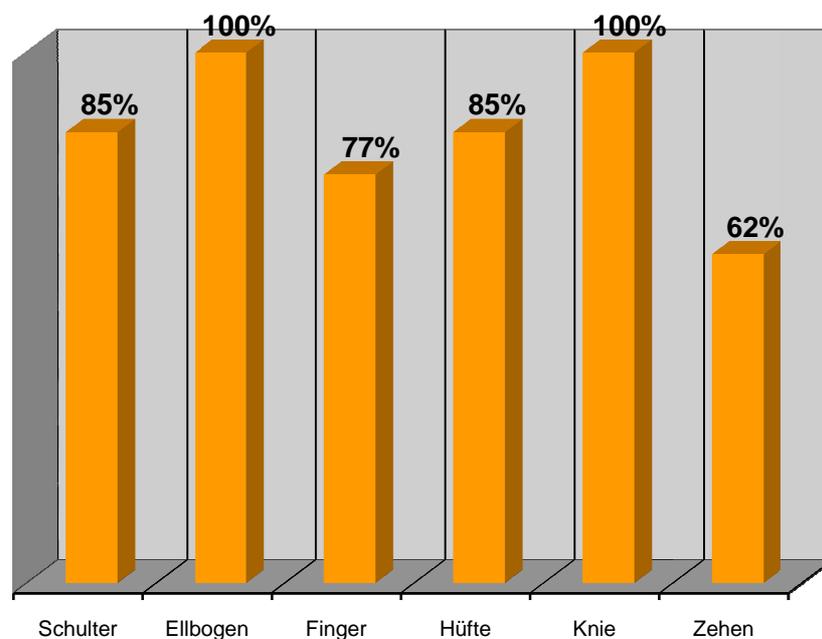


Abb. 4.16 Prozentualer Anteil der Kinder mit Gelenksteifigkeit im angegebenen Bereich (Mehrfachantworten möglich)

Weiter fielen, die Gelenke betreffend, Hüftgelenksdysplasien in sieben Fällen auf (Kind 1, 3, 4, 6, 9, 10, 12), die, außer bei den Kindern 3 und 10 (unklare Angaben), zu Hüftgelenksluxationen führten. Drei dieser Kinder waren zum Zeitpunkt der Luxation vier Wochen, acht und zwölf Monaten alt, das Alter der übrigen Kinder wurde nicht angegeben.

Eine weitere häufige Auffälligkeit zu den Extremitäten stellten sog. Klauenhände dar, bedingt durch Kontrakturen der Finger, insgesamt bei elf Kindern (nicht bei Kind 5 und 9). Im Falle des Säuglings 6 waren lediglich an den Daumen Kontrakturen feststellbar. Die „Klauenhände“ traten bei drei Kindern (Fall 1, 8 und 13) im ersten Lebensjahr, bei Kind 7 erst mit 3 Jahren auf. In zwei Fällen (Kind 3 und 12) waren sie angeboren. Weitere Altersangaben wurden nicht gemacht.

Im Bereich der unteren Extremität konnte ein vermehrtes Auftreten von Fußdeformitäten bzw. Achsenfehlstellungen, insgesamt bei sieben Kindern, festgestellt werden. Dabei wiesen drei Kinder (Fall 2, 11 und 13) beidseits Klumpfüße auf, wobei sie in einem Fall pränatal diagnostiziert wurden (siehe Kapitel 4.1.1). Bei Patient 1 und 3 wurde ein Knick-Senk-Fuß, bei einem weiteren Kind (Fall 12) ein Spitzfuß festgestellt. Die Füße von Kind 6 wurden als stark auswärts gedreht beschrieben. Dies wurde als Eversion der Fußachse interpretiert. Eine Achsenfehlstellung im Sinne einer X-Bein-Stellung lag zusätzlich zu den Klumpfüßchen bei Kind 11 vor. In einem Fall (Kind 3) bestand außerdem eine Achsenfehlstellung der Beine (ohne nähere Definition).

Ergänzend wurde zu Kind 3 der röntgenologische Nachweis periostaler Reaktionen an allen langen Extremitätenknochen angegeben, wodurch an den Femora ein Knochen-im-Knochen-Aspekt entstand. Außerdem zeigte sich eine Verbreiterung und Becherung der Metaphysen.

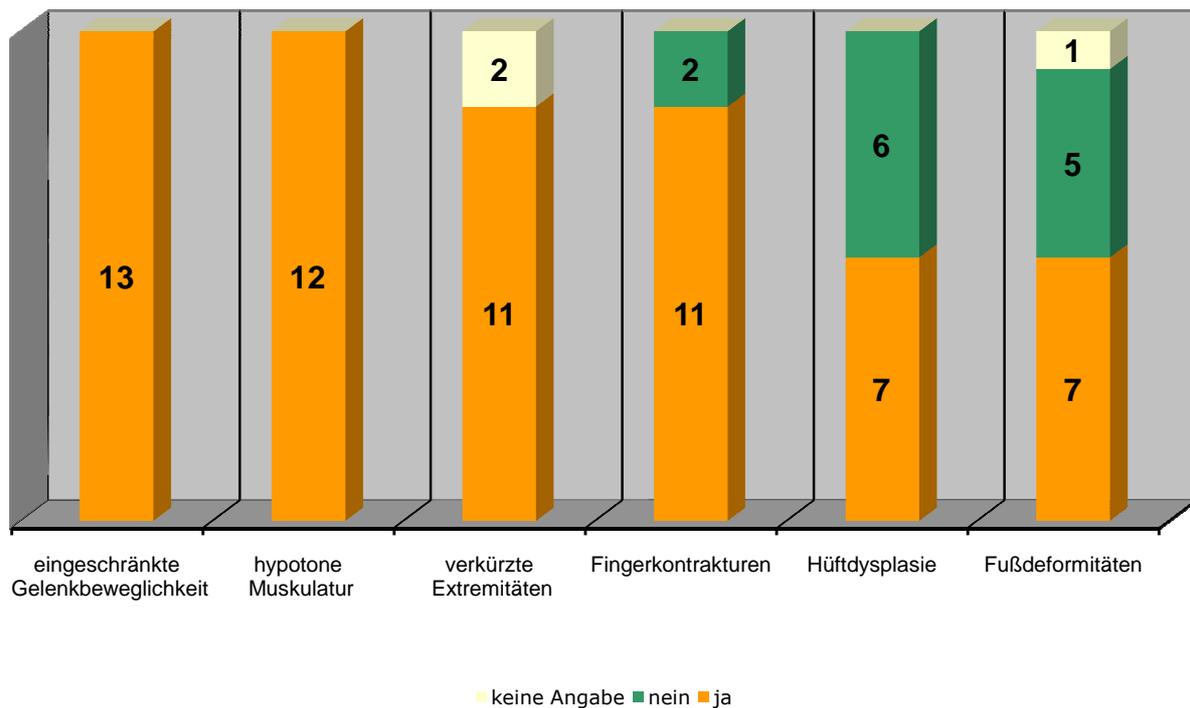


Abb. 4.17 Anzahl der Kinder mit Auffälligkeiten im Bereich der Extremitäten (Mehrfachantworten möglich)

Atmungsorgane

Alle 13 Kinder litten sehr häufig an Infektionen der oberen Atemwege, wenigstens durchschnittlich dreimal pro Jahr. Ein Junge (Kind 12) litt bis zu seinem zweiten Lebensjahr häufiger als zwölf Mal jährlich im Durchschnitt und seither dauerhaft an Infekten. Auch bei Kind 10 stieg die Infektionshäufigkeit mit dem Alter. Im Vergleich erkrankten die männlichen Patienten häufiger als die weiblichen. Mit der Ausnahme der Buben 10 und 12 lag die jährliche Infektionsrate der Jungen zwischen vier und zwölf. Die sechs Mädchen erkrankten zwischen drei und zehnmal pro Jahr. Eine Übersicht über den Anteil der Kinder mit der angegebenen Infektionshäufigkeit gibt Abb. 4.18.

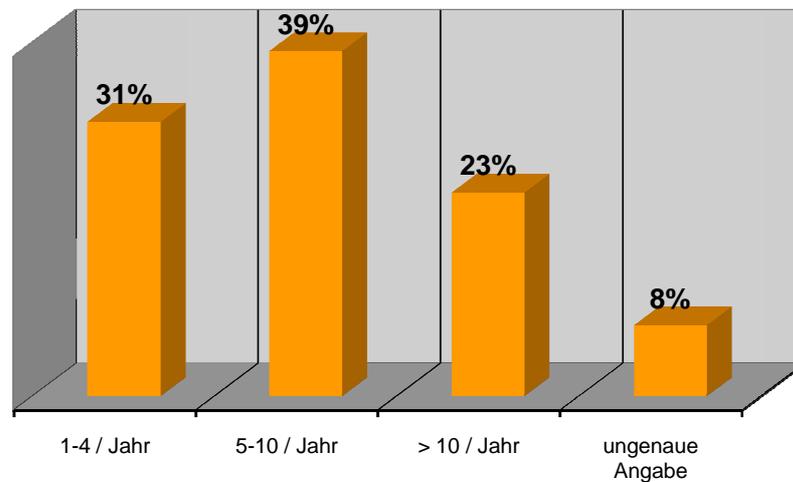


Abb.4.18 Prozentuale Angabe der Kinder bezüglich der jährlichen Infektionsrate der oberen Atemwege

Ebenso war das Vorkommen von Pneumonien bei einigen Kindern deutlich erhöht. Lediglich drei Kinder (Fall 8, 11 und 13) waren bislang nie an einer Pneumonie erkrankt. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Befragung eineinhalb (Kind 13) und knapp drei Jahre (Kind 8) alt, das dritte Kind war im Alter von vier Jahren und zehn Monaten verstorben. Drei Kinder erlitten bisher maximal eine Pneumonie pro Jahr. Bei vier Kindern wurden zwei bis vier Infektionen pro Jahr angegeben. Eines dieser Kinder (Fall 3), ein dreieinhalb jähriges Mädchen mit doppeltem Aortenbogen, war an der zweiten Pneumonie, im Rahmen einer schweren RSV-Bronchiolitis, durch kardiorespiratorisches Versagen gestorben. Bei Patient 12 lag die Erkrankungshäufigkeit mit neun bis zehn Infektionen pro Jahr wiederum deutlich über den Werten der übrigen Kinder. In zwei Fällen wurden keine Angaben gemacht. Zusammenfassend war zu beobachten, dass Kinder, die zu häufigen Infekten der oberen Atemwege neigten, auch am häufigsten Lungenentzündungen erlitten, wie im Falle dreier gleichaltriger Jungen (Kind 1, 5 und 9). Eine Ausnahme zu dieser Beobachtung stellte allerdings Patient 13 dar, der bis zu zehnmal jährlich an bronchialen Infekten, bisher jedoch nie an einer Pneumonie erkrankte. Eine Korrelation der Erkrankungshäufigkeit und dem Alter der Kinder im Einzelnen konnten nicht festgestellt werden. Abb. 4.19 zeigt eine Gegenüberstellung der

Häufigkeiten bronchialer und pulmonaler Infektionen bei elf Kindern. In zwei Fällen konnte aufgrund fehlender Daten keine Gegenüberstellung erfolgen.

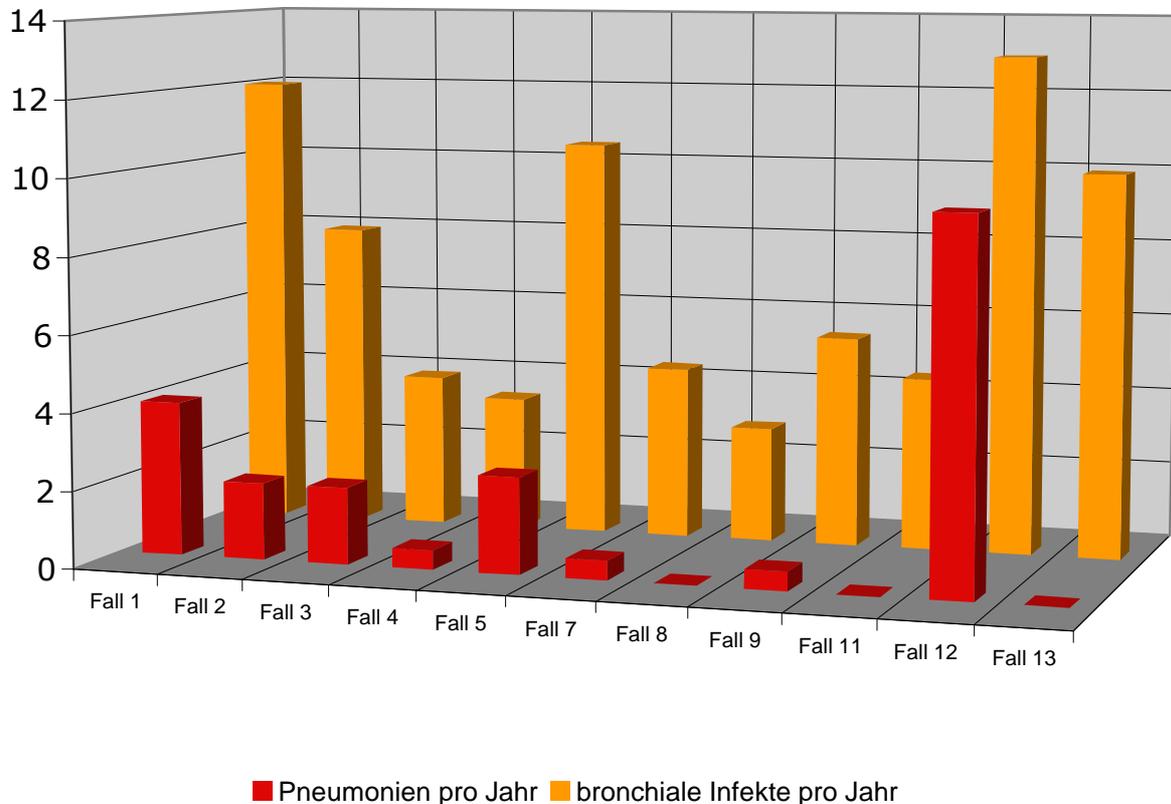


Abb. 4.19 Vergleich der Häufigkeiten bronchialer und pulmonaler Infektionen innerhalb des Kollektivs

Bezüglich der Atmungsorgane wurde eine Hypersekretion im Nasen-Rachenraum bei sieben Kindern bestätigt (3, 7, 9, 10, 11, 12, 13). In vier Fällen bestand das Symptom nicht, die Antworten zu den Kindern 2 und 6 fehlten. Fünf der Kinder waren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation des Symptoms zwischen zwei Monaten und 2 9/12 Jahre alt. Weitere Altersangaben fehlten ebenfalls.

Die Frage zur selbständigen Atmung der Kinder wurde in elf Fällen bejaht. Drei Jungen (5, 7, 2) wurden seit dem Alter von 18 Monaten, viereinhalb bzw. sechs Jahren über eine Tracheotomiekanüle 20-24 Stunden pro Tag beatmet. Patient 2 starb im Alter von sieben Jahren und elf Monaten.

Eine Mutter gab ergänzend eine teils erschwerte Atmung ihres Kindes (Fall 3) an. Im Alter von knapp drei Jahren wurde die Diagnose einer schweren obstruktiven und restriktiven Atemwegserkrankung gestellt.

Herz

Kardiologische Pathologien waren in zehn Fällen zu verzeichnen. In drei Fällen (6, 8, 10) konnte die Frage nicht beantwortet werden. Abb. 4.20 zeigt eine Übersicht aller angegebenen, kardiologischen Auffälligkeiten.

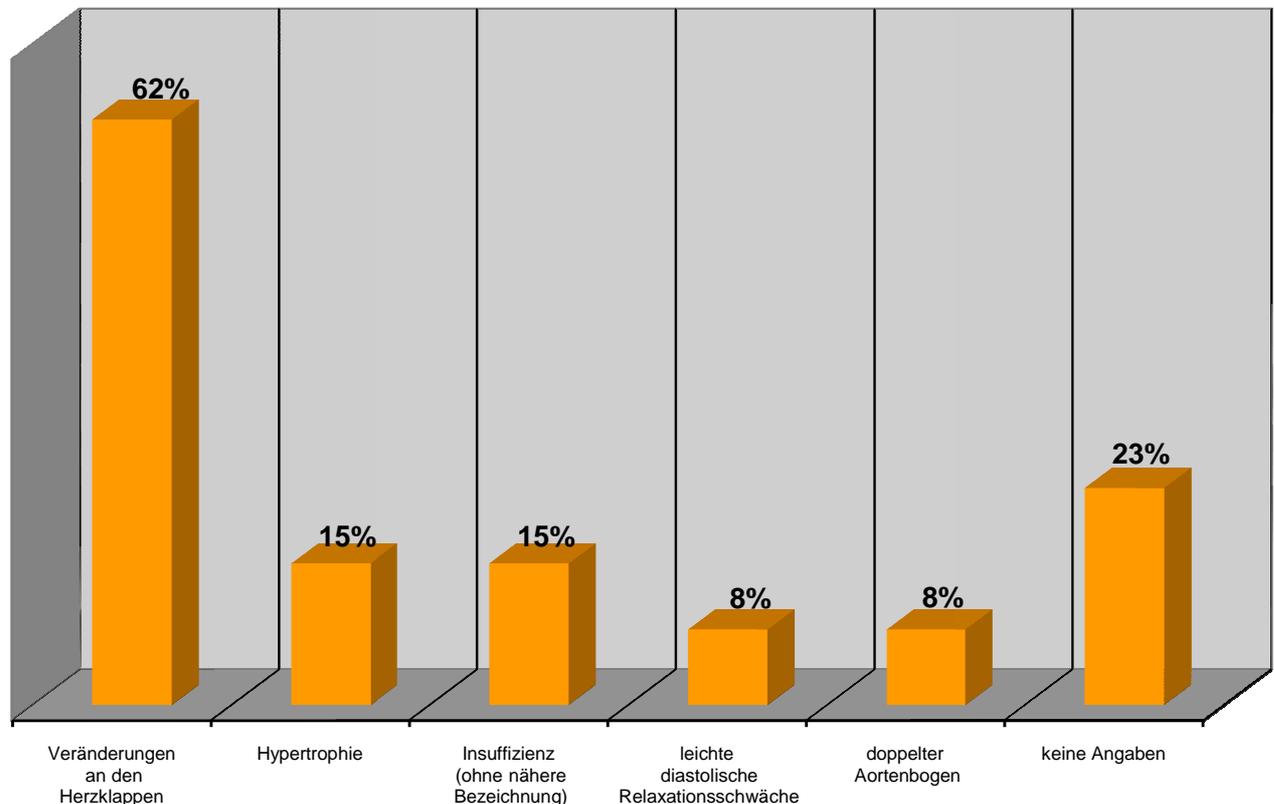


Abb. 4.20 Prozentualer Anteil der Kinder mit kardiologischen Symptomen (Mehrfachantworten möglich)

Auffälligkeiten an den Herzklappen zeigten insgesamt acht Kinder (1, 2, 3, 4, 7, 11, 12, 13): Ein Kind (Fall 1) litt seit seiner Geburt an einer Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz, die durch Verdickungen hervorgerufen wurden. Bislang hatten diese jedoch keine Auswirkungen auf die Entwicklung des Kindes. Bei Kind 2 wurde neben einer Klappenverdickung eine Mitralklappeninsuffizienz bei Mitralklappenprolaps zweiten Grades diagnostiziert (Altersangaben fehlte). Im Alter von vier Jahren und elf Monaten verstarb das Kind. Die Todesursache wurde nicht angegeben.

Ein Mädchen (Kind 3) kam mit einem doppelten Aortenbogen zur Welt, der jedoch keine Obstruktion aufwies und daher keine OP-Indikation darstellte. Mit 24 Monaten konnte eine leichte Verdickung beider AV-Klappen und der Aortenklappe mit geringer Insuffizienz der Klappen, jedoch ohne hämodynamische Auswirkungen

nachgewiesen werden. Im Alter von dreieinviertel Jahren waren eine Zunahme der Verdickung der Trikuspidal- und Mitralklappe, sowie eine deutliche Verdickung der Aortenklappe feststellbar. Das Kind verstarb im Alter von dreieinhalb Jahren durch kardiorespiratorischem Versagen (siehe oben).

Zu Kind 4 wurde eine Verdickung der Herzklappen ohne weitere Erläuterungen angegeben. Die verdickten Herzklappen zweier Buben (Kind 7 und 11) fielen im zehnten Lebensmonat auf. Bei Patient 7 wurde gleichzeitig eine „Insuffizienz“ angegeben. Der Begriff „Insuffizienz“ wurde dabei nicht näher definiert. Im Falle des zweiten Jungen (Kind 11) trat rund zwei Jahre später eine beginnende diastolische Relaxationsstörung auf. Bei Kind 12 traten verdickte Klappen im sechsten Lebensmonat auf, im Alter von zwei Jahren war eine Hypertrophie des Herzens feststellbar. Bei Kind 13 wurde eine leichtgradige Aortenklappeninsuffizienz diagnostiziert (ohne Angabe des Alters bei Diagnosestellung).

Der Herzfehler eines Kindes (Fall 5) wurde als „Insuffizienz“ beschrieben, die im Alter von zwölf Monaten diagnostiziert wurde. Weitere Angaben wurden nicht gemacht.

Bei einem vor neun Jahren verstorbenen Kind (Fall 9) wurde eine Vergrößerung des Herzens mit eineinhalb Jahren festgestellt.

Zu zwei Kindern, die vor über zwanzig Jahren geboren wurden und im fünften bzw. achten Lebensjahr verstorben waren, wurden keine Angaben gemacht. Die Antwort zu einem Säugling (Kind 6) fehlte ebenfalls.

Abb. 4. 21 zeigt die Altersverteilung bei Erstmanifestation kardiologischer Symptome bei zwölf Kindern. Mit dem Alter zusätzlich aufgetretene Symptome werden in dieser Darstellung nicht berücksichtigt.

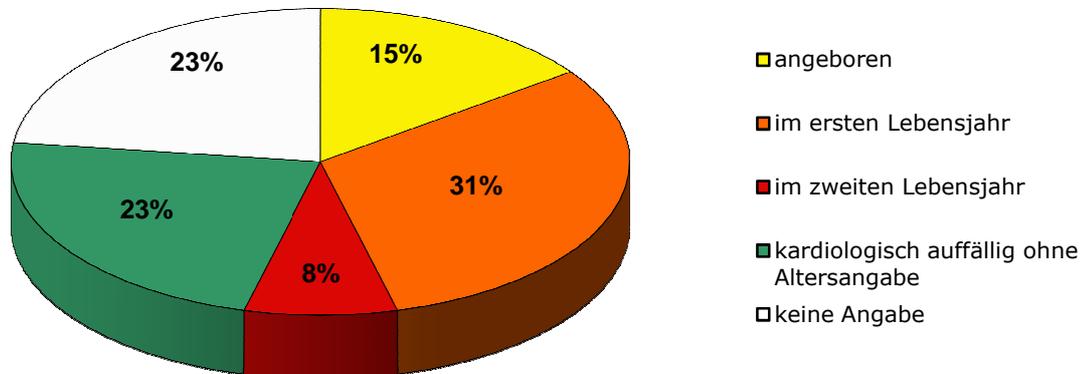


Abb. 4.21 Altersverteilung der Kinder (in Prozent) bei Erstmanifestation kardiologischer Symptome

Sinnesorgane:

Die Frage zu Veränderungen an den Augen wurde elfmal beantwortet. Zwei Angaben (zu Kind 8 und 10) konnten nicht ausgewertet werden.

Die ophthalmologische Untersuchung zweier Kinder war unauffällig (Fall 1 und 4).

Bei fünf Kindern (2, 5, 6, 12, 13) wurden Hornhauttrübungen festgestellt. In einem Fall bestand sie bereits bei der Geburt (Kind 12). Kind 13 war zum Zeitpunkt der Diagnose sechs Monate, Kind 5 zwei Jahre alt. Weitere Altersangaben fehlten. Bei Patient 2 konnten neben der Hornhauttrübung Veränderungen des Augenhintergrundes nachgewiesen werden. Im Falle eines Säuglings (Kind 6) bestanden zusätzlich zur Hornhauttrübung eine Hornhautverkrümmung und Veränderungen des Augenhintergrundes in Form eines „kirschroter Flecks“.

Veränderungen des Augenhintergrundes ohne nähere Bezeichnung bestanden darüber hinaus bei Kind 9.

Eine Hypertonie wurde bei fünf Kindern (2, 3, 7, 11, 12) ausgewertet. Patient 7 mit einer Sehschwäche von +8 dpt. war zum Zeitpunkt der Diagnose sechs Monate alt. Mit vier Jahren und vier Monaten entwickelte sich bei diesem Kind außerdem eine leichte Trübung der Linse. Bei einem Kind (Fall 3) wurde im Alter von 17 Monaten,

neben der Hyperopie von +4 dpt. und einem Astigmatismus, ein alternierendes, intermittierendes Auswärtsschielen diagnostiziert, das kein therapeutisches Eingreifen erforderlich machte. Zu Kind 11 (2 11/12 Jahre alt) wurde das Alter bei Diagnosestellung nicht angegeben. Seine Werte lagen bisher unter +3 dpt. In zwei Fällen waren die Angaben unklar: Patient 2 erhielt eine Brille der Stärke +7 dpt. (ohne Altersangabe), wodurch auf eine Hyperopie geschlossen werden konnte. Im Falle des Kindes 12 wurden Werte aus dem Brillenpass übertragen, die ebenfalls für eine Hyperopie sprechen.

Abb. 4.22 zeigt häufige das Vorkommen ophthalmologischer Befunde bei 13 Kindern in Prozent.

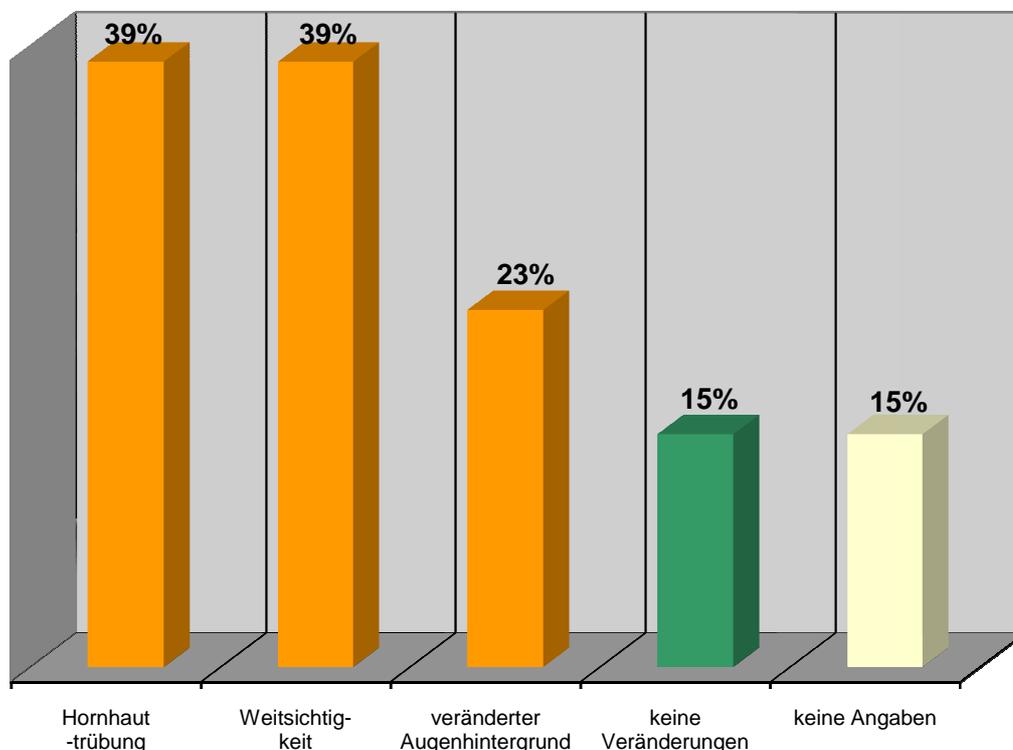


Abb. 4.22 Prozentualer Anteil der Kinder bezüglich häufiger ophthalmologischer Auffälligkeiten (Mehrfachantworten möglich)

Bezüglich des Gehörs wurde zu acht Kindern ein gutes Hörvermögen angegeben. In zwei Fällen (Kind 2 und 8) wurde keine Antwort gegeben. Eine Schallleitungsschwerhörigkeit konnte bei zwei Kindern festgestellt werden: Patienten 6 war von Geburt an schwerhörig. Bei Kind 12 bestand die Hörminderung den Angaben der Eltern zufolge ebenfalls von Geburt an, wurde aber erst im Alter von eineinhalb Jahren durch eine BERA bestätigt. Kind 13 litt seit seinem dritten Lebensmonat an

einer Schallempfindungsschwerhörigkeit. Mittelohrentzündungen traten in vier Fällen (1, 8, 10, 12) übermäßig häufig auf; die Kinder erkrankten zwischen ein- und viermal pro Jahr. Bei fünf Kindern war bisher keine Otitis media aufgetreten, auch wenn in einem Fall beidseitige Paukenergüsse bestanden. Die Trommelfelle von Kind 3 waren nicht einsehbar, weshalb diese Frage nicht beantwortet wurde. Zu den Kindern 5, 6 und 9 wurden ebenfalls keine Angaben gemacht.

Ergänzend wurden die Ohren des Kindes 3 als klein und dysplastisch beschrieben.

Frakturen

Ein gehäuftes Auftreten von Frakturen war unter den Kindern dieser Studie nicht feststellbar. Patient 6 wies als Einziger Frakturen von Radius, Femur und Klavikula auf, die bereits bei der Vorsorgeuntersuchung U1 festgestellt wurden (siehe Kapitel 4.2). Die Ursache für die Frakturen blieb ungeklärt.

Die röntgenologische Untersuchung eines Kindes im Neugeborenenalter (Fall 3) ergab eine Verbreiterung der Pleura im rechten apikalen Lungenoberfeld, die auf eine stattgehabte Rippenfraktur hindeutete. Es ist anzunehmen, dass es sich hierbei um eine Spontanfraktur handelte. Im Rahmen der Untersuchung wurde eine ausgeprägte Osteopenie der Knochen mit einem erhöhten Frakturrisiko diagnostiziert.

Schlafverhalten

Hinsichtlich des Schlafverhaltens der ML II-Patienten ist ein starkes nächtliches Schwitzen bei elf Kindern erwähnenswert (Ausnahmen: Kind 6 und 8). Eine Mutter gab an, die Kleidung des Kindes mehrmals in einer Nacht wechseln zu müssen. Fünf Kinder waren zwischen fünf Monaten und drei Jahren alt, als das Symptom erstmals auftrat. Weitere Altersangaben wurden nicht gemacht.

Außerdem wurden bei neun Kindern Hypopnoen und Atempausen während des Schlafens von bis zu 40 Sekunden beobachtet.

Ein Schlaflabor diagnostizierte bei Patient 3 ein schweres obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom bei Adenoidhyperplasie, Hypopnoe und Hyperkapnie. Darüber hinaus waren bei diesem Kind keine REM-Schlaf-Phasen nachweisbar.

Ein Kind (Fall 7) erlitt im Alter von eineinhalb Jahren einen nächtlichen, reanimierungsbedürftigen Atemstillstand. Nach der Versorgung mit einer Tracheotomiekanüle traten bei diesem, ebenso wie bei einem anderen Kind (Fall 5), keine Atempausen im Schlaf mehr auf.

Bei Kind 11 waren Atempausen während des Schlafens von Geburt an, bei Kind 12 ab dem zweiten Lebensmonat beobachtet worden. Im Fall von fünf Kindern bemerkten die Eltern die Atempausen ab dem zweiten bis dritten Lebensjahr.

Die Eltern von elf Kindern gaben außerdem das laute Schnarchen als Besonderheit im Schlafverhalten ihrer Kinder an. Das Alter bei Feststellung des Symptoms lag etwa im selben Zeitraum wie das bei Feststellung erster Atempausen. Bei zwei tracheotomierten Kindern besserte sich nach der Kanülenversorgung auch dieses Symptom.

Eine Übersicht der wesentlichen Symptome der ML II bei den Kindern dieser Studie zeigt Tab. 4.1.

Tab. 4.1 Wesentliche Symptome der 13 ML II-Patienten

Fall	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Alter	4J 9M	7J 11M 7J 11M	3J 5M 3J 5M	3J 5M	4J 7M	9	5J	4J 10M 4J 10M	6J 9M 6J 9M	7J 6M 7J 6M	2J 11M	4J 9M	1J 6M
verstorben	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Geschlecht	m	m	w	w	m	w	m	w	w	m	m	m	w
allgemeine Auffälligkeiten													
Geburtsgewicht <2500g	-	+	+	+	+	KD	+	+	+	-	-	-	+
Gedächtnisstörung	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+
charakteristisches Gesicht (Schwellung, Vergrößerung)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gingiva-Hyperplasie	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Skelettveränderungen (durch Dysostosis multiplex)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit oder Kontrakturen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hüftluxation	+	+	KD	+	-	+	-	-	+	KD	-	+	-
hypotone Muskulatur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	KD	+	+	+
innere Organe													
Hepatomegalie	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-
Veränderungen der Herzklappen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Progredienz der kardiologischen Symptomatik	-	KD	+	-	KD	KD	KD	KD	KD	KD	+	+	+
Lungenentzündungen	4/a	2/a	2	1/a	2/a	KD	1/a	-	1/a	KD	-	9/a	-
unzureichende Sauerstoffversorgung	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-
Progredienz der Symptomatik	KD	+	+	KD	KD	-	+	KD	KD	KD	-	KD	-
Entwicklung													
sitzen	+	-	-	-	-	KD	-	-	-	+	+	-	-
stehen	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
gehen ohne Hilfe	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sprechen einiger Wörter	+	-	+	-	-	KD	+	+	-	+	+	-	-
Sprechen vollständiger Sätze	+	-	-	-	-	KD	-	-	-	-	-	-	-
Verlauf	stabil	LP	RP	stabil	LP	KD	LP	RP	LP	LP	stabil	RP	LP

Legende:
 J=Jahre; M=Monate; m=männlich; w=weiblich; KD=keine Daten verfügbar; +=nein; +=ja; a=Jahr; LP=langsam progredient; RP=rasch progredient
 (): Angabe des Alters in Monaten bei Ausprägung des Symptoms, über 36 Monaten wird das Alter in J und M angegeben; (0): Symptom besteht von Geburt an
 *: infolge schwerer Infekte des Respirationstraktes

4.6 Symptomatische Therapiemaßnahmen

4.6.1 Unterstützung zur Atmung

Fünf Kinder konnten bislang ohne unterstützende Maßnahmen atmen. Zur Erleichterung der Atmung waren acht Kinder auf Hilfsmittel angewiesen. Anhand der Angaben im Fragebogen konnte bei wenigstens drei Kindern (2, 7 und 12) mit zunehmendem Alter eine Verschlechterung der Atemfunktion nachvollzogen werden, die eine Intensivierung der Therapiemaßnahmen erforderlich machte.

Bei den Patienten 4, 11 und 13, knapp drei, dreieinhalb und eineinhalb Jahre alte Kinder, reichte bisher die regelmäßige Absaugung des Nasensekrets mit Hilfe eines Saugers und das Anfeuchten der Atemluft aus.

Ein vier Jahre und neun Monate altes Kind (Fall 12) erhielt zusätzlich zur Absaugung des Nasen-Rachenraumes eine Sauerstoffbrille tagsüber bei einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 89%. Zudem wurde dieses Kind seit seinem vierten Lebensjahr nachts druckkontrolliert beatmet.

Ein mit dreieinhalb Jahren verstorbenes Kind (Fall 3) erhielt mit 2 10/12 Jahren und zehn Monaten aufgrund eines Schlafapnoesyndroms eine Sauerstoffmaske nachts und zusätzlich tagsüber bei Infekten.

Bei einem im Alter von knapp acht Jahren verstorbenen Kind waren in den ersten eineinhalb Lebensjahren das Absaugen des Nasen-Rachenraumes und die nächtliche Sauerstoffversorgung mittels CPAP-Maske ausreichend. Ab seinem dritten Lebensjahr war eine zusätzliche Sauerstoffversorgung tagsüber von Nöten. Aufgrund einer Zyanose wurde bei diesem Kind dann im Alter von sechseinhalb Jahren eine Tracheotomie durchgeführt. Das Kind wurde ab diesem Zeitpunkt bis zu seinem Tod täglich 22 Stunden beatmet.

Im Falle eines Viereinhalb jährigen (Kind 5) wurde eine Versorgung mit einer Tracheotomiekanüle im Alter von 18 Monaten vorgenommen. Die Beatmungszeit betrug seither rund 20 Stunden pro Tag bzw. 24 Stunden bei Infekten.

Ein fünfjähriger Junge (Kind 7) wurde mit zweieinhalb Jahren tracheotomiert. Bis zu einem Alter von viereinhalb Jahren war er mittags, nachts und bei Infekten durchgehend an die Beatmungsmaschine angeschlossen. Ab diesem Zeitpunkt musste eine ständige Versorgung über die Beatmungsmaschine erfolgen.

Die medikamentöse Behandlung der Dyspnoe wird im nachfolgenden Kapitel abgehandelt.

4.6.2 Medikamente

Sechs Kinder kamen bisher ohne die regelmäßige Einnahme von Medikamenten aus. In einem Fall (Kind 4) wurde die Frage nicht beantwortet. Sechs Kinder waren auf Medikamente angewiesen, wobei es sich überwiegend um die Behandlung und Prophylaxe dyspnoeischer Zustände handelte. Bei Kind 1 waren zweimal zwei Hübe Budesonid pro Tag ausreichend. In vier Fällen (2, 5, 7, 12) wurde zur inhalativen Therapie die Kombination aus Salbutamol, Atrovent und Budesonid verordnet.

Zusätzlich zu dieser Medikation nahm Kind (Fall 2) regelmäßig Laxantien, Kind 12 den Leukotrienantagonist Montelukast und im Akutfall Prednisolon. Beide Kinder nahmen außerdem regelmäßig Antibiotika, prophylaktisch sowie bei Infekten. Kind 3 nahm seit dem dritten Lebensjahr das schlaffördernde Mittel Melatonin und aufgrund eines erniedrigten Vitamin-D3-Spiegels täglich D-Fluorette 500 ein.

4.6.3 Physiotherapie

Alle 13 Kinder befanden sich in krankengymnastischer Behandlung zur Mobilisierung der Gelenke. Darüber hinaus wurde die Mehrheit der Kinder aufgrund der kontrakten Finger, der Fehlhaltung der Wirbelsäule und der hypotonen Muskulatur, behandelt. Sieben Kinder erhielten außerdem Krankengymnastik wegen angeborener Hüftdysplasien. Die Achsenfehlstellung der Beine zweier Kinder sowie beidseitige Knick-Hackenfüße eines Kindes wurden ebenfalls physiotherapeutisch behandelt.

Bewertungen der oben genannten Maßnahmen wurden wie folgt abgegeben (Tab. 4.2): Die krankengymnastische Behandlung der Gelenksteifigkeit wurde von elf Elternpaaren (zu zwei Kindern fehlte die Benotung) mit Noten von eins (sehr guter Erfolg) bis sechs (ungenügender Erfolg) bewertet, wobei die Noten eins und sechs je einmal vergeben wurden. Im Durchschnitt (bei elf Noten) konnten die Steifigkeit der Gelenke mit befriedigendem Erfolg gelindert werden. Ein ähnlicher Erfolg konnte bezüglich der Fingerkontrakturen erzielt werden: Bei acht abgegebenen Bewertungen wurde einmal die Note eins, dreimal die Note zwei, einmal die Note drei, zweimal die Note vier und einmal die Note fünf vergeben (Durchschnitt: befriedigend).

Physiotherapeutische Maßnahmen bezüglich der Fehlstellung der Wirbelsäule waren nur mäßig erfolgreich: unter acht abgegebenen Bewertungen befand sich einmal die Note zwei, dreimal die Note drei, einmal die Fünf und dreimal die Note sechs. Die Durchschnittsnote war ausreichend.

Die hypotone Muskulatur konnte durch Krankengymnastik bei zehn Kindern ebenfalls nur ausreichend gestärkt werden (je zweimal Note zwei und drei, viermal Note vier, je einmal Note fünf und sechs).

Auch zur Behandlung der Symptomaten bei Hüftdysplasien erwies sich die Physiotherapie als wenig geeignet: Mit zweimal der Note drei und je einmal den Noten vier, fünf und sechs wurde diese Maßnahme im Durchschnitt mit ausreichend bewertet.

Beinfehlstellungen wurden bei zwei Kindern mit befriedigendem Erfolg, die Knick-Hackenfüße eines Kindes mit gutem Erfolg (nicht in Tab. 4.2 angegeben) behandelt. Ein Kind erhielt außerdem Lymphdrainage im Bereich des Kopfes und Oberkörpers, die mit der Note zwei bewertet wurde (nicht in Tab. 4.2 angegeben).

Ergänzend ist zu erwähnen, dass bei einem Kind durch die Physiotherapie keine Besserung bezüglich der Gelenksteifigkeit, der Fehlstellung der Wirbelsäule, der hypotonen Muskulatur und der Hüftdysplasie zu erzielen war. Die Behandlung wurde aufgrund starker Schmerzen abgebrochen.

Tab. 4.2 Bewertung des Erfolgs physiotherapeutischer Maßnahmen bezüglich häufiger Symptome

	Gelenk- steifigkeit	Finger- kontrakturen	Fehlstellung der Wirbelsäule	hypotone Muskulatur	Hft- dysplasie	Fehlstellung der Beine
sehr gut	x	x	-	-	-	-
gut	xxxx	xxx	x	xx	-	-
befriedigend	x	x	xxx	xx	xx	xx
ausreichend	xxx	xx	-	xxxx	x	-
mangelhaft	x*	x	x	x	x	-
ungänglich	x	-	xxx	x	x	-
Durch- schnitts- note	3,1	2,9	4,3	3,7	4,2	3

Erläuterung:

x= Bewertung des Erfolges im Fragebogen; *=angegebene Note "4,5" auf "5" gerundet

4.6.4 Operationen

Vier Mädchen (Kind 4, 8, 9, 13) waren bis zu einem Alter von eineinhalb, dreieinhalb, 4 10/12 und 6 9/12 Jahren nicht operiert worden, wobei im Falle des Patienten 13 zum Zeitpunkt der Befragung eine Operation geplant war. Zu Kind 10 wurde keine Angabe gemacht.

Bei den übrigen acht Kindern, zwischen neun Monaten und knapp acht Jahren alt, war bislang mindestens ein operativer Eingriff nötig. Ein fünfjähriges Kind (Fall 7) musste fünfmal und damit am häufigsten operiert werden.

Operationen im HNO-Bereich standen dabei an erster Stelle. Bei Kind 3 wurde eine beidseitige Parazentese und die Durchtrennung eines verkürzten Zungenbandes sowie in einer zweiten Sitzung eine Adenotomie und Tonsillotomie vorgenommen. In den übrigen Fällen (Kind 1, 5, 6, 12) wurden die HNO-Eingriffe nicht näher definiert. Das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der HNO-ärztlichen Eingriffe lag zwischen drei Monaten und 3 3/12 Jahren.

Operative Eingriffe am Kopf umfassten außerdem eine prämatüre Schädelsynostose-Korrektur bei einem elfmonatigen Kind (Fall 5) und eine Zahnzysten-Entfernung bei einem Zweieinhalbjährigen (Kind 12).

Weitere häufige operative Eingriffe stellten Herniotomien dar. Ein Junge (Kind 2) wurde im Alter von drei Monaten an einen Leistenbruch, im Alter von sechs Jahren an einen Nabelbruch operiert. Bei einem zweiten Buben (Kind 7) wurden bisher drei Leistenbruch-Operationen vorgenommen, mit sieben und vierzehn Monaten, sowie mit zwei Jahren. Eine Nabelbruch-OP folgte im Alter von fünf Jahren. Bei einem dritten Jungen (Kind 11) musste ein Leistenbruch kurz nach der Geburt operativ versorgt werden. Im Alter von drei Monaten wurden außerdem bei diesem Patienten Klumpfüße operiert.

Eine Tracheotomie, die ebenfalls zu den operativen Eingriffen zählte, wurde bei insgesamt drei Kindern (Fall 2, 5, 7), ausschließlich Buben, vorgenommen. Patient 5 benötigte diesen Eingriff im Alter von 18 Monaten, Patient 7 im Alter von zweieinhalb Jahren und Patient 2 mit sechs Jahren.

Letztere zwei Kinder wurden etwa im selben Alter zusätzlich mit einer PEG-Sonde versorgt. Ein weiterer Junge (Kind 12) erhielt eine PEG-Sonde mit dreieinhalb Jahren. Bei einem eineinhalb-jährigen Kind (Fall 13) war zum Zeitpunkt der Befragung aufgrund einer andauernden Trinkschwäche eine PEG-Sonden-Anlage geplant.

Bei vier der acht operierten Kinder (5, 6, 7, 11) verliefen die operativen Eingriffe komplikationslos. Die Eltern des Patienten 2 konnten Komplikationen bei den OPs nicht sicher ausschließen. In vier Fällen (Kind 1, 3, 4, 12) traten anästhesiologische Komplikationen in Form erschwerter Intubationen auf (bei Patient 4 wurde ein Gips in Narkose angelegt). Ursächlich für diese Problematik war die durch das Speichermaterial bedingte Enge der Atemwege der Patienten. Der Versuch einer Adenotomie unter Verwendung einer Larynxmaske schlug bei Kind 3 mit knapp drei Jahren fehl, da neben der engen Mundhöhle zudem eine Oberkieferdysplasie bestand. In Intubationsnarkose gelang der Eingriff ein halbes Jahr später.

4.6.5 Sonstige

Sonstige therapeutische Maßnahmen umfassten Therapieformen wie Atemtherapie, Ergotherapie und die Therapieform nach Petö. Die Atemtherapie zeigte in zwei Fällen (Kind 2 und 7) einen guten Erfolg. Die übrigen zwei Therapiemaßnahmen wurden jeweils bei einem Patienten (Kind 3 und 11) mit sehr gutem Erfolg angewandt.

Darüber hinaus sei an dieser Stelle die Korrektur der Fehlsichtigkeit (Hyperopie) bei fünf Kindern (Fall 2, 3, 5, 7, 12) erwähnt. Die Kinder erhielten im Alter zwischen sechs Monaten und dreieinhalb Jahren eine Brille, wobei sie Hyperopien bis zu +8 dpt aufwiesen. Die Sehschwäche eines knapp Dreijährigen bedurfte bisher keiner Korrektur.

Außerdem wurde Patient 6 im Alter von drei Monaten und Kind 13 im Alter von neun Monaten mit Hörgeräten zum Ausgleich einer Schalleitungs- bzw. Schallempfindungsschwerhörigkeit versorgt. Ein drittes Kind mit einer Hörschwäche (Fall 12) tolerierte Hörgeräte nicht, weshalb die Eltern ein weiteres therapeutisches Eingreifen unterbanden.

4.7 Evaluation der ärztlichen Betreuung

4.7.1 Aufklärung

Die Aufklärung von Seiten der Ärzte über die Krankheit des Kindes wurde von den Eltern aller 13 Kinder mit Schulnoten von 1 (=sehr gute Aufklärung) bis 6 (=ungenügend) bewertet.

Mit einer sehr guten Bewertung schnitt dabei die Uniklinik Düsseldorf ab, in der ein Kind nach der Geburt betreut wurde. Die Uniklinik Mainz wurde von zwei Elternpaaren mit der Note 1 und 2 bewertet. Gut aufgeklärt fühlten sich drei Elternpaare in der Kinderklinik München Schwabing (einmal Note 1, einmal Note 2,5 und zweimal Note 3) sowie ein Elternpaar in den Unikliniken Ulm und Göttingen. Eine gute Bewertung erhielt außerdem die Neuropädiatrie der Uniklinik Gießen.

Eine Familie bewertete die Aufklärung eines Stoffwechselspezialisten mit mangelhaft. Ungenügend aufgeklärt fühlten sich die Eltern eines Jungen im städtischen Krankenhaus Kassel. Allerdings lag dieses Gespräch über neun Jahre zurück. In zwei Fällen wurde die Aufklärung mit 2 und 5 bewertet, allerdings wurden die Namen der Kliniken nicht genannt.

In zwei Fällen führten niedergelassene Pädiater zusammen mit Klinikärzten das Aufklärungsgespräch mit den Eltern; es wurde mit den Noten 2 und 3 bewertet.

Im Durchschnitt stufen die 13 Elternpaare die Aufklärung von Seiten der Ärzte über die Krankheit ihres Kindes als befriedigend ein.

4.7.2 Aktuelle Betreuung

Die Betreuung der meisten Kinder erfolgte über niedergelassene Pädiater. Sie wurde einmal mit der Note 1, 4 und 5 sowie viermal mit der Note 2 bewertet. Im Durchschnitt war die Betreuung befriedigend.

Die aktuelle Betreuung in den Unikliniken fiel dagegen besser aus: Die Unikliniken Mainz und Hamburg betreuten ihre Patienten nach Ansicht eines Elternpaares sehr gut. Eine gute Betreuung wurde in der Uniklinik Göttingen und der Kinderklinik München-Schwabing sowie der von Haunerschen Kinderklinik geboten. Außerdem erhielt das Krankenhaus Traunstein eine gute Bewertung. Darüber hinaus wurden nach Meinung der Eltern vier Kinder bis zu ihrem Tod sehr gut und gut sowie zweimal ungenügend betreut.

4.7.3 Genetische Beratung

Eine genetische Beratung wurde bei elf Elternpaaren durchgeführt. In einem Fall war ein Beratungstermin bereits geplant. Fünf Elternpaare entschieden sich trotz des Vererbungsrisikos von 25% für weitere Kinder. Drei Patienten erhielten in den darauf folgenden Jahren noch ein, zwei Patienten sogar zwei Geschwister. In einem Fall folgte als Konsequenz der genetischen Beratung eine Sterilisation.

5 Diskussion

5.1 Klinische Heterogenität der ML II

5.1.1 Leitsymptome

Da in der vorliegenden Arbeit Skelettveränderungen im Sinne einer Dysostosis multiplex erste Hinweise auf eine Stoffwechselkrankheit gaben, wird die Dysostosis multiplex als charakteristisches Frühsymptom der ML II angesehen. Wie in der Literatur beschrieben (Babcock, 1986, S. 32), manifestierte sie sich in einigen Fällen bereits pränatal. Zu beachten ist aber, dass bezüglich des Manifestationsalters in dieser Studie eine Variationsbreite bis zu acht Lebensmonaten bestand.

Ein vorherrschendes Symptom der Neugeborenenperiode und damit hinweisend auf das Krankheitsbild ist, Angaben aus der Literatur zufolge, die eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke (Kornfeld, 2001, S. 3471). Im Neugeborenenalter manifestierte sich das Symptom bei drei Kindern dieser Studie. Die Mehrheit entwickelte eine Gelenksteifigkeit im Zeitraum des 6. bis 14. Lebensmonats, eine deutliche Abweichung zu den Literaturangaben. Die Gelenksteifigkeit stellt somit kein verlässliches Diagnosekriterium des Neugeborenenalters dar. Da jedoch alle befragten Kinder das Symptom bis zum 14. Lebensmonat aufwiesen, wird es als Leitsymptom der ML II gewertet.

In der Literatur wird des Weiteren beschrieben, dass sich in den ersten Lebenswochen der Verdacht einer Stoffwechselstörung meist durch die typischen Gesichtsdysmorphien erhärtet (Kornfeld, 2001, S. 3470). Bei den Kindern dieser Studie prägte sich die sog. Hurler – Facies - aufgrund der Ähnlichkeit zum Morbus Hurler (siehe Kapitel 5.2) - bis zum vollendeten dritten Lebensjahr aus, weshalb es als frühes Diagnosekriterium fraglich erscheint, trotzdem aber als Leitsymptom der ML II angesehen werden kann.

Insgesamt können die Symptome „Skelettdysplasien“, „Gelenksteifigkeit“ und „Gesichtsdysmorphien“ als Leitsymptome der ML II angesehen werden: Bei allen 13 Kindern manifestierte sich mindestens eines dieser Symptome innerhalb des ersten Lebensjahres.

Die für die ML II kennzeichnende Gingivahyperplasie ist laut Literaturangaben im ersten Lebensjahr nachweisbar (Lee, 2003, S. 41). Diese war in zwölf Fällen des Kollektivs der Studie vorhanden. Allerdings gab es wiederum Abweichungen bezüglich des genannten Alters bei Erstmanifestation des Symptoms, und zwar von bis zu zwölf Monaten. Überraschenderweise wies ein Patient des Kollektivs keine Gingivahyperplasie auf.

Angeborene Hüftgelenksluxationen, die bei fünf Kindern dieser Studie im Alter zwischen einem Monat und zwei Jahren auftraten, werden in der Literatur ebenfalls als Frühsymptome der ML II diskutiert (Beck, 1995, S. 196). Nach den Ergebnissen dieser Studie vervollständigte dieses Symptom retrospektiv zwar das Bild der ML II, als typisches Frühsymptom für die klinische Diagnose scheint es jedoch ungeeignet. Ebenso wenig bestätigten sich in dieser Studie Klumpfüße als charakteristische Erstmanifestation der ML II, eine weitere Abweichung zu Fällen in der Literatur (Beck, 1995, S. 196); sie lagen nur bei vier Kindern des Kollektivs vor.

Auch konnte eine Kraniosynostosis als erstes Symptom der ML II, wie Aynaci et al. postulieren (Aynaci, 2002, S. 707), im eigenen Kollektiv nicht bestätigt werden. Bei einem Kind (Fall 5) war im Alter von elf Monaten eine chirurgische Korrektur der Schädelnahtsynostose indiziert. Ein vorzeitiger Fontanellenschluss vor dem sechsten Lebensmonat war bei drei Kindern zu verzeichnen.

5.1.2 Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf der ML II-Patienten ist gekennzeichnet durch eine progrediente psychomotorische und physische Entwicklungsstörung sowie den Befall innerer Organe und Sinnesorgane.

Eine psychomotorische Retardierung kann ab dem sechsten Lebensmonat beobachtet werden (Kornfeld, 2001, S. 3471), wie es auch für die Kinder dieser Studie zutraf, siehe Abb. 4.8 in Kapitel 4.4. Es bestätigte sich die Aussage von Okada et al., nach der die mentale Entwicklung von ML II-Patienten häufig weniger stark beeinträchtigt ist als die motorische und im Einzelfall sehr gering ausfallen kann (Okada, 1985, S. 207). Im Kollektiv zeigte sich eine leicht verzögerte Sozialentwicklung im ersten Lebensjahr, die im zweiten Lebensjahr fortschritt. Die sprachliche Entwicklung der meisten Kinder reichte nicht über das Stadium eines Eineinhalbjährigen hinaus. Kinder, die nicht sprachen, taten ihre Bedürfnisse durch Gesten und Laute kund. Das Sprachverständnis war bei einigen Kindern gut

ausgeprägt. Nach den Ergebnissen dieser Studie zu urteilen, kommt die Entwicklung kognitiver Funktionen bei ML II-Patienten in der sensomotorischen Periode nach Jean Piaget (Geburt bis zwei Jahre) zum Stillstand.

Während einige wesentliche soziale, sprachliche und kognitive Fähigkeiten - wenn auch verzögert - erlernt wurden, wies die Mehrheit der Kinder schwere motorische Defizite, insbesondere auf dem Gebiet der Grobmotorik, auf; die meisten Kinder lagen überwiegend auf dem Rücken und konnten nicht bzw. nur gut gestützt sitzen. Ebenso Tätigkeiten, die eines gewissen feinmotorischen Geschicks bedürfen, wie das Trinken aus einer Tasse, das Ausziehen von Kleidungsstücken oder das Nachziehen einer vertikalen Linie, erlernten die wenigsten Kinder oder führten sie aufgrund körperlicher Behinderungen nicht aus.

Das außergewöhnliche Ergebnis eines 4 9/12 Jahre alten Jungen - er zeigte eine altersentsprechende Artikulation und beherrschte eine Vielzahl grob- und feinmotorischer Fähigkeiten - zeigt eindrücklich, in welchem Maße der Grad der psychomotorischen Retardierung von Patient zu Patient variieren kann.

Eine Wachstumsprognose aus der Literatur, nach der sich das lineare Wachstum im ersten Lebensjahr verlangsamt und ein Wachstumsstopp spätestens im Laufe des zweiten Lebensjahres einstellt (Kornfeld, 2001, S. 3471), bewahrheitete sich bei allen Kindern, wiederum mit Ausnahme eines Patienten.

Die Beteiligung des kardiovaskulären Systems, wie es bei zehn Kindern dieser Studie beobachtet wurde, ist keine Seltenheit. Die Aussage von Martin et al., nach der Veränderungen der Herzklappen bereits bei sehr jungen Patienten auftreten (Martin, 1984, S. 234), bestätigte sich; bei fünf Kindern zeigten sich diese Veränderungen innerhalb der ersten 24 Monate, wobei sie in einem Fall angeboren waren. Bei einem Kind konnte ein Fortschreiten der Klappenverdickungen im dritten Lebensjahr eruiert werden. Als Folge der Klappenveränderungen sind sekundäre Veränderungen des Herzens im Sinne einer Kardiomyopathie beschrieben (Kircher, 2004, S. 98); im zweiten Lebensjahr zweier Kinder dieser Studie war eine hypertrophische Kardiomyopathie nachweisbar, die in einem Fall als direkte Folge der Klappenverdickung interpretiert werden kann.

Ein Patient wies im dritten Lebensjahr zusätzlich zur Klappenverdickung eine leichte diastolische Relaxationsschwäche auf. Da den Angaben zufolge keine Hypertrophie des Herzens vorlag, wird auf eine restriktive Kardiomyopathie als Ursache der Dehnbarkeitsstörung geschlossen, z.B. infolge einer Endomyokardfibrose. In der

Literatur findet sich ein Bericht über einen ML II-Patienten, der zusätzlich zu einer Kardiomyopathie Anzeichen einer Fibroelastosis endocardica zeigte (Schulz, 1987, S. 708).

Angeborene Herzfehler, wie er bei Patientin 3 in Form eines doppelten Aortenbogens vorlag, werden ebenfalls in der Literatur thematisiert, scheinen jedoch nicht charakteristisch für eine ML II-Erkrankung: Okada et al. beschrieb in einer Studie ein Kind mit einer Transposition der großen Arterien und ein zweites Kind mit einer isolierten Dextrokardie (Beck, 1995, S. 198).

Wie zu erwarten, waren Infektionen des Respirationstraktes bei den Kinder des Kollektivs häufig und im Verlauf variabel. Immunologische ist diese Infektanfälligkeit bei ML II nicht zu erklären (Okada, 1985, S. 212). Während sie bei einigen Kindern der Studie hauptsächlich den oberen Respirationstrakt betrafen, gipfelten sie bei anderen in schweren Pneumonien. Der Verlauf der bronchiopulmonalen Infektion der ML II –Patienten in dieser Studie scheint nicht mit der Häufigkeit der Infektionen zu korrelieren. Ebenso ist kein Zusammenhang zwischen der Infektneigung und der Ausprägungsform der ML II feststellbar: Patient 1 z.B. zeigte eine starke Infektneigung, wies aber insgesamt eine eher milde Ausprägungsform der ML II auf. Es ist davon auszugehen, dass die Infektanfälligkeit der Kinder in einem bestimmten Alter individuell verschieden ist und mit zunehmendem Alter ansteigt.

Die meisten ML II-Patienten sterben an kardiorespiratorischen Komplikationen als Folge bronchiopulmonaler Infektionen innerhalb der ersten Lebensdekade (Kornfeld, 2001, S. 3471). Die Überlebensdauer der fünf bereits verstorbenen Patienten dieser Studie betrug zwischen dreieinhalb und knapp acht Jahren. Postmortem-Studien dreier Kinder von Pazzaglia et al. ergaben Bronchiopneumonien mit chronischer Bronchitis und Bronchiolitis oder Stauungslungen als Ursache für ein respiratorisches Versagen (Pazzaglia, 1992, S. 286); Patient 3 starb an den Folgen einer RSV-Bronchiolitis. In den übrigen Fällen wurde die Todesursache nicht angegeben.

Korneatrübungen sind bei ML II-Patienten nicht ungewöhnlich und zeigen sich üblicherweise als diffuse Stromaverkürnung in der Spaltlampenuntersuchung (Kornfeld, 2001, S. 3471); bei fünf Patienten dieser Studie waren Hornhauttrübungen diagnostiziert worden. Nach einer Studie von Libert et al. mit sieben ML II-Patienten können Fibroblasten der Kornea, der Sklera und der Uvea charakteristische Veränderungen aufweisen, während andere Zellen davon nicht betroffen sind (Libert, 1977, S. 617). Darauf wird die klinische Heterogenität ophthalmologischer Befunde

bei ML II-Patienten zurückgeführt, die auch in dieser Studie zu beobachten war: Ophthalmologische Symptome der 13 Kinder dieser Studie umfassten neben der für die ML II typischen Hornhauttrübung Veränderungen des Augenhintergrundes, Hornhautverkrümmung, Hyperopie und Linsentrübung.

Literaturangaben über die unter ML II-Patienten häufig diagnostizierte Schwerhörigkeit bestätigten sich in dieser Studie (Kircher, 2004, S. 98): Bei zwei Kindern war eine Schalleitungsschwerhörigkeit, in einem Fall eine Schallempfindungsschwerhörigkeit nachgewiesen worden.

Diese Studie zeigt deutlich die breite klinische Variabilität der Mukopolidose II: Der Verlauf der Erkrankung kann im Fall 3 als rasch progressiv, in den übrigen Fällen als stabil bzw. langsam progredient eingestuft werden. Die Aussage von Lemaitre et al. bezüglich einer Korrelation schwerer Skelettveränderungen in der frühen Kindheit mit einer raschen Progredienz der ML II-Erkrankung (Beck, 1995, S. 196) kann nicht bestätigt werden: Im Falle des Patienten 3 lagen zwar Skelettveränderungen pränatal vor, die psychomotorische Entwicklung war stark verzögert und die Erkrankung führte innerhalb des vierten Lebensjahres zum Tode. Dagegen zeigte Patient 1 ein hohes Stadium der psychomotorischen Entwicklung, obwohl auch bei diesem Kind bereits bei der Geburt Skelettdeformitäten vorlagen. Ein Kind mit schweren angeborenen Skelettdeformitäten wurde sogar knapp acht Jahre alt.

In Abb. 5.1 werden gesammelte Angaben aus der Literatur mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

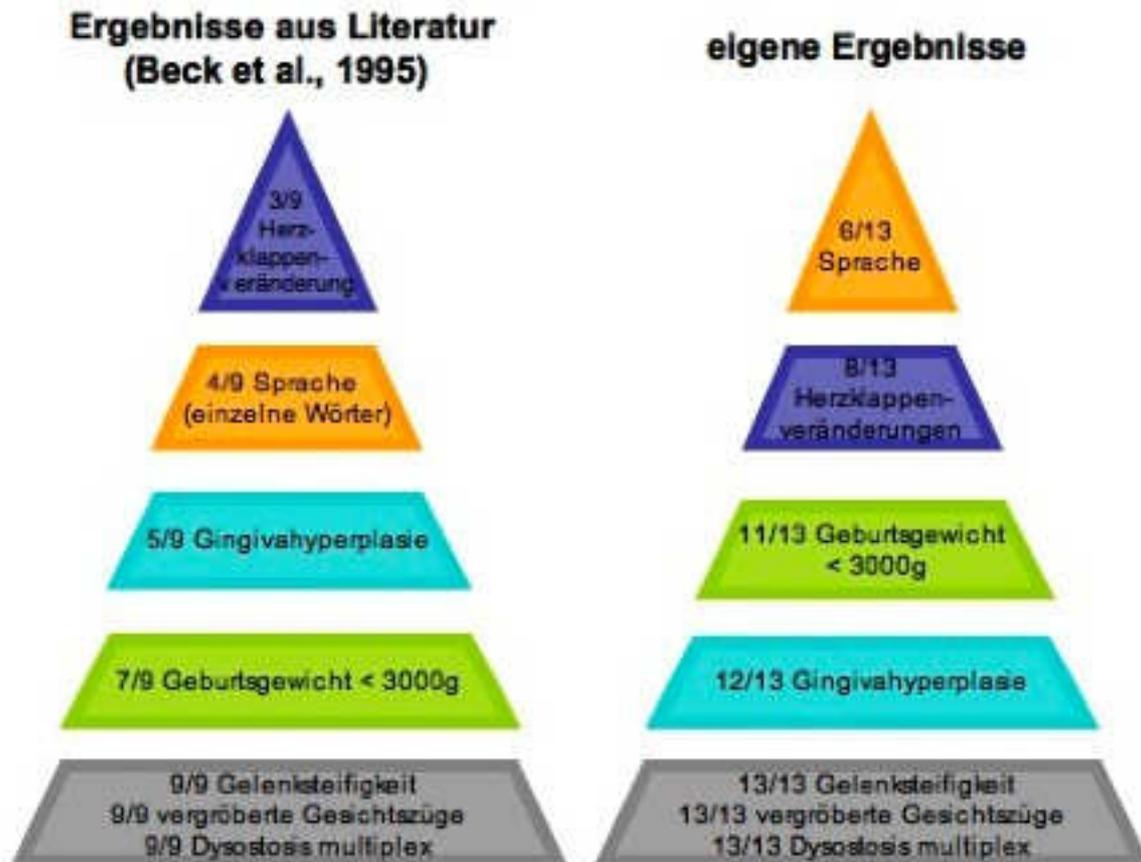


Abb. 5.1 Ergebnisse der Studie im Vergleich mit Literaturergebnissen bezüglich der Symptommhäufigkeit bei ML II-Patienten

5.2 Optimierung des diagnostischen Vorgehens

Aufgrund der raschen Progredienz der ML II und in Hinblick auf ein frühzeitiges kausal-therapeutisches Eingreifen in der Zukunft, sollte ein schnelles, diagnostisches Vorgehen gewährleistet sein. Die ersten Symptome der ML II – insbesondere, wenn diese isoliert auftreten- werden aufgrund der Seltenheit und breiten klinischen Variabilität der Krankheit häufig nicht richtig eingeordnet, wie diese Studie zeigte; bis zur klärenden, lysosomalen Enzymdiagnostik vergingen meist mehrere Monate. Es gilt eine Vielzahl an Differentialdiagnosen zu berücksichtigen, die eine rasche Diagnose der ML II erschweren.

In 85% der Fälle dieser Studie wurden Skelettdeformitäten als erste Auffälligkeit angegeben. Knochenveränderungen lassen sich nach Lemaitre et al. hinsichtlich des radiologischen Bildes in zwei Stadien einteilen (Lemaitre, 1978, S. 97): In den ersten zwei Lebensmonaten (Stadium A) ist eine diffuse Demineralisierung und irreguläre Trabekelbildung der kortikalen und medullären Zone charakteristisch. In den Metaphysen sind multiple Knochendestruktionen sichtbar. Diese Knochenveränderungen führen zu häufigen Fehldiagnosen in der Neugeborenenperiode: Hyperparathyreoidismus, Rachitis oder Osteomyelitis zeigen ein ähnliches radiologisches Bild. Auch die Sialidose und kongenitale Syphilis sind in dieser Zeit von differentialdiagnostischer Bedeutung. Angeborene Fehlbildungen des Skeletts können denen der Osteogenesis imperfecta ähneln - eine Verdachtsdiagnose bei einem Kind dieser Studie (Fall 12). Bei zwei Neugeborenen (Kind 2 und 3) wurde die Fehldiagnose einer Chondrodysplasie gestellt; die Tüpfelung der Epiphysen ist kein spezifisches Merkmal der Chondrodysplasia punctata, sondern auch für die ML II, GM1-Gangliosidose, Warfarin Embryopathie und das Zellweger-Syndrom charakteristisch (Beck, 1995, S. 191 und 196). Außerdem passte die ausgeprägte Osteopenie eines der Kinder (Fall 3) nicht zum Bild der Chondrodysplasia punctata. Der Radiologiebefund dieses Kindes ergab außerdem periostale Knochenreaktionen an allen langen Extremitätenknochen. An den Femora entstand dadurch ein Knochen-im-Knochen- Aspekt. Weiter war eine Verbreiterung und Becherung der Metaphysen erkennbar, wie sie auch in einer Studie von Beck et al. beschrieben wurde (Beck, 1995, S. 193).

In Stadium B nach Lemaitre, einige Monate nach der Geburt, prägt sich radiologisch dann das Vollbild einer Dysostosis multiplex aus (Abb.5.2):

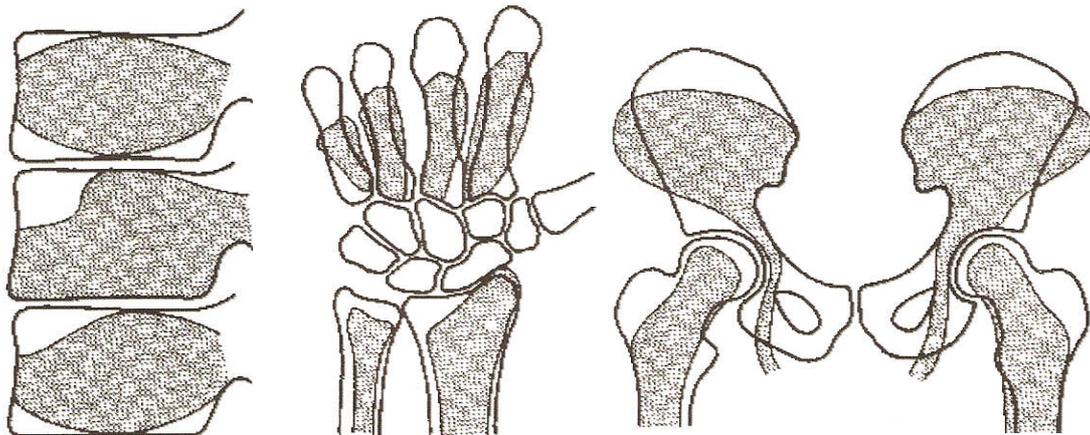


Abb. 5.2 Schematische Darstellung charakteristischer Skelettveränderungen bei Dysostosis multiplex

Wirbelsäule: Hypoplasie der Wirbelkörper und keilförmige Deformierung im thorakolumbalen Übergang; Handskelett: schräggestellte Abschlusslinie der Unterarmknochenenden, dysplastische, proximal zugespitzte Metakarpalknochen; Becken: schaufelartige Verbreiterung der Darmbeinschaukel, Hypoplasie der basalen Anteile des Os iliums, flache Hüftpfannen, schlanke, proximale Femurenden (Spranger, 1983, S. 2)

Im Alter von neun Monaten zeigten sich bei Patient 3 deutliche Veränderungen der Brust- und Lendenwirbelkörper mit schnabelartigen Vorsprüngen. Charakteristisch für eine Dysostosis multiplex ist zudem das Röntgenbild der Hand des Kindes, worauf deutlich die hypoplastischen, in der Basis spitz zulaufenden Metakarpalia zu sehen sind (Abb.5.3).



Abb. 5.3 Röntgenbild der Hand eines zweieinhalbjährigen Kindes (Fall 3)

Charakteristische Veränderungen am Handskelett mit dysplastischen Knochen im Sinne einer Dysostosis multiplex: plumpe Metakarpalia mit zugespitzten proximalen Enden, eigentümlich geformte Grundphalangen.

Zwar ist eine Dysostosis multiplex nicht allein für die ML II, sondern auch für andere Krankheitsbilder charakteristisch, wie die ML III, die MPS IH, II, VI und VII (Neufeld,

2001, S. 3422). Dennoch kann der radiologische Nachweis einer Dysostosis multiplex wegweisend für die Diagnosestellung der ML II sein.

Den Skelettdeformitäten folgten steife Gelenke und Gesichtsdysmorphien als erste Auffälligkeiten der Kinder dieser Studie. Diese Symptome finden sich auch bei der MPS I, die daher als die bedeutendste klinische Differentialdiagnose der ML II gilt. Der Morbus Hurler wird den lysosomalen Speicherkrankheiten zugeordnet und zeigt eine Vielzahl klinischer Symptome der ML II, unter anderem Skelettdysplasien, vergrößerte Gesichtszüge und mentale Retardierung. Ein wesentliches differentialdiagnostisches Kriterium stellt die Gingivahyperplasie dar. Sie ist in der Regel ein sicheres klinisches Merkmal der ML II, anhand dessen eine Unterscheidung zum Morbus Hurler erfolgen kann (Kornfeld, 2001, S. 3471). Allerdings ist das Alter bei Erstmanifestation der Gingivahyperplasie sehr variabel, wie die Ergebnisse dieser Studie zeigten (0 - 24 Monate). In einem Fall war sogar keine Gingivahyperplasie aufgetreten. Darüber hinaus weisen ML II-Patienten im Vergleich ein niedrigeres Manifestationsalter sowie einen schnelleren und progressiveren Verlauf der Krankheit auf.

Eine definitive Diagnose der ML II liefert die lysosomale Enzymdiagnostik. Im Verlauf der Erkrankung gelingt manchen Fällen eine molekulargenetische Analyse, die die Diagnose einer ML II verifiziert (siehe Kapitel 1.4.2).

Aufgrund der Mannigfaltigkeit der Symptome und des heterogenen Verlaufs der ML II, kommt eine Vielzahl weiterer Differentialdiagnosen in Betracht, auf die in dieser Arbeit nicht eingegangen werden kann. Die Studie zeigte jedoch, dass Skelettdeformitäten und MPS- ähnliche Symptome die häufigsten sog. Frühsymptome der ML II sind. Kenntnisse über wesentliche Differentialdiagnosen der Dysostosis multiplex und des klinischen Bildes der Mukopolysaccharidosen sind daher für eine rasche Diagnose der ML II hilfreich. Abb. 5.4 zeigt wesentliche Schritte in der Diagnostik der ML II.

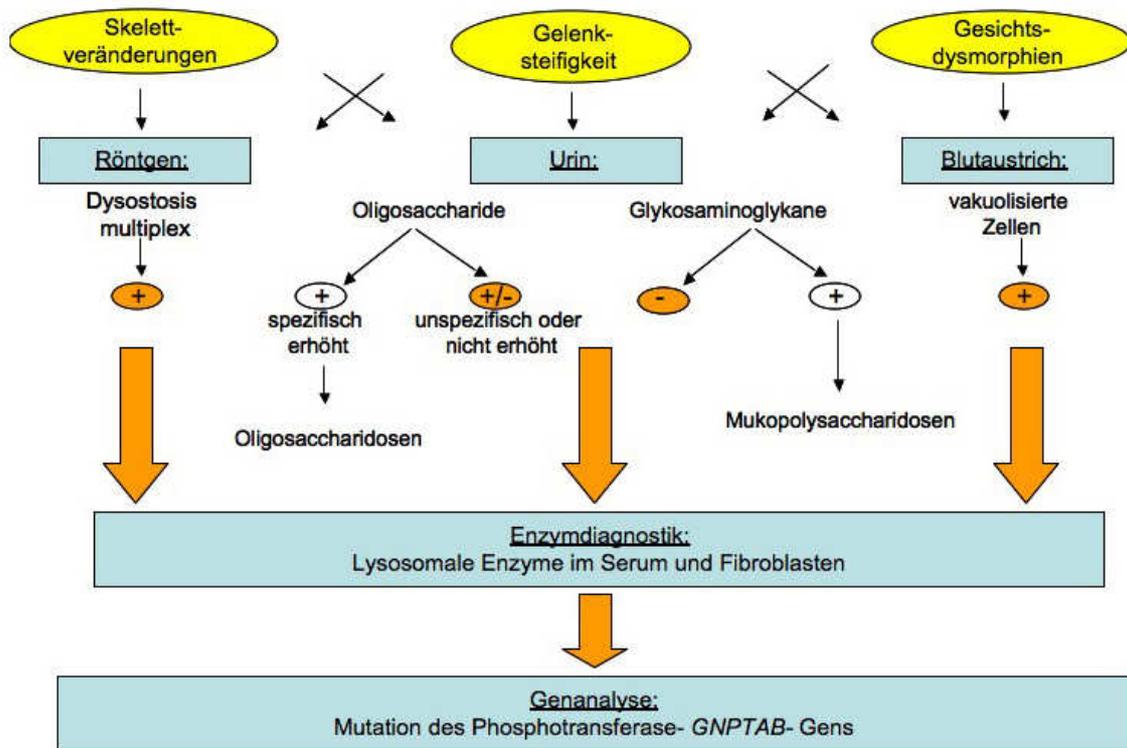


Abb. 5.4 Wesentliche Schritte in der Diagnostik der ML II

5.3 Kausaler Therapieansatz

5.3.1 Knochenmarktransplantation

Die KMT ist eine therapeutische Möglichkeit zur kausalen Behandlung der Mukopolidosen.

Die transplantierten hämatopoetischen Zellen synthetisieren M6P-haltige lysosomale Enzyme. Über M6P-Rezeptoren, die an der Zelloberfläche exprimiert werden, sog. MPR 300 (Vormoor, 2004, S. 44), gelangen die Enzyme in die defizienten Zellen und werden über den bereits geschilderten Endozytoseweg den Lysosomen zugeführt (siehe Kapitel 1.1). Monozyten/Makrophagen aus dem transplantierten Knochenmark können die Blut-Hirn-Schranke überwinden, weshalb nach einer KMT auch Verbesserungen zentralnervöser Symptome zu erwarten sind. Im ZNS differenzieren sich die Makrophagen zu perivaskulären Makrophagen und Mikroglia (Eglitis, 1997, S. 4083) und sezernieren lysosomale Enzyme in den Extrazellularraum, wo sie von umgebenden defizienten Hirnzellen aufgenommen werden (Tiede, 2005, S. 11).

Zwar zeigen verschiedene Tiermodelle für lysosomale Stoffwechselkrankheiten eine verlängerte Lebenserwartung durch die KMT - je früher die Transplantation nach Auftreten der ersten Symptome vorgenommen wird, desto größer ist der Benefit. Jedoch kann eine Reduktion von Speichermaterial im Gehirn oder eine messbare Erhöhung der entsprechenden Enzymaktivitäten nicht festgestellt werden. (Tiede, 2005, S. 11,12,62)

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass bei einigen angeborenen Stoffwechseldefekten mit ZNS-Beteiligung eine KMT nur in den ersten Lebensjahren erfolgreich war (Vormoor, 2004, S. 44). Die Effektivität der KMT bei diesen Erkrankungen ist sehr variabel, wobei die Ursache dafür unklar ist (Tiede, 2005, S. 12).

In der Literatur finden sich entsprechend unterschiedliche, teils kontroverse Ergebnisse der KMT bei ML II-Patienten. Nach einer KMT kann sich eine Verbesserung klinischer Symptome unabhängig von biochemischen Veränderungen zeigen. Es wurde ein Fall beschrieben, bei dem die Aktivität der Phosphotransferase und einiger saurer Hydrolasen in Lymphozyten auf ein normales Level stieg. Die Aktivitäten der sauren Hydrolasen im Plasma gingen dabei langsam, aber stetig zurück. Auch ein Rückgang der Vakuolen in Lymphozyten war zu beobachten. Klinisch zeigten sich sieben Monate nach der KMT ein Rückgang der

Hepatomegalie, und ein Fortschreiten der Korneatrübung konnte verhindert werden. (Kurobane, 1986, S. 65 und 66)

In einem Fall wird eine deutliche klinische Verbesserung nach der KMT beschrieben, trotz weiterhin erhöhter lysosomaler Enzymaktivitäten im Plasma: Bis zum Alter von sieben Jahren waren bei einem mit 19 Monaten transplantierten Kind keine respiratorischen Infekte aufgetreten. Neuropsychologische Tests zeigten bei dieser Patientin außerdem ein langsames Fortschreiten der mentalen Retardierung, als es normalerweise für die ML II typisch ist. (Grewal, 2003, S. 958)

Eine Verschlechterung der kardialen Symptomatik, die eine häufige Todesursache bei ML II-Patienten darstellt, konnte durch eine KMT verhindert werden, wie Langzeitstudien über zwei bis sechs Jahre zeigten (Imaizumi, 1994, S. 30; Grewal, 2003, S. 958).

Auf die Skelettsymptomatik scheint eine KMT dagegen keinen Einfluss zu haben (Kurobane, 1986, S. 64; Grewal, 2003, S. 959).

Über 500 Patienten mit lysosomalen und peroxismalen Stoffwechselstörungen sind knochenmarktransplantiert worden, seit vor über 25 Jahren die erste KMT bei einem Patienten vorgenommen wurde. Dennoch ist der Erfolg der KMT (Knochenmarktransplantation) bei ML II-Patienten kritisch zu werten. Der Langzeiteffekt einer KMT ist nicht hinreichend geklärt und bedarf weiterer experimenteller Studien und klinischer Erfahrungen.

5.3.2 Zukünftige therapeutische Verfahren

Während indirekt Enzymverabreichung über transplantierte, hämatopoetische Zellen gelingt, ist die direkte Substitution des defekten Enzyms, wie sie für einzelne lysosomale Speicherkrankheiten angewendet wird, bei der ML II nicht möglich. Begründet wird diese Tatsache damit, dass das Enzym, welches für die Pathogenese der ML II verantwortlich ist, die GlcNAc-Phosphotransferase, ein hexamerer, membrangebundener Komplex ist (Tiede, 2006, S. 960). Um die in den Lysosomen, zum Abbau zelleigener Stoffwechselprodukte fehlenden sauren Hydrolasen zu ersetzen, wäre eine „Enzym-Mischung“ zu verabreichen, deren Herstellung technisch bisher nicht gelingt (Miebach und Beck, Mainz, 2008, persönliches Gespräch).

Hinzu kommt, dass die ZNS-Beteiligung und der progressive Verlauf der ML II schlechte Voraussetzungen für den Erfolg einer Enzyersatztherapie darstellen;

intravenös verabreichtes Enzym gelangt nicht in ausreichender Menge ins Gehirn, bevor dieses in der frühen Kindheit oder gar in der fetalen Entwicklung geschädigt wird. (Wenger, 2002, S. 417)

An einer Therapie der ML II durch Gentransfer, wird, ebenso wie an der Enzymersatztherapie, geforscht. Ziel dieses therapeutischen Verfahrens ist es, durch Gentransfer die Mutation und damit das defekte Enzym zu eliminieren. Dazu ist die Herstellung eines viralen Vektors notwendig, der das entsprechende Gen trägt. Dieses intakte Gen kodiert ein funktionstüchtiges Enzym. In-vivo-Tiermodelle für Mukopolysaccharidosen zeigen einen therapeutischen Effekt. Beim Menschen konnte allerdings durch eine Genterapie bislang noch kein Erfolg erzielt werden. Ein generelles Problem dieses Verfahrens liegt in einem teilweise ineffektiven Transfer des Gens. Zudem erfolgt die Expression des Gens nur vorübergehend. (Neufeld, 2001, S. 3441)

Zukünftige Verfahren, wie die Enzymersatztherapie und der Gentransfer gelten als viel versprechend in der Therapie der ML II.

5.4 Interdisziplinäre Betreuung

Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass die ML II ein facettenreiches Krankheitsbild darstellt. Dadurch gestaltet sich nicht nur die Diagnostik schwierig, sondern auch die Betreuung der Patienten. Eine optimale Betreuung ist - insbesondere, da für die ML II keine Kausaltherapie existiert - von großer Bedeutung. Sie erfordert ein interdisziplinäres Zusammenwirken verschiedener medizinischer und paramedizinischer Fachrichtungen. Im Vordergrund steht der palliative Ansatz, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Dies bedeutet, ein höchstmögliches Maß an Bewegungsfreiheit und Schmerzfreiheit zu erzielen sowie die Infektanfälligkeit zu reduzieren bzw. schweren bronchiopulmonalen Komplikationen vorzubeugen.

In Abb. 5.5. ist die interdisziplinäre Betreuung von ML II-Patienten dargestellt, wie sie von den Eltern der Studie vorgeschlagen wird.

Erstrebenswert ist neben den Vorsorgeuntersuchungen beim Pädiater eine regelmäßige Kontrolle der Lungen- und Herzfunktion in entsprechenden Fachkliniken. Zwar ist die Progredienz kardiologischer Symptome durch eingelagertes Speichermaterial prinzipiell nicht vermeidbar. Dennoch kann durch eine regelmäßige Echokardiographie z. B. die Belastung der Lunge aufgrund einer Stauung beurteilt werden, um ggf. weitreichendere Maßnahmen zur Vorbeugung pulmonaler Infekte zu ergreifen. Die konsequente Überprüfung der Lungenfunktion verfolgt ähnliche Ziele. Unterstützend können Atemtherapie und Thoraxbehandlungen zur Sekretlockerung und Förderung des Sekretabflusses angewendet werden und somit ebenfalls prophylaktisch wirken.

Die frühzeitige Durchführung einer Polysomnographie erscheint sinnvoll, um nächtliche Hypopnoen und Atemstillstände zu erkennen und entsprechende Vorkehrungen zu treffen. Ein Reanimationskurs der Eltern sollte vorgeschlagen werden. Ein wesentlicher Faktor bei den genannten Betreuungsmaßnahmen ist nicht zuletzt eine Vorbereitung der Eltern auf evtl. bevorstehende, lebensbedrohliche Zustände ihres Kindes.

Um ein höchstmögliches Maß an Bewegungsfreiheit zu erlangen, sind physiotherapeutische Übungen, gekoppelt an regelmäßige orthopädische Untersuchungen, von Geburt an unerlässlich. Zur Entfaltung motorischer und kognitiver Fähigkeiten werden Therapieformen nach Bobath oder Petö, Ergotherapie,

Hippotherapie und Frühförderung große Erfolge zugeschrieben. Es gilt, möglichst viele Fähigkeiten und Fertigkeiten in der frühen Kindheit zu lernen, da so die Progredienz der psychomotorischen Entwicklungsstörung scheinbar verlangsamt wird. Die Betreuung in einem heilpädagogischen Kindergarten ist bei manchen ML II-Patienten möglich und scheint, nach Angaben einiger Eltern dieser Studie, die Entwicklung der Kinder in vielerlei Hinsicht zu fördern. Ähnlich positiv wirkt sich die Betreuung durch ein Kinderhospiz aus. Bei allen diesen Betreuungsmaßnahmen dürfen jedoch die Infektanfälligkeit der Kinder und damit verbundene lebensbedrohliche Komplikationen nicht außer Acht gelassen werden.

Die intensive Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen erhöht die Effizienz einzelner Therapiemaßnahmen und schützt sowohl den Patienten als auch sein familiäres Umfeld vor überflüssigen Strapazen. Von herausragender Bedeutung für die Eltern eines unheilbar kranken Kindes ist, das eigene Kind optimal betreut zu wissen, um das Gefühl der Hilflosigkeit, mit der Eltern der Krankheit ihres Kindes gegenüberstehen, zu lindern.

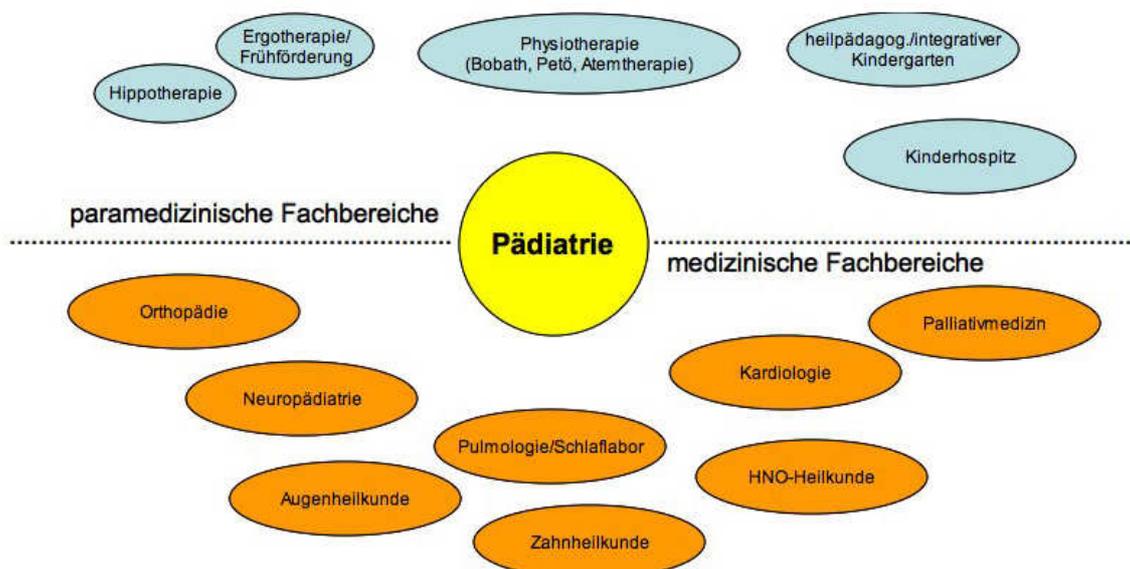


Abb. 5.5 Interdisziplinäres Betreuungsmodell

5.5 Ausblick

Bei der Seltenheit der Krankheit und der Variabilität des Verlaufs ist es in Zukunft notwendig, Patientenverläufe längerfristig zu erfassen, um den derzeitigen Kenntnisstand über die ML II zu verbessern. Warnsymptome der ML II, wie sie sich bei dieser Studie herauskristallisierten, müssen den Ärzten als solche bekannt sein. Steht der Verdacht einer ML II-Erkrankung im Raum, sollte, ggf. bereits pränatal, ein individueller, interdisziplinärer Behandlungsplan erstellt werden. Sinnvoll erscheint, die routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen durch zusätzliche Kontrolltermine in der Kinderarztpraxis zu erweitern. Um Komplikationen vorzubeugen, wird die regelmäßige Vorstellung bei Fachärzten angeraten. Die enge Zusammenarbeit des betreuenden, niedergelassenen Pädiaters mit spezialisierten Kliniken, die im Optimalfall das Kind von Geburt an kennen, ist unabdingbar. Führend in Diagnostik und Betreuung sind dieser Studie zufolge die Unikliniken Hamburg und Mainz. Diese Stoffwechsellzentren sollten bei Unklarheiten zu Rate gezogen werden. Letztendlich ist die Erfahrung des Arztes ausschlaggebend für die Effizienz der Diagnostik und die Qualität der Betreuung.

Da die Möglichkeit zu einer pränatalen Diagnostik der ML II besteht, sind die Voraussetzungen für ein frühestmögliches therapeutisches Eingreifen gegeben, sollte in naher oder ferner Zukunft eine effektive Kausaltherapie zur Verfügung stehen. Bis dahin bleibt lediglich, den betroffenen Familien eine medizinische Rundumversorgung zu garantieren und die Möglichkeiten der Palliativmedizin zur Gänze auszuschöpfen.

6 Zusammenfassung

Zur Gruppe der Mukopolidosen gehören vier seltene lysosomale Speicherkrankheiten (Sialidose, ML II, III und IV), die durch Mutationen in Membranproteinen oder Komponenten von Enzymkomplexen verursacht und autosomal-rezessiv vererbt werden. Das klinische Bild, insbesondere der ML II und III, ähnelt den Mukopolysaccharidosen und weist eine breite Heterogenität auf.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die klinischen Verläufe von 13 ML II-Patienten mittels Fragebogen eruiert und hinsichtlich ihrer Variabilität diskutiert. Neben Schwangerschaft und Geburtsverlauf wurden physische und psychomotorische Entwicklung, Erstmanifestation der Symptome, der Erfolg einzelner Therapiemaßnahmen und die Zufriedenheit über die ärztliche Betreuung abgefragt. Auffälligkeiten in der Schwangerschaft und Geburtskomplikationen waren häufig. Im pränatalen Sonographie-Screening fielen Skelettfehlbildungen oder verzögertes Wachstum bei der Hälfte der Kinder auf. Skelettveränderungen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit und vergrößerte Gesichtszüge erwiesen sich als Frühsymptome. Charakteristika wie hypotone Muskulatur, Gingivahyperplasie und unzureichendes Wachstum unterschieden sich hinsichtlich Manifestationsalter und Ausprägungsgrad. Der Grad der psychomotorischen Retardierung und die Infektneigung waren variabel, bronchiopulmonale Infektionen im Allgemeinen aber häufig. Kardiologische Symptome manifestierten sich meist bis zum zweiten Lebensjahr. Es zeigten sich Auffälligkeiten zu Seh- und Hörvermögen, sowie zum Schlafverhalten der Kinder. Bis zur endgültigen Diagnose vergingen bis zu neun Monate. Verdachts- oder Fehldiagnosen umfassten die Chondrodysplasie und Osteogenesis imperfecta. Die ärztliche Betreuung wurde insgesamt mit „befriedigend“ bewertet. Der therapeutische Schwerpunkt lag in der Physiotherapie, deren Erfolg bezüglich Bewegungs- und Schmerzfreiheit mit ausreichend bewertet wurde. Ergotherapie und Frühförderung zeigten sehr gute Erfolge, wurden aber nur vereinzelt angewandt. Anhand der Ergebnisse der Studie wurde ein Plan zur Optimierung des diagnostischen Vorgehens erstellt, in den Gynäkologen, Pädiater und Neuropädiater, Stoffwechselspezialisten, Radiologen, Orthopäden und Genetiker involviert sind. Aufgrund der Mannigfaltigkeit der Symptome und zur Vorbeugung lebensbedrohlicher Komplikationen ist eine intensive, interdisziplinäre Betreuung

unerlässlich. Bei der eingeschränkten Lebenserwartung erscheint eine engmaschige Kontrolle durch den Pädiater, über die vorgeschriebenen Vorsorgeuntersuchungen hinaus, sinnvoll.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Pontz für die Überlassung des interessanten Themas dieser Dissertation, die nette Betreuung und die Zusammenarbeit während und nach der eigentlichen Tätigkeit sehr herzlich bedanken. Neben seiner klinischen Arbeit hatte er als erster Ansprechpartner für meine Fragen und Probleme immer ein offenes Ohr. Auch für die Korrektur und die konstruktive Kritik an der Arbeit gilt mein Dank. Ich danke zudem herzlichst der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. für die enge Zusammenarbeit und das Gelingen meiner Doktorarbeit.

Tiefer Dank gilt meinen lieben Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben, sowie meiner Schwester und meinem Freund Henning. Meine Familie war mir immer in vielerlei Hinsicht eine große Hilfe und wichtige Unterstützung.

Juliane Merkl, Henning Mohr, Cornelia Deutsch und Martin Kminek danke ich außerdem für ihre Zusprache und geduldige Hilfe bei der Entstehung dieser Arbeit.

Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel „Klinische Heterogenität der Mukopolidose II“ in der Kinderklinik München Schwabing unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. Dr. Pontz ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Teile der Arbeit wurden auf der 104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin 2008 am 12.9.08 in München und in einer Elternbroschüre der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. veröffentlicht. Die Fakultät für Medizin wurde darüber informiert.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

Anhang: Fragebogen

Erhebungsbogen zur Verlaufsbeobachtung der Mukopolidose II

Persönliche Daten Ihres Kindes:

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Alle in diesem Bogen gemachten Angaben werden unter datenschutzrechtlichen Aspekten behandelt und nur zum Zweck der wissenschaftlichen Bearbeitung und Veröffentlichung erhoben.

1. Schwangerschaft (Angaben z. T. aus dem Mutterpass)

1.1 Ist die Erkrankung Ihres Kindes bereits während der Schwangerschaft diagnostiziert worden?

- Ja
 Nein

Wenn ja: Durch welche Untersuchungsmethode?

- Ultraschalluntersuchung
 invasiv (z.B. Fruchtwasseruntersuchung)

1.2 Wurden bei den Ultraschalluntersuchungen Auffälligkeiten festgestellt, bezüglich des

- kindlichen Wachstums
 kindlichen Skeletts (z.B. Fehlbildungen)?
 Nein.
 Sonstige, welche?

Bei Auffälligkeiten, bitte die jeweiligen Angaben aus dem Mutterpass übertragen:

BDP (Querdurchmesser des kindlichen Kopfes in cm)

FOD (Längsdurchmesser des Kopfes in

KU (Kopfumfang in cm)

ATP (Querdurchmesser des kindlichen Bauches in cm)

ADP (Durchmesser des Bauches von vorne nach hinten in cm)

AU (Bauchumfang in cm)

FL (Länge des kindlichen Oberschenkelknochens in cm)

HL (Länge des Oberarmknochens in cm)

1.3 Traten während der Schwangerschaft sonstige Komplikationen auf, wie

- Schwangerschaftsdiabetes
 - hoher Blutdruck
 - Hydramnion (krankhafte Fruchtwasservermehrung)
 - Röteln
 - Toxoplasmose
 - Hepatitis (Leberentzündung)
 - psychische Krankheiten
 - frühe Blutungen?
 - Nein.
 - Sonstige, welche?
-
-

1.4 Haben Sie während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen?

- Ja
- Nein

Wenn ja, welche?

1.5 Hatten Sie vor der Geburt Ihres Kindes eine Fehlgeburt?

- Ja
- Nein

Wenn ja, wie viele Fehlgeburten und in welcher Schwangerschaftswoche?

1.6 (Bitte markieren Sie den Zeitpunkt auf der Zeitachse mit einem Kreuz, siehe Beispiel)

Beispiel:

In welcher Schwangerschaftswoche haben Sie zum ersten Mal Kindsbewegungen gespürt?

Ca. in der

19	20	21	22	23	24	25	26	X	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
----	----	----	----	----	----	----	----	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Schwangerschaftswoche

Antwort: ca. in der 27. Woche

In welcher Schwangerschaftswoche haben Sie zum ersten Mal Kindsbewegungen gespürt?

Ca. in der

19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Schwangerschaftswoche

Ich erinnere mich leider nicht mehr.

1.7 (Bitte markieren Sie den Zeitpunkt auf der Zeitachse mit einem Kreuz, siehe Beispiel)

In welcher Schwangerschaftswoche haben Sie zum ersten Mal die Herztöne Ihres Kindes gespürt?

Ca. in der

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Schwangerschaftswoche

Ich erinnere mich leider nicht mehr.

Ergänzungen zu 1. Schwangerschaft:

(bitte mit Angabe der Aufgabennummer, z.B. zu 1.2)

2. Geburt (Angaben bitte aus dem Untersuchungsheft des Kindes)

2.1 (bitte markieren Sie den Zeitpunkt auf der Zeitachse mit einem Kreuz, siehe Beispiel)

In welcher Schwangerschaftswoche haben Sie entbunden?

In der

25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Schwangerschaftswoche.

2.2 Traten während der Geburt Komplikationen auf, wie

- vorzeitiger Blasensprung
 - Lageanomalie
 - Verlangsamung der kindl. Herzfrequenz?
 - Nein.
 - Sonstige, welche?
-
-

2.4 Kam Ihr Kinde per Kaiserschnitt zur Welt?

- Ja
- Nein

2.3 (bitte aus dem Untersuchungsheft übertragen)

APGAR – Werte (nach 1min, 5min, 10 min):

Geburtsgewicht (in g):

Geburtslänge (in cm):

Kopfumfang (in cm):

Ergänzungen zu **2. Geburt:**

(bitte mit Angabe der Aufgabennummer, z.B. **zu 2.1**)

3. Entwicklung

3.1 Wurde Ihr Kind gestillt?

- Ja
 Nein

Wenn ja, wie lange?

3.2 (bitte markieren Sie den Zeitpunkt auf der Zeitachse mit einem Kreuz, siehe Beispiel)

Wann ist die große Fontanelle (Knochenlücke an der Stirn) Ihres Kindes zusammengewachsen?

Im Alter von

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
Monaten																		Jahren		

- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.3 (bitte markieren Sie den Zeitpunkt auf der Zeitachse mit einem Kreuz, siehe Beispiel)

Wann bekam Ihr Kind die ersten Zähne?

Im Alter von

4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4
Monaten																					Jahren	

- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.4 Welche Nahrung kann Ihr Kind aktuell zu sich nehmen?

- altersentsprechend
 künstliche Ernährung
 Sondenkost
 Sonstige, welche?
-
-

3.5 Welche Körpergröße (in cm) hat/hatte Ihr Kind bei der Vorsorgeuntersuchung
U4 (3. – 4. Lebensmonat)

U6 (10.-12. Lebensmonat)

U7 (21.-24. Lebensmonat)

3.6

aktuelle Größe (in cm, mit Angabe des Datums)

aktuelles Gewicht (in kg, ohne Kleidung, mit Angabe des Datums)

aktueller Kopfumfang (in cm, mit Angabe des Datums)

3.7 (Bitte markieren Sie den Zeitpunkt auf der Zeitachse. Sollte Ihr Kind eine Fähigkeit wieder verlernt haben, markieren Sie auf der Achse bitte den Zeitraum, in dem Ihr Kind diese Fähigkeit beherrscht hat, mit 2 Kreuzen.)

Beispiel:

Wann saß Ihr Kind zum ersten Mal frei (ohne Unterstützung)?

Im Alter von

9	10	11	12	13	14	X	16	17	18	19	X	21	22	23	24	3	4
Monaten											Jahre						

Antwort: zum ersten Mal mit 15 Monaten, wieder verlernt mit 20 Monaten.

Wann saß Ihr Kind zum ersten Mal frei (ohne Unterstützung)?

Im Alter von

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4
Monaten															Jahre		

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.8 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann stand Ihr Kind zum ersten Mal mit Festhalten?

Im Alter von

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4
Monaten															Jahren				

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.9 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann stand Ihr Kind zum ersten Mal frei?

Im Alter von

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
Monaten												Jahren			

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.10 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann ist Ihr Kind zum ersten Mal mit Hilfe gelaufen?

Im Alter von

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
Monaten															Jahren			

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.11 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann ist Ihr Kind zum ersten Mal allein gelaufen?

Im Alter von

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Monaten

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.12 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal einen Ball über Kopf geworfen?

Im Alter von

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Monaten

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.13 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann ist Ihr Kind zum ersten Mal eine Treppe hinaufgelaufen (mit Festhalten)?

Im Alter von

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Monaten

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.14 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat sich Ihr Kind zum ersten Mal allein mit einem Hilfsmittel fortbewegt?

Im Alter von

2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
---	-----	---	-----	---	-----	---

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

Welches Hilfsmittel war das (z.B. Gehfrei, Bobbycar, Rollator)?

3.15 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann reagierte Ihr Kind zum ersten Mal auf Geräusche?

Im Alter von

0	1	2	3	4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8	9	10	14	15	16
Wochen									Monaten										

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.16 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann gab Ihr Kind die ersten Laute von sich?

Im Alter von

0	1	2	3	4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8	9	10	14	15	16
Wochen									Monaten										

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.17 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal gelacht?

Im Alter von

4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Wochen					Monaten																		

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.18 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal „Mama“ oder „Papa“ gesagt?

Im Alter von

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4
---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Monaten

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.19 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal einige Wörter außer „Mama“ oder „Papa“ gesprochen?

Im Alter von

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Monaten

Jahren

- Unser Kind verständigt sich mit Gesten und Lauten.
- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.20 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann zeigte Ihr Kind zum ersten Mal auf einen benannten Körperteil? (z.B. Bauch?)

Im Alter von

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Monaten

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.21 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal gezielt nach Gegenständen gegriffen, z.B. nach seinem Spielzeug?

Im Alter von

3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Monaten

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
 Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.22 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal zwei Klötzchen zusammengeschlagen?

Im Alter von

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Monaten

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
 Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.23 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann Hat Ihr Kind zum ersten Mal einen Turm mit (mehr als) zwei Klötzchen gebaut?

Im Alter von

2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
---	-----	---	-----	---	-----	---

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
 Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.24 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal eine vertikale Linie nachgemalt?

Im Alter von

2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
---	-----	---	-----	---	-----	---

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
 Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.25 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal Gesichter betrachtet?

Im Alter von

0	1	2	3	4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----

Wochen

Monaten

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.26 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann spielte Ihr Kind zum ersten Mal verstecken?

Im Alter von

3	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Monaten

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.27 (siehe Beispiel unter 3.7)

In welchem Zeitraum war Ihr Kind anfangs scheu bei Fremden?

Im Alter von

3	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Monaten

- Nie.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.28 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann klatschte Ihr Kind zum ersten Mal in die Hände oder winkte?

Im Alter von ,

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Monaten

Jahren

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.29 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann trank Ihr Kind zum ersten Mal aus einer Tasse?

Im Alter von

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
Monaten															Jahren			

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.30 (siehe Beispiel unter 3.7)

Wann begann Ihr Kind sich allein Kleidungsstücke auszuziehen?

Im Alter von

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	3	4	5
Monaten										Jahren			

- Unser Kind beherrscht diese Fähigkeit nicht.
- Ich erinnere mich leider nicht mehr.

3.31 Trennt sich Ihr Kind leicht von Ihnen (Bezugsperson)?

- Ja
- Nein

Ergänzungen zu 3. Entwicklung:

(bitte mit Angabe der Aufgabennummer, z.B. zu 3.1, oder der Angabe **Allgemeines**)

4. Erkrankungen

4.1 (Bitte geben Sie bei den folgenden Aufgaben in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, z.B. mit 1Jahr (**1 J**) oder 12Monaten (**12 M**), bzw. ein Fragezeichen (**?**), falls Sie sich nicht mehr erinnern können)

Beispiel:

Welche waren die ersten Auffälligkeiten, die bei Ihrem Kind festgestellt wurden?

auffallende Gesichtszüge (**2 M**)

Skelettfehlbildungen (**?**)

Antwort: Erste Auffälligkeiten waren auffallende Gesichtszüge, festgestellt, mit ca. 2 Monaten, und Skelettfehlbildungen, genauer Zeitpunkt nicht Erinnerung.

Welche waren die ersten Auffälligkeiten, die bei Ihrem Kind festgestellt wurden?

auffallende Gesichtszüge ()

Skelettfehlbildungen ()

Vergrößerung der Leber ()

Vergrößerung der Milz ()

Steifigkeit der Gelenke ()

verdickte (sulzige) Haut ()

Gedeihstörung ()

Verdickte Herzklappen? ()

Sonstige, welche?

4.2 (Bitte markieren Sie den Zeitpunkt auf der Zeitachse mit einem Kreuz, siehe Beispiel 1.6)

Wann wurde zum ersten Mal von Seiten der Ärzte der Verdacht geäußert, dass Ihr Kind an einer Stoffwechselkrankheit erkrankt ist?

Im Alter von

0	1	2	3	4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1,5	2	3	4
Wochen									Monaten						Jahre							

4.3 (Bitte markieren Sie den Zeitpunkt auf der Zeitachse mit einem Kreuz, siehe Beispiel 1.6)

Wann wurde die Diagnose Mukopolidose gestellt?

Im Alter von

0	1	2	3	4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1,5	2	3	4
Wochen									Monaten						Jahre							

Wurde die Diagnose molekulargenetisch gesichert?

- Ja
 Nein

4.4 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Erscheint das Gesicht Ihres Kindes geschwollen (insbesondere Wangen, Augenlider, Zunge)?

- Ja ()
 Nein

4.5 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hat Ihr Kind eine dichte Kopfbehaarung und buschige Augenbrauen?

- Ja ()
 Nein

4.6 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Ist das Zahnfleisch Ihres Kindes verdickt?

- Ja ()
 Nein

4.7 Wie viele Zähne hat Ihr Kind (mit Angabe des Datums)

4.8 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hat Ihr Kind einen weit ausladenden Bauch?

Ja ()

Nein

bedingt durch (Angaben des Kinderarztes)

vergrößerte Leber

vergrößerte Milz

Muskelschwäche

4.9 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hat Ihr Kind ein vorgewölbtes Brustbein (Hühnerbrust)?

Ja ()

Nein

4.10(Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hat Ihr Kind einen ausgeprägten Spitzbuckel (sog. Gibbus)?

Ja ()

Nein

4.11 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hat Ihr Kind eine krankhaft gekrümmte Wirbelsäule (sog. Skoliose)?

(Angaben des Kinderarztes)

Ja ()

Nein

4.12(Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hatte Ihr Kind einen/mehrere Leistenbruch/brüche?

Ja ()

Nein

4.13 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hatte Ihr Kind einen/mehrere Nabelbruch/brüche?

Ja ()

Nein

4.14 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Sind die Extremitäten Ihres Kindes verkürzt?

Ja, verkürzte Arme()

Ja, verkürzte Beine()

Nein

4.15 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Erscheint die Arm- und Beinmuskulatur Ihres Kindes schlaff (Ihr Kind ist wenig kräftig und beweglich)?

Ja ()

Nein?

4.16 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hat Ihr Kind x- Beine?

Ja ()

Nein

4.17 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Sind die Finger Ihres Kindes stark gekrümmt (sog. Klauenhände)?

Ja ()

Nein

4.18 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Leidet Ihr Kind an einer Fußfehlstellung (sog. Klumpfuß)?

Ja, links ()

Ja, rechts ()

Nein

4.19 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Hatte Ihr Kind eine Hüftluxation? (ausgerenktes Hüftgelenk)

Ja, links ()

Ja, rechts ()

Nein

4.20 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Erlitt Ihr Kind schon einmal Knochenbrüche an

Oberarm ()

Unterarm ()

Oberschenkel ()

Unterschenkel ()

Fingern ()

Zehen ()?

Nein.

Sonstige, welche?

4.21 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Leidet Ihr Kind an einer eingeschränkten Gelenkbeweglichkeit im Bereich der
(Angaben des Kinderarztes)

- Schultern ()
 - Ellenbogen ()
 - Finger ()
 - Hüftgelenke ()
 - Kniegelenke ()
 - Zehen ()?
 - Nein.
 - Sonstige, welche?
-

4.22 (bitte markieren Sie auf der Achse mit einem Kreuz)

Wie häufig (im Jahr) leidet ihr Kind an Infekten der oberen Atemwege?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Infektionen pro Jahr

4.23 (bitte markieren Sie auf der Achse mit einem Kreuz)

Wie häufig (im Jahr) erleidet Ihr Kind eine Lungenentzündung?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Infektionen pro Jahr

4.24 (bitte markieren Sie auf der Achse mit einem Kreuz)

Wie häufig leidet Ihr Kind im Jahr an einer Mittelohrentzündung?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Entzündungen pro Jahr

4.25 Kann Ihr Kind selbstständig atmen? Ja NeinWenn nein, seit wann nicht (bitte erläutern)?

4.26 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Leidet Ihr Kind an übermäßiger Schleimproduktion im Nasen- Rachenraum?

 Ja () Nein**4.27** Leidet Ihr Kind an einer (Angaben des Kinderarztes) Schalleitungsschwerhörigkeit () Innenohrschwerhörigkeit ()? Nein**4.28** (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Leidet Ihr Kind an (Angaben des Augenarztes)

 Hornhauttrübung () „kirschroter Fleck“ () Veränderung des Augenhintergrundes Weitsichtigkeit () Kurzsichtigkeit () Hornhautverkrümmung () Nein Sonstige, welche?

4.29 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Schwitzt Ihr Kind stark nachts?

Ja ()

Nein

4.30 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Macht Ihr Kind beim Schlafen längere Atempausen?

Ja ()

Nein

4.31 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Schnarcht Ihr Kind beim Schlafen?

Ja ()

Nein

4.32 (Bitte geben Sie in der Klammer dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes an, als das Symptom festgestellt wurde, siehe Beispiel 4.1)

Leidet Ihr Kind an einem Herzfehler (Angaben des Kinderarztes), wie

verdickte Klappen ()

Septumdefekt ()

Vergrößerung des Herzens ()

Insuffizienz ()?

Sonstige, welche?

5. Therapien

5.1 Trägt Ihr Kind ein Hörgerät? (Bitte geben Sie in Klammern an, in welchem Alter Ihr Kind ggf. ein Hörgerät erhalten hat.).

- Ja ()
- Nein

5.2 Trägt Ihr Kind eine Brille? (Bitte geben Sie in Klammern an, in welchem Alter Ihr Kind ggf. eine Brille erhalten hat.).

- Ja ()
- Nein

Welche Stärke hat die Brille (in dpt)?

5.3 Wird Ihr Kind über eine Sonde ernährt, über

- Speiseröhre/Magen (Magensonde)
 - Bauchdecke (PEG-Sonde)?
 - Nein
 - Sonstige Sonden, welche?
-
-

5.4 Benötigt Ihr Kind Hilfsmittel zur Atmung, z.B.

- Sauerstoffmaske
 - Absaugung des Nasen/Rachenraumes
 - Sonde über Nase?
 - Nein
 - Sonstige Hilfsmittel, welche?
-
-

5.5 Wie häufig werden Hilfsmittel zur Atmung benötigt?

- Ständig
 - Nur nachts
 - Gelegentlich (bitte erläutern)
-
-

5.6 (Bitte bewerten Sie den Erfolg der Therapie nach dem Schulnoten-System: 1=sehr gut, 2=gut, 3=befriedigend, 4=ausreichend, 5=mangelhaft, 6=ungenügend.)

Beispiel:

Befand sich Ihr Kind wegen folgender Symptome in krankengymnastischer Behandlung?

allgemein schlaffe Muskulatur (2)

Antwort: Krankengymnastik wegen schlaffer Muskulatur, mit gutem Erfolg

Befand sich Ihr Kind wegen folgender Symptome in krankengymnastischer Behandlung?

- allgemein schlaffe Muskulatur ()
 - Fehlhaltung der Wirbelsäule ()
 - Achsenfehlstellung der Beine (x-Bein) ()
 - Kontrakturen der Finger (Klauenhände) ()
 - Hüftdysplasie ()
 - allgemeine Steifigkeit der Gelenke? ()
 - Nein
 - Sonstige, welche und mit welchem Erfolg?
-
-

5.7 (Bitte geben Sie in Klammern dahinter ggf. das Alter Ihres Kindes bei der Operation an, z.B. mit 1 Jahr **(1J)** oder 12 Monaten **(12M)**, bzw. mit einem Fragezeichen **(?)**, falls Sie sich nicht mehr erinnern können)

Welche Operationen hatte Ihr Kind?

- Keine
 - Nabelbruch ()
 - Leistenbruch ()
 - HNO-OP ()
 - Herzfehler ()
 - Hühnerbrust ()
 - Sonstige: ()
-

5.8 Gab es bei den Operationen Komplikationen?

Nein

Ja,

Wenn ja, welche (z.B. Narkose)?

5.9 Welche Medikamente nimmt Ihr Kind regelmäßig ein?

Keine

6. Ärztliche Betreuung:

6.1 Für den Fall, dass die Krankheit Ihres Kindes bereits in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde:

Wie bewerten Sie die ärztliche Betreuung in der Schwangerschaft?

- 1 (sehr gut)
- 2 (gut)
- 3 (befriedigend)
- 4 (ausreichend)
- 5 (mangelhaft)
- 6 (ungenügend)

Von wem wurden Sie betreut? (z.B. Gynäkologe, Spezialist in Klinik etc.)

6.2 Wie wurden Sie (die Eltern) von Seiten der Ärzte über die Erkrankung Ihres Kindes aufgeklärt?

- 1 (sehr gut)
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6 (ungenügend)

Von wem wurden Sie aufgeklärt? (z.B. Hausarzt, Spezialist etc.)

6.3 Wie bewerten Sie aktuell die ärztliche Betreuung Ihres Kindes?

- 1 (sehr gut)
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6 (ungenügend)

Wer betreut Sie aktuell?

6.4 Haben Sie aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes eine genetische Beratung erhalten?

- Ja
- Nein

Wenn ja: Welche Konsequenzen hatte diese genetische Beratung für Ihre Familie?
(bitte erläutern)

Ergänzungen zu 6. Ärztliche Betreuung:

(bitte mit Angabe der Aufgabennummer, z.B. **zu 6.1**, oder der Angabe **Allgemeines**)

Literaturverzeichnis

Altarescu G., Sun M., Moore D., Smith J., Wiggs E., Solomon B., Patronas N., Frei K., Gupta S., Kaniski C., Quarrell O., Slangenaupt S., Goldin E., Schiffmann R.

The neurogenetics of mucopolidosis type IV

Neurology. 59 (2002) 306-313

Amir N., Zlotogora J., Bach G.

Mucopolidosis type IV: clinical spectrum and natural history

Pediatrics. 79 (1987) 953-959

Aynaci F., Çakır E., Aynaci O.

A case of I-cell disease (mucopolidosis II) presenting with craniosynostosis

Childs Nerv Syst. 18(2002) 707-11, Epub 2002

Bach G., Webb M., Bargal R., Zeigler M., Eckstein J.

The frequency of mucopolidosis type IV in the Ashkenazi Jewish population and the identification of 3 novel MCOLN1 mutations

Hum Mutat. 26 (2005) 591

Babcock D., Bove K., Hug G., Dignan S., Soukup S., Warren N.

Fetal mucopolidosis II (I-cell disease): radiologic and pathologic correlation

Pediatr Radiol. 16 (1986) 32-39

Bargal R., Bach G.

Mucopolidosis type IV: abnormal transport of lipids to lysosomes

J Inherit Metab Dis. 20 (1997) 625-632

Bargal R., Avidan N., Ben-Asher E., Olender Z., Zeigler M., Frumkin A., Raas-Rothschild A., Glusman G., Lancet D., Bach G.

Identification of the gene causing mucopolidosis type IV

Nat Genet. 26 (2000) 118-121

Beck M., Barone R., Hoffmann R., Kratzer W., Rakowsky T., Nigro F., Fiumara A.

Inter- and intrafamilial variability in mucopolidosis II (I-cell disease)

Clin Genet. 47 (1995) 191-199

Bonten E., van der Spoel A., Fornerod M., Grosveld G., d'Azzo A.

Characterization of human lysosomal neuraminidase defines the molecular basis of the metabolic storage disorder sialidosis.

Genes Dev. 10 (1996) 3156-3169

Brandt I.

Perzentilen

Der Kinderarzt 11 (1980) 43-51

Cathey S., Kudo M., Tiede S., Raas-Rothschild A., Braulke T., Beck M., Taylor H., Canfield W., Leroy J., Neufeld E., McKusick V.
Molecular order in mucopolidosis II and III nomenclature
Am J Med Genet A. 146 (2008) 512-513

Chen C.-S., Bach G., Pagano R. E.
Abnormal transport along the lysosomal pathway in mucopolidosis, type IV disease
Proc Natl Acad Sci. 95 (1998) 6373-6378

Durand P., Gatti R., Cavalieri S., Borrone C., Tondeur M., Michalski J.-C., Strecker G.
Sialidosis (mucopolidosis I)
Helv Paediatr Acta. 32 (1977) 391-400

Eglitis M., Mezey E.
Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice
Proc Natl Acad Sci USA. 94 (1997) 4080–4085

Fares H., Greenwald I.
Regulation of endocytosis by CUP-5, the *Caenorhabditis elegans* mucopolin-1 homolog
Nature Genet. 28: 64-68, 2001

Frei K. P., Patronas N. J., Cruchfield K. E., Altarescu G., Schiffmann R.
Mucopolidosis type IV: characteristic MRI findings
Neurology 51 (1998) 565-569

Folkerth R. D., Alroy J., Lomakina I., Skutelsky E., Raghavan S. S., Kolodny E. H.
Mucopolidosis IV: morphology and histochemistry of an autopsy case
J Neuropathol Exp Neurol. 54 (1995) 154-164

Grewal, S., Shapiro E., Braunlin E., Charnas L., Krivit W., Orchard P., Peters C.
Continued neurocognitive development and prevention of cardiopulmonary complications after successful BMT for I-cell disease: a long-term follow-up report.
Bone Marrow Transplant. 32 (2003) 957-60

Honey N. K., Mueller O. T., Little L. E., Miller A. L., Shows T. B.
Mucopolidosis III is genetically heterogeneous
Proc Natl Acad Sci 79 (1982) 7420-7424

Imaizumi M., Gushi K., Kurobane I., Inoue S., Suzuki J., Koizumi Y., Suzuki H., Sato A., Gotoh Y., Haginoya K., et al.
Long-term effects of bone marrow transplantation for inborn errors of metabolism: a study of four patients with lysosomal storage diseases
Acta Paediatr Jpn. 36 (1994) 30-36

Kelly T., Graetz G.

Isolated acid neuraminidase deficiency: a distinct lysosomal storage disease
Am J Med Genet. 1 (1977) 31-46

Kircher S.

Mukopolidose

In: „Mukopolysaccharidosen- Ein Leitfaden für Ärzte und Eltern“

Kircher S., Bajbouj M., Miebach E., Beck M. (Hrsg.)

Uni-Med, Bremen, 2004, 1. Auflage, 96-100

Kornfeld S., Sly W.

I-cell disease and Pseudo-Hurler Polydystrophy: Disorders of Lysosomal Enzyme
Phosphorylation and Localization

In: „The metabolic & molecular bases of inherited disease“

Sciver C., Beaudet A., Valle, Sly W., Childs, Kinzler, Vogelstein (Hrsg.)

Mc-Graw-Hill, New York, 2001, 3469-3482

Kurobane I., Inoue S., Gotoh Y., Kato S., Tamura M., Narisawa K., Tada K.

Biochemical Improvement after Treatment by Bone Marrow Transplantation in I-Cell
Disease

Tohoku J Exp Med. 150 (1986) 63-68

Lee W., D. O'Donnell D.

Severe gingival hyperplasia in a child with I-cell disease □

Int J of Paediatr Dent. 13 (2003) 41-45

Lemaitre L., Remy J., Farriaux J., Dhondt J., Walbaum R.

Radiological signs of mucopolidosis II or I-cell disease. A study of nine cases

Pediatr Radiol. 7 (1978) 97-105

Libert J., Van Hoff F., Farriaux J., Toussaint D.

Ocular findings in I-cell disease (mucopolidosis type II)

Am J Ophthalmol. 83 (1977) 617-628

Lieser M., Harms E., Bach G., Cantz M.

Ganglioside GM3 sialidase activity in fibroblasts of normal individuals and of patients
with sialidosis and mucopolidosis IV

Biochem J. 260 (1989) 69-74

Lowden J. A., O'Brien J. S.

Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency

Am J Hum Genet. 31 (1979) 1-18

Martin J., Leroy J., van Eygen M., Ceuterick c.

I-cell disease. A further report on its pathology.

Acta Neuropathol. 64 (1984) 234-242

Neufeld, E., Muenzer J.

The Mucopolysaccharidoses

In: „The metabolic & molecular bases of inherited disease“

Scriver C., Beaudet A., Valle, Sly W., Childs, Kinzler, Vogelstein (Hrsg.)

Mc-Graw-Hill, New York, 2001, 3421-3452

Oheda Y., Kotani M., Murata M., Sakuraba H., Kadota Y., Tatano Y., Kuwahara J., Itoh K.

Elimination of abnormal sialylglycoproteins in fibroblasts with sialidosis and galactosialidosis by normal gene transfer and enzyme replacement.

Glycobiology. 16 (2006) 271-280, Epub 2005

Okada S., Owada M., Sakiyama T., Yutaka T., Ogawa M.

I-cell disease: Clinical studies of 21 Japanese cases

Clin Genet 28 (1985) 207-215

Patterson Marc C., Johnson William G.

Lysosomal and Other Storage Diseases

In Merritt's Neurology (11th Edition)

Rowland, Lewis P. (Hrsg)

Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 622-641

Pazzaglia U., Beluffi G., Castello A., Coci A., Zatti G.

Bone Changes of Mucopolidosis II at Different Ages: Postmortem Study of Three Cases.[Miscellaneous]

Clinical Orthopaedics & Related Research. 276:283-290, March 1992

Poenaru L., Castelnau L., Tome F., Boue J., Maroteaux P.

A variant of mucopolidosis. II. Clinical, biochemical and pathological investigations

Eur J Pediatr, 147 (1988) 321-327

Raas-Rothschild A., Cormier-Daire V., Bao M., Genin E., Salomon R., Brewer K., Zeigler M., Mandel H., Toth S., Roe B., Munnich A., Canfield W. M.

Molecular basis of variant pseudo-Hurler polydystrophy (mucopolidosis IIIC)

J Clin Invest. 105 (2000) 673-681

Seyrantepe V., Poupetova H., Froissart R., Zobot M., Maire I., Pshezhetsky A.

Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis

Hum Mutat. 22 (2003) 343-352

Schulz R., Vogt J., Voss W., Hanefeld F.

Mucopolidosis type II (I-cell disease) with unusually severe heart involvement

Monatsschr Kinderheilkd. 135 (1987) 708-711

Spranger, J.
Osteopathien durch angeborene Störungen komplexer Kohlenhydrate
(Heteroglykanosen)
In: „Handbuch der medizinischen Radiologie, Bd. V; Röntgendiagnostik der
Skeletterkrankungen
Diethelm L., Heuck F., Olsson O., Strnad R., Vieten H., Zuppinger A. (Hrsg.)
Springer, Berlin, 1983

Strecker G., Michalski J., Monteuil J., Farriaux J.
Deficit in Neuraminidase associated with mucopolidosis II (I-cell-disease)
Biomedicine 25 (1976) 238-240

Sun M., Goldin E., Stahl S., Falardeau J. L., Kennedy J. C., Acierno J. S. Jr., Bove
C., Kaneshi C. R., Nagle J., Bromley M.C., Colman M., Schiffmann R., Slaugenhaupt
S. A.
Mucopolidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient
receptor potential channel
Hum Molec Genet. 9 (2000) 2471-2478

Takahashi Y., Nakamura Y., Yamaguchi S., Orii T.
Urinary oligosaccharide excretion and severity of galactosialidosis and sialidosis
Clin Chim Acta. 203 (1991) 199-210

Thomas G.
Disorders of Glycoprotein Degradation: alpha-Mannosidosis, beta-Mannosidosis,
Fucosidosis and Sialidosis
in: „The metabolic & molecular bases of inherited disease“
Sciver C., Beudet A., Valle, Sly W., Childs, Kinzler, Vogelstein (Hrsg.)
Mc-Graw-Hill, New York, 2001, 3507-3533

Thomas G., Reynolds L., Miller C.
Characterization of neuraminidase activity of cultured human fibroblasts.
Biochim Biophys Acta. 568 (1979) 39-48

Tiede S.
Synthese des Mannose-6-Phosphat-Erkennungsmarkers lysosomaler Enzyme:
molekulare Analyse der humanen UDP-N-Acetylglucosamin: lysosomales Enzym-N-
Acetylglucosamin-1-Phosphotransferase
Dissertaion, Hamburg, 2005

Tiede, S., Storch S., Bräulke T.
Mukopolidosen
Monatsschr Kinderheilkd 154 (2006) 955-961

Traeger E., Rappin I.
Differential Diagnosis
In *Merritt's Neurology* (11th Edition)
Rowland, Lewis P. (Hrsg)
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 684-691

Traboulsi E., Maumenee I.

Ophthalmologic findings in mucopolidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy)
Am J Ophthal 102 (1986) 592-597

Tylki-Szymanska A., Czartoryska B., Groener J. E. M., Lugowska A.

Clinical variability in mucopolidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy)
Am J Med Genet 108 (2002) 214-218

Ulrich-Bott B., Klem B., Kaiser R., Spranger J., Cantz M.

Lysosomal sialidase deficiency: Increased ganglioside content in autopsy tissues of a sialidosis patient
Enzyme 38 (1987) 262

van Pelt J., Kamerling J., Vliegenthart J., Verheijen F., Galjaard H.

Isolation and structural characterization of sialic acid-containing storage material from mucopolidosis I (sialidosis) fibroblasts
Biochim Biophys Acta. 965 (1988) 36-45

Varki A. P., Reitman M. L., Kornfeld S.

Identification of a variant of mucopolidosis III (pseudo Hurler polydystrophy): a catalytically active N-acetylglucosaminylphosphotransferase that fails to phosphorylate lysosomal enzymes
Proc. Natl. Acad. Sci. 78 (1981) 7773-7777

Vormoor J., Marquardt T.

Hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism
Curr Opin Organ Transplant. 9 (2004) 43-48

Wappner R.

Lysosomal Storage Disorders

In: Oski's Pediatrics (4th Edition)

McMillan, Julia A., Feigin, Ralph D., DeAngelis, Catherine, Jones, M. Douglas (Hrsg.)
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 2199-2217

Wenger D., Coppola S., Liu S.

Lysosomal storage disorders: diagnostic dilemmas and prospects of therapy
Genet Med. 4 (2002) 412-419

Internet-Quellen:

Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Mukopolidose I

http://www.mps-ev.de/mps_typ/mukopolidose1/04.php

Stand: 13.1.08

Pohl S., Marschner K., Storch S.

Strukturelle und molekulare Analyse der GlcNAc-1-Phosphotransferase - Grundlage zur Generierung des Mannose-6-Phosphat-Markers lysosomaler Enzyme

http://www.uke.de/kliniken/kinderklinik/index_15942.php?id=-1_-1_-1&as_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/kinderklinik/index_15942.php

[1&as_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/kinderklinik/index_15942.php](http://www.uke.de/kliniken/kinderklinik/index_15942.php)

Stand: 13.8.09