

Diplomarbeit

Neurodegenerative Erkrankungen in der Pädiatrie

eingereicht von

Thomas Christian Marinitsch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ Siegfried Gallistl
Univ. FÄ Dr.med.univ. PhD. Anna Baghdasaryan

Graz, 19.07.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.07.2022

Thomas Marinitsch eh.

Danksagungen

Mein Dank gilt meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof. Siegfried Gallistl für seine stets rasche und unkomplizierte Unterstützung beim Erstellen dieser Diplomarbeit.

Vor allem möchte ich mich auch bei meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung danken. Ihr wart immer für mich da, habt mir alles ermöglicht und dafür ist jeder Dank zu klein.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen und deren Erklärung.....	5
Abbildungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract.....	9
1. Neurodegenerative Erkrankungen	10
1.1 Definition.....	10
1.2 Pathogenese	11
1.2.1 „Protein misfolding disorders (PMD’s)“	11
1.2.2 „Prion-like spreading“	15
1.3 Klinik	17
1.4 Diagnostik & Therapie	20
2. Pädiatrische Krankheitsbilder.....	23
2.1 Neurometabolische Erkrankungen.....	24
2.1.1 Neuronale Zeroidlipofuszinosen (NCL)	24
2.1.2 Mukopolysaccharidosen (MPS).....	30
2.1.3 Rett-Syndrom (RTT)	39
2.1.4 Adrenoleukodystrophie (ALD).....	43
2.2 Neuromuskuläre Erkrankungen	49
2.2.1 Spinale Muskelatrophie (SMA)	49
2.2.2 Friedreich-Ataxie	57
3. Diskussion	63
Literaturverzeichnis	67

Abkürzungen und deren Erklärung

AAV	<i>adeno-assoziiertes Virus</i>
ABC	<i>Adenosintriphosphatbindungskassette</i>
ACE-Inhibitoren	<i>Angiotensin converting enzyme-Inhibitoren</i>
ACTH	<i>adrenocorticotropes Hormon</i>
AD	<i>Alzheimer Demenz</i>
ALD	<i>Adrenoleukodystrophie</i>
ALS	<i>amyotrophe Lateralsklerose</i>
AMN	<i>Adrenomyeloneuropathie</i>
AT2-Blocker	<i>Angiotensin-2-Rezeptor Blocker</i>
BBB	<i>Bluthirnschranke</i>
C6S	<i>Chondroitin-6-Sulfat</i>
CALD	<i>zerebrale Adrenoleukodystrophie</i>
CCALD	<i>kindliche zerebrale Adrenoleukodystrophie</i>
CJE	<i>Creutzfeld-Jakob.Krankheit</i>
CK	<i>Kreatinkinase</i>
CP	<i>Zerebralparese</i>
CTE	<i>chronisch traumatische Enzephalopathie</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
DS	<i>Dermatansulfat</i>
EKG	<i>Elektrokardiogram</i>
EMG	<i>Elektromyographie</i>
ERT	<i>Enzyersatztherapie</i>
FA	<i>Friedreich-Ataxie</i>
FXN	<i>Frataxin</i>
GAG	<i>Glykosaminoglykane</i>
GANS	<i>Galactosamin-6-Sulfat</i>
GLB1	<i>Beta-Galactosidase 1</i>
GUSB	<i>Beta-Glucuronidase</i>
HLA	<i>humanes Leukozytenantigen</i>
HS	<i>Heparansulfat</i>
IDS	<i>Iduronat-2-Sulfatase</i>
IDUA	<i>Alpha-L-Iduronidase</i>
KS	<i>Keratansulfat</i>
LB	<i>Lewy-Körperchen</i>
LBD	<i>Lewy-Körper Demenz</i>
MECP2	<i>Methyl-CpG bindendes Protein 2</i>
MPS	<i>Mukopolysaccharidosen</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MSA	<i>multiple systemische Atrophie</i>
NCL	<i>neuronale Zeroidlipofuszinosen</i>
NDD	<i>neurodegenerative Erkrankungen</i>
NGS	<i>"next-generation-sequencing"</i>
NVC	<i>Nervenleitgeschwindigkeit</i>
PD	<i>Parkinson-Krankheit</i>
PMD	<i>"protein-misfolding-disorder"</i>
PPT1	<i>Palmitoyl-Protein Thioesterase</i>
RTT	<i>Rettsyndrom</i>
SCT	<i>Stammzelltransplantation</i>

SMA *spinale Muskelatrophie*
SMARD1 *spinale Muskelatrophie mit Atemnot Typ 1*
SMN *"survival motor neuron"*
TPP1 *Thiaminpyrophosphat*
VLCFAs *sehr langkettige Fettsäuren*
XL-SMA..... *spinobulbäre Muskelatrophie*
ZNS..... *zentrales Nervensystem*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Ansammlung von fehlgefalteten Proteinen als Ursache der Neurodegeneration. (7).....	12
Abbildung 2, Klassifikation von Tauopathien (10).....	13
Abbildung 3, Pathophysiologische Vorgänge bei "prion-like spreading" (27).....	16
Abbildung 4, MRT-Aufnahmen pädiatrischer Patienten mit Zeichen einer Neurodegeneration (40).....	21
Abbildung 5, in vivo und ex vivo Gentherapie Verfahren (66).....	22
Abbildung 6, Klassifizierung anhand der betroffenen Hirnareale (42).....	23
Abbildung 7, Elektronenmikroskopische Aufnahme charakteristischer Speicherformationen bei NCL (44).....	25
Abbildung 8, Diagnosealgorithmus bei NCL Verdacht (49).....	27
Abbildung 9, 4-jähriger Bub mit Hurler-Syndrom (MPS I) (55).....	31
Abbildung 10, Hautmanifestationen bei MPS Typ II (55).....	33
Abbildung 11, 2-jähriger Patient mit MPS II a) zeigt Skaphocephalie, b) & c) zeigen Deformationen der Wirbelkörper (63).....	35
Abbildung 12, Stadienverlauf eines klassischen Rett-Syndroms (67).....	40
Abbildung 13, MRT Aufnahmen eines CCALD-Patienten mit ausgiebigen Läsionen der weißen Substanz im parieto-occipital Bereich und der Capsula interna (80).....	45
Abbildung 14, Unterteilung der SMA anhand Entwicklungsmeilensteine und klinischer Präsentation. (87).....	50
Abbildung 15, Diagnose-Algorithmus für spinale Muskelatrophie (89).....	53
Abbildung 16, Pes cavus bei Friedreich-Ataxie(103).....	58
Abbildung 17, Verdicktes Myokard bei Friedreich-Ataxie (105).....	60

Zusammenfassung

Neurodegenerative Erkrankungen stellen eine wichtige Krankheitsgruppe in allen Altersgruppen dar. Bei Erwachsenen sind diese häufig erworben, wohingegen sie im Kindes- und Jugendalter meist durch die Eltern vererbt werden. Der Begriff der Neurodegeneration umfasst dabei eine wahre Fülle an unterschiedlichen Krankheitsbildern, mit einhergehend großer Variabilität in der klinischen Präsentation. Da dies eine frühzeitige Diagnose erschweren kann, ist es von Vorteil, sich mit den häufigen pathophysiologischen Abläufen und möglichen unterschiedlichen Verläufen auseinanderzusetzen.

Diese Diplomarbeit soll einen Einblick in das Gebiet der neurodegenerativen Erkrankungen als Ganzes bieten und einen Überblick über die wichtigsten Krankheitsbilder in der Pädiatrie schaffen. Dies soll in der Praxis dabei helfen, mögliche Erstanzeichen eines neurodegenerativen Prozesses frühzeitig zu erkennen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

Der Fokus liegt dabei auf Pathogenese, Diagnosemitteln, klinische Präsentation, Therapieoptionen und Prognose.

Hierbei handelt es sich um eine Literaturrecherche, basierend auf aktuell zur Verfügung stehenden Kenntnissen aus Lehrbüchern, Publikationen, Fachzeitschriften und Studien. Zur Recherche wurden vorrangig PubMed,, UpToDate, Google Scholar und OvidSP verwendet.

Abstract

Neurodegenerative diseases are important and impactful disorders among all age groups. While they often appear spontaneous in grown-up patients, in children and adolescents they are inherited most of the time by their parents. Neurodegeneration stands for a plethora of different disease entities, each with their own distinct symptoms. This can often hinder an early diagnosis which is why it is important to get to know the pathophysiological background and the possible courses of the illnesses.

The goal of this thesis is to provide an overview of neurodegenerative diseases in general with special emphasis on some of the most prevalent entities in paediatrics. This should provide you with a tool that can aid you with recognizing such disorders and finding the correct diagnosis as soon as possible.

Special emphasis is placed on the pathogenesis, diagnostic tools, clinical presentation, therapeutic measures and prognosis.

This thesis is based on literature research based on the currently available publications, textbooks, scientific journals and available results from ongoing or concluded studies. The databases used for the research were PubMed, UpToDate, Google Scholar and OvidSP.

1 Neurodegenerative Erkrankungen

1.1 Definition

Bevor auf die einzelnen pädiatrischen Krankheitsentitäten eingegangen wird, gilt es einen Überblick über die Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen an sich zu schaffen.

Das definierende Merkmal der neurodegenerativen Erkrankungen (NDD's, „neurodegenerative diseases“) ist der zugrundeliegende progressive Funktionsverlust der Neurone des Gehirns, Rückenmarks oder der Zellen der neuromuskulären Übertragung, bedingt durch die Schädigung und dem resultierenden Untergang der Zellen. ^(1,2)

Die Auslöser für diesen neurodegenerativen Prozess können sowohl angeboren, erworben oder auch idiopathisch sein. Bei vielen Krankheitsbildern konnten heutzutage spezifische Gendefekte als Ursachen identifiziert werden.

Je nach Art der Erkrankung und dem damit verbundenen Ausmaß und der Lokalisation der zellulären Schädigung, gehen NDD's mit einem zunehmenden Verlust von mentalen, kognitiven oder motorischen Funktionen einher.

Prominente Beispiele dazu sind der mentale Abbau eines Morbus Alzheimer oder der fortschreitende Verlust der Mobilität im Zuge der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS).

An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass im Zuge dieser Diplomarbeit nicht auf alle neurodegenerativen Krankheitsbilder eingegangen wird, sondern vielmehr die häufigsten vorkommenden Krankheitsbilder repräsentativ für die jeweiligen Pathomechanismen und Klinikpräsentationen behandelt werden.

Der erste Abschnitt dient dem Verständnis der neurodegenerativen Prozesse als ganzes und beinhaltet daher auch Informationen über Krankheitsbilder welche vorrangig in adulten Patienten anzufinden sind.

Im weiteren Verlauf werden wichtige, primär die Pädiatrie betreffende, Krankheitsbilder vorgestellt.

1.2 Pathogenese

Hinsichtlich der Entstehung von NDD's bestehen verschiedene unterschiedliche Pathomechanismen welche nach derzeitigem Stand für die schlussendliche Neurodegeneration verantwortlich sind. Dabei tritt in den meisten Fällen nicht ein Mechanismus allein auf, sondern mehrere Mechanismen tragen gleichzeitig zur Krankheitsentstehung bei.

Neurodegeneration im Erwachsenenalter tritt häufiger im fortgeschrittenen Lebensalter zum ersten Mal in Erscheinung. NDDs in der Pädiatrie sind entweder von Geburt an vorhanden oder manifestieren sich meist in den ersten Lebensjahren. Dabei handelt es sich häufig um Speichererkrankungen unterschiedlichster Art oder zelluläre Defekte, ausgelöst durch eine angeborene Genmutation.

1.2.1 „Protein misfolding disorders (PMD's)“

Der zentrale Pathomechanismus, welcher vielen der prominenteren NDD's zugrunde liegt, ist die Einlagerung von pathologischen, körpereigenen Proteinen in den neuronalen Zellen. (2,3)

Man differenziert dabei zwischen den verschiedenen Arten von fehlgefalteten Proteinen, da anhand dieser Proteintypen diverse Untergruppen definiert werden können.

Die häufigsten protein-assoziierten Krankheitsgruppen sind (4):

- Amyloidosen
- Tauopathien
- α -Synucleinopathien
- TDP-43 Proteinopathien

Der folgende Abschnitt bietet jeweils einen kurzen Einblick in die Entstehungsmechanismen dieser PMD's und ihrer wichtigsten Vertreter. Abbildung 1 zeigt die häufigsten und bekanntesten Vertreter der jeweiligen Krankheitsgruppe und welche Pathomechanismus zugrunde liegt.

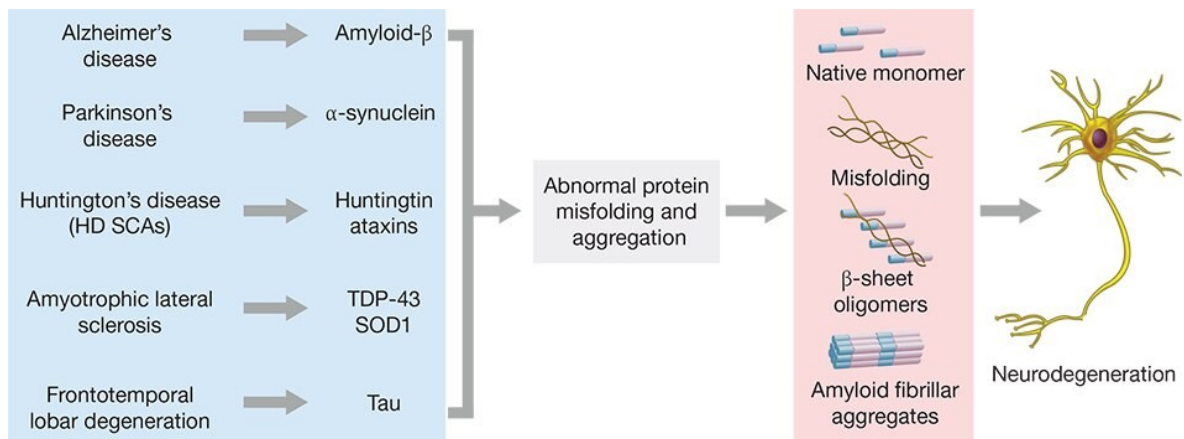


Abbildung 1, Figure 1. Ansammlung von fehlgefalteten Proteinen als Ursache der Neurodegeneration. (7)

Amyloidosen

Amyloidosen beschreiben eine Gruppe von Erkrankungen, welche durch die systemische oder lokale Ablagerung von unlöslichen Proteinfibrillen in verschiedenen Organen charakterisiert ist. Unterteilt werden die einzelnen Krankheitstypen anhand der jeweiligen Art der abgelagerten Fibrillen, welche wiederum von den unterschiedlichen Vorläuferproteinen abhängen. ^(5,6)

Obwohl es sich vorwiegend um Erkrankungen handelt, die ihren Beginn im höheren Lebensalter haben, können in seltenen Fällen auch pädiatrische Patient*innen zu den Betroffenen zählen.

Die bekannteste neurodegenerative Erkrankung, die den Amyloidosen zugeordnet wird, ist die Alzheimer-Demenz (AD), welche durch die extrazelluläre Ablagerung von Amyloid-Beta Fibrillen im zentralen Nervensystem (ZNS) entsteht. ^(3,6)

Tauopathien

Die Gruppe der Tauopathien macht den größten Anteil unter den PMD's aus.

Tau ist im gesunden menschlichen Gehirn ein häufig vorkommendes Protein mit der Aufgabe, den Aufbau der Mikrotubuli in den Dendriten zu unterstützen. ⁽⁸⁾

Bei Vorliegen einer Pathologie, sammelt sich das Protein jedoch im Zellkörper, wo es unlösliche, pathologische Filamente bildet. ⁽⁹⁾

Die dadurch bedingte zelluläre Degeneration führt meist zu Ausbildung von Demenz oder Parkinsonismus.

Tauopathien können sowohl eigenständig zu der Entstehung einer NDD führen als auch in Assoziation mit anderen Pathomechanismen. Ein Beispiel hierfür wäre erneut die AD, welche vorrangig zu den Amyloidosen gezählt wird, jedoch ebenfalls die pathologische Ansammlung von Tau aufweist, weswegen es auch als sekundäre Tauopathie bezeichnet werden kann (siehe Abb.2).⁽⁹⁾

Im pädiatrischen Umfeld ist die häufigste Tauopathie der Morbus Pick, eine hereditäre Lipidspeichererkrankung, welche mit progredienter zerebraler Atrophie und demenzieller Symptome assoziiert ist.

In der Gruppe der Tauopathien nimmt die chronisch traumatische Enzephalopathie (CTE) eine Sonderstellung ein.

Diese Form einer NDD resultiert aus wiederholten, milden Traumata des Gehirns mit einhergehender Ablagerung von Tau-Proteinen. Typischerweise assoziiert mit Sportarten wie Boxen oder Rugby, weisen die Betroffenen oft erst Jahre nach den Traumata Symptome auf wie Reizbarkeit, Aggressivität, oder Gedächtnisverlust.⁽¹¹⁾

Tauopathies	Tau 3R/4R Ratio
Primary Tauopathies	
Richardson's syndrome	1:2-4
Pick's disease	3:1
Frontotemporal dementia with parkinsonism-17 (FTDP-17)	1:2
Postencephalic parkinsonism (PEP)	1:1
Argylophilic grain disease	1:2
Corticobasal degeneration	1:2
Progressive supranuclear palsy (PSP)	1:3-4
Parkinson-dementia complex (PDC Guam)	1:1
Guadeloupean parkinsonism	1:2
Secondary Tauopathies	
Alzheimer's Disease (AD)	1:1
Creutzfeldt-Jakob disease	-
Down's syndrome	1:1
Dementia pugilistica	1:1
Familial British Dementia	-

Abbildung 2, Klassifikation von Tauopathien (10)

α -Synucleinopathien

α -Synucleinopathien, oftmals auch vereinfacht Synucleinopathien genannt, sind NDD's, welche ihre Entstehung auf das namensgebende Alpha-synuclein-Protein (α -Syn) zurückführen können.

Zu den prävalentesten Synucleinopathien zählen:^{12,13}

- ➔ Parkinson-Krankheit (Parkinson's disease, PD)
- ➔ Lewy-Body-Demenz (LBD)
- ➔ Multiple systemische Atrophie (MSA)

Aktuelle histo- und biochemische Fortschritte erlauben die Unterteilung anhand des Ortes der Akkumulation des Proteins in neuronale Synucleinopathien (PD, PD mit Demenz, und LBD) und Synucleinopathien gekennzeichnet durch Einschlüsse im Zytoplasma der Gliazellen (MSA und „pure autonomic failure (PAF)), auch als „Papp-Lantos-Körper“ bezeichnet. (1,12,13,14)

Die physiologische Aufgabe von α -Syn ist noch nicht eindeutig geklärt, aktuell wird ihm eine Rolle in der Transmission zwischen Synapsen zugeschrieben. (15,16)

Sein pathologisches Potential entfaltet α -Syn erst als Hauptbestandteil der Lewy-Körperchen (LB), konzentrische, zytoplasmatische Einschlüsse abnormer Proteine, zu finden in einer Vielzahl neuronaler Strukturen wie Hirnstamm oder Cortex. (17) Dabei sei zu erwähnen, dass hinsichtlich der klinischen Ausprägung einer Lewy-Körperchen Erkrankung die Lokalisation der LB von größerer Bedeutung zu sein scheint als deren Anzahl. (18)

MSA resultiert, wie bereits erwähnt, aus der Ansammlung von fehlgefalteten α -Syn im Zytosol von Oligodendrozyten und ist häufig begleitet von einem Untergang der Myelinscheiden. (14,19)

Die Ursache für die Entstehung von Synucleinopathien ist nicht eindeutig festgelegt, es konnten allerdings in einigen Fällen spezifische Genmutationen nachgewiesen und mit gewissen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht werden. (17) Zudem wurde beobachtet, dass, ähnlich der Koexistenz von Amyloid und Tau in AD, manche Synucleinopathien ebenfalls Tau-Proteine aufweisen und diese möglicherweise in synergistischer Weise mit α -Syn wechselwirken. (20)

TDP-43 Proteinopathien

Die physiologische Rolle von "TAR DNA Binding Protein 43 kDa" (TDP-43) ist die eines DNA-/RNA-bindendes-Proteins, und ist unter anderem für die Regulierung der Proteinsynthese unter oxidativem Stress verantwortlich. (21,22)

Das Entstehen einer Proteinopathie ist typischerweise Folge der Ansammlung von fehlerhaftem, strukturell-verändertem TDP-43 im Zytoplasma von Neuronen und Gliazellen. (23)

Diese Aggregationen stehen im engen Zusammenhang mit der Pathogenese der Motorneuronen-Erkrankung ALS aufgrund der Tatsache, dass pathologisches TDP-43 bis dato in beinahe allen Fällen von ALS nachgewiesen werden konnte. (21)

Aus diesem Grund konzentriert man sich in der Entwicklung von Therapieansätzen verstärkt darauf, welche Angriffspunkte dieses TDP-43 bieten könnte.

1.2.2 „Prion-like spreading“

Nachdem der Nachweis von den bereits genannten pathologischen Proteinen im Zusammenhang mit NDD's gelang, folgte die Erkenntnis, dass sich diese Ansammlungen von Proteinen auf bestimmten Wegen durch Hirnareale zu verteilen scheinen.

Diese beobachteten „Wanderwege“ stellten sich als spezifisch für das jeweilige untersuchte Protein heraus. So bewegen sich etwa α -Syn Aggregationen mit zunehmenden Krankheitsverlauf ausgehend von der Medulla Oblongata, über die Amygdala zur Substantia nigra. (24)

Diese Art der Verbreitung ähnelt sehr jener von Prionen-Erkrankungen wie der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJE), weshalb sie auch als „prion-like spreading“ Krankheiten bezeichnet werden. Prionen-Erkrankungen führen oft zu typischen degenerativen Symptomen wie etwa rasch progrediente demenzielle Ausfälle, aufgrund ihrer infektiösen Genese werden sie jedoch häufig nicht den NDD's zugeordnet.

Über den genauen Mechanismus, dem die Weitergabe von pathologischen Proteinen zugrunde liegt, kursieren viele unterschiedliche Ansichten, wovon bisher noch keine belegt werden konnte. (25)

Eine der öfters propagierten Ansichten ist die Verbreitung über sogenanntes „seeding“, d.h., pathologische veränderte Proteine werden über unterschiedliche Wege von Neuron zu Neuron weitergegeben, korrumpieren dort andere, gesunde Proteine und führen so zur Krankheitsausbildung. (24-27)

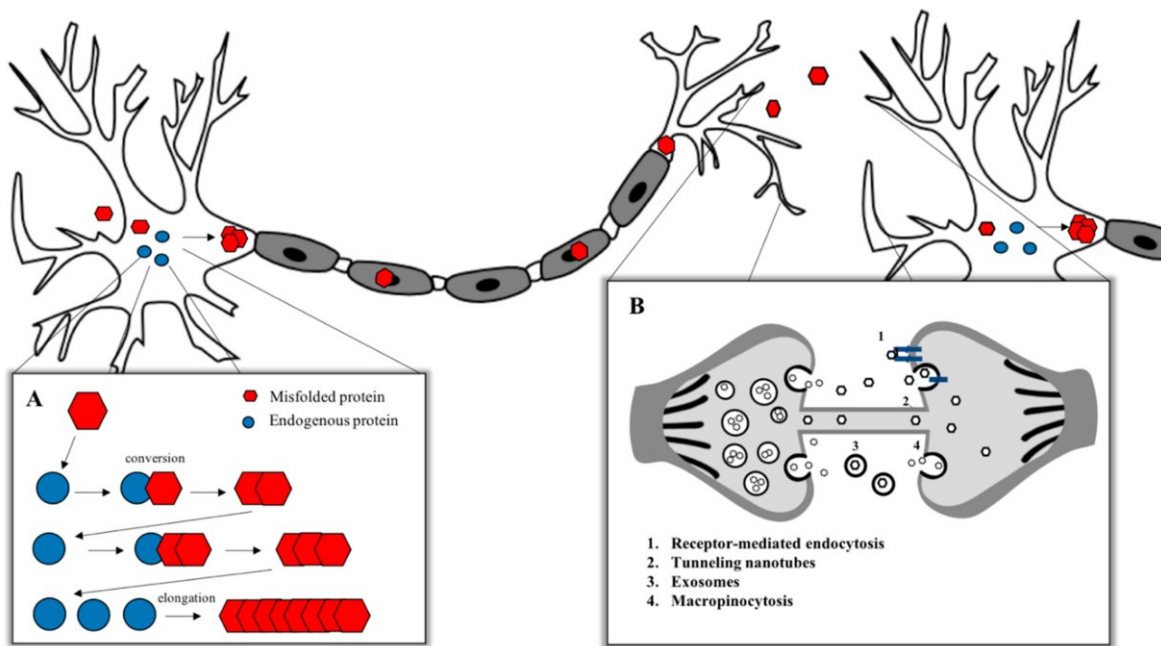


Abbildung 3, Pathophysiologische Vorgänge bei "prion-like spreading" (27)

Abbildung 3. zeigt eine schematische Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge wie sie bei Prionen Erkrankungen beobachtet werden konnten. ⁽²⁷⁾ Es wird vermutet, dass sich im Verlauf mancher neurodegenerativen Erkrankungen, pathologische Proteine auf ähnliche weise von Zelle zu Zelle ausbreiten können.

1.3 Klinik

Die klinische Manifestation kann sich, entsprechend der großen Diversität von neurodegenerativen Erkrankungen, je nach Patient*in und Pathogenese höchst unterschiedlich präsentieren. Der Zeitpunkt der Manifestation von Symptomen variiert oftmals innerhalb einer Krankheit. Ursachen für einen späteren Symptombeginn sind häufig eng verknüpft mit der jeweiligen zugrundeliegenden Pathogenese. Ein Beispiel dafür ist etwa die Enzym-Restaktivität bei Stoffwechselerkrankungen, welche einen milderen Verlauf zur Folge haben verglichen mit Phänotypen ohne jegliche Enzymaktivität.

Die klinische Präsentation der Patient*innen dient oftmals als Grundlage für die Unterteilung einer Erkrankung in ihre Subtypen, zu sehen etwa bei der spinalen Muskelatrophie.

Grundsätzlich fallen die unterschiedlichen Symptome in eine von drei Kategorien ⁽⁴⁾:

- Motorische Störung
- Kognitive/-Verhaltensstörungen
- Vegetative Symptome

Motorische Störungen:

Störungen der Motorik stellen meist die eindrucksvollsten Symptome einer NDD dar. Zu den häufigsten motorischen Symptomen zählen Rigor, Tremor sowie Ataxie und Parese. Die weitreichendste Form einer motorischen Beeinträchtigung bildet die Lähmung einzelner Muskel oder Muskelgruppen, bis hin zum Funktionsverlust ganzer Extremitäten oder Körperhälften (Hemi-/Paraplegie).

Man unterscheidet dabei je nach Lokalisation der Schädigung und der betroffenen Struktur zwischen peripheren und zentralen Lähmungen. ⁽²⁸⁾

Eine periphere Lähmung ist das Resultat einer Schädigung des peripheren Nervens an zumindest einer Stelle zwischen dem Sitz seines Zellkörpers im Vorderhorn des Rückenmarks (dieser wird als Motoneuron bezeichnet) bis hin zu dem von ihm innervierten Muskel.

Verbunden mit dem zunehmenden Kraftverlust wird rasch eine Atrophie des betroffenen Muskels beobachtet. Zusammen mit der muskulären Hypotonie und den verringerten

Eigenreflexen können jene Symptome wichtige Hinweise zur Diagnose eines zugrundeliegenden, neurodegenerativen Geschehens liefern. (28)

Liegt eine zentrale Lähmung vor, so befindet sich der Defekt im ZNS, genauer gesagt, in der s. g. Pyramidenbahn und/oder dem Motorkortex, welche zusammen für Feinmotorik und koordinierten Bewegungen verantwortlich ist. Im Falle einer Schädigung entlang genannter Strukturen ist meist eine spastische Lähmung die Folge, ausgelöst durch eine krankhafte Steigerung des Muskeltonus. (28,29)

Zentrale Lähmungen im Kindesalter führen häufig zum Krankheitsbild einer Zerebralparese (CP). Die Pyramidenbahn ist nicht von Geburt an vollständig ausgereift, sondern entwickelt sich vielmehr über die ersten zwei Lebensjahre.

Unter Berücksichtigung der bekannten fetalen- und kindlichen Entwicklungsprozesse des Gehirns lässt sich bereits von dem klinischen Bild einer CP auf den Zeitpunkt und Art der Läsion rückschließen. (30)

Wichtig für die Diagnosefindung ist es zu beachten, dass zentrale und periphere Lähmung auch gemeinsam auftreten können und nur in selten Fällen gänzlich isoliert vorliegen. Beispielhaft dafür steht etwa die ALS, bei der sowohl das 1. als auch das 2. Motorneuron betroffen sind. (31)

Kognitive-/ Verhaltensstörungen:

Neben dem Verlust motorischer Fähigkeiten und progressive Immobilität ist es häufig die mentale Beeinträchtigung, die das erste Anzeichen einer neurodegenerativen Erkrankung bildet. Zu erwähnen ist, dass nicht jede motorische Degeneration automatisch mit einer kognitiven Symptomatik einhergeht. Umgekehrt ist das isolierte Vorliegen einer mentalen Beeinträchtigung durch eine NDD ohne motorische Komponente jedoch höchst selten. In primär motorischen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Friedrich-Ataxie oder der SMA, als Beispiele, beschränkt sich der neuronale Zerfall ausschließlich auf Bewegungs- und Koordinationsrelevante Strukturen, eine mentale Beeinträchtigung wurde bislang nicht beobachtet. (30,31)

Die Art des mentalen Abbaus bzw. der kognitiven Störung variiert erwartungsgemäß je nach Krankheitsentität, sowie je nachdem, ob es sich um eine klassisch adulte oder infantile/juvenile NDD handelt.

NDD's, welche mit fortgeschrittenem Lebensalter assoziiert sind (AD, Mb. Parkinson, etc.) äußern sich meist durch Verminderung der Gedächtnisfähigkeiten und zunehmenden Veränderung der Persönlichkeit. ^(3,4,5,12) Diese werden zudem häufig von psychiatrischen Symptomen begleitet, allen voran die Depression aber auch Halluzinationen bis hin zu deliranten Zuständen sind möglich. ⁽³²⁾ Meist sind es jene Begleiterscheinungen, welche die Angehörigen der Betroffenen vor eine große Herausforderung stellen und die häusliche Situation am meisten belasten.

Neurodegeneration in pädiatrischen Patient*innen bringt hingegen ein anderes klinisches Spektrum mit sich, unter anderem in Abhängigkeit davon, in welche Phase der Entwicklung die Krankheit in Erscheinung tritt.

Häufig ausgelöst durch angeborene Stoffwechselerkrankungen, führen degenerativen Prozesse oftmals zum Entwicklungsstillstandes des Kindes. ^(30,33,35) Die kognitive Entwicklung stagniert und bereits erlernte Fähigkeiten können wieder verloren gehen. ^(34,35) Ein weiteres klassisches Symptom der kindlichen Neurodegeneration ist das Auftreten einer Epilepsie, beispielsweise bei einer NCL oder Gangliosidose. ^(30,35)

Des Weiteren sind die Verminderung der Intelligenz, Störungen der Sprache, Autismus und Verhaltensänderungen mit zunehmenden Krankheitsverlauf zu erwarten. ^(30,34)

Welche Ausmaße der geistige Verfall annehmen kann zeigt das Rett-Syndrom (RTT), im Zuge dessen gesunde Kinder aufgrund der Entwicklungsregression innerhalb von nur wenigen Jahren zu Pflegefällen werden können. ^(30,36) Sollten daher erste Anzeichen einer mentalen Stagnation erkannt werden, ist das Finden der richtigen Diagnose von höchster Priorität, um dem geistigen Abbau frühestmöglich entgegenwirken zu können.

Vegetative Symptome:

Neben den prominenten motorischen und kognitiven Symptomen, können neurodegenerative Krankheiten sich auch auf unterschiedlichen Organe des Körpers auswirken. Wie und ob es zu vegetativen Begleiterscheinungen kommt, hängt stark von der Pathophysiologie der jeweiligen Krankheit ab.

So können etwa, aufgrund der progressiven Degeneration des zentralen und peripheren Nervensystems, Störungen von anderen neuronal gesteuerten Prozessen die Folge sein. Beispiele dafür wären häufige Blutdruckschwankungen oder auch Obstipation und Harninkontinenz. ⁽²⁸⁾

Handelt es sich bei der zugrunde liegenden Krankheit um eine der angeborenen Stoffwechselstörungen, so ist die Organbeteiligung meist eine Folge der Ansammlung oder des Mangels an Stoffwechselaktiven Substanzen. ⁽³⁰⁾

Für ein besseres Verständnis betrachten wir die Gruppe der Mukopolysaccharidosen (MPS):

Hierbei handelt es sich um hereditäre Erkrankungen welche lysosomaler Enzyme betreffen, deren Aufgabe der Abbau von Glykosaminoglykane (GAG) ist. ⁽³⁷⁾ Durch die Störung dieser Enzyme kommt es zur Akkumulation der GAG, welche wiederum in unterschiedlichen Organen zu Hypertrophie und Entstehung von inflammatorischen Prozessen führen. Das Resultat ist ein höchst diverses klinisches Krankheitsbild mit Multiorganbeteiligung, von Kardiomyopathien und Hepatosplenomegalie, bis hin zu Hörverlust und Hornhauttrübung. ^(37,38)

Meist leiden die Patient*innen auch unter multiplen orthopädischen Problemen und sind Zeit ihres Lebens auf externe Hilfe angewiesen. ^(37,38)

Dieser klinische Exkurs zeigt welche immense Variabilität sicher hinter dem Begriff der neurodegenerativen Erkrankungen verbirgt. Besonders der Einblick in die vegetativen Symptome macht deutlich, dass es sich oftmals um multisystemische Krankheiten handelt, wodurch die Diagnosefindung, besonders in der Pädiatrie, zur Herausforderung werden kann.

Wichtig dabei ist das Verständnis, dass sich hinter jedem neurodegenerativen Prozess ein pathophysiologischer Auslöser befindet.

1.4 Diagnostik & Therapie

In diesem Kapitel wird ein allgemeiner Einblick in die verschiedenen Diagnosewerkzeuge geliefert, die beim Umgang mit NDD's zur Verfügung stehen.

Der erste Schritt auf dem Weg zur Diagnosefindung bildet üblicherweise die ausführliche Basisdiagnostik. ⁽³⁹⁾ Grund für diese erste Abklärung ist meist eine von den Eltern beobachtete Verhaltensauffälligkeit, wie etwa geistige oder körperliche Unzulänglichkeiten, sofern diese nicht schon seit der Geburt bestehen.

Den Anfang der Basisdiagnostik bildet eine sorgfältige klinische Untersuchung des Kindes. Ein veränderter Muskeltonus, Bewegungsarmut oder eine stagnierte Entwicklung

sind erste wegweisende Symptome in Richtung Neurodegeneration. ⁽³⁰⁾ Zur Abklärung einer Fehlbildung oder möglicher Läsion sollte ein Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns erfolgen.

Abb. 4 zeigt in Aufnahme „B“ das Gehirn einer 4-jährigen Patientin mit NCL, als Beispiel für eine degenerative Krankheit.

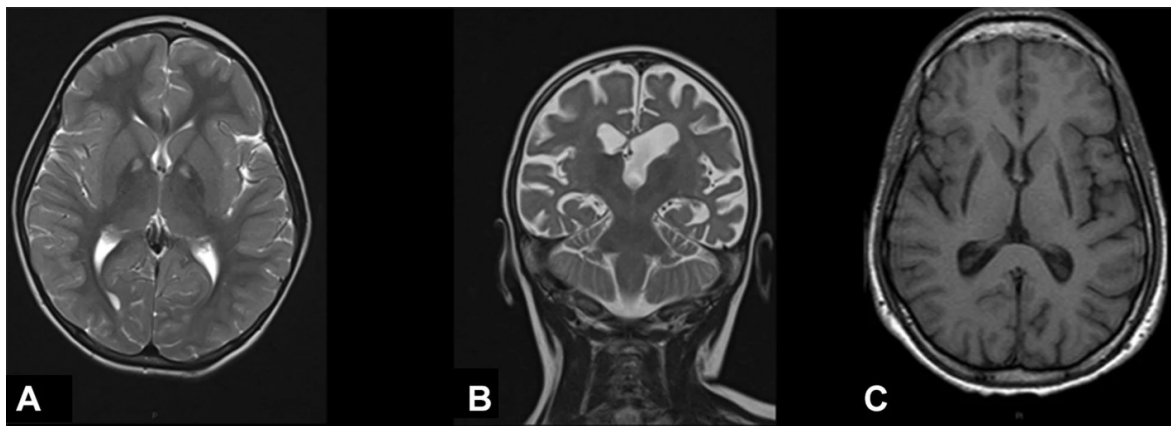


Abbildung 4, MRT-Aufnahmen pädiatrischer Patienten*innen mit Zeichen einer Neurodegeneration (40)

Weitere Abklärungsschritte beinhalten verschiedene molekulargenetische Untersuchungen, welche etwa dem Nachweis von Chromosomenaberrationen und möglichen Krankheitsgenen dienen. ⁽³⁹⁾

Des Weiteren wird mithilfe spezieller Screening Untersuchungen nach angeborenen Stoffwechselstörungen gesucht, welche im standardmäßigen Neugeborenen-Screening nicht erfasst werden.

Die ursächliche Therapie einer Neurodegenerativen Erkrankung richtet sich nach der jeweiligen Ätiologie und Pathogenese und wird in nachfolgenden Kapiteln zu den einzelnen, pädiatrischen Krankheitsbildern im Detail beleuchtet.

Allgemein lässt sich dem symptomatischen Management von Symptomen und Komplikationen und den spezifischen Therapieansätzen unterscheiden.

Die symptomatische Therapie zielt darauf ab, Schmerzen und Beschwerden jeglicher Art zu lindern und den Patienten*innen eine möglichst große Lebensqualität zu ermöglichen, besonders wenn nur noch ein palliativer Ansatz zur Verfügung steht.

Spezifische Therapien richten sich gegen die krankheitsauslösende Ursache mit dem Ziel eine Progression der Erkrankung zu verlangsamen, zu stoppen oder verlorene Fähigkeiten wiederherzustellen.

Zu solchen zielgerichteten Therapien zählen unter anderem die Enzymersatztherapie, die Stammzelltherapie und die Gentherapie.

Das Ziel der Gentherapie ist es, ein therapeutisches/gesundes Gen, welches für ein gewünschtes Protein codiert, in den Patienten*innen dauerhaft zu implementieren, um dadurch einen etwa einen vererbten oder erworbenen Gendefekt behandeln zu können.

Im Moment stehen dafür zwei mögliche Ansätze zur Verfügung.

Beim *in vivo*-Verfahren wird das therapeutische Gen in einen viralen Vektor verpackt und anschließend dem*der Patienten*in direkt appliziert (intravenös, intramuskulär, ...), wo der Vektor das Gen direkt an die Zellen weitergibt. ^(65,66)

Der verwendete Trägervektor entscheidet dabei über die Effektivität der Weitergabe und welche Zellen die Gen Kopie erhalten können. Beispiel dafür wären adeno-, lenti- oder retrovirale Vektoren.

Bei einem *ex vivo*-Verfahren hingegen wird das Gen zuvor entnommen Stammzellen des Patienten mittels Vektors im Labor zugefügt und danach erneut verabreicht. ⁽⁶⁶⁾

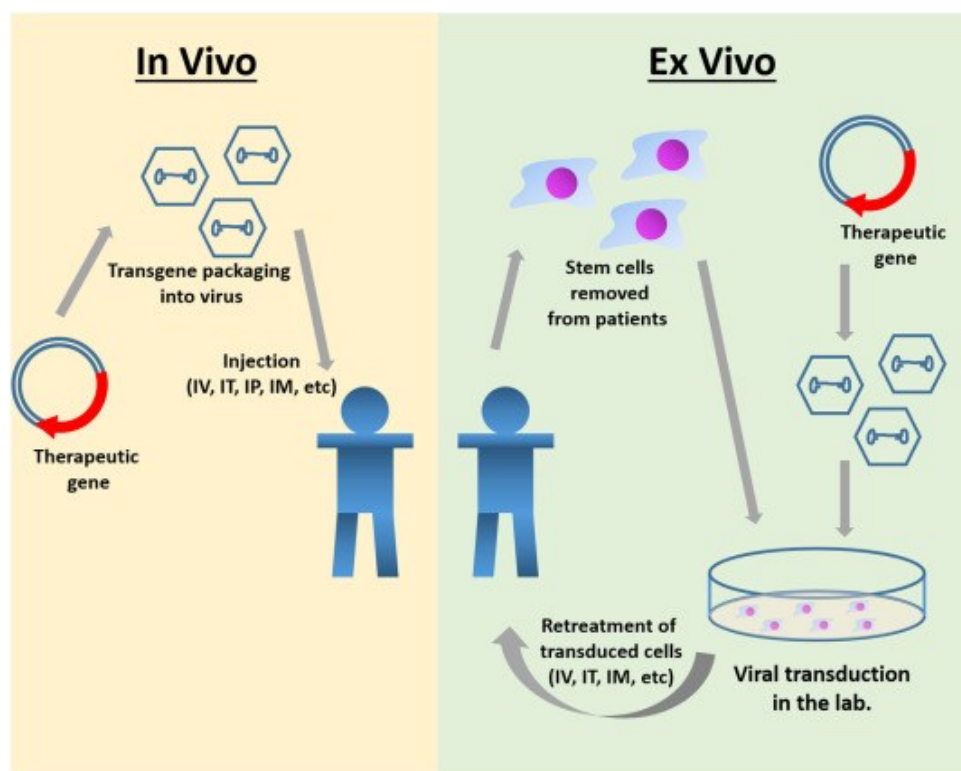


Abbildung 5, in vivo und ex vivo Gentherapie Verfahren (66)

2 Pädiatrische Krankheitsbilder

Der Versuch, eine eindeutig akzeptierte Klassifizierung der pädiatrischen neurodegenerativen Erkrankungen einzuführen, stellt für Experten*innen noch immer eine Herausforderung dar. (40) Dies liegt zum Teil daran, dass NDD's, obgleich ihrer großen Variabilität, im Gesamten eine seltene Krankheitsgruppe in der Pädiatrie darstellen, besonders verglichen mit den neurodegenerativen Schwergewichten der adulten Medizin wie Mb. Parkinson oder Alzheimer Demenz. (40) Hinzu kommt, dass bei kindlichen Patienten*innen es oftmals schwierig ist zu unterscheiden, ob eine Entwicklungsverzögerung oder eine mentale Regression vorliegt. (41)

Aufgrund genannter Schwierigkeiten in der Klassifizierung bestehen derzeit unterschiedlicher Ansätze für die Unterteilung der einzelnen Krankheiten.

Abbildung 6. zeigt eine Klassifikation auf Basis der betroffenen Hirnareale: Graue Substanz, weiße Substanz oder das Hirn als Ganzes betreffend.

Areas of brain involvement [3]	Structural changes	Clinical features	Disease/syndrome
Gray-matter	-lobar gray matter -the basal Ganglia and cerebellar nuclei -ganglion cells of the retina	early onset dementia, progressive loss of Cognitive abilities, myoclonic seizures -extrapyramidal And cerebellar signs, such as ataxia -pigmentary degeneration Of the retina	GM1 gangliosidosis Sandhoffs' disease (GM2 gangliosidosis) NiemannPick C and related disorders Sialidosis Mucopolysaccharidosis (MPS) Gaucher type III
White matter	Abnormal myelin that breaks down rapidly. These "dysmyelinating" disorders are called Leukodystrophies	-the earliest sign spasticity. -Dementia and seizures Can occur, but later -Extrapyramidal signs Rare, but ataxia due to cerebellar pathway involvement -optic atrophy is the most characteristic ocular change - cortical blindness	Metachromatic Leukodystrophy (MLD) Adrenoleukodystrophy (ALD) Krabbe disease Alexander disease Canavan disease Mitochondrial disorders
System	Own signs and symptoms, Depending on the particular neural Pathways involved	Seizures, stereotypic behaviour, irritability, And insomnia, gross delay in milestones	Rett syndrome

Abbildung 6, Klassifizierung anhand der betroffenen Hirnareale (42)

Zusätzlich zur betroffenen Struktur wird hier ebenfalls versucht, mehreren Krankheitsbildern häufige Symptome zuzuordnen, wodurch die Diagnosefindung erleichtert werden kann.

2.1 Neurometabolische Erkrankungen

2.1.1 Neuronale Zeroidlipofuszinosen (NCL)

Definition

Die neuronalen Zeroidlipofuszinosen (auch „Batten-Disease“ genannt) gehören zur Gruppe der Lysosomalen Erkrankungen, wodurch sie auch einen Teil der neurometabolischen Erkrankungen bildet. ⁽³⁹⁾

Auslöser für diese Erkrankungen ist typischerweise ein autosomal rezessiver vererbter Gendefekt, wobei bislang 14 verantwortliche Gene (CLN1-14) identifiziert werden konnten. ^(43,44,46) Namensgebend für NCL ist die zugrunde liegende Ansammlung von Lipofuszin, einem stark eisenhaltigen Abbaupigment des Lipidstoffwechsel, in Neuronen und anderen Geweben. ⁽⁴⁵⁾

Mit einer Prävalenz von 1,6-2,4 pro 100.000 (USA) gehören die NCL zu den prävalentesten neurodegenerativen Erkrankungen im Kindesalter. ⁽⁴⁷⁾

Innerhalb der NCL unterscheidet man üblicherweise anhand des Alters zum Zeitpunkt der Erkrankung, der klinischen Präsentation und der Morphologie zwischen Typen: dem kongenitalen, infantilen, spät-infantilen, juvenilen und adulten Typ.

Neue Erkenntnisse, basierend auf den Genom- und Exom-Sequenzierungen von Personen mit nachgewiesener, familiärer Alzheimer Demenz und NCL Patienten*innen, deuten zudem auf einen gemeinsamen, molekularen Entstehungsmechanismus der beiden neurodegenerativen Krankheiten hin. ⁽⁴⁶⁾

Pathogenese

Wie bereits erwähnt, ist allen NCL-Formen eine Ansammlung von Zeroid und Lipofuszin innerhalb der Lysosomen. Dabei handelt es sich um sogenannte autofluoreszierende Pigmente welche, unter der Betrachtung des Elektronenmikroskops, charakteristische Formen annehmen. ^(48,49) Diese Inklusionen sind allerdings nicht streng gen-spezifisch, sondern vielmehr können sich unterschiedliche Genmutationen unter dem Elektronenmikroskop gleich präsentieren. ⁽⁴⁷⁾

Der zugrundeliegende Pathomechanismus variiert je nach mutiertem Gen, welche für unterschiedliche Klassen von Proteinen kodieren: lysosomale Enzyme,

Transmembranproteine, Kaliumkanäle und ATPasen. ⁽⁴⁴⁾ Welche pathophysiologischen Vorgänge schließlich zwischen dem Vorhandensein eines krankheits-verursachenden Gens und dem resultierenden neurodegenerativen Prozess liegen konnte noch nicht geklärt werden.

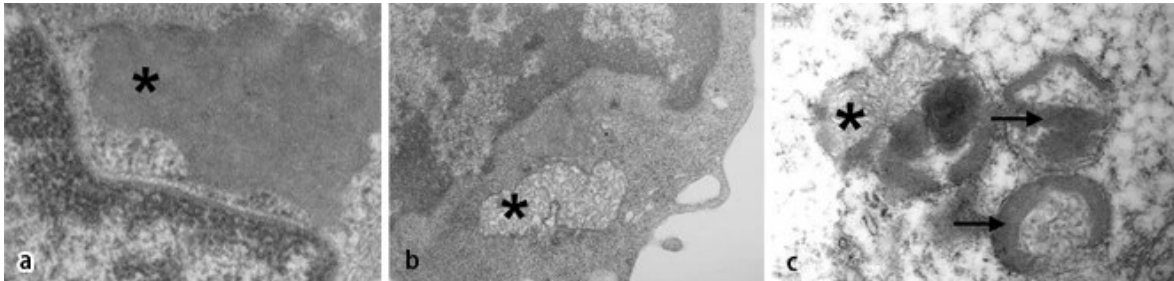


Abbildung 7, Elektronenmikroskopische Aufnahme charakteristischer Speicherformationen bei NCL ⁽⁴⁴⁾

Klinik

Hinsichtlich der klinischen Präsentation unterscheidet man je nach Alter zum Krankheitsbeginn und Schweregrad der Beeinträchtigung meist zwischen 4 Typen, welche jeweils den bekannten Genmutationen zugeschrieben werden.

Unabhängig davon welcher Typ vorliegt besteht die klassische klinische Trias aus demenziellen Symptomen, Epilepsie und Visusverlust, begleitet zumeist von zunehmenden motorischen Einschränkungen und verlangsamter mentaler Entwicklung. ^(30, 43-48)

Die frühen kindlichen Typen infantil (Beginn zwischen 6 und 24 Monate) und spät-infantil (zwischen 2 und 5 Jahren) führen häufig als erstes zu psychomotorischem Stillstand und Regression verbunden mit vermehrten epileptischen Anfällen. ^(44,48)

Patienten*innen mit dem juvenilen NCL Typ (ca. 5 bis 7 Jahre) entwickeln üblicherweise einen Verlust der Sehkraft, aufgrund zunehmender Netzhautdegeneration, gefolgt von Epilepsie und motorischen Symptomen wie Spastik oder Rigor. ^(44,48) Nicht selten zeigen diese Patienten*innen bereits erste Anzeichen einer beginnenden Demenz, meist erkannt durch den plötzlichen Abfall schulischer Leistungen. ⁽⁴⁴⁾

Vom adulten Typ spricht man ab einem Erkrankungsalter von 16 Jahren oder älter, wobei eine Erstmanifestation auch mit bis zu 50 Jahren noch erfolgen kann. Aufgrund des stark variablen klinischen Bildes wird hier zwischen adult Typ A und B, auch als „Kuf’s“ Typ A und B bezeichnet, differenziert. ^(47,48) Während Typ A Patienten*innen unter fortschreitender Epilepsie und Myoklonien leiden, sind bei Typ B die demenziellen Veränderungen das prominente Merkmal.

Zu guter Letzt kann sich eine NCL auch bereits von Geburt an manifestieren. Diese seltene, kongenitale Form führt klassischerweise zur Entstehung eines Mikrozephalus beim Kind und geht mit einem raschen Tod innerhalb der ersten Lebensmonate einher. ⁽⁴⁴⁾ Wie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen beschränken sich die klinischen Symptome von NCL nicht nur auf motorische und mentale Funktionen. Kardiale Beteiligung wurde in einigen älteren Patienten*innen beobachtet, ebenso wie psychische Angststörungen. ^(44,48)

Die Lebenserwartung von Patienten*innen mit NCL hängt stark davon ab, um welchen klinischen Typ es sich handelt. Mit wenigen Ausnahmen führt diese Krankheit jedoch meist rasch zum Tod. Je nach Krankheitsalter reicht die Lebenserwartung von wenigen Monaten oder Jahren beim infantilen Typ, bis zu 30 Jahren im Falle eines juvenilen Typs. ⁽⁴⁴⁾

Zur Quantifizierung des krankheitsbedingten Funktionsverlust wurde zudem, im Falle der durch CLN2-Mutation verursachten Erkrankungen, eigene Skalen entwickelt, welche charakteristische Symptome wie motorische Funktion, Visusverlust, Sprachvermögen und epileptische Anfälle miteinbezieht. ⁽⁵³⁾

Diese werden als „Hamburg“- und „Weill Cornell“-Skala bezeichnet und sie werden besonders in der Forschung und Entwicklung neuer Therapien angewandt.

Diagnose

Der erste Schritt in der Diagnosefindung einer NCL ist es verdächtige Symptome zu erkennen und aufgrund des Patient*innenalters bereits Vermutungen über die mögliche Genmutation anzustellen.

Abbildung 8 zeigt ein mögliches diagnostisches Vorgehen bei klinischem Verdacht einer NCL.

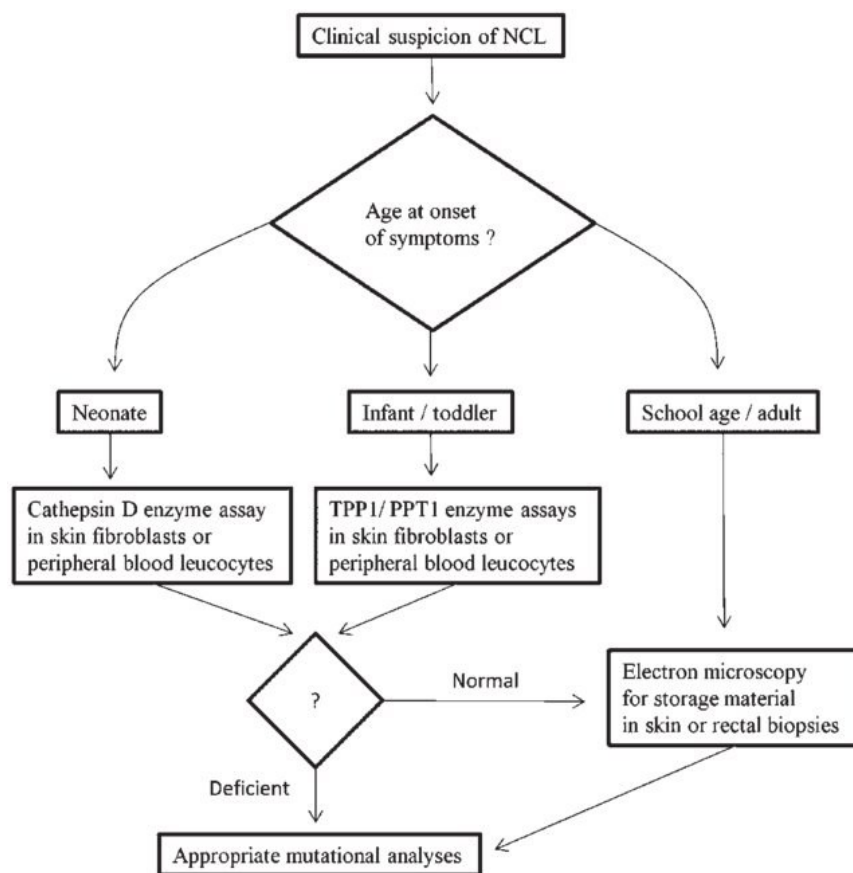


Abbildung 8, Diagnosealgorithmus bei NCL Verdacht (49)

Wie aus dem obigen Algorithmus zu entnehmen ist, bestimmt das Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung die ersten diagnostische Schritte.

Besteht bei einem Neugeborenen der Verdacht auf eine NCL, etwa bei Mikrocephalie und Epilepsie, könnte durch Messung der Cathepsin D Enzymaktivität der Verdacht auf eine CLN10 Genmutation bestätigt werden, da bekannt ist, dass diese Mutation der häufigste Verursacher der kongenitalen NCL ist. (48,49) Nach demselben Prinzip wird bei Kleinkindern die Aktivität von Thiaminpyrophosphat (TPP1) und Palmitoyl-protein

Thioesterase (PPT1) getestet, welche wiederum auf eine CLN1 bzw. CLN2 Mutation hindeuten würde. (48,49)

Sollten die genannten Tests keine Auffälligkeiten zeigen oder bei Patienten*innen höheren Alters, könnte mittels Licht- und Elektronenmikroskop nach charakteristischen intrazellulären Einschlüssen gesucht werden.

Die finale Diagnose wird schließlich durch Überprüfung der verdächtigten Gene gestellt, meist durch „Next-generation-sequencing“ (NGS) oder Genom-/Exomsequenzierung. (48,49,50)

Bildgebende Verfahren wie MRT Aufnahmen des Hirns liefern in den Frühphasen der NCL meist keine diagnostisch relevanten Hinweise, sie finden allerdings in Verlaufskontrolle und Beobachtung der cerebralen Veränderungen großen Anklang. (48)

Therapie

Wie bei vielen angeborenen, neurometabolischen Erkrankungen der Fall, sind auch die NCL derzeit nicht heilbar. Dadurch gewinnt die palliative Therapie umso mehr an Bedeutung, wenngleich auch diese, aufgrund der hohen Variabilität an möglichen Symptomen, eine Herausforderung darstellt. Erschwerend hinzu kommt meistens, dass die Patienten*innen aufgrund ihres Alters, oder wegen ihrer motorischen und kognitiven Einschränkungen, kaum bis gar nicht kommunizieren können.

Ziel einer jeden **palliativen Therapie** ist es, für den*die Patienten*in ein möglichst schmerz- und symptomfreies Leben zu ermöglichen. Im Falle einer NCL beinhaltet dies meist die Therapie einer Epilepsie und/oder motorische Symptome wie Myoklonien, Spastizität oder Ataxie. (50)

Epilepsie bei NCL zeigt sich typischerweise therapierefraktär, der exzessive Einsatz von Antikonvulsiva ist daher nicht zielführend und sollte vermieden werden. Für die akute Therapie von Grand-mal Anfällen konnten sich die Benzodiazepine *Diazepam* und *Lorazepam* bewähren, *Valproat* zeigt als Dauertherapie einen psychisch günstigen Nebeneffekt. (50)

Levetiracetam konnte sowohl zur Reduktion von Anfällen als auch zur Besserung von Myoklonien beitragen, welche ansonsten durch hohe Dosen an *Piracetam* gelindert werden (300-350 mg/kg/d). (50) In der Behandlung von Spastizität spielt die Physiotherapie eine

entscheidende Rolle, unterstützt durch *Baclofen* (1. Wahl) oder auch *Tetrahydrocannabinol* und *Tizanidine*.⁽⁵⁰⁾

Obwohl zurzeit noch keine Therapien entdeckt wurden, liefern neueste Forschungen erste **spezifische Therapieansätze**, zielgerichtet auf einzelne Genmutation oder Enzymmängel. Zu den momentan vielversprechendsten Ansätzen gehören die Stammzelltherapie, Gentherapie und Enzymersatztherapie.

Trotz all jener möglichen Therapieansätze wurde bislang nur ein Medikament zur Behandlung einer NCL zugelassen: Cerliponase Alfa (Handelsname: *Brineura*).⁽⁵¹⁾ Es handelt sich dabei um ein Proenzym von TPP1 und ist als solches bei Patienten*innen mit nachgewiesener CLN2-Mutation zugelassen, da diese typischerweise mit einem TPP1 Mangel einhergeht.^(51,52)

Bei einer Dosierung von 300 mg alle 2 Wochen, verabreicht über einen intracerebroventrikulären Port unterhalb des Skalps, zeigte Cerliponase Alfa eine deutliche Verlangsamung des krankheitsassoziierten Abbaus, gemessen anhand der gängigen CLN2-Krankheitsskalen.⁽⁵¹⁾

Neben diesem TPP1 Ersatz befinden sich noch viele andere Enzymersatzverfahren momentan in der Entwicklung, weswegen davon auszugehen ist, dass sich die Therapiemöglichkeiten in den nächsten Jahren deutlich erhöhen dürften.⁽⁵¹⁾

Therapieansätze im Bereich der Stammzell- und Gen-Therapie wurden bislang nur in Tiermodellen getestet, zeigen aber dort sehr vielversprechende Resultate. Im Falle der Gentherapie ist es besonders die intrakranielle Injektion von humanen PPT1 mittels eines sogenannten AAV2 Vektors, welche in Versuchen zu signifikanter Reduktion von Speichermaterial und verminderter Neurodegeneration führen konnte.⁽⁵²⁾

2.1.2 Mukopolysaccharidosen (MPS)

Definition

Mukopolysaccharidosen sind Multiorganerkrankungen, gehören zur Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen und sind durch die pathologische Anhäufung von Zwischenprodukten des Glucosaminoglykanabbaus charakterisiert. ^(38,55)

Glucosaminoglykane (GAG) bilden einen wichtigen Bestandteil vieler verschiedener Gewebe des Körpers, beispielsweise Knochen- und Knorpelsubstanz, wo sie für den Aufbau der extrazellulären Matrix verantwortlich sind. ^(37,55)

Die Art des anfallenden Produkts hängt davon ab, welches Enzym des Stoffwechsels defekt oder vermindert ist. Entsprechend des jeweiligen betroffenen Enzyms werden zwischen 7 Typen von MPS unterschieden, welche sich hinsichtlich klinischer Präsentation und Ausprägung der Symptome unterscheiden. Manche Autor*innen unterteilen MPS Typ I nochmals in zwei eigene Entitäten (Hurler- und Scheie-syndrom), weshalb mancherorts auch die Rede von (unterschiedlichen Krankheitstypen ist. ⁽⁵⁷⁾

Alle Typen von MPS werden autosomal-rezessiv vererbt, mit Ausnahme von MPS II welches X-chromosomal vererbt wird. ⁽⁵⁷⁾

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Prävalenz von MPS unterscheiden sich etwas je nach betrachtetem Land, im Schnitt kann man von einer Häufigkeit von 1 zu 20.000 Lebendgeburten ausgehen. ^(37,55,56)

MPS Krankheitstypen

MPS Typ I (Hurler-/ Scheie-syndrom):

MPS vom Typ 1 liegt ein Defekt der alpha-L-iduronidase (IDUA) zugrunde, verursacht durch eine Mutation des gleichnamigen Gens. ⁽⁵⁵⁾ Die Folge ist eine Ansammlung von Heparansulfat (HS) und Dermatansulfat (DS) intrazellulär. ^(37,55,56)

Da die klinische Präsentation innerhalb dieses Krankheitstypus stark variiert, unterteilt man ihn üblicherweise in 3 weitere Phänotypen, der lysosomale Defekt ist jedoch bei allen Formen derselbe. ⁽³⁷⁾

Hurler-Syndrom (MPS IH) bezeichnet jene Patient*innen mit dem schwersten Krankheitsverlauf und der geringsten Überlebensdauer. Solche Patient*innen können eine extreme Bandbreite an Symptomen entwickeln, zum Beispiel Entwicklungsverzögerung und mentale Retardierung, Wachstumsverzögerung, knöcherne Fehlbildungen (diese

werden bei MPS als Dyostosis multiplex bezeichnet), Hepatosplenomegalie und charakteristische Gesichtsdeformationen, um nur ein paar Merkmale zu nennen. (55,56,57)

Die Betroffenen wirken bei der Geburt gesund und entwickeln meist erst in den folgenden 2 Lebensjahren Symptome. (55)

Erste Krankheitszeichen sind meist rezidivierende Atemwegsinfekte und eine verlangsamte Entwicklung, hinzu kommen kardiale Probleme, Hör- und Sehbeeinträchtigung und Wachstums Abnormalitäten, welche häufig die endgültige Diagnose liefern können. (55,57)

Abb. 9 zeigt das typische Erscheinungsbild eines MPS I Patienten mit Kyphoskoliose Gelenkskontrakturen und Gesichtsmerkmalen.



Abbildung 9, 4-jähriger Bub mit Hurler-Syndrom (MPS I) (55)

Die Lebenserwartung von Patient*innen mit Hurler-Syndrom hängt stark von einer rechtzeitigen Behandlung ab, ansonsten tritt der Tod meist innerhalb der ersten Dekade ein. (55,56)

Das **Hurler-Scheie-Syndrom (MPS IH/S)** ist hinsichtlich Schwere und Verlauf der Symptome grundsätzlich geringer ausgeprägt, trotzdem führt auch dieser Phänotyp zu schweren Beeinträchtigungen und verringerter Lebenserwartung.

Zu erwartende Symptome sind, ähnlich dem MPS IH, Gelenkssteifigkeit, rezidivierende Atemwegsinfekte, Hepatosplenomegalie, Kyphoskoliose, Herzklappenerkrankungen und Kompression des Rückenmarks durch Verdickung der Meningen. (55) Im Gegensatz zum

Hurler-Syndrom haben die Patient*innen meist keine verminderte Intelligenz.

MPS IH/S wird meist später erstdiagnostiziert und weist mit ca. 25 Jahren eine längere Überlebenszeit auf. ⁽³⁷⁾

Das **Scheie-Syndrom (MPS IS)** zeigt den mildesten Verlauf unter den MPS I Phänotypen und dementsprechend auch die höchste Lebenserwartung mit durchschnittlich 50-60 Jahren. ^(55,56) Gelenkssteifigkeit und -schmerzen sind meist präsent, ebenso wie Herzklappenerkrankungen und Hornhauttrübungen. ⁽⁵⁵⁾ Wie auch bei MPS IH/S zeigen Patient*innen mit Scheie-Syndrom keine Anzeichen von verminderter Intelligenz.

MPS Typ II (Hunter-Syndrom):

Gleich dem MPS I sind auch bei Typ II die neurodegenerativen Prozesse eine Folge der Ablagerung von HS und DS in den Lysosomen. In diesem Fall liegt der Grund aber bei einem Defekt des Enzyms Iduronat 2-Sulfatase (IDS) welches den ersten Schritt im Abbau der GAGs katalysiert. ⁽⁵⁸⁾ Wie bereits erwähnt wird MPS II X-chromosomal vererbt, wodurch hauptsächlich Buben betroffen sind, einzelne Fälle bei Mädchen sind jedoch dokumentiert. ⁽⁵⁶⁾

Die klinische Präsentation des Hunter-Syndroms ähnelt jener des MPS I, ebenso wird klinisch auch zwischen einer milden und schweren Form unterschieden.

Zu den gemeinsamen Symptomen gehören typischerweise die skelettalen Deformationen (Dyostosis multiplex) mit einhergehenden Zwergenwuchs, Hepatosplenomegalie, Hörverlust und Hydrozephalus. ^(56,58)

Klinische Unterscheidungsmerkmale zwischen den beiden Typen bilden einerseits die MPS I-spezifische Hornhauttrübung und andererseits hypopigmentierte Pappeln, welche nur bei MPS II-Patient*innen zu finden sind (siehe **Abb.10**). ^(56,58)

Die zu erwartende Lebensdauer hängt von der Schwere des Verlaufs ab. Patient*innen mit schwerer Krankheitsform überleben meist nur die ersten zwanzig Jahre, jene mit mildem Verlauf können bis zu 60 Jahre alt werden. ^(55,56)



Abbildung 10, Hautmanifestationen bei MPS Typ II (55)

MPS III (Sanfilippo-Syndrom):

MPS Typ III zählt mit einer Inzidenz von 1,5 pro 100.000 zu den häufigeren MPS und wird unterteilt in 4 Untergruppen (A, B, C & D), entsprechend eines der 4 möglichen betroffenen Enzyme. ^(55,59) Klinisch unterscheiden sich diese Untergruppen kaum, in allen Fällen ist die Ansammlung von Heparansulfat das Resultat des Enzymmangels.

IM Gegensatz zu MPS Typ I & II zeichnet sich das Sanfilippo-Syndrom primär durch die Degeneration der Strukturen des ZNS aus, mit einer Erstmanifestation zwischen 2 und 6 Lebensjahr. ^(55,59) Die kognitiven Symptome umfassen im Allgemeinen Hyperaktivität, Aggression, Hirsutismus, verzögerte mentale Entwicklung sowie häufig Schlafstörungen und Epileptische Anfälle. ⁽⁵⁹⁾

Klassische physische MPS Symptome wie etwa Dysostosis multiplex, Gehör-/Sehverlust und charakteristische Gesichtsmerkmale sind ebenfalls vorhanden, allerdings meist geringer ausgeprägt als im Falle eines Hurler- oder Hunter-Syndroms. ^(55,56,59)

Im weiteren Krankheitsverlauf gehen erlernte Fähigkeiten nach und nach verloren, es kommt zur Ausbildung von Pyramidenzeichen und schließlich zum Tod, üblicherweise bis zum 3. Lebensjahrzent. ^(56,59)

MPS IV (Morquio-Syndrom):

MPS Typ IV beinhaltet zwei Krankheitsformen: Form A, verursacht durch den Mangel an Galactosamin-6-Sulfat (GANS) und Form B, ausgelöst durch einen Mangel an Beta-Galactosidase (GLB1). Die resultierende Ansammlung der GAGs Keratansulfat (KS) und Chondroitin-6-Sulfat (C6S) führt besonders zu einer Beeinträchtigung der Knochen und Gelenke. ^(55,60)

Die Patient*innen werden meist mit einem Jahr vorstellig aufgrund von Kleinwüchsigkeit

und Gelenksbeeinträchtigung, gefolgt von Dysostosis multiplex, Kyphoskoliose und atlantoaxialer Instabilität. ⁽⁶⁰⁾

Somatische, MPS-assoziierte Probleme wie Hepatosplenomegalie, Herzklappenerkrankungen und Sehbeeinträchtigungen kommen ebenfalls vor, genauso wie respiratorische Einschränkungen aufgrund der instabilen knöchernen Beschaffenheit der Patient*innen. Die Lebenserwartung beträgt bei schweren Verläufen 40 Jahre, Patient*innen mit mildem Verlauf haben mit ca. 70 Jahren eine annähernd normale Lebensdauer. ⁽⁵⁵⁾

MPS VI (Maroteaux-Lamy-Syndrome):

Das betroffene Enzym bei MPS Typ VI ist N-acetylgalactosamin-4-Sulfatase, die akkumulierten Dermatansulfat und Chondroitin-4-Sulfat. ⁽⁶¹⁾

Wie bei allen MPS zeigt die klinische Präsentation eine große Bandbreite, welche in ihrer Ausprägung stark variieren können, von muskuloskelettalen bis hin zu somatischen und neurologischen Beschwerden. Die Intelligenz ist in den meisten Fällen nicht betroffen. Die Lebenserwartung beträgt zwischen 20 und 30 Jahren. ⁽⁵⁵⁾

MPS VII (Sly-Syndrom):

MPS VII wird verursacht durch eine Mutation des, für Beta-Glucuronidase (GUSB) codierenden, Gens. In seiner klinischen Erscheinung ähnelt es dem MPS Typ I, mit starker Beteiligung des muskuloskelettalen Systems. ^(55,56) Sly-Syndrom ist häufig assoziiert mit Hydrops fetalis, weshalb anzunehmen ist, dass die tatsächliche Inzidenz der Erkrankung höher liegt als derzeitige Daten vermuten lassen. ⁽⁵⁵⁾

MPS IX (Hyaluronidase Defizit/Natowicz-Syndrom):

Bei MPS Typ IX handelt es sich um die seltenste bekannte Form einer Mucopolysaccharidose. Ausgelöst durch das zugrundeliegenden Hyaluronidase 1 Defizits, akkumuliert Hyaluronsäure intrazellulär und führt in weiterer Folge meist zu periartikulären Ansammlung von Histiocytin, Erosion des Acetabulum und Minderwuchs. ⁽⁵⁵⁾

Diagnose

Die Diagnose einer MPS wird erschwert durch die große Variabilität von unspezifischen Symptomen, wobei dies unglücklicherweise ein Charakteristikum vieler NDDs darstellt. Erste Anzeichen für das Vorliegen einer MPS sind meist gröbere Gesichtszüge, folge des gestörten Aufbau Prozesses im orofazialen Schädelanteil, und vermindertes Wachstum mit spezifischen Skelettdeformationen. (37,62)

Diese Kombination aus mehreren radiologischen Befunden wird als Dysostosis multiplex bezeichnet, und ist eines der häufigsten Indizien aller MPS Erkrankungen. (57) Dabei handelt es sich um knöcherne Veränderungen, vor allem des Schädels und der Wirbelsäule, welche dem*der geschulten Radiologen*in helfen eine MPS zu diagnostizieren (siehe **Abbildung 11**). Weitere charakteristische Merkmale sind „rudder-förmige“ Rippen, erkennbar in einer Thorax-Röntgenaufnahme. (55)

Unterstützende Hinweise für die korrekte Diagnose liefern zudem MRT-Aufnahmen des ZNS. Läsionen der weißen Substanz, Hydrocephalus, Rückenmarksstenosen, Atrophie des Gehirns und vergrößerte perivaskuläre Räume gehören zu den häufigsten erkennbaren Veränderungen des Nervensystems. (57)

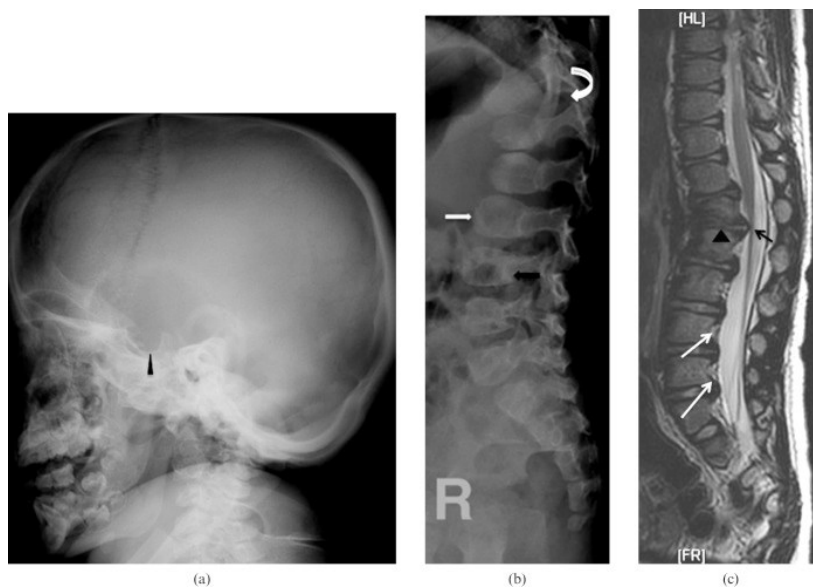


Abbildung 11, 2-jähriger Patient mit MPS II
a) zeigt Skaphocephalie, b) & c) zeigen Deformationen der Wirbelkörper (63)

Obwohl die obengenannten bildgebenden Verfahren wichtige Mittel in der MPS Diagnostik liefern, bedarf es verschiedener Labortests, um den exakten Krankheitstypus diagnostizieren zu können.

Ein Verfahren, welches dabei Anwendung findet ist die GAG-Analyse aus dem Urin. Dabei werden sowohl die Menge an ausgeschiedenen GAG's mit den Normwerten von gesunden Kindern verglichen als auch die Zusammensetzung der einzelnen Abbauprodukte im Urin untersucht. ⁽⁶²⁾ Das Wissen über Art und Menge der GAGs im Urin liefert relevante Hinweise in der Diagnostik, allerdings kann aufgrund der großen Unterschiede in der Krankheitsausprägung eine einzelne GAG Analyse nicht allein eine Erkrankung bestätigen oder ausschließen. ^(55,62)

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose eignet sich die Messung der Enzymaktivität in Leukozyten, Fibroblasten oder in manchen Fällen auch aus getrocknetem Blutstropfen. ^(38,55,62)

Nachdem die Diagnose einer MPS gestellt wurde, ist oftmals eine weiterführende Genmutationsanalyse sinnvoll. Zum einen um die zu erwartende Schwere der Erkrankung erahnen zu können, welche wiederum Einfluss auf die Therapieentscheidung hat, und zum anderen auch um eine mögliche familiäre Belastung zu identifizieren. ^(55,62)

Alle MPS Typen lassen sich auch pränatal mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie diagnostizieren, aufgrund der damit verbunden Risiken wird meist nur bei bekannter familiärer Belastung dazu geraten.

In manchen Ländern ist der Nachweis von MPS Typ I mittels Messung der Enzymaktivität teil des allgemeinen Neugeborenen Screenings, für Österreich ist dies bis dato noch nicht der Fall. ⁽⁵⁵⁾

Therapie

Neben dem allgemeinen Management von Symptomen und Komplikationen welches bei fast allen neurodegenerativen Erkrankungen von Nöten ist, konnten für die Behandlung von MPS zusätzlich spezifische Therapieansätze entwickelt werden: Enzymersatztherapie, Stammzelltherapie und Gentherapie.

Das Ziel der **Enzymersatztherapie (ERT)** ist es den grundlegenden Mangel an körpereigenen Enzymen mithilfe rekombinanter humaner Enzyme auszugleichen, wodurch

die lysosomale Anhäufung der GAGs verringert und ein Fortschreiten der Krankheit verhindert werden soll.

ERT ist momentan für die MPS Typen I (*Laronidase*), II (*Idursulfase*), IVA (*Elosulfase alpha*), VI (*Galsulfase*) und VII (*Vestronidase alpha*) verfügbar, meist als Erstlinientherapie. ^(38,64,65)

Die wöchentliche oder zwei-wöchige Infusion der jeweiligen Enzyme führte bei Patient*innen mit moderaten und schweren Verläufen zu einer allgemeinen Verbesserung der Symptome, zu sehen besonders an einer Verlängerung der freien Gehstrecke. ^(64,65)

Betrachtet man die ERT am Beispiel von MPS Typ I liegt die *Laronidase* Dosierung bei 0,58 mg/kg, einmal pro Woche intravenös verabreicht. ⁽⁶⁵⁾ Da die ERTs nicht die Blut-Hirn-Schranke (BHS) durchqueren können, ist eine Verbesserung der neurologischen Komplikationen nicht zu erwarten.

Abhilfe würde eventuell die intrathekale Applikation der Wirkstoffe verschaffen, welche jedoch noch für keine Form der MPS eine Zulassung erhalten hat. ⁽⁶⁵⁾ Zudem konnte bislang noch keine Wirkung der ERT auf bereits entwickelte Skelettdeformationen nachgewiesen werden, weshalb eine frühestmögliche Diagnose und Therapiebeginn umso entscheidender sind.

Stammzelltransplantation (SCT, stem cell transplantation) sind die Therapie der Wahl bei Patient*innen mit MPS IH (Hurler-Syndrom) unter 2 Jahren. Die dabei transplantierten hämatopoetischen Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark, aus peripheren Blut oder aus Nabelschnurblut entnommen werden, Voraussetzung ist in jeden Fall eine HLA-(humanes Leukozyten Antigen) Kompatibilität von Spender und Empfänger. ⁽⁶⁵⁾ Der Erfolg einer HCT hängt unter anderem von dem Alter des*der Rezipient*in ab wobei gilt: je jünger desto besser.

Nach erfolgreicher Transplantation führt eine HCT in den meisten MPS IH Patient*innen zur deutlichen Besserung des Zustandsbildes durch Reduzierung der Atemwegsobstruktion und Hepatosplenomegalie und verbesserter Herzleistung und Hörfähigkeit. ^(64,65)

Hauptindikation für HCT ist zwar das Hurler-Syndrom, allerdings kann sie auch je nach Bedarf bei den Typen II, IV und VII zum Einsatz kommen, wobei die ERT in diesen Fällen meist die Ersttherapie bildet.

Der Einsatz von **Gentherapie** zur Behandlung von MPS befindet sich zurzeit noch in der Forschungsphase. Gegenstand der Untersuchung sind dabei sowohl *ex vivo* als auch *in vivo* Verfahren. ⁽⁶⁶⁾ Mögliche virale Vektoren stammen von Adeno-, Lenti- oder Retroviren

sowie den sogenannten adeno-assoziierten Viren (AAV). Unter Verwendung dieser genannten Vektoren konnten in präklinischen Studien bislang vielversprechende langfristige Therapieerfolge erzielt werden. Allerdings wurden in manchen Fällen auch Nebenwirkungen wie verstärkte Tumorgenese und Genotoxizität festgestellt. Aufgrund ihrer hohen Stabilität und geringen Risiko für Nebenwirkungen gelten die Vektoren vom AAV-Typ aktuell als jene mit der größten Chance auf einen erfolgreichen klinischen Einsatz. ⁽⁶⁶⁾

2.1.3 Rett-Syndrom (RTT)

Das Rett-Syndrom (RTT), benannt nach dem österreichischen Kinderneurologen Andreas Rett, ist grundsätzlich auf eine Mutation im Methyl-CpG-binding-protein 2 (MECP2) Gen zurückzuführen. ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ Charakteristisch für diese Erkrankung ist die anfängliche normale Entwicklung des Kindes in den ersten Lebensmonaten gefolgt von einer Stagnation und dem Verlust erworbener mentaler und motorischer Fähigkeiten.

RTT verläuft bei Buben aufgrund der schwereren Ausprägung meist in den ersten Wochen und Monaten letal, beobachtet wurde die Krankheit daher fast ausschließlich bei Mädchen, wo sie, nach Trisomie 21, der häufigste Grund für eine mentale Retardierung des weiblichen Geschlechts im Kindesalter darstellt. ^(68,69) Die Häufigkeit beträgt durchschnittlich etwa 1 pro 15,000 weiblichen Lebendgeburten, wobei orthografisch leichte Schwankungen beobachtet wurden. ^(67,69) Die Lebenserwartung von RTT Patient*innen die über die ersten Monate hinaus überleben beträgt bei früher Diagnose und adäquater Unterstützung um die 50 Jahre.

Ätiologie/Genetik

Ursache für die Entstehung eines vollausgeprägten RTT ist wie erwähnt eine Mutation des Gens für MECP2, bei den selteneren, atypischen RTT Formen können auch die Gene CDKL5 oder FOXP1 betroffen sein. ⁽⁶⁹⁾ Neben jenen genannten Genen, welche bei einem Großteil der RTT Patient*innen betroffen sind, wurden in den letzten Jahren über achtzig unterschiedliche Gene entdeckt, welche zu einer Rett-Syndrom-ähnlichen klinischen Symptomatik führen. ⁽⁷⁰⁾ Mutationen des MECP2 Gens wurden auch bei Patient*innen mit anderen neurologischen Auffälligkeiten nachgewiesen wie etwa Autismus oder kongenitaler Enzephalopathie. ⁽⁶⁹⁾

Die Mutationen eines Gens entstehen dabei fast ausschließlich *de novo*, d.h. sie treten in den meisten Patient*innen spontan auf. Die Vererbung des RTT-Gens MECP2 erfolgt X-chromosomal, andere Gene die zu ähnlichen Phänotypen führen können auch autosomal dominant weitergegeben werden. ⁽⁷⁰⁾

Die genauen Mechanismen zwischen der MECP2-Genmutation und dem Entstehen eines Rett-Syndroms sind bis dato nicht zur Gänze geklärt.

Es ist bekannt, dass MECP2 eine wichtige Rolle bei der neuronalen Entwicklung und

Reifung einnimmt, unter anderem durch Beeinflussung der Transkription und Expression bestimmter Gene sowie der Neurotransmitteraktivität. (69,70)

Klinik

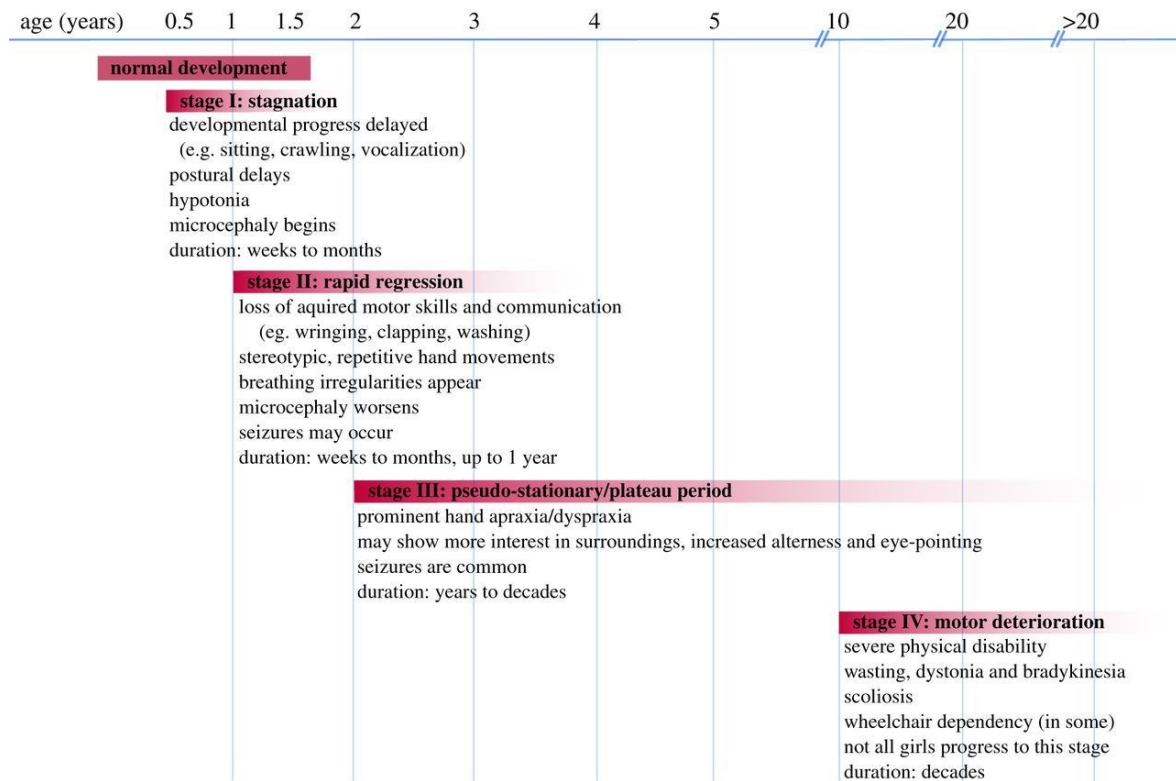


Abbildung 12, Stadienverlauf eines klassischen Rett-Syndroms (67)

Patient*innen mit klassischem RTT zeigen hinsichtlich ihrer Symptomentwicklung häufig einen charakteristischen Verlauf (siehe **Abbildung 12**).

Die betroffenen Kinder sind in der Pränatalperiode und in den ersten Lebensmonaten klinisch unauffällig und zeigen eine anfangs normale psychomotorische Entwicklung.

- Beginnend ab dem 6.-12. Monat setzt zunächst ein Stillstand der kindlichen Entwicklung ein, begleitet von einer beginnenden Mikrozephalie und verringerten Kopfumfang. (30,67,68) Es kommt zudem zu einer Änderung des Verhaltens der Kinder mit der Entwicklung von autistischen Zügen. (39)
- Im weiteren Verlauf (meist zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr) wird ein zunehmender Verlust der kommunikativen und motorischen Fähigkeiten beobachtet. In dieser Phase der Erkrankung treten erstmals die krankheitstypischen Handstereotypien auf, krankhafte, unbewusste Handbewegungen wie Wringen, Waschbewegungen oder „Klatschbewegungen“.

- Bis zum 10. Lebensjahr treten vermehrt motorische Symptome wie Ataxie, Spastizität, Hypomimie oder Dystonie hinzu, sowie Begleitsymptome wie exzessiver Speichelfluss und Bruxismus. ⁽⁶⁹⁾ Spätestens in diesem Zeitraum kann auch eine erhöhte Anfälligkeit für Epilepsie beobachtet werden.
- Die finale Krankheitsphase, ca. ab der 1. Dekade, ist geprägt durch die zunehmende Immobilität bis zur Rollstuhlabhängigkeit in schweren Fällen. Diese wird typischerweise begleitet von Skoliose und vermindertem Körperwachstum.

Zusätzlich zu den bereits genannten Symptomen, welche sich mit zunehmenden Krankheitsverlauf entwickeln, weisen Patient*innen mit Rett-Syndrom häufig erhöhte Anfälligkeit für zusätzliche somatische Komplikationen auf.

Verglichen mit der Normalbevölkerung ist die Inzidenz von kardialen Komplikationen, wie dem plötzlichen Herztod, deutlich erhöht. ⁽⁶⁹⁾ Dies könnte in Zusammenhang mit einer gestörten Regulation des autonomen Nervensystems stehen, insbesondere eines erhöhten Sympathikotonus.

Häufig finden sich auch Störungen der respiratorischen Kontrolle, mit wiederholt auftretenden, abwechselnden Episoden von Hyper- und Hypoventilation bis hin zu Apnoe. Neben dem eben beschriebenen klassischen RTT unterscheidet man auch atypische Formen des Rett-Syndroms. Diese atypischen Formen führen zu einem ähnlichen klinischen Bild, allerdings bringen sie nicht ausreichend Krankheitscharakteristika mit sich um als RTT im eigentlichen Sinne bezeichnet werden zu können. ^(67,69)

Zu erwähnen ist auch, dass MECP2-Mutationen in männlichen Kindern nicht ausschließlich zum frühen postnatalen Tod führen, sondern das auch bei Buben ein typisches und atypisches Rett-Syndrom möglich ist. ⁽⁶⁹⁾

Diagnostik

Die Diagnose eines Rett-Syndroms wird aufgrund der klinischen Präsentation gestellt. Entscheidend für die Diagnose eines klassischen RTT ist dabei das Vorhandensein aller sogenannter Hauptkriterien: ⁽⁷³⁾

- Teilweiser oder vollständiger Verlust von erworbenen, sinnvollen Handbewegungen
- Teilweiser oder vollständiger Verlust von sprachlichen Fähigkeiten
- Ganganomalien

- Stereotypischen Handbewegungen wie Kneten, Klatschen, Wringen, Waschen

Zusätzlich zu diesen Hauptkriterien existieren auch Nebenkriterien welche bei fast allen Phänotypen zu finden sind. Für eine genaue Auflistung der gängigen Diagnosekriterien siehe *Neul. et al. (73)*.

Therapie

Die aktuellen therapeutischen Ansätze beziehen sich bislang noch auf die Behandlung von Symptomen und Komplikationen, die mit der Krankheit einhergehen. Wichtig ist die möglichst frühzeitige Behandlung der vielen, multisystemischen Komplikationen.

Besonderes Augenmerk sollte auf dem Sicherstellen einer ausreichenden nährstoffreichen Versorgung liegen, da gastrointestinale Probleme wie Kau- und Schluckstörungen, Obstipation und Motilitätsstörungen häufig zu Mangelernährung führen. ⁽⁷²⁾

Neben den allgemeinen Behandlungsmaßnahmen zur Besserung der Symptome wird auch an dem Einsatz verschiedener Medikamente geforscht. Die Verabreichung von Pharmaka wie *Dextromethorphan* und *Trofinetide* etwa führte in Studien zu einer positiven Beeinflussung von Kognition und Epilepsie. ⁽⁷²⁾

Der vielversprechende Ansatz der Gentherapie befindet sich derzeit noch in der Studienphase.

2.1.4 Adrenoleukodystrophie (ALD)

Die Adrenoleukodystrophie (auch als „X-linked ALD“ bezeichnet) ist mit einer Inzidenz von 1 zu 17,000 die häufigste Form der peroxisomalen Erkrankungen. ^(74,75)

Diese Untergruppe der neurometabolischen Erkrankungen ist gekennzeichnet durch eine Störung der peroxisomalen Funktionalität aller Zellen, wobei entweder die katabole, anabole oder beide Funktionen betroffen sein können. ⁽⁷⁴⁾ Weitere Vertreter der peroxisomalen Erkrankung sind unter anderem das Zellweger Syndrom, die Refsum Krankheit oder die Hyperoxalurie Typ 1.

Die ALD wird X-chromosomal vererbt. Dementsprechend verläuft die Erkrankung bei männlichen Patienten deutlich schwerwiegender und manifestiert sich deutlich früher als in weiblichen Individuen. ⁽⁷⁴⁾

Pathogenese

Die Ursache für die Entstehung einer ALD ist eine Mutation des *ABCD1*-Gens, welches für einen Adenosintriphosphate-Bindungs Kasette (ABC) Transporter kodiert. ^(76,77)

Dieser Transporter ermöglicht die Aufnahme von sehr langkettigen Fettsäuren („very long-chain fatty acids“, VLCFAs) in den Peroxisomen, wo diese, durch den katabolen Vorgang der Beta-Oxidation, abgebaut werden. Als Folge des gestörten Transports und verringerten Abbaus kommt es zur Akkumulation dieser VLCFAs. Die Folge ist eine Erhöhung des Plasmaspiegels, verbunden mit einer Ablagerung in fast allen Geweben und Organe des Körpers.

Klinische Beobachtungen und in vitro Experimente an Gewebeproben zeigte, dass bestimmte Gewebearten anfälliger sind für den toxischen Effekt der VLCFAs: Nebennierenrinde, Hoden, weißer Substanz (subkortikal und zerebellär) und dem Rückenmark. ^(76,77,78)

Wie die VLCFAs zum Untergang der Zellen führen ist noch nicht zur Gänze geklärt, da aber Zeichen einer humoralen und zellulären Immunantwort beobachtet werden können, liegt der Verdacht eines entzündlichen Geschehens nahe. ⁽⁷⁶⁾ Bekannt ist, dass ALD typischerweise mit einer fortschreitenden Demyelinisierung der weißen Substanz einhergeht, wobei diese sowohl mit als auch ohne Inflammation von statten gehen können. ⁽⁷⁶⁾

Die alleinige intrazelluläre Einlagerung der VLCFAs scheint dabei nicht der einzige verantwortliche Faktor für den neurodegenerativen Prozess zu sein.

Neue, experimentell erworbene Erkenntnisse deuten auf oxidativen Stress als potenziell wichtigen Begleitmechanismus bei Schädigung und Untergang der betroffenen Zellen.

(76,78,79) Ein weiterer begünstigender Faktor für die Schwere der Erkrankung ist die Beschaffenheit der Blut-Hirn-Schranke (BBB). Im umliegenden Gewebe von Arealen des ZNS mit gestörter Integrität der BBB wurde eine Infiltration von immunologischen T- und B-Zellen in morphologisch gesunde Zellen beobachtet. (79) Eine Störung der BBB könnte auch der Grund sein, warum ein exogener Faktor, wie ein Schädeltrauma, in mehreren Fällen zu einer Verschlechterung der zerebellaren Symptomatik führte. (76,79)

Klinik

X-ALD wird anhand seines klinischen Phänotyps bei **männlichen** Patienten meist grob in drei Formen unterteilt, insgesamt werden je nach Literatur bis zu neun Phänotypen unterschieden.

Welchen ALD-Phänotyp der Patient entspricht richtet sich primär danach, wann und mit welcher Symptomatik der Patient erstmals auffällig wurde. Dies bedeutet nicht, dass diese Phänotypen nicht ebenso Symptome der anderen Formen entwickeln können, ganz im Gegenteil.

- (Childhood/adolescent/adult) cerebral ALD

Patienten mit dem zerebralen ALD-Phänotyp (“CALD”) zeigen typischerweise die schnellste Progression und den schwersten Krankheitsverlauf.

Am häufigsten ist die Manifestation im frühen Kindesalter („Childhood cerebral ALD, CCALD“), meist zwischen 2,5 und 12 Jahren. (76-81)

Am Beginn sind betroffene Buben noch asymptomatisch, MRT-Aufnahmen des Hirns mit Nachweis charakteristischer Läsionen der weißen Substanz erlauben jedoch bereits in dieser Phase eine Diagnose (siehe **Abb.13**). (77,78)

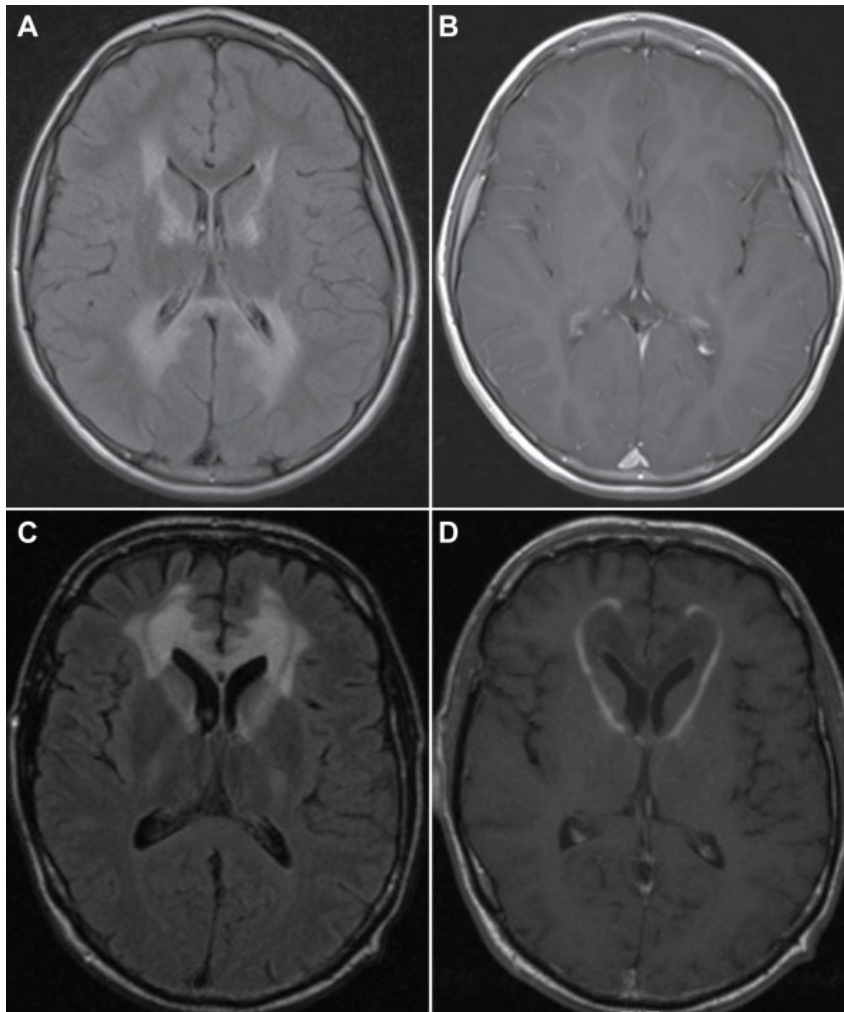


Abbildung 13, MRT Aufnahmen eines CCALD-Patienten mit ausgiebigen Läsionen der weißen Substanz im parieto-occipital Bereich und der Capsula interna (80)

Erste Anzeichen sind meist Verhaltensauffälligkeiten und Lernschwierigkeiten, gefolgt von zunehmender neurologischer Beeinträchtigung wie Kognitive Einbrüche, zentrale Blind-/Taubheit und die Entwicklung von Lähmungserscheinungen wie Hemi- und Tetraparese. ^(76,77,80) Dieser Verfall geht meist sehr schnell vonstatten, innerhalb weniger Wochen kann es zum Verlust des Sprachverständnisses und der Gehfähigkeit kommen, nach weiteren sechs Monaten bis 2 Jahren befinden sich die Patienten häufig nur noch in einer Art vegetativen Zustand. ^(77,80)

Die meisten Patienten mit CALD leiden ebenfalls an einer Nebenniereninsuffizienz mit einhergehender Mb. Addison Symptomatik.

- Adrenomeyloneuropathie (AMN)

AMN manifestiert sich typischerweise in adulten Patienten, zwischen dem 20 und 40 Lebensjahr, und betrifft beinahe jeden ALD-Patienten der das Erwachsenenalter erreicht.

⁽⁷⁶⁾ Anfängliche Symptome resultieren aus Atrophie und Axonopathien des Rückenmarks und der peripheren Nerven und inkludieren spastische Paraparese, Störungen der Sphinkterkontrolle, Impotenz, sensorische Ataxie, ebenso wie polyneuropathische Schmerzen in den Beinen. ^(76,80,81) Der AMN Phänotyp schreitet üblicherweise langsam voran, mit zunehmendem Verlust der Motorfähigkeiten der unteren Extremität.

Liegt eine AMN vor, kann häufig ebenfalls eine Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert werden, welche meist schon lange vor den ersten AMN-Symptomen besteht. Eine zerebrale Beeinträchtigung kann sich mit fortbestehender Erkrankung entwickeln. Diese können milde Verläufen, ein rapider neurologischer Verfall wie bei dem Vollbild einer CALD ist jedoch möglich. ^(77,80)

- Primäre Nebenniereninsuffizienz

Die primäre Nebenniereninsuffizienz ist eines der Hauptsymptome einer ALD. In manchen Fällen kann sie das einzige Symptom bei ALD-Patienten darstellen, häufig tritt sie jedoch neben typischen Symptomkomplexen einer CALD oder AMN auf. ^(80,81)

Zeichen einer primären Nebenniereninsuffizienz sind Störungen der Glucocorticoidsekretion, oft schon in den ersten Lebensmonaten messbar, sowie Müdigkeit, gastrointestinale Störungen, Schwächegefühl und Erbrechen. ⁽⁷⁶⁾

Frauen, bei denen sich eine ALD aufgrund vorliegender, heterozygoter *ABCD1*-Mutationen entwickelt, zeigen typischerweise ab dem 30. Lebensjahr Symptome. ⁽⁷⁷⁾ Die klinische Präsentation ähnelt der einer AMN beim Mann, inklusive Gangstörungen, sensorische Ataxie und milder spastischer Parese. ^(76,77,80)

Zerebrale Beteiligungen oder endokrine Störungen sind nur in den seltensten Fällen zu finden.

Diagnostik

Eine möglichst frühe Diagnose einer ALD kann den Unterscheid machen zwischen kurativen und supportiven Therapieansatz. Um dies zu erreichen, kommt mancherorts das Neugeborenencreening auf das Vorliegen von erhöhtem VLCFA-Spiegel. In Österreich ist ALD derzeit nicht Teil des Neugeborenencreenings. Neugeborene, bei denen erhöhte Fettsäuren-Werte detektiert wurden, sollten in weiterer Folge einer Gentestung auf ABCD1-Mutation unterzogen werden. Wird die Verdachtsdiagnose bestätigt, sind regelmäßige Kontrolle auf endokrine Störungen und zerebrale Beteiligung indiziert. ^(76,77) Ein erhöhter VLCFA-Wert ist dabei nicht spezifisch für ALD, sondern kann auch Anzeichen einer anderen peroxisomalen Erkrankung sein, welche in Zuge dessen ebenfalls erstdiagnostiziert werden kann.

Werdenden Eltern, mit bekannter ABCD1-Mutation in der Familie, kann eine Pränataldiagnostik, mit Mutationsanalyse aus Amnion- oder Chorionzellen angeboten werden.

Besteht der klinische Verdacht auf Vorliegen eines ALD bei Kindern, Jugendlichen oder Erwachsenen, ist eines der ersten zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel die Messung der VLCFAs aus dem Blutplasma oder Leukozyten. ⁽⁷⁶⁾ Sind diese erhöht, oder sind die klinischen Auffälligkeiten sehr prominent, wird zur endgültigen Diagnosestellung einer Genanalyse durchgeführt.

Ein weiteres Diagnosewerkzeug ist die Überprüfung der Nebennierenfunktion durch Stimulation des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). Dauerhaft erhöhte ACTH-Werte kombiniert mit einem niedrigen Cortisol-Spiegel sind oftmals das erste Indiz einer ALD/AMN, noch vor Auftreten anderer charakteristischer Symptome. ⁽⁷⁸⁾

Bei Patient*innen mit gesicherter ALD/AMN Diagnose sollte in allen Fällen eine Bildgebung des Gehirns mittels MRT erfolgen. Besondere Relevanz hat die Bildgebung in der jährlichen Kontrolle von asymptomatischen ALD-Patient*innen, da das Auftreten von zerebralen Läsionen neurologischen Symptomen vorangeht, wodurch noch früher therapeutisch interveniert werden kann falls nötig. ^(76,77)

Typischerweise sind in der MRT-Aufnahmen Läsionen der weißen Substanz erkennbar, häufig im occipitoparietalen Bereich, seltener in der Frontalregion (siehe **Abb.13**). ⁽⁷⁶⁾

Therapie & Prognose

Die Therapie einer X-ALD richtet sich primär nach dem Phänotyp und wie weit die Krankheit zu Therapiebeginn bereits fortgeschritten ist.

Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSCT) kommt bei jenen Patient*innen zum Einsatz mit einer frühen Phase der zerebralen Beteiligung (keine oder nur milde Symptome). ^(76,77) Wie sich zeigte, führt eine allogene Stammzelltransplantation, mit einer Latenz von 12 bis 18 Monaten, zu einem Stillstand des demyelinisierenden Prozess. ⁽⁸²⁾ Bereits verlorenes neuronales Gewebe scheint jedoch nicht ersetzt zu werden, weswegen das frühe therapeutische Eingreifen von essenzieller Bedeutung ist.

Eine vielversprechende Alternative zur HSCT dürfte in Zukunft die Gentherapie darstellen. Ein großer Vorteil dieses Verfahrens ist Verwenden von patienteneigenen, autologen Stammzellen, wodurch auch Menschen behandelt werden könnten, für welche bislang kein geeigneter Spender gefunden werden konnte.

Alle weiteren, bis dato zur Verfügung stehenden Therapien sind symptomatischer Natur. Eine bestehende Nebenniereninsuffizienz lässt in den meisten Fällen gut medikamentös kompensieren. Corticosteroid-Ersatztherapie und individuelle Hormongabe sollten möglichst früh begonnen werden.

AMN-Patient*innen benötigen ebenfalls in den meisten Fällen eine ausgiebige, multidisziplinäre Versorgung. Bei AMN mit zerebraler Beteiligung könnte eine HSCT eventuell die Krankheitsprogression einbremsen, dies wurde allerdings bislang nicht ausreichend geprüft. ⁽⁷⁶⁾

Die Prognose bei ALD richtet sich vor allem nach dem Phänotyp. CALD schreitet untherapiert rasch voran und führt meist innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach Diagnose zum Tod. Mit HSCT wird die Überlebensdauer deutlich verlängert, allerdings kommt es auch durch diese nicht zu einer Heilung der Krankheit.

2.2 Neuromuskuläre Erkrankungen

2.2.1 Spinale Muskelatrophie (SMA)

Das Krankheitsbild der spinalen Muskelatrophie mitsamt ihrer Subgruppen ist charakterisiert durch den degenerativen Verlust der motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks und evtl. des Hirnstamms. Je nach Ort/Höhe der Manifestation unterscheidet man zwischen proximalen und distalen SMA, wobei die proximalen Formen, hier besonders die SMA1, am häufigsten auftreten. ^(30,83,84,85) Insgesamt beläuft sich die Inzidenz von SMA unter Lebendgeburten auf etwa 1 zu 10.000, womit es auch die Häufigste der neuromuskulären Erkrankung darstellt. ^(30,83,86)

Häufig liegt eine autosomal-rezessiver Erbgang vor, seltenere Formen können auch X-chromosomal oder dominant vererbt werden. ⁽⁸⁴⁾

Ätiopathogenese

Die Ursache für die Entstehung einer SMA liegt in den allermeisten Fällen bei einer Mutation des *survival motor neuron 1 (SMN1)* Gens. Das gleichnamige Protein ist Teil von essenziellen Funktionen wie Regulierung der Transkription, Regeneration der Telomerase und Zellverkehr, weshalb ein Mangel wiederum zur Degeneration der Motor-alpha-Neuronen führt. ⁽⁸⁶⁾

Im menschlichen Genom findet sich auch das *SMN2*-Gen welches für das gleiche Protein codiert, jedoch in viel geringeren Mengen. Es ist bekannt, dass mehr Kopien diese *SMN2*-Gens, ergo mehr Produktion des Proteins, mit einem späteren Symptombeginn und milderem Verlauf einhergehen. ⁽⁸⁶⁾ *SMN1*-Mutationen stellen mit Abstand die häufigste Ursache für eine SMA dar, weshalb jene Krankheitstypen, die meiste klinische Relevanz tragen.

Es wurden im Laufe der Jahre zahlreiche andere betroffene Gene identifiziert, diese sind in ihrer Gesamtheit jedoch nur von geringer Relevanz und sollen an dieser Stelle nur im Sinne der Vollständigkeit erwähnt werden. ⁽⁸⁴⁾

Klinik

Die grundlegende klinische Präsentation der einer SMA ist die progrediente, meist symmetrische Muskelschwäche ohne Zeichen einer kognitiven Beeinträchtigung. Die unteren Extremitäten sind häufiger betroffen als die Oberen und proximale Muskel stärker beeinträchtigt als distale. ^(85,86)

Ausgehend von der unterschiedlichen Ausprägung der Symptome und deren Beginn wird die SMA im klinischen Kontext in 5 Typen unterteilt. **Abbildung 14.** zeigt die gängige klinische Einteilung der SMA anhand der größten erreichbaren Entwicklungsmeilensteine, klinische Präsentation sowie die Anzahl der *SMN2*-Kopien, welche am häufigsten bei den jeweiligen Typen vorhanden sind. ⁽⁸⁷⁾

Da es sich bei SMA um eine progressive, degenerative Erkrankung handelt muss beachtet werden, dass auch bereits erlernte motorische Fähigkeiten mit fortschreiten der Erkrankung wieder verloren gehen können.

Beispielsweise kann ein*eine SMA Typ 3 Patient*in im Laufe der Zeit wieder gehunfähig werden, wodurch schließlich ein ähnliches klinisches Bild wie bei einem*einer Typ 2 Patienten*in zeigt.

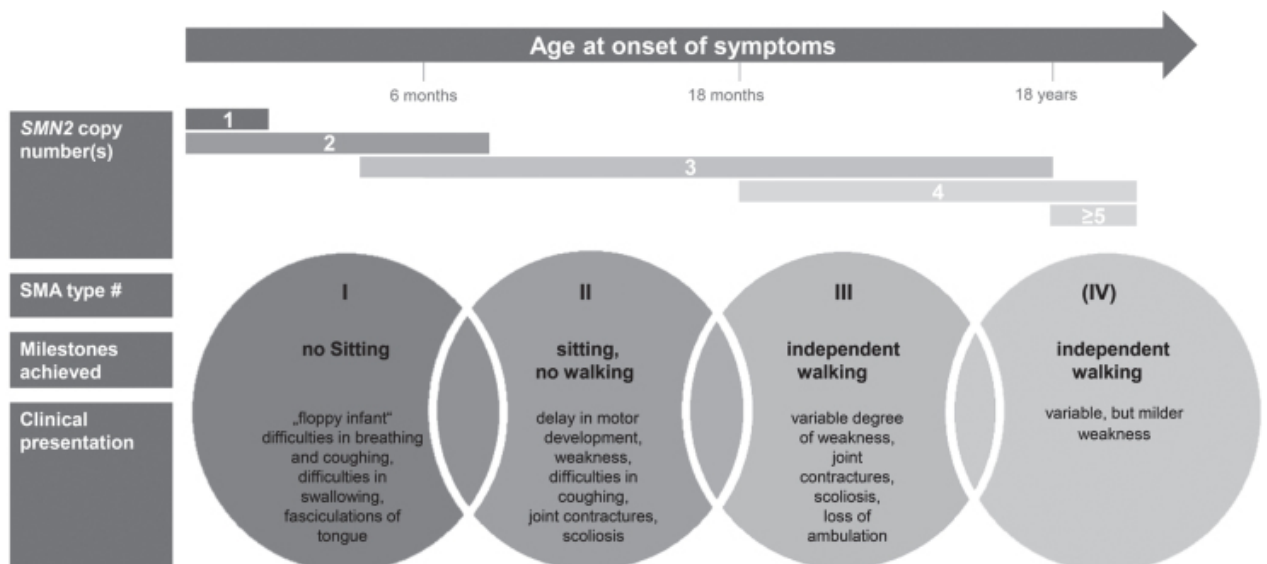


Abbildung 14, Unterteilung der SMA anhand Entwicklungsmeilensteine und klinischer Präsentation. (87)

- SMA Typ 0

SMA Typ 0 beschreibt die schwerste Ausprägungsform der Krankheit, gekennzeichnet durch einen bereits intrauterinen Symptombeginn. Je nach Literatur spricht man oftmals nicht von einem eigenständigen Typen, sondern von einem besonders schweren, pränatalen Verlauf eines Typ 1.

Erste Anzeichen sind häufig anamnestisch geringe Bewegungen des Fetus während der Schwangerschaft, gefolgt von massiver Muskelschwäche, geringem Muskeltonus und Gelenksteifigkeit beim Neugeborenen. (85,88)

Die Lebenserwartung bei solchen pränatalen Verläufen ist meist auf die ersten 6 Monate limitiert.

- SMA Typ 1 (Morbus Werdnig-Hoffman)

Die SMA Typ 1 ist sowohl die häufigste als auch die schwerwiegendste Form der SMA, abgesehen von Typ 0, welcher oftmals zu Typ 1 zugerechnet wird. Charakteristisch für Typ 1 ist der Krankheitsbeginn innerhalb der ersten 6 Lebensmonate und die Unfähigkeit zum selbständigen Sitzen, geschweige denn Stehen oder Gehen. (85,86,88)

Patient*innen mit SMA Typ 1 besitzen analog zum schweren Verlauf meist nur 1-2 *SMN2*-Kopien, siehe Abb. 14. Klinisch imponiert ein stark verringerter Muskeltonus bis hin zur Paralyse, besonders der unteren Extremitäten, meist begleitet von fehlender Kopfkontrolle. (85,88) Aufgrund einer Beteiligung der interkostalen Muskulatur kommt es zu Deformationen des Brustkorbs, sogenannter „Glockenthorax“, und in weitere Folge zur paradoxen Atmung und respiratorische Komplikationen. (88,89)

Das Resultat ist häufige Aspirationen, Pneumonie und Tod aufgrund respiratorischer Ursachen, meist innerhalb der ersten 2 Jahre. In besonders schweren Fällen wurden auch angeborene Herzfehler und Anzeichen von Arrhythmie dokumentiert. (88)

- SMA Typ 2

Bei Patient*innen mit SMA Typ 2 entwickeln sich erste Symptome typischerweise zwischen dem 6 und 18 Lebensmonaten. Diese Patient*innen erlenen im Laufe ihres Lebens selbständig zu sitzen, können jedoch nicht ohne Unterstützung gehen. Zusätzlich zu der proximal betonten, besonders die Beine betreffenden Schwäche zeigt sich häufig eine Atrophie der Zunge, karge Gesichtsmuskulatur, ein feinschlägiger Tremor, Areflexie, Dysphagie und respiratorische Insuffizienz. (85,86,88,89,90) Diese Kinder leiden zudem häufig

an orthopädischen Problemen wie Kyphoskoliose oder Versteifungen des Kiefers.

Die Lebenserwartung kann variieren, meist ist sie jedoch auf das junge Erwachsenenalter begrenzt. ⁽⁹⁰⁾

- SMA Typ 3

Patient*innen mit SMA Typ 3 erlangen typischerweise die Gehfähigkeit, da sich die Krankheit erst danach entwickelt (ab dem 18. Monat bis ins Jugendalter). ^(85,87,88,90) Der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns scheint einen wesentlichen Einfluss auf den weiteren Verlauf zu haben. Patient*innen mit frühem Symptombeginn verlieren meist an Selbständigkeit und sind häufig langfristig an Gehilfen oder Rollstühle gebunden, während jene mit späterem Beginn die Gehfähigkeit meist behalten. ^(88,90) Um diese Heterogenität innerhalb des Typus zu verdeutlichen wird dieser in manchen Fällen weiterhin unterteilt in Typ 3a (Beginn vor dem 3. Lebensjahr) und 3b (Beginn nach dem 3. Lebensjahr). ^(86,88) Kognition und Lebenserwartung von SMA 3-Patienten entsprechen der Normalbevölkerung.

- SMA Typ 4

Typ 4 bezeichnet die mildeste, adulte Form der spinalen Muskelatrophie. Hauptsymptom ist eine neu aufgetretene Muskelschwäche der Beine, üblicherweise manifestiert ab dem 30. Lebensjahr. ⁽⁹⁰⁾ Die Gehfähigkeit bleibt in den allermeisten Fällen erhalten, eventuell klagten die Patient*innen über Probleme im Alltag, etwa Probleme beim Treppensteigen.

Entsprechend dem besonders milden Verlauf finden sich bei Typ 4-Patient*innen auch die meisten *SMN2*-Kopien, was für die klinische und prognostische Signifikanz der Genkopien-Anzahl spricht.

Wie bei Typ 3 sind Lebenserwartung und Kognition nicht negativ beeinflusst. ^(88,90)

Diagnostik

Der Verdacht auf Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie sollte in allen Fällen einer unerklärten, neu aufgetretenen Muskelschwäche mit reduziertem Muskeltonus bestehen, sei es beim Neugeborenen, Kleinkind, Jugendlichen oder auch Erwachsenen (siehe Kapitel „Klinik“).

Abbildung 15 (*Mercuri et al.*) zeigt einen möglichen diagnostischen Pfad, ausgehend von

dem klinischen Verdacht bis hin zur Diagnose einer SMA unter Berücksichtigung möglicher Differenzialdiagnosen:

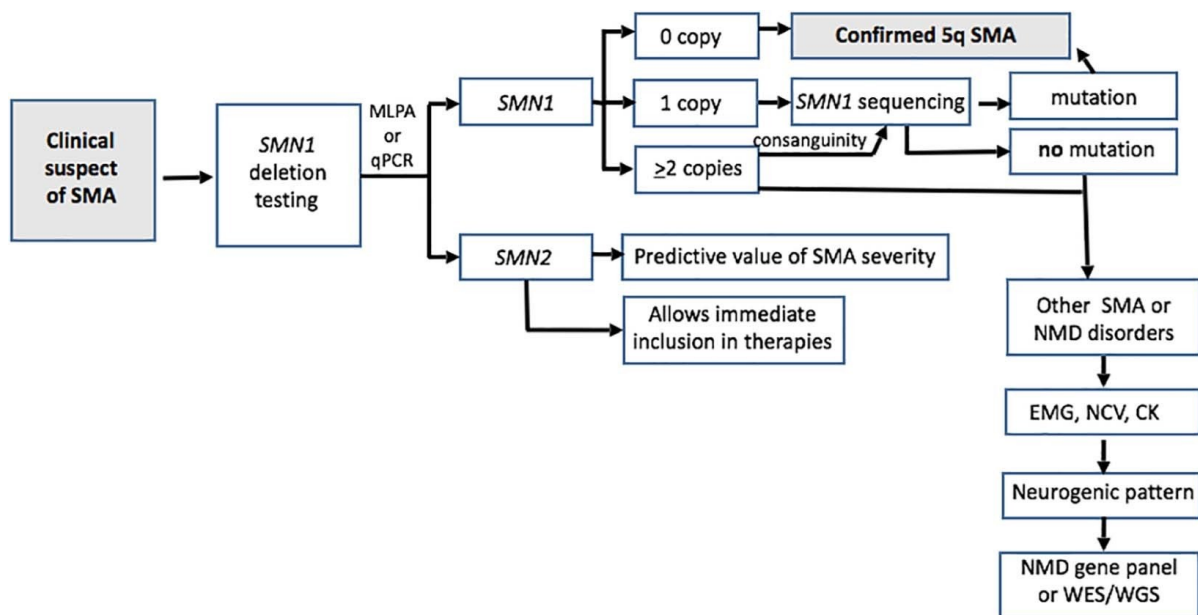


Abbildung 15, Diagnose-Algorithmus für spinale Muskelatrophie (89)

Das entscheidende diagnostische Werkzeug in Bezug auf SMA ist die molekulare Genanalyse. Die große Mehrheit aller SMA Fälle sind verursacht durch eine homozygote Deletion des Exon 7 des *SMN1*-Gens, meist vererbt durch die Eltern. (84,85,88,89,90) Gelingt der Nachweis einer solchen komplette Deletion, mittels Verfahren wie quantitativer PCR oder *multiplex-ligation-dependent-probe-amplification* (MLPA), gilt eine SMA als gesichert. (90)

Auch wenn noch eine *SMN1*-Kopie vorhanden ist (heterozygote Deletion) sollte diese mittels Sequenzierung genauer untersucht werden, da es sich dennoch um eine SMA handeln könnte.

Die quantitative Messung der *SMN2*-Kopien hat keinen diagnostischen Nutzen, sondern dient der Prognose hinsichtlich des Schweregrades einer SMA.

Sind keine pathologischen Veränderungen von *SMN1* detektierbar, so handelt es sich wahrscheinlich nicht um eine SMA1 und weiterführenden Untersuchungen wie Elektromyographie (EMG), Messung der Kreatininkinase (CK) oder der Nervenleitgeschwindigkeit (nerve conduction velocity, NVC) sind indiziert. (88,89,90)

Nach Ausschluss einer *SMNI*-assoziierten SMA sollte an andere Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Symptomatik gedacht werden.

Zum einen sollten seltenere, nicht durch *SMNI* Deletion oder Mutation verursachten Formen der SMA in Betracht gezogen werden, wie die spinobulbäre Muskelatrophie („X-linked infantile spinal muscular atrophy“, XL-SMA) oder die spinale Muskelatrophie mit Atemnot Typ 1 (SMARD1).

Des Weiteren können auch Myopathien, Neuropathien oder Erkrankungen des Rückenmarks klinisch wie einen SMA imponieren. ^(88,90)

Therapie

Hinsichtlich der Therapie von SMA-Patient*innen differenziert man derzeit zwischen supportiver und krankheits-beeinflussender Therapie.

Die Art und das Ausmaß der unterstützenden Maßnahmen sollte den individuellen Patientenbedürfnissen angepasst sein und hängt im Wesentlichen vom Schweregrad der Erkrankung ab, wobei hierbei die erreichten Entwicklungsmeilensteine einen großen Anteil tragen.

Hinsichtlich des orthopädischen Aspekts der Therapie ist es das Ziel, erreichte Funktionalität und Mobilität zu erhalten und zu fördern. Essenziell dafür sind regelmäßige Physiotherapie und speziell angepasste Übungen sowie mechanische Hilfsmittel wie Schienen, Orthesen, Krücken oder Rollstühle. ^(84,89) Chirurgische Behandlung von Skoliosen, Brustkorbdeformationen oder Hüftinstabilität sind häufig palliativer Natur, können jedoch zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität beitragen. ⁽⁸⁹⁾

Respiratorische Komplikationen stellen die Haupttodesursache unter SMA-Patient*innen dar, bedingt durch mangelhaftes Abhusten, Aspirationsgefahr und rezidivierende Atemwegsinfekte. Unterstützung der pulmonalen *Clearence* und spezielle mechanische Brust-Physiotherapie können in diesen Fällen als Hilfe angeboten werden. In schweren Fällen (SMA Typ 1 und 2) ist häufig eine nächtliche oder dauerhafte Beatmung notwendig. ^(84,89,90)

Während die oben genannten Maßnahmen lediglich der Minderung von Symptomen und krankheitsverursachten Komplikationen dienen, bieten neu verfügbare Medikamente die Möglichkeit direkt gegen die Erkrankung vorzugehen.

Nusinersen (Handelsname: „Spinraza®“) ist ein sogenanntes Antisense-Oligonukleotid welches das prä-mRNA Spleißen von *SMN2* beeinflusst und so die Produktion von SMN-Proteinen steigert. ^(90,91,93) In klinischen Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung nach intrathekalen Verabreichung von *Nusinersen*.

In einer Studie von *Richard S. Finkel et al.* an Kleinkindern mit nachgewiesener homozygoter Deletion oder Mutation des *SMN1*-Gens und 2 Kopien von *SMN2* zeigte sich nach mehrmaliger Applikation des Medikaments eine verbesserte motorische Entwicklung und insgesamt verlängertes Überleben verglichen mit der Kontrollgruppe. ⁽⁹³⁾ *Nusinersen* zeigt ebenfalls einen nachgewiesenen, positiven Effekt in älteren Kindern und Erwachsenen, die häufigsten Nebenwirkung waren respiratorische Infekte und Obstipation. ^(90,93,94,95)

Die gängige Therapie besteht aus vier intrathekalen Applikationen einer Dosis zu je 12 mg pro 5 mL, verabreicht alle zwei Wochen. ⁽⁹⁰⁾ *Nusinersen* ist in Europa zu Behandlung von SMA in allen Altersgruppen zugelassen.

Risdiplam (Evrysdi®) beeinflusst ebenfalls das Spleißen von *SMN2* mit dem Ziel, die Produktion von SMN-Protein zu erhöhen. Im Gegensatz zu *Nusinersen* wird es oral verabreicht und scheint sowohl Hirn als auch die peripheren Organe zu erreichen. ⁽⁹⁶⁾ Erste klinische Studien zeigten bislang positive Ergebnisse hinsichtlich motorischer Verbesserung und Sicherheit bei Patient*innen zwischen 2 und 25 Jahren, weitere Studien laufen derzeit noch. ^(90,96)

Seit März 2021 ist *Risdiplam* in Europa (inklusive Österreich) zur Behandlung von SMA1 Typ 1,2 und 3 ab einem Patientenalter von 2 Monaten zugelassen.

Onasemogene abeparvovec (Handelsname: Zolgensma®) ist ein Gentherapeutikum, welches einen rekombinanten AAV-Vektor nutzt, um *SMN1* komplementäre DNA in die Motorneuronen zu bringen.

Diese Gensatztherapie hat den Vorteil, dass sie durch die BBB schreitet und potenziell zu einer langfristigen, systemischen Expression von *SMN1* führen kann. ^(90,91,92,96)

Betreffend die Effektivität und Sicherheit dieser innovativen Therapie, zeigt unter anderem eine laufende langzeit follow-up Studie von *Jerry R. Mendell et al.* bislang positive Ergebnisse: ⁽⁹²⁾

Kleinkindern mit SMA Typ 1 und 2 *SMN2*-Kopien wurde eine einmalige Dosis *Onasemogene abeparvovec* intravenös verabreicht, wobei eine niedrigere und eine höhere Dosierung verwendet wurde. In diesen Patient*innen zeigte sich eine deutlich verringerte

Mortalität, sowie verbesserte motorische Funktionen und Entwicklungsmeilensteine. In der laufenden Nachbeobachtung zeigte sich auch durchschnittlich 5½-Jahren eine signifikante therapeutische Wirkung. Meilensteine blieben erhalten, keine dauerhafte Beatmung wurde notwendig und 2 Fälle erlangten die Fähigkeiten mit Unterstützung zu sitzen.

Da diese Nachbeobachtung zum jetzigen Zeitpunkt (Stand Februar 2022) noch nicht abgeschlossen ist, können noch keine Aussagen hinsichtlich der Langzeitfolgen über 6 Jahre hinaus getroffen werden.

Onasemogene abeparvovec ist derzeit in Europa zur Behandlung von diagnostizierten SMA Typ 1 Patienten oder SMA-Patienten mit maximal 3 *SMN2*-Kopien, bis maximal 21 kg Körpergewicht, zugelassen.

Aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität und Thrombozytopenie, sind vor Verabreichung zusätzliche Laboruntersuchungen indiziert. ^(90,92)

Zu guter Letzt muss noch auf den beträchtlichen Kostenfaktor dieser derzeit verfügbaren, krankheitsbeeinflussenden Therapien hingewiesen werden.

Eine Dosis Spinraza® kostet derzeit etwa 77.000€, eine Jahrestherapie mit Evrysdi® etwa 85.000€ und die einmal Dosis Zolgensma® um die zwei Millionen Euro, womit letzteres gemeinhin als das teuerste Medikament der Welt gilt.

2.2.2 Friedreich-Ataxie

Die Friedreich-Ataxie (FA) ist die häufigste der angeborenen, genetisch bedingten Ataxien, welche allgemein durch motorische Koordinationsstörungen charakterisiert sind, ausgehend von degenerativen Prozessen des Kleinhirns. ^(30,97) Die Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt und beginnt üblicherweise in der Kindheit (10. bis 15. Lebensjahr), in selteneren Fällen kann eine Erstmanifestation auch erst im fortgeschrittenen Alter beobachtet werden.

Die Prävalenz beträgt etwa 1 pro 40.000, mit Häufigkeiten bis zu 1 zu 20.000 in Teilen Europas. ^(98,99,100)

Ätiologie & Pathogenese

Ursache für die Entstehung einer FA ist eine *loss of function*-Mutation des *Frataxin* (*FXN*)-Gens, welches für das gleichnamige Protein codiert. ^(30,97-100) Dabei handelt es sich meist um eine homozygote Expansions-Mutation des Trinukleotids GAA (Guanin-Adenin-Adenin).

Die Anzahl der Wiederholungen stehen dabei im Zusammenhang mit früheren Krankheitsbeginn und schnellerer Krankheitsprogression. ^(97,99,100) Viele GAA-Wiederholungen führen zu verringerter Produktion von FXN und dadurch zu einer schwereren Ausprägung der Erkrankung.

Frataxin findet sich in allen Körperzellen, besonders jedoch im Nervensystem, Herz und Pankreas, weshalb diese Organe auch am häufigsten im Zuge von FA betroffen sind. ^(99,100) FXN ist mitochondriales Protein, welches an der Bildung von Eisen-Schwefel-Komplexen beteiligt ist, welche wiederum Teile des Krebs-Kreislaufs und der Atmungskette sind. ⁽¹⁰⁰⁾ Mögliche zusätzliche Aufgaben von FXN sind der Speicherung und Transport von Eisen, antioxidative Prozesse und mitochondriale Biogenese. ^(97,99,100,101) Eine reduzierte Mengen an FXN gehen einher mit einer vermehrten Ansammlung von Eisen in den Mitochondrien und verstärkten oxidativen Schäden, was vermutlich der Auslöser für den symptomatischen Zelluntergang ist. Dieser degenerative Prozess betrifft besonders die Zellen welche am meisten FXN produzieren. Im Detail sind dies vor allem Teile des Kleinhirns, spinocerebrale und corticospinale Bahnen des Rückenmarks, Kardiomyozyten und Beta Zellen der Pankreas. ^(99,100,101)

Klinik

FA ist eine multiorgan-betreffende Erkrankung welche üblicherweise das zentrale und periphere Nervensystem, die Pankreas, das Myokard und das muskuloskelettale System betrifft. ^(98,102)

Die namensgebenden neurologischen- und neuromuskulären Symptome sind bei allen Patient*innen zu vorhanden und stellen meist auch die ersten Anzeichen für eine Erkrankung dar. Eine Ataxie des Ganges und der Extremitäten, Dysarthrie, Reflex- und sensorische Verlust der unteren Extremitäten und zunehmende Muskelschwäche präsentieren sich häufig um das 10. Lebensjahr, ansonsten meist vor dem 20. Lebensjahr. ^(97,98,99,102) Einhergehend sind sensorische Defizite wie Verlust des Vibrationsempfindens und der Tiefensensibilität, welche auch zu einer zunehmenden Einschränkung des täglichen Lebens beitragen.

Dysphagie, Hörverlust, Blasenfunktionsstörungen und Einschränkungen des Sehvermögens mit oder ohne Nystagmus sind seltener anzutreffen. ⁽⁹⁷⁾

Muskuloskelettale Deformitäten können den neurologischen Auffälligkeiten voraus gehen, dabei handelt es sich meist um eine Kyphoskoliose, motorische Schwäche und, für FA typischen, pes cavus (siehe **Abb. 16**) ^(97,98,99,102)



Abbildung 16, Pes cavus bei Friedreich-Ataxie(103)

Etwa ein Viertel aller Erkrankten zeigen einen atypischen Verlauf. Dazu zählen Patient*innen mit einem Krankheitsbeginn nach dem 25. Lebensjahr, mit erhaltenen Reflexen der unteren Extremität oder Patient*innen mit geringer oder fehlender Ataxie. (97)

In den meisten Patient*innen entwickelt sich eine, meist hypertrophe, Kardiomyopathie. Diese kann asymptomatisch bleiben und einzig in einer Echokardiographie oder einem Elektrokardiogram (EKG) nachweisbar sein. Meistens führt sie jedoch zu Arrhythmien und häufig, mit zunehmendem Verlauf zu einem Herzversagen. (97,98,99,101,102)

Patient*innen mit FA zeigen ein erhöhtes Risiko an Diabetes mellitus (DM) oder gestörter Glukosetoleranz zu erkranken, verglichen mit einer gleichaltrigen Population. (97,99,102) Begünstigende Faktoren dabei sind vermutlich ein früher Krankheitsbeginn und eine familiäre Belastung.

Diagnostik

Basis für die Diagnose einer FA ist meist eine klinische Auffälligkeit. Im pädiatrischen Setting sind es meist die Eltern, welche eine neu aufgetretene Unsicherheit des Gangs oder eine leicht verschwommene Sprache ihrer Kinder feststellen.

Erster diagnostischer Schritt sollte eine ausführliche neurologische Untersuchung des Kindes sein. Mögliche klinische Anzeichen einer FA, auf die im Rahmen einer klinischen Untersuchung besonders zu achten ist, sind Gangstörungen, Hörminderungen, Schluckstörungen, Empfindungsstörungen fehlende oder gestörte Sehnenreflexe und Sehstörungen. (97,104) Hierbei ist zu bedenken, dass Gangataxie und Reflexminderung zwar sehr häufig bei FA zu finden sind, diese sich aber bei atypischen Fällen auch erst verspätet oder gar nicht präsentieren können.

Zudem sollte während der Untersuchung auf skelettale Deformationen wie etwa Skoliose oder ein Hohlfuß geachtet werden, da diese sich bereits vor neurologischen Defiziten entwickeln können. (97,99)

Ein klinischer Verdacht kann anschließend mittels Gentests des *FXN*-Gens abgeklärt werden. Der Nachweis einer GAA-Trinukleotid Expansion bestätigt dabei die Diagnose einer FA. (99)

Weitere, unterstützende diagnostische Maßnahmen sind die Messung der Frataxin- oder Vitamin E-Werte und des Glukosespiegels, MRT-Untersuchungen des ZNS und

Evaluierung des kardialen Zustandes. (97,99,104)

Der Vitamin E-Spiegel ist bei FA-Patient*innen üblicherweise normal, stark veränderte Werte können auf mögliche Differentialdiagnosen hindeuten.

Auf den MRT-Aufnahmen erwartet man sich in frühen Krankheitsstadien zunächst eine Atrophie des cervikalen/thorakalen Rückenmarks und der Medulla oblongata. (97,99,104) Eine Beteiligung des Kleinhirns ist untypisch und zeigt sich nur in besonders fortgeschrittenen oder schweren Fällen. (104)

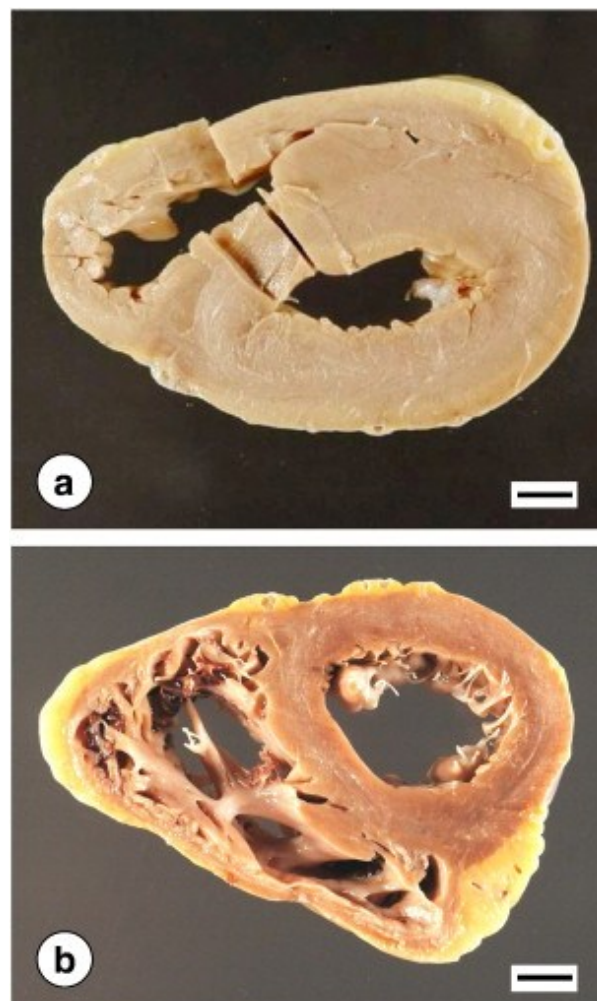


Abbildung 17, Verdicktes Myokard bei Friedreich-Ataxie (105)

Eine kardiale Beteiligung bei FA zeigt sich meist durch eine hypertrophe Kardiomyopathie. (97,104,105) Eine solche sollte diagnostizierten oder fraglichen Patient*innen mittels EKG und Sonographie frühzeitig abgeklärt werden.

Abbildung 17 zeigt sowohl die makroskopisch sichtbaren, konzentrischen Verdickungen des Ventrikelmyokards, als auch eine leichte Verfärbung des Gewebes wie sie bislang bei FA beschrieben wurde. (105)

Therapie & Prognose

Aufgrund des breiten klinischen Spektrums der Erkrankung, braucht es zur Behandlung und Versorgung von Patient*innen mit Friedreich-Ataxie ein umfassendes, multidisziplinäres Vorgehen.

Im Zentrum der symptomatischen Therapie steht die regelmäßige Physiotherapie. ^(97,99,106)

Durch gezieltes Training soll die Haltung verbessert und die Muskulatur gestärkt werden.

Ziel ist es vor allem, die Funktionalität der Extremitäten so gut und so lang wie möglich zu erhalten und andere Begleitscheinungen wie etwa Skoliose möglichst zu verhindern. ⁽⁹⁹⁾

Zur Unterstützung und Erhalt der Selbständigkeit der Patient*innen bieten sich mechanische Hilfsmittel wie Krücken, Orthesen oder später auch Rollstühle an.

Im Zuge der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen verschiedener, häufig betroffener Organsysteme indiziert, um Komplikationen früh entdecken zu können (siehe „Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich’s ataxia“ **107**). Besonders wichtig sind dabei ein jährliches EKG und Echokardiogram zur Evaluierung der Herzfunktion. ^(97,107)

Pharmakologisch empfiehlt sich eine Therapie mit ACE-Inhibitoren („Angiotensin converting enzyme Inhibitor“) oder AT2-Blocker (Angiotensin-2-Rezeptor Blocker) kombiniert mit einem Beta-Blocker. ⁽¹⁰⁷⁾

Bislang existiert für FA keine zugelassene krankheitsmodulierende oder kurative Therapie. Therapieansätze, welche zurzeit untersucht werden, haben das grundlegende Ziel, die Produktion von Frataxin zu erhöhen und mitochondriale Funktionen zu verbessern. ⁽⁹⁷⁻¹⁰⁴⁾

Gentherapeutika zielen auf die Suppression des expandierten *FXN*-Gens ab, um so die Frataxin Produktion wieder zu erhöhen. Dieser Ansatz konnte bislang einzelne positive Resultate in Mäusen erbringen, befinden sich zurzeit jedoch noch in der Forschung. ⁽¹⁰⁶⁾

Oxidativer Stress in den Mitochondrien gilt als ein wichtiger Teil der

Krankheitspathophysiologie. Studien mit **Antioxidantien** wie *Idebenon*, *Coenzym Q*, *Vitamin E*, *Omaveloxolon* und *Dimethyl fumarat* wurden meist gut vertragen, in den wenigsten Fällen konnte aber eine signifikante Zustandsverbesserung beobachtet werden. ^(97,101,106)

Ein gestörtes Eisengleichgewicht ist einer der wichtigsten Faktoren des Untergangs von Myozyten und Neuronen. Der Eisen-Chelator *Deferipron* ist eine weitere mögliche

Therapieoption aufgrund seines potenziell positiven Effekts, besonders in Bezug auf Kardiomyozyten. ⁽¹⁰¹⁾ Erste klinische Studien zeigten jedoch keinen nennenswerten Effekt, weshalb der Fokus der Forschung momentan auf Ferroptose-Inhibitoren liegt. ^(97,101,106)

Die Prognose von Patient*innen mit Friedreich-Ataxie hängt von der Schwere der Erkrankung ab und damit vermutlich von der Anzahl an GAA-Wiederholungen. Innerhalb von 11 bis 25 Jahren nach Diagnose sind die meisten Patient*innen auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Lebenserwartung ist verkürzt auf durchschnittlich 37. Jahre, einzelne Fälle können auch bis in die siebente oder achte Dekade überleben, abhängig auch vom Alter zu Krankheitsbeginn. ^(97,99,104)

3 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es einen Einblick in das große und heterogene Gebiet der neurodegenerativen Erkrankungen zu schaffen und dem*der Leser*in die vielfältigen unterschiedlichen Pathomechanismen und mögliche klinische Ausprägungen vor Augen zu führen. Diese wissenschaftliche Arbeit versteht sich primär als eine literarische Einstiegsmöglichkeit für Jene die sich mit diesem umfassenden Thema näher auseinandersetzen möchten.

Möglich wurde dies aufgrund der hohen Studientätigkeit und des wissenschaftlichen Fortschritts auf diesem Gebiet in den letzten Jahren und Jahrzehnten. Insbesondere das stetig wachsende Wissen um die zugrundeliegenden Mechanismen der Krankheitsentstehung und die innovativen Therapieansätze, welche in den kommenden Jahren Fuß fassen werden, bringen eine medizinische Aufbruchstimmung mit sich.

Die Ursache für die Entstehung vieler neurodegenerativer Erkrankungen, besonders jene im pädiatrischen Bereich, liegt sehr häufig in einem Fehler des Genoms, entweder familiär vererbt oder idiopathisch entstanden. In Korrelationen zu den nahezu unendlich möglichen genetischen Defekten existieren eine ebenso große Anzahl an klinischen Manifestationen. Der degenerative Prozess ist häufig Folge einer Ansammlung fehlerhafter und funktionsloser Proteine, welche pathogenetisch unter dem Begriff der „protein-misfolding-disorders“ zusammengefasst werden können.

Aufgrund der klinischen Hauptsymptomatik wird in der Literatur auch eine Aufteilung in neurometabolische und neuromuskuläre Erkrankung praktiziert.

Der Verlauf und die Schwere einer neurodegenerativen Erkrankung variiert drastisch, sowohl zwischen einzelnen Krankheitsidentitäten als auch innerhalb ein und derselben Krankheit. So können etwa beispielsweise Patient*innen mit spinaler Muskelatrophie vom Typ IV ein Leben lang asymptomatisch bleiben, während jene mit Typ I oder II bereits im frühen Kindesalter auf intensive medizinische Unterstützung angewiesen sind, um überhaupt eine Überlebenschance zu haben.

Die Inzidenz von neurodegenerativen Erkrankungen lässt sich als Ganzes kaum akkurat benennen. Die Alzheimer Demenz (AD) ist, über alle Altersgruppen hinweg, mit Abstand die häufigste der NDD's, tritt jedoch im Kindes- und Jugendalter *de facto* nicht in Erscheinung. Im Umgang mit pädiatrischen Patient*innen sind neurodegenerative Erkrankungen insgesamt selten aber keine Rarität. Unerklärbare, neu aufgetretene motorische oder kognitive Auffälligkeiten, eventuell verbunden mit einer positiven Familienanamnese, sollten am besten mittels Genanalyse weiter abgeklärt werden. Bei der Behandlung von degenerativen Prozessen ist eine frühzeitige Diagnose von maßgeblicher, prognostischer Bedeutung. Durch eine rechtzeitige Intervention kann in vielen Fällen eine Progression der Krankheit verlangsamt oder für eine gewisse Zeit gestoppt werden. Verlorengangenes Gewebe lässt sich in den meisten Fällen, mit derzeit verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten, nicht wiederherstellen.

Die **neuronalen Ceroidlipofuszinosen (NCL)** gehören zu den Lysosomalen Erkrankungen und haben eine Inzidenz von ca. 2 pro 100.000 Lebendgeburten. Auslöser für die Erkrankung ist ein meist vererbter Gendefekt, lokalisiert auf einem der vierzehn bislang identifizierten Gene. Die Klinik ist bestimmt durch eine Symptomtrias aus demenziellen Symptomen, Epilepsie und Visusverlust, begleitet von unterschiedlich ausgeprägter motorischer und mentaler Beeinträchtigung. Die Lebenserwartung von Betroffenen variiert abhängig vom vorliegenden Typ, ist mit bestenfalls 30 bis 40 Jahren jedoch allgemein deutlich verringert. Gen- und Stammzelltherapie zeigen in Tiermodellen erste, positive Resultate, bislang findet nur der Enzyersatzwirkstoff Cerliponase Alfa Anwendung in der Praxis.

Die **Mukopolysaccharidosen (MPS)** sind Multiorganerkrankungen aus der Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen, charakterisiert durch die Ansammlung von Glukosaminoglykanabbauprodukten. MPS zählen mit einer Inzidenz von 1 zu 20.000 Lebendgeburten zu den häufigeren NDD's. Die Klinik ist bestimmt durch das jeweilige betroffene Enzym und erstreckt sich von milden Verläufen bis zu massiven Komplikationen mit Beginn im Säuglingsalter. Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen der Enzyersatz, eine Stammzelltransplantation kommt, bei Finden eines*einer kompatiblen Spender*in, nur unter spezifischen Voraussetzungen zum Einsatz. Die Gentherapie besitzt das wohl größte therapeutische Potential, befindet sich jedoch derzeit noch in der Erforschung.

Das **Retts-Syndrom (RTT)** ist eine neurodegenerative Erkrankung, die, aufgrund des meist frühzeitig letalen Verlaufs bei Buben, im klinischen Alltag hauptsächlich Mädchen betrifft. Die Inzidenz bei weiblichen Lebendgeburten beträgt um die 1 zu 15.000, die Lebenserwartung ist mit maximal 50 Jahren gegenüber der Normalbevölkerung verringert. Ursache ist meist eine *de novo* Mutation des MECP2-Gens, welche im weiteren Krankheitsverlauf oft eine mentale Retardierung mit sich bringt. Die Krankheit verläuft meist in gut definierten Stadien, beginnend mit einer unauffälligen Entwicklung in den Lebensmonaten bis hin zum kompletten motorischen und mentalen Verfall. Die Therapie beschränkt sich derzeit auf palliative Maßnahmen.

Die Störung der peroxismalen Funktionalität im Zuge einer **Adrenoleukodystrophie (ALD)** kann in den meisten Fällen auf eine Mutation des *ABCD1*-Gens zurückgeführt werden. Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung haben Buben einen deutlich schwereren Verlauf, Frauen und Mädchen sind häufig asymptomatisch oder zeigen nur leichte Symptome. Zu den Hauptsymptomen zählen Blindheit, Taubheit, Lähmungserscheinungen und kognitive Einbrüche. Die optimale Therapie ist nach derzeitigem Stand eine möglichst frühe Stammzelltransplantation. Durch diese kann die Prognose deutlich verbessert werden, ohne Therapie führt ALD oft sehr rasch zu einem kompletten Verlust der Selbständigkeit.

Mit einer Inzidenz von 1 zu 10.000 Lebendgeburten gehört die **spinale Muskelatrophie (SMA)** zu den häufigsten NDD's des Kindesalters. Charakteristisch ist die progrediente Muskelschwäche der Extremitäten mit Aussparung der kognitiven Funktionen. Im diagnostischen Bereich nimmt die molekulare Genanalyse einen großen Stellenwert ein, da diese eine genaue Einteilung in die jeweiligen Subtypen ermöglicht.

Die SMA nimmt unter den pädiatrischen NDD's insofern eine Sonderstellung ein, da eine Vielzahl von spezifischen Therapieoptionen verfügbar sind, welche Prognose und Lebensqualität massiv verbessern können. Besonders aufgrund der vielversprechenden Langzeiterfolge kann der Zukunft der SMA-Therapie optimistisch entgegengetreten werden.

Friedreich-Ataxie (FA) ist die häufigste genetisch bedingte Ataxie und beginnt üblicherweise zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr. Ursache für die Entstehung von Symptomen ist ein Mangel des Proteins Frataxin, welches normalerweise in hohen Mengen

in Zellen des Nervensystems, Herzens und Pankreas vorliegt. Die ersten Anzeichen einer Erkrankung sind meist eine beobachtete Gangstörung und leichte Sprachstörungen des Kindes. Die Therapie beschränkt sich momentan noch auf unterstützende Maßnahmen wie etwa regelmäßige Physiotherapie. Spezifische Therapieansätze konnten in Versuchen bislang noch nicht den gewünschten Erfolg erzielen.

Ein oftmals entmutigender Aspekt im Umgang mit neurodegenerativen Erkrankungen im Kindesalter ist der Mangel an spezifischen Therapien. Häufig beschränkt sich die Versorgung auf die Linderung von Symptomen und Behandlung von Symptomen, die Ursache der Erkrankung kann nur selten direkt therapiert werden. Die Entwicklung von wirksamen Therapien schreitet jedoch bereits rasch voran. Besonders das junge Gebiet der Gentherapie könnte der Schlüssel hinzu langfristigen Erfolgen oder sogar einer Chance auf Heilung sein. Bisherige Forschungsergebnisse an Tiermodellen wirken vielversprechend, es bleibt jedoch abzuwarten, welche Resultate die Anwendung mit sich bringt.

Entscheidend für eine möglichst erfolgreiche Behandlung ist eine frühzeitige Diagnose. Bedingt durch die degenerative Natur der Erkrankungen, ist eine frühe Intervention die beste Möglichkeit, um Zellen und Gewebe zu retten und erhalten.

In der Praxis sollte auf neu aufgetretene motorische Probleme oder beobachtete Lernschwierigkeiten oder Entwicklungsstopps geachtet werden. Bei vorliegendem Verdacht sollte nicht gezögert werden, betroffene Patienten*innen and spezialisierte Zentren oder Kollegen*innen zu verweisen.

Literaturverzeichnis

- 1) Kovacs GG. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice, *Journal of Clinical Pathology* 2019;72:725-735.
- 2) Kovacs GG. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(2):189.
- 3) Cornejo, V.H., Hetz, C. The unfolded protein response in Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol* 35, 277–292 (2013).
- 4) Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017 Jul 5;9(7):a028035. doi: 10.1101/cshperspect.a028035. PMID: 28062563; PMCID: PMC5495060.
- 5) Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Mar 6;117(10):159-166. doi: 10.3238/arztebl.2020.0159. PMID: 32295695; PMCID: PMC7171477.
- 6) Keikawus Arastéh, Hanns-Wolf Baenkler, Christiane Bieber, Roland Brandt, Tushar Chatterjee. *Duale Reihe Innere Medizin, 4.Auflage* (2018) S. 909-912. Stuttgart. Thieme-Verlag
- 7) Kapitel 30:Protein misfolding in neurodegenerative diseases, *BioProbes* 74, November 2016,
- 8) Ling H. Untangling the tauopathies: Current concepts of tau pathology and neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jan
- 9) Williams DR. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. *Intern Med J*. 2006

- 10) Fuster-Matanzo, A., Hernández, F., & Ávila, J. (2018). Tau Spreading Mechanisms; Implications for Dysfunctional Tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, 19.

- 11) Ann C. McKee, Thor D. Stein, Christopher J. Nowinski, Robert A. Stern, Daniel H. Daneshvar, Victor E. Alvarez, Hyo-Soon Lee, Garth Hall, Sydney M. Wojtowicz, Christine M. Baugh, David O. Riley, Caroline A. Kubilus, Kerry A. Cormier, Matthew A. Jacobs, Brett R. Martin, Carmela R. Abraham, Tsuneya Ikezu, Robert Ross Reichard, Benjamin L. Wolozin, Andrew E. Budson, Lee E. Goldstein, Neil W. Kowall, Robert C. Cantu, The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy, *Brain*, Volume 136, Issue 1, January 2013, Pages 43–64,

- 12) Michael X. Henderson, John Q. Trojanowski, Virginia M.-Y. Lee, α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies, *Neuroscience Letters*, Volume 709, 2019,

- 13) Savica R, Boeve BF, Mielke MM. When Do α -Synucleinopathies Start? An Epidemiological Timeline: A Review. *JAMA Neurol.* 2018;75(4):503–509.

- 14) Villar-Piqué A, Lopes da Fonseca T, Outeiro TF. Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies. *J Neurochem.* 2016 Oct;139 Suppl 1:240-255.

- 15) Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Südhof TC. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science.* 2010 Sep 24;329(5999):1663-7. doi: 10.1126/science.1195227. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20798282; PMCID: PMC3235365.

- 16) Diao J, Burré J, Vivona S, Cipriano DJ, Sharma M, Kyoung M, Südhof TC, Brunger AT. Native α -synuclein induces clustering of synaptic-vesicle mimics via binding to phospholipids and synaptobrevin-2/VAMP2. *Elife.* 2013 Apr 30;2:e00592. doi: 10.7554/eLife.00592. PMID: 23638301; PMCID: PMC3639508.

- 17) Wakabayashi, K., Tanji, K., Odagiri, S. et al. The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Mol Neurobiol* 47, 495–508 (2013).

- 18) Kon T, Tomiyama M, Wakabayashi K. Neuropathology of Lewy body disease: Clinicopathological crosstalk between typical and atypical cases. *Neuropathology*. 2020 Feb;40(1):30-39. doi: 10.1111/neup.12597. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31498507.

- 19) Stewart A Factor, DOChristine Doss Esper, MD. Multiple System atrophy: Clinical features and diagnosis, UpToDate

- 20) Makoto Higuchi, John Q. Trojanowski, Virginia M.-Y. Lee, Pathobiological features in neurodegenerative diseases: an overview, *International Congress Series*, Volume 1260, 2004, Pages 69-75

- 21) Scotter, E. L., Chen, H. J., & Shaw, C. E. (2015). TDP-43 Proteinopathy and ALS: Insights into Disease Mechanisms and Therapeutic Targets. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(2), 352–363.

- 22) Suk, T. R., & Rousseaux, M. (2020). The role of TDP-43 mislocalization in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular neurodegeneration*, 15(1)

- 23) Ju Gao, Luwen Wang, Tingxiang Yan, George Perry, Xinglong Wang, TDP-43 proteinopathy and mitochondrial abnormalities in neurodegeneration, *Molecular and Cellular Neuroscience*, Volume 100, 2019

- 24) Zhang Z, Nie S, Chen L. Targeting prion-like protein spreading in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2018 Nov;13(11):1875-1878

- 25) Colin, M., Dujardin, S., Schraen-Maschke, S. et al. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropathol* 139, 3–25 (2020).

- 26) Volpicelli-Daley, L., & Brundin, P. (2018). Prion-like propagation of pathology in Parkinson disease. *Handbook of clinical neurology*, 153, 321–335.

- 27) Scialò C, De Cecco E, Manganotti P, Legname G. Prion and Prion-Like Protein Strains: Deciphering the Molecular Basis of Heterogeneity in Neurodegeneration. *Viruses*. 2019; 11(3):261.

- 28) Hacke Werner, „Neurologie“, Springer Verlag, 2016, S. 41-60, 590-600

- 29) Rohkamm, R.: Taschenatlas der Neurologie (2008), Georg Thieme Verlag, S. 38-40
- 30) Speer, Gahr, Dötsch: „Pädiatrie“, 2019, Springer-Verlag GmbH Deutschland, S. 195-198; 199-210, 163-166
- 31) Klingelhöfer, Jürgen; Berthele, Achim: Klinikleitfaden Neurologie; 2017, Elsevier Health Sciences, Kapitel 16: Degenerative Erkrankungen und Entwicklungsstörungen
- 32) Lyketsos, Constantine G et al. “Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease.” *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* vol. 7,5 (2011)
- 33) Illing, Stephan; Claßen, Martin: Klinikleitfaden Pädiatrie; 2014 Elsevier Verlag,. S. 402-408
- 34) Laila Arash-Kaps, Katalin Komlosi, Marlene Seegräber, Stefan Diederich, Eduard Paschke, Yasmina Amraoui, Skadi Beblo, Andrea Dieckmann, Martin Smitka, Julia B. Hennermann, The Clinical and Molecular Spectrum of GM1 Gangliosidosis, *The Journal of Pediatrics*, Volume 215, 2019, Pages 152-157
- 35) Jarnes Utz JR, Kim S, King K, et al. Infantile gangliosidoses: Mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab.* 2017;121(2):170-179
- 36) Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol.* 2018;8(2):170216.
- 37) Link, B., Miebach, E., Vetter, T. et al. Mukopolysaccharidosen. *Orthopäde* 37, 24–30 (2008).
- 38) Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(4):295-304.
- 39) Gärtner J. (2013) Erkrankungen des Nervensystems. In: Koletzko B. (eds) *Kinder- und Jugendmedizin*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. Kapitel 18.1, 18.4, 18.5
- 40) Mastrangelo, M. Clinical approach to neurodegenerative disorders in childhood: an updated overview. *Acta Neurol Belg* 119, 511–521 (2019)

- 41) Jan MM (2002) Clinical approach to children with suspected neurodegenerative disorders. *Neurosciences (Riyadh)* 7:2–6
- 42) Shubhankar M, Ajit PM. Approach to Neurodegenerative Disease in Children: A Short Review. *Prog Asp in Pediatric & Neonat* 1 (5)-2018.
- 43) Dozières-Puyravel B, Nasser H, Elmaleh-Bergès M, et al. Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first symptoms and presentation at diagnosis. *Dev Med Child Neurol*. 2020
- 44) Schulz, A., Kohlschütter, A. Neuronale Ceroidlipofuszinosen (NCL). *Monatsschr Kinderheilkd* 160, 734–741 (2012).
- 45) Trivisano M, Specchio N. Red flags for neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(4):414.
- 46) Qureshi YH, Baez P, Reitz C. Endosomal Trafficking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Mol Cell Biol*. 2020
- 47) Dragos A, Nita, Sara E, Mole, Berge A, Minassian. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disorders*. 2016;18(2):73-88.
- 48) Sara E Mole, Glenn Anderson, Heather A Band, Samuel F Berkovic, Jonathan D Cooper, Sophia-Martha Kleine Holthaus, Tristan R McKay, Diego L Medina, Ahad A Rahim, Angela Schulz, Alexander J Smith, Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis, *The Lancet Neurology*, Volume 18, Issue 1, 2019, Pages 107-116
- 49) Rakheja, Dinesh & Bennett, Michael. (2018). Neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Translational Science of Rare Diseases*. 3. 83-95.
- 50) Angela Schulz, Alfried Kohlschütter, Jonathan Mink, Alessandro Simonati, Ruth Williams, NCL diseases — clinical perspectives, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Volume 1832, Issue 11, 2013
- 51) Kohlschütter, A., Schulz, A., Bartsch, U. et al. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs* 33, 315–325 (2019)
- 52) Johnson TB, Cain JT, White KA, Ramirez-Montealegre D, Pearce DA, Weimer JM. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(3):161-178.

- 53) Wyrwich KW, Schulz A, Nickel M, Slasor P, Ajayi T, Jacoby DR, et al. An adapted clinical measurement tool for the key symptoms of CLN2 disease. *JIEMS*. 2018;6:1–7
- 54) Murray SJ, Russell KN, Melzer TR, et al. Intravitreal gene therapy protects against retinal dysfunction and degeneration in sheep with CLN5 Batten disease. *Exp Eye Res*. 2021
- 55) Silhoun Hahn et al. Mucopolysaccharidoses: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*, 2021
- 56) Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;
- 57) Nicolas-Jilwan, M., AlSayed, M. Mucopolysaccharidoses: overview of neuroimaging manifestations. *Pediatr Radiol* 48, 1503–1520 (2018)
- 58) Hampe, Christiane S et al. “Differences in MPS I and MPS II Disease Manifestations.” *International journal of molecular sciences* vol. 22,15 7888. 23 Jul. 2021
- 59) Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int*. 2015;57(3):331-338
- 60) Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4)
- 61) Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017
- 62) Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011
- 63) Rasalkar DD1, Chu WC, Hui J, et. Al. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *The British Journal of Radiology*, 01 May 2011
- 64) Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K, et al. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab*. 2019;126(3):238-245.

- 65) Sihoun Hahn, et al. Mucopolysaccharidoses: Treatment, UpToDate, 2021
- 66) Sawamoto K, Chen HH, Alméciga-Díaz CJ, Mason RW, Tomatsu S. Gene therapy for Mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2018
- 67) Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol.* 2018
- 68) Muntau A.: Pädiatrie hoch2; 2018; Elsevier Verlag Deutschland; S. 324
- 69) Rebecca J. Schultz, Daniel G. Glaze; Rett syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis, 2021, UpToDate
- 70) Vidal S, Xiol C, Pascual-Alonso A, O'Callaghan M, Pineda M, Armstrong J. Genetic Landscape of Rett Syndrome Spectrum: Improvements and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019
- 71) Banerjee A, Miller MT, Li K, Sur M, Kaufmann WE. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain.* 2019
- 72) Percy AK. Rett Syndrome: Exploring the Autism Link. *Arch Neurol.* 2011;68(8):985–989
- 73) Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010;68(6):944-950.
- 74) Ronald JA Wanders. Peroxisomal disorders; 2020, UpToDate
- 75) Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(5):922-933.
- 76) Ronald JA Wanders, Florian S Eichler. X-linked adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy; 2021, UpToDate
- 77) Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev.* 2020;41(4):577-593.
- 78) Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(10):486.
- 79) Berger, J., Forss-Petter, S., & Eichler, F. S. (2014). Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie*, 98, 135-142.
- 80) Engelen M, Kemp S, de Visser M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:51. Published 2012 Aug 13.
- 81) Cappa M, Bizzarri C, Vollono C, Petroni A, Banni S. Adrenoleukodystrophy. *Endocr Dev.* 2011;20:149-160.

- 82) Turk BR, Moser AB, Fatemi A. Therapeutic strategies in adrenoleukodystrophy. Therapeutische Strategien bei Adrenoleukodystrophie. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(9-10):219-226.
- 83) Gortner, Mayer: Duale Reihe – Pädiatrie; 5. Auflage (2018), Georg Thieme Verlag
- 84) Farrar MA, Kiernan MC. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. *Neurotherapeutics.* 2015;12(2):290-302.
- 85) Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-846.
- 86) Pierzchlewicz K, Kępa I, Podogrodzki J, Kotulska K. Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child Neurol Open.* 2021;8:2329048X211008725. Published 2021 Apr 27.
- 87) Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1-13.
- 88) D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71. Published 2011 Nov 2.
- 89) Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders.* 2018 Feb 1;28(2):103-15.
- 90) Olaf A Bodamer, Douglas R Nordli, Jr, Helen V Firth, Richard Martin, John F Dashe; Spinal muscular atrophy; UpToDate 2022
- 91) Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:38-43.
- 92) Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834-841.
- 93) Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732.
- 94) Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-635.
- 95) Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317-325.
- 96) Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med.* 2020;9(7):2222. Published 2020 Jul 13.
- 97) Opal, Puneet, et al. "Friedreich ataxia." *UpToDate. Waltham, MA (US)* (2022).

- 98) Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull.* 2017;124(1):19-30.
- 99) Williams CT, De Jesus O. Friedreich Ataxia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 8, 2021.
- 100) Martin B. Delatycki, Sanjay I. Bidichandani, Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies, *Neurobiology of Disease*, Volume 132, 2019, 104606, ISSN 0969-9961
- 101) Siyuan Zhang, Marek Napierala, Jill S. Napierala, Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia, *Trends in Pharmacological Sciences*, Volume 40, Issue 4, 2019, Pages 229-233, ISSN 0165-6147
- 102) Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. *J Child Neurol.* 2012;27(9):1133-1137.
- 103) J. Grice, H. Willmott, H. Taylor, Assessment and management of cavus foot deformity, *Orthopaedics and Trauma*, Volume 30, Issue 1, 2016, Pages 68-74, ISSN 1877-1327
- 104) Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):222-234.
- 105) Arnulf H. Koeppen, Friedreich's ataxia: Pathology, pathogenesis, and molecular genetics, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 303, Issues 1–2, 2011, Pages 1-12, ISSN 0022-510X
- 106) Yang W, Thompson B, Kwa FAA. Molecular approaches for the treatment and prevention of Friedreich's ataxia [published online ahead of print, 2021 Nov 8]. *Drug Discov Today.* 2021;S1359-6446(21)00481-5.
- 107) European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND): Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich's ataxia (2014), Affirmation: April 2019