

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik

im Dr. von Haunerschen Kinderspital

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. von Schweinitz

**Früherkennung bei Mukopolysaccharidose Typ II -
Eine Inzidenzstudie zum Morbus Hunter innerhalb einer
Risikopopulation in Deutschland und Österreich**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrads der Medizin

an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Güth

aus Wilhelmshaven

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. von Schweinitz

Mitberichterstatterin: Prof. Dr. Yoon Sook Shin-Podskarbi

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Jan Gödeke

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Mukopolysaccharidosen	1
1.2	Mukopolysaccharidose Typ II (Morbus Hunter)	3
1.1.1	Genetische Grundlagen	3
1.1.2	Symptomatik	3
1.1.3	Krankheitsverlauf	7
1.1.4	Diagnosestellung	7
1.1.5	Therapie	8
1.1.5.1	Symptomatische Therapie	8
1.1.5.2	Kausale Therapie	9
1.2	Ziele der vorliegenden Untersuchung	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Studienaufbau	11
2.1.1	Definition der Probandenzahl	11
2.1.2	Studienzeitraum	12
2.1.3	Studienleitung und Studienzentren	12
2.1.3.1	Aufgaben der Studienleitung	13
2.1.3.2	Aufgaben der Studienzentren	13
2.2	Studienablauf	14
2.2.1	Rekrutierung der Studienzentren	15
2.2.2	Probandenrekrutierung	15
2.2.3	Einschluss- und Ausschlusskriterien	16
2.2.4	Aufklärung und Einwilligung	16
2.2.5	Fragebogen	17
2.2.6	Screening	17
2.2.6.1	Blutentnahme zur Trockenblutuntersuchung	17
2.2.6.2	Labordiagnostik	18
2.3	Datenerhebung und Datenauswertung	19
2.3.1	Pseudonymisierung	19
2.3.2	Statistische Auswertung	20
2.4	Votum der Ethikkommission	20

2.5	Finanzielle Unterstützung	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Studienzentren	21
3.2	Probandenkollektiv	22
3.3	Ergebnisse Fragebogen	24
3.3.1	Fragebogen allgemeiner Teil: Probandenkollektiv	24
3.3.2	Fragebogen spezieller Teil: Typische Symptome und Begleitdiagnosen des M. Hunter	27
3.4	Ergebnisse Labordiagnostik	29
4	Diskussion	31
4.1	Einführung	31
4.2	Definition der Risikopopulation	31
4.3	Fragebogen	32
4.3.1	Fragebogen allgemeiner Teil	32
4.3.2	Fragebogen spezieller Teil.....	34
4.4	Labordiagnostik	35
4.5	Limitationen der Studie	36
4.5.1	Probandenzahl	36
4.5.2	Organisatorische und logistische Herausforderungen	37
4.6	Ausblick	38
5	Zusammenfassung	40
6	Anhang	42
7	Literaturverzeichnis	55
8	Tabellenverzeichnis	60
9	Abbildungsverzeichnis	61
10	Abkürzungsverzeichnis	62
11	Danksagung	63

1 Einleitung

1.1 Mukopolysaccharidosen

Mukopolysaccharidosen (MPS) sind eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die zu den lysosomalen Speichererkrankungen gezählt werden. Durch einen genetischen Defekt kommt es zu einer Störung der Aktivität bestimmter lysosomaler Enzyme, den sauren Hydrolasen, die den Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG) katalysieren. Nicht abbaubare Substrate (z.B. Dermatan-, Heparan-, Keratan- oder Chondroitinsulfat) akkumulieren in den Lysosomen und bedingen Funktionsstörungen von unterschiedlichen Organsystemen [1]. Die hierdurch verursachten Störungen des Zellstoffwechsels führen zu einer progressiven, multisystemischen Organschädigung und erhöhter Mortalität. Die klinische Manifestation hängt von der Art der abgelagerten Substrate ab [1, 2].

Bisher sind elf verschiedene Enzymdefizite, die zu sieben unterschiedlichen Mukopolysaccharidosen (MPS I, II, III, IV, VI, VII und IX) führen, bekannt [1]. Neben der Bezeichnung durch römische Ziffern haben die MPS-Formen Eigennamen, z.B. Morbus Hunter (MPS II) oder Scheie-Syndrom (MPS I). Von einigen MPS-Formen, wie z.B. dem Sanfilippo-Syndrom (MPS III), gibt es mehrere Subtypen, die zwar das gleiche Akkumulationsprodukt und den gleichen Phänotyp zeigen, aber durch den Mangel an unterschiedlichen Enzymen hervorgerufen werden [1, 3]. Einen Überblick über die Gruppe der Mukopolysaccharidosen gibt folgende Tabelle (siehe Tabelle 1). Bis auf Mukopolysaccharidose Typ II zeigen alle MPS-Formen einen autosomal-rezessiven Erbgang [3].

Tabelle 1: Übersicht über die Gruppe der Mukopolysaccharidosen

MPS	Eponym	Enzym-Defekt	Chromosomen Lokalisation	Akkumuliertes Glykosaminoglykan
MPS I schwer	Hurler	A-Iduronidase	4p16.3	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS I (attenuiert)	Scheie/ Hurler-Scheie	Alpha-L-Iduronidase	4p16.3	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS II (neuropathisch, schwere Form)	Hunter	Iduronatsulfatase	Xq28	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS II (attenuiert, leichte Form)	Hunter (mild)	Iduronatsulfatase	Xq28	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparan N-Sulfatase	17q25.3	Heparansulfat
MPS IIIB	Sanfilippo B	Alpha-N-Acetyl-Glucosaminidase	17q21	Heparansulfat
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetyl-CoA-alpha-Glucosaminid-Acetyltransferase	8p11.1	Heparansulfat
MPS IIID	Sanfilippo D	N-Azetylglucosamin-6-sulfatase	12q14	Heparansulfat
MPS IVA	Morquio A	Galactose-6-Sulfatase	16q24.3	Keratansulfat, Chondroitin-6-Sulfat
MPS IVB	Morquio B	β -Galaktosidase	3p21.33	Keratansulfat
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfat (Arylsulfatase B)	5q11-13	Dermatansulfat
MPS VII	Sly	β -Galaktosidase	7q21.11	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitin-4,-6-Sulfat
MPS IX		Hyaluronidase	3p21.3	Hyaluronan

Nach Muenzer 2011 [3], Giugliani 2012 [1]

1.2 Mukopolysaccharidose Typ II (Morbus Hunter)

Mukopolysaccharidose Typ II (MPS II) oder Morbus Hunter ist eine seltene, heterogene lysosomale Speichererkrankung, welche durch einen Mangel des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase (I2S) hervorgerufen wird. I2S, welches hauptsächlich in der Leber, den Nieren und der Lunge gebildet wird, bewirkt den Abbau der Glykosaminoglykane Heparansulfat und Dermatan-sulfat durch hydrolytische Spaltung. Bleibt diese aus, so kommt es zur Akkumulation der Glykosaminoglykane in den Lysosomen [4, 5].

Die Inzidenz beträgt circa 1,3 auf 100.000 männliche Lebendgeborene in Deutschland [6].

1.1.1 Genetische Grundlagen

M. Hunter wird x-chromosomal vererbt und betrifft deshalb fast ausschließlich Jungen [6]. Einzelfälle von betroffenen Mädchen sind beschrieben, zumeist auf Grundlage einer ausgeprägten, ungleichen X-Aktivierung [7]. Vom I2S-Gen, welches bei Xq28 lokalisiert ist, sind bisher mehr als 300 unterschiedliche Mutationen bekannt [8, 9]. Eine Zuordnung von Geno- und Phänotyp ist nur sehr eingeschränkt möglich. Komplette bzw. partielle Gendeletionen oder Gen- bzw. Pseudogen-Veränderungen gehen meist mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung einher. Aber auch Punktmutationen, die nur zum Austausch einzelner Aminosäuren führen, können mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert sein. Dabei kann die gleiche Mutation bei verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung führen [10].

1.1.2 Symptomatik

Historisch betrachtet kann der M. Hunter in zwei verschiedene klinische Erscheinungsformen unterteilt werden: eine attenuierte (leichte) und eine neuropathische (schwere) Form [11]. Zwar liegt bei der attenuierten Form keine ZNS-Beteiligung vor und Schwere und Krankheitsprogress sind im Vergleich zur neuropathischen Verlaufsform geringer, allerdings können auch diese Patienten von einer deutlich erhöhten Morbidität und reduzierter Lebenserwartung betroffen sein. Aus diesem Grund wird heute zunehmend diese Zweiteilung verlassen und von einer heterogenen Erkrankung mit einem breiten Spektrum an Symptomen gesprochen [11, 12].

Bei der Geburt sind Kinder mit M. Hunter klinisch meist unauffällig. Die ersten Symptome können bereits vor dem 2. Geburtstag auftreten. Bei vielen Patienten erfolgt die Diagnosestellung im Alter von zwei bis vier Jahren, bei der leichten Form eines M. Hunter meist erst später [10].

Insgesamt zeigen die Symptome bei Patienten mit M. Hunter eine große Variationsbreite und betreffen unterschiedliche Organsysteme (siehe Abbildung 1 und 2).



Abbildung 1 und Abbildung 2: Patient mit M. Hunter

Kopf und Hals

Charakteristisch für M. Hunter ist eine Vergrößerung der Gesichtszüge. Die Patienten zeigen einen großen Kopfumfang, eine verbreiterte Nasenwurzel, füllige Lippen sowie häufig eine vergrößerte Zunge [10]. Diese führt zu einer Dysglossie, welche die Verständlichkeit und die verbale Diadochokineserate verringert [13].

Bei den meisten Patienten entwickeln sich Paukenergüsse. In einer retrospektiven Untersuchung von 527 Patienten mit M. Hunter (Hunter Outcome Survey, HOS) erhielten 51,4% der Patienten Paukenröhrchen [4]. Während durch die Behandlung der Paukenergüsse im Kindesalter eine Besserung des Hörvermögens erreicht werden kann, stellen sich später oft persistierende Schalleitungsstörungen durch GAG-Ablagerungen im Mittelohr oder chronische Otitiden mit Trommelfellperforation ein. Bei M. Hunter wird häufiger als bei anderen MPS-Formen eine reine Innenohrschwerhörigkeit beobachtet. Spätestens im Erwachsenenalter ist eine Hörgeräteversorgung erforderlich. Eine regelmäßige Überprüfung des Hörvermögens ist bei allen Patienten mit MPS indiziert [14].

Atemwege

Im Bereich der Atemwege weisen betroffene Patienten häufig eine vergrößerte Zunge, hypertrophe Rachenmandeln und Tonsillen auf. Weiterhin verhindern zähes nasales und tracheales Sekret, eine reduzierte Beweglichkeit der Kiefergelenke, die Steifheit des Brustkorbes und die vergrößerte Leber und Milz eine normale Atmung - es kommt zu rezidivierenden Infekten der oberen Atemwege. Häufig sind auch Malazien sowie Stenosen der Trachea und der Bronchien, die zu akuten Obstruktionen führen können [10, 15].

Herz-Kreislaufsystem

Über 90% der MPS-II-Patienten leiden an Herzerkrankungen, darunter Mitral- und Aortenklappen-Veränderungen, Hypertrophie des Myokards, Störungen der Reizleitung, Arrhythmien, Verengung der Herzarterien, pulmonale Hypertension und Herzinsuffizienz [16]. Kardiorespiratorische Notfälle stellen somit die Haupttodesursache bei Patienten mit MPS dar [17].

Neurologie

Während ein Teil der Patienten keine oder nur geringe neurologische Symptome zeigt, sind diese bei anderen stark ausgeprägt. So variiert die Intelligenz von Kindern mit M. Hunter erheblich [10]. Cho SY et al. konnten bei 19 Patienten zeigen, dass bei einem neuropathischen M. Hunter starke Sprachentwicklungsstörungen auftreten. Bei der leichten Verlaufsform der Erkrankung zeigte sich dagegen eine fast normale Sprachentwicklung, obwohl die otologischen Veränderungen bei beiden Gruppen gleich

waren [18]. Die mentale Entwicklungsstörung und kognitive Beeinträchtigung bei neuropathischem M. Hunter ist meist tiefgreifend und fortschreitend, die Rückentwicklung beginnt häufig im Alter zwischen sieben und acht Jahren. Kinder mit milder Verlaufsform entwickeln sich jedoch im Gegensatz dazu oft altersentsprechend weiter [10]. Weitere neurologische Komplikationen können ein Hydrozephalus sowie Rückenmark-Kompressionssyndrome sein. Dazu kommen Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität und Aggression, meist bei schwer betroffenen Kindern [10].

Skelettsystem

Unabhängig von der Schwere der Erkrankung treten bei allen Betroffenen Skelettveränderungen auf: Die „Dysostosis multiplex“ ist gekennzeichnet durch Hüftgelenkdsdysplasien, typische Deformierungen der Wirbelkörper, irreguläre Ossifikationen der Epiphysen in den Gelenken von Hand, Schulter und Ellbogen sowie klauenartig veränderten Händen und verdickten Rippen. Die Mobilität der Betroffenen ist durch Kontrakturen der großen und kleinen Gelenke eingeschränkt [10]. Das Atlantoaxialgelenk kann eine Instabilität zeigen. Viele Patienten mit M. Hunter sind kleinwüchsig, da sie nur bis zum Alter von drei bis vier Jahren ein normales Längenwachstum zeigen [19].

Weitere Symptome

Viele Patienten mit M. Hunter leiden an einer obstruktiv bedingten oder zentralen Schlafapnoe. Die Anreicherung von GAG führt darüber hinaus zu einer Vergrößerung von Leber und Milz. Patienten mit neurologischer Beteiligung leiden häufig auch unter chronischer Diarrhö [10]. Eine typische Veränderung kann sich zudem an der Haut manifestieren. Diese ist bei Patienten mit M. Hunter oft verdickt, unelastisch und weist kleine elfenbeinfarbige Papeln auf [20].

Nabel- und Leistenhernien gehören zu den frühesten Symptomen der Erkrankung, werden aber selten mit dieser in Verbindung gebracht, da sie nicht sehr spezifisch sind. Nabelhernien treten bei fast allen Patienten mit MPS II auf, Leistenhernien bei ca. 60% der Patienten. Zahlreiche Patienten werden an einer Leistenhernie operiert, noch bevor die Diagnose M. Hunter gestellt wurde [4]. Die Inzidenz von Nabel- bzw. Leistenhernien liegt demnach bei MPS II Patienten deutlich höher als bei gesunden Kindern [21].

1.1.3 Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf bei M. Hunter kann sowohl im Hinblick auf den Beginn der Symptome, deren Schwere, als auch deren Progression sehr unterschiedlich sein. Die neuropathische Form des M. Hunter ist durch eine fortschreitende mentale Retardierung gekennzeichnet, die noch vor dem sechsten Lebensjahr beginnt [22]. Die Patienten versterben in der ersten oder zweiten Lebensdekade – oft durch kardiorespiratorische Komplikationen [23]. Bei der milden Verlaufsform zeigen die Patienten eine normale Intelligenz und erreichen das Erwachsenenalter. Der schwere Phänotyp scheint häufiger als die milde Verlaufsform zu sein [10].

Zusammenfassend zeigen das zeitliche Auftreten erster Symptome sowie die Krankheitsschwere, Ausprägung und Progression bei M. Hunter eine große Variabilität; die Erstsymptome sind in der Regel sehr unspezifisch.

1.1.4 Diagnosestellung

Die stark variierende Symptomatik und die verschiedenen Ausprägungen der Erkrankung führen dazu, dass die Diagnose oft erst relativ spät gestellt wird. Dies gilt insbesondere bei fehlender positiver Familienanamnese. Der erste Verdacht auf einen M. Hunter basiert häufig auf den typisch veränderten Gesichtszügen und wird in den ersten Lebensjahren oft nicht erkannt [24]. Auch rezidivierende Atemwegserkrankungen, häufige Otitiden und Paukenergüsse, Hörstörungen, eine verzögerte Sprachentwicklung, frühe Leisten- oder Nabelhernien oder ein Karpaltunnelsyndrom sollten Anlass sein, einen M. Hunter in Erwägung zu ziehen und entsprechende diagnostische Maßnahmen einzuleiten [25, 26].

Eine klinische Studie von Schwartz et al. mit 77 MPS-II-Patienten zeigte eine beträchtliche Verzögerung zwischen dem Auftreten erster Anzeichen eines M. Hunter und der Diagnosestellung. Außerdem zeigen die Daten, dass viele Komplikationen der Erkrankung unterdiagnostiziert und unterbehandelt sind [27].

Beim Verdacht auf eine MPS kann die Überprüfung der GAG-Ausscheidung im Urin weitere Hinweise geben. Da diese jedoch bei fast allen MPS-Formen erhöht ist, erlaubt sie keine Differenzierung zwischen den einzelnen MPS-Erkrankungen. Erhöhte Spiegel

von Dermatan- und Heparansulfat im Urin weisen dagegen auf eine MPS I, II oder VII hin [10]. Für die Differenzialdiagnose M. Hunter muss zusätzlich die Aktivität von I2S bestimmt werden. Da das Enzym praktisch in allen Zellen vorkommt, kann dies in einer ganzen Reihe von Zellen, z.B. Fibroblasten und Leukozyten, oder im Blutplasma mit Hilfe von Enzym-Assays erfolgen. Eine geringe Aktivität oder das Fehlen von I2S bestätigt einen M. Hunter, wenn andere gleichzeitig bestimmte Sulfatasen eine normale Aktivität aufweisen. Vom Ausmaß der Enzymaktivität oder den I2S-Plasmaspiegeln lassen sich jedoch keine direkten Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung ziehen [28].

1.1.5 Therapie

Die Behandlung von Kindern mit M. Hunter erfordert ein interdisziplinäres Management von Pädiatern, Kinderchirurgen, HNO-Ärzten, Phoniatern/Pädaudiologen, Kardiologen, Neurologen, Pulmonologen, Orthopäden, Physiotherapeuten, Logopäden sowie Psychologen und sollte in spezialisierten Zentren erfolgen.

1.1.5.1 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie besteht zum einen aus einem operativem Vorgehen, zum anderen aus vielfältigen unterstützenden Maßnahmen.

Eine Analyse der bis 2010 in HOS (Hunter Outcome Survey) erfassten 527 Patienten ergab, dass bei 83,7% operative Eingriffe stattgefunden hatten. Die erste Operation fand im Mittel im Alter von 2,6 Jahren statt, zumeist noch vor der Diagnosestellung von MPS II. Im Median waren drei Operationen durchgeführt worden, davon bereits zwei Operationen vor Diagnosestellung. Die häufigsten Eingriffe waren die Implantation von Paukenröhrchen (51%), Adenoid- (50%) oder Tonsillektomien (35%), Herniotomien (50%) und Karpaltunneldekompressionen (18%) [4]. Ventrikuloperitoneale Shunts sind bei einem Hydrozephalus indiziert [29].

Unterstützend ist neben Physiotherapie bei vielen Betroffenen mit Atemwegsproblemen eine CPAP- oder BIPAP-Beatmung erforderlich. Teilweise wird im Verlauf auch eine permanente Tracheostomie und eine Heimbeatmung nötig [30].

Eine Hilfsmittelversorgung mit Hörgeräten ist bei Patienten mit persistierenden Hörstörungen (Schalleitungsstörungen, Schallempfindungsstörungen oder kombinierte Schwerhörigkeiten) indiziert. Weiterhin können Sprachtherapien die kommunikativen

Fähigkeiten steigern [18], physio- und physikalische Therapien tragen zur Mobilisierung der versteiften Gelenke bei [12].

1.1.5.2 Kausale Therapie

Seit 2007 steht für Patienten mit M. Hunter eine kausale Therapie in Form einer Enzymersatztherapie (Enzyme-Replacement-Therapy, ERT) mit Idursulfase (Elaprase®) in Europa zur Verfügung [31]. Die Zulassung des rekombinanten Enzyms Idursulfase (I2S), das aus humanen Zelllinien produziert wird, basiert auf den Ergebnissen einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studie von Muenzer et al [16, 32]. Die in die Studie eingeschlossenen 96 Patienten im Alter zwischen fünf und 31 Jahren wurden einmal wöchentlich oder alle zwei Wochen mit Idursulfase intravenös behandelt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Endpunkts, zusammengesetzt aus dem Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests und der Lungenkapazität nach einem Jahr, wobei die Gruppe mit der wöchentlichen Infusion besser abschnitt als die Gruppe, die nur alle zwei Wochen behandelt wurde. Außerdem ging die GAG-Ausscheidung im Urin zurück und das Volumen von Leber und Milz nahm ab. Das Enzym wurde im Allgemeinen gut vertragen, Nebenwirkungen waren meist infusionsbezogen.

Ein weiterer Therapieansatz bei M. Hunter ist eine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Knochenmark-Transplantation, die zu einer ausreichenden Enzymaktivität führen und das Fortschreiten der Erkrankung stoppen oder verlangsamen soll. Die Datenlage hierzu ist aber derzeit nicht ausreichend [33-35].

1.2 Ziele der vorliegenden Untersuchung

Die geringe Inzidenz der Erkrankung und die Heterogenität der unspezifischen Symptome führt dazu, dass die Diagnose oftmals erst im Schulalter oder noch später gestellt wird. In einer Studie mit 77 M. Hunter Patienten betrug die zeitliche Differenz zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung im Mittel sechs Jahre [27]. Geschwisterstudien haben gezeigt, dass ein frühestmöglicher Therapiestart die Krankheitsprogression positiv beeinflussen kann. Man geht deshalb

davon aus, dass Patienten von einer Diagnosestellung unmittelbar nach Geburt - also so früh wie möglich - am meisten profitieren [4]. Insbesondere seitdem seit 2007 eine kausale Therapie zur Verfügung steht, ist die Früherkennung in den Fokus des Interesses gerückt. Ein Routinescreening aller Neugeborenen auf M. Hunter im Rahmen des allgemeinen Neugeborenen Screenings ist derzeit nicht etabliert. Daher könnte ein Screening innerhalb einer Risikopopulation ein Ansatz zu einer besseren Früherkennung sein.

Ziele der vorliegenden Studie waren die Definition einer Risikopopulation bezüglich M. Hunter, sowie die Evaluation eines Screeningverfahrens innerhalb dieser Risikogruppe. Abschließend sollte das Screeningverfahren im Hinblick auf ein Routinescreening im klinischen Alltag bewertet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die vorliegende Untersuchung wurde in Form einer prospektiven Studie durchgeführt. Innerhalb einer definierten Risikopopulation mit möglichen Symptomen des M. Hunter (siehe Abschnitt 2.2.3, Seite 16) wurde eine enzymatische Untersuchung über Trockenblutkarten auf M. Hunter durchgeführt, um die Möglichkeit einer standardisierten Früherkennungsdiagnostik zu evaluieren. Zusätzlich wurden durch einen Fragebogen anthropometrische Daten der Probanden erhoben und typische Symptome zum M. Hunter erfragt und ausgewertet.

2.1.1 Definition der Probandenzahl

Bei einer Inzidenz von 1,3 auf 100.000 männliche Neugeborene für MPS II werden pro Jahr in Deutschland bei einer zurzeit relativ konstanten Geburtenzahl vier bis fünf Kinder mit M. Hunter geboren. Die Gesamtzahl aller Kinder unter 18 Jahre in Deutschland betrug im Jahr 2011 12,9 Millionen [72]. Demnach leben 100 bis 120 MPS II Patienten unter 18 Lebensjahren in Deutschland, davon rechnerisch 35 jünger als vier Jahre.

Die Anzahl aller Kinder unter vier Lebensjahre beträgt in Deutschland 2,68 Millionen (Stand 2011) [72]. Bei einer Inzidenz in der Normalbevölkerung von 10% für das Auftreten einer Nabelhernie und 4% für das Auftreten einer Leistenhernie im jungen Kindesalter beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein kombiniertes Auftreten unter diesen 2,68 Millionen Kindern circa 1:250 (10.700 Kinder insgesamt) [36-38]. Da Jungen vier- bis fünfmal häufiger betroffen sind als Mädchen [39], machen sie bei einer angenommenen gleichen Geschlechterverteilung mit einer Anzahl von 8.900 den Hauptanteil der Kinder mit dieser Diagnosekombination aus.

Mit der Annahme, dass alle MPS II Patienten männlichen Geschlechts sind, alle eine Nabelhernie zeigen und bei 60% der Patienten gleichzeitig die Diagnose Leistenhernie vorliegt, müssten bei angenommenen 35 MPS II Patienten unter 4 Lebensjahren in Deutschland 21 davon diese Kriterien erfüllen. Somit wären unter den 8900 Jungen mit oben genannter Diagnosekombination 21 Patienten mit M. Hunter zu finden. Um einen positiven Befund für MPS II zu erhalten müssten somit circa 420 Patienten dieser Risikogruppe untersucht werden.

Hochgerechnet auf die Gesamtzahl aller Kinder unter 18 Lebensjahren von 12,9 Millionen in Deutschland ergibt sich bei einem abnehmenden Gesamtrisiko für eine Nabelhernie mit zunehmendem Lebensalter auf 2-3% rechnerisch eine Wahrscheinlichkeit von 1:86 bis 1:129 für einen positiven MPS II Befund [36].

2.1.2 Studienzeitraum

Die Studiendauer betrug insgesamt 24 Monate. In Deutschland erstreckte sich der Studienzeitraum vom 01.02.2012 bis 01.02.2014, in Österreich vom 01.04.2012 bis 01.04.2014.

Nachdem die geplante Patientenzahl innerhalb der ersten 12 Monate nicht erreicht werden konnte, wurde ein Verlängerungsantrag für ein weiteres Studienjahr gestellt und von der Ethikkommission genehmigt.

2.1.3 Studienleitung und Studienzentren

Die Studie wurde durch die Kinderchirurgische Klinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. D. von Schweinitz) geleitet.

Studienleiter: Dr. med. Jan Gödeke

Stellvertretender Studienleiter: Christian GÜth

Stellvertretender Studienleiterin: Dr. med. Christina Lampe

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Kinderklinik, Villa Metabolica

Kooperationspartner :

Dr. med. Zoltan Lukacs

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stoffwechsellabor, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Dr. med. Florian Lagler

Institut für angeborene Stoffwechselerkrankungen
Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Österreich

Dr. med. Jörn Schenk

Shire Deutschland GmbH, Berlin, Geschäftsbereich Human Genetic Therapies

2.1.3.1 Aufgaben der Studienleitung

Die Studienleitung rekrutierte die Studienzentren in Deutschland und Österreich mittels persönlichem Anschreiben. Nach Zusage der Teilnahme wurden die Studiendokumente sowohl per Post, als auch in digitaler Form versandt. Die Trockenblutkarten wurden dabei zusammen mit bereits vorgefertigten und mit dem Pseudonymisierungscode versehenen Aufklebern verschickt.

Um ausführliche und jederzeit verfügbare Informationen für die Studienzentren, aber auch für die teilnehmenden Kinder und Eltern zu ermöglichen, wurde eine Website gestaltet (www.morbus-hunter.org). Neben allgemeinen Informationen zum wissenschaftlichen Hintergrund der Studie und Studienablauf gab die Internetpräsenz den Studienzentren in einem passwortgeschützten Bereich auch die Möglichkeit, auf alle relevanten Studienunterlagen zuzugreifen.

Zur weiteren Betreuung der Studienzentren wurde über den gesamten Studienzeitraum eine Studienassistentin beschäftigt, die von Montag bis Freitag telefonisch zu erreichen war. Alle drei Monate wurde telefonisch oder per Email mit den Zentren Kontakt aufgenommen, um über den Fortgang der Studie zu informieren oder organisatorische Fragen zu klären. Den Studienzentren wurde zudem eine Präsentation der Studie vor Ort angeboten.

Die Verwaltung der akquirierten Drittmittel, Organisation und Auszahlung der Aufwandentschädigung erfolgte ebenfalls durch die Studienleitung.

2.1.3.2 Aufgaben der Studienzentren

Die Studienzentren waren für die Rekrutierung der Probanden verantwortlich. Entsprechend den Einschlusskriterien, erfolgte die Aufklärung der Eltern und ggf. des Kindes

im persönlichen Gespräch und mit Hilfe der schriftlichen Elterninformation (siehe Schriftstück 1 im Anhang).

Wurde in die Studienteilnahme eingewilligt, so erfolgte zusätzlich die Aufklärung und Einwilligung nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG), sowie die Beantwortung des Fragebogens (siehe 2.2.5). Diese Dokumente wurden an die Studienleitung geschickt. Den Studienzentren oblag ferner die perioperative Blutentnahme und der Versand der betroffenen Trockenblutkarte an das Stoffwechsellabor nach Hamburg (siehe 2.2.6).

2.2 Studienablauf

Einen Überblick über den Studienablauf gibt das nachfolgende Schema:

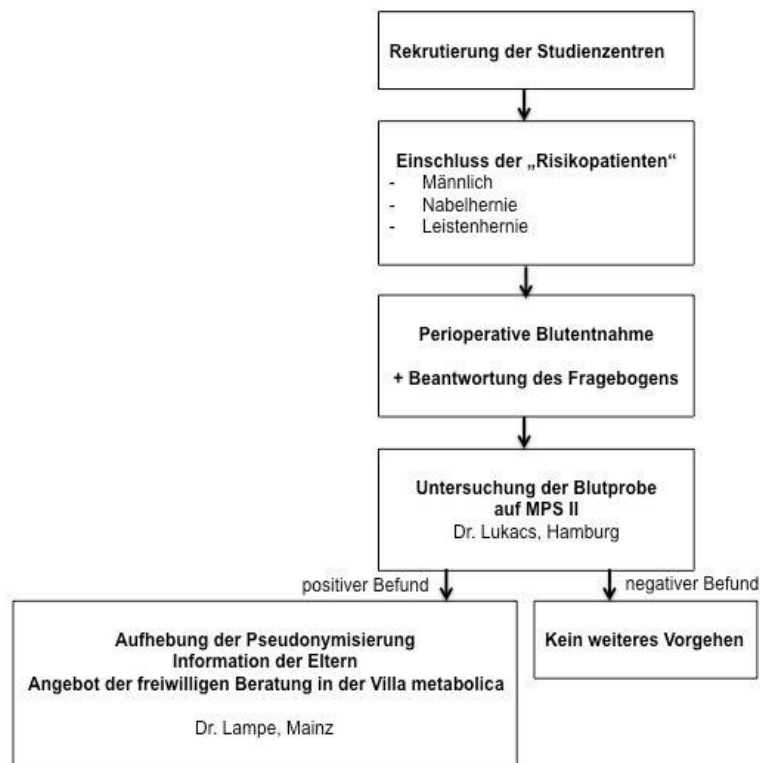


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes

2.2.1 Rekrutierung der Studienzentren

Es wurden in Deutschland 958 und in Österreich 74 kinderchirurgisch tätige Kliniken und Praxen mit der Bitte um eine Studienteilnahme kontaktiert. Als Adressquelle diente das Verzeichnis des BDC – Berufsverband der Deutschen Chirurgen e.V. „Chirurgie in Deutschland 2010/2011, Klinik und Praxis“. Zusätzlich wurden weitere Adressen durch Internetrecherche gefunden. Für Österreich wurden alle Adressen über das Internet recherchiert.

Alle kontaktierten Kliniken und Praxen erhielten ausführliches Informationsmaterial inklusive eines Studienleitfadens (Schriftstück 5 im Anhang).

2.2.2 Probandenrekrutierung

In jeder teilnehmenden Klinik oder Praxis gab es einen Ansprechpartner, der für die Organisation vor Ort und die Probandenrekrutierung verantwortlich war.

Alle männlichen Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum in den Studienzentren mit einer Leistenhernie oder bereits zur geplanten Leistenherniotomie vorstellten, wurden im Hinblick auf einen Einschluss in die Studie überprüft.

2.2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die **Einschlusskriterien** umfassten

1. Die definierte Risikokonstellation
 - männliches Geschlecht
 - geplante Operation an einer Leistenhernie (einseitig oder beidseitig)
 - zeitgleiche Diagnose einer Nabelhernie
2. Alter der Probanden 0 bis 18 Jahre zum Zeitpunkt der Operation
3. Das schriftliche Einverständnis der Eltern zur Studienteilnahme sowie des Patienten (ab 12 Jahren)

Der Befund einer Leistenhernie musste intraoperativ durch den Operateur verifiziert werden. Der Befund einer Nabelhernie wurde in der ärztlichen Voruntersuchung bei Vorhandensein einer Bruchlücke mit prolabierendem Bruchsackinhalt bei Bauchpresse im Bereich des Nabels bestätigt.

Als einziges **Ausschlusskriterium** galt die Nichterfüllung der Einschlusskriterien. Frühgeburtlichkeit oder Vorerkrankungen (bis auf einen bereits gesicherten M. Hunter), stellten keine Ausschlusskriterien dar.

Abbruchkriterien im eigentlichen Sinne existierten nicht. Jeder Proband, bzw. dessen rechtlicher Vertreter, hatte das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen seine Zusage zur Teilnahme an der Studie zurückziehen.

Eine Kontrollgruppe war in dieser epidemiologischen Studie nicht erforderlich.

2.2.4 Aufklärung und Einwilligung

Die Aufklärung und Einwilligung der Eltern erfolgte im persönlichen Gespräch und anhand eines für diese Studie konzipierten Informations- und Einwilligungsdokumentes (siehe Schriftstück 1 im Anhang).

Die schriftliche Einwilligung wurde nach den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes zur enzymatischen Blutuntersuchung eingeholt (siehe Schriftstück 2 im Anhang).

2.2.5 Fragebogen

Für die vorliegende Untersuchung wurde ein zweiseitiger, standardisierter Fragebogen entworfen (siehe Schriftstück 3 im Anhang). Erfragt wurden neben den anthropometrischen Daten des Kindes die Lokalisation der Leistenhernie und weitere Vordiagnosen oder Operationen. Des Weiteren wurden typische Symptome und Diagnosen passend zum Erscheinungsbild des M. Hunter erfasst. Der Fragebogen wurde zusammen mit ärztlichem oder studentischem Personal besprochen und ausgefüllt. Der beantwortete Fragebogen wurde zusammen mit der schriftlichen Einwilligung an die Studienleitung zurückgeschickt.

2.2.6 Screening

2.2.6.1 Blutentnahme zur Trockenblutuntersuchung

Im Rahmen der Anlage eines intravenösen Zugangs für die Leistenhernienoperation wurden perioperativ wenige Tropfen Blut auf eine Trockenblutkarte (Perkin Elmer 226 Five Spot Card, #226-1002, siehe Abbildung 4) aufgebracht, bei Lufttemperatur getrocknet und einzeln per Post verschickt. Eine detaillierte Verfahrensanleitung („Hinweisblatt zur Aufbereitung der Blutprobe“, siehe Schriftstück 4 im Anhang) wurde allen Studienzentren zur Verfügung gestellt.



Name	
Date of Collection	
0053733	
Ahlstrom 226 LOT 9220401/1001235   2013-05	

Abbildung 4: Trockenblutkarte

2.2.6.2 Labordiagnostik

Sämtliche Laboruntersuchungen wurden vom Stoffwechsellabor des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (Leitung Dr. Zoltan Lukacs) durchgeführt.

Die Trockenblutproben wurden hinsichtlich der Enzymaktivität für Iduronat-2-Sulfatase (M. Hunter) untersucht. Die Aktivität der Beta Galactosidase wurde als Verfahrenskontrollwert bestimmt. Parallel wurden die Enzymaktivitäten für Alpha-Iduronidase (M. Hurler) und Arylsulfatase B (M. Maroteaux-Lamy) gemessen, welche nicht in die vorliegende Untersuchung zu M. Hunter eingeflossen sind.

Zur Bestimmung der Enzymaktivitäten wurden etablierte Messverfahren wie Massenspektrometrie bzw. Fluorometrie angewandt. Proben der getrockneten Filterkarten mit einem Durchmesser von jeweils drei Millimetern wurden bei 37°C zusammen mit den künstlichen Substraten in spezifischen Substratpuffern für 21 Stunden inkubiert. Anschließend wurde die Fluoreszenz mittels VICTOR2™ D-Fluorometer (Wallace Oy, Turku, Finnland) bestimmt. Die Enzymaktivitäten wurden in der Einheit nmol/spot über 21 Stunden angegeben und mit Laborreferenzwerten verglichen. Die jeweiligen Referenzbereiche zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 2: Messverfahren der Enzymaktivität und Referenzbereiche

Enzym	Messverfahren	Referenzbereich
Iduronat-2-Sulfatase	Fluorometrie	0,02 – 0,25
Beta- Galactosidase	Fluorometrie	0,5 – 3,2

Analyse der Enzymaktivität von Iduronat-2-Sulfatase hinsichtlich MPS II. Bei Beta-Galactosidase handelt es sich um das lysosomale Referenzenzym. Referenzbereich angegeben in nmol/spot*21h.

Im Falle eines positiven Befundes außerhalb der Referenzbereiche erfolgte die Benachrichtigung der Eltern mit der Empfehlung zu einer Kontrolluntersuchung. In diesem Falle wurde die Klinik oder der zuständige Kinderarzt verständigt und gesondert etikettierte Trockenblutkarten für die erneute Blutabnahme an den zuständigen Arzt versandt. Bei Bestätigung eines positiven Testbefundes sollte eine Beratung in der Villa metabolica der Universitätskinderklinik Mainz angeboten werden.

2.3 Datenerhebung und Datenauswertung

2.3.1 Pseudonymisierung

Sämtliche Daten wurden in pseudonymisierter Form durch die Studienleitung gesammelt und ausgewertet. Es wurde eine dreistellige Buchstabenkombination und eine fünfstelligen Zahlenkombination für jeden Probanden vergeben (Beispiel MAN62578). Nur im Falle eines positiven laborchemischen Befundes sollte die Pseudonymisierung aufgehoben werden, um die Eltern bzw. den Probanden über das positive Testergebnis informieren zu können.

2.3.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm GraphPad Prism, Version 6.0f, GraphPad Software, La Jolla California, USA verwendet.

2.4 Votum der Ethikkommission

Die Studie wurde der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt (Titel: „Binationale Inzidenztestung des M. Hunter in einer Risikopopulation“, Projekt-Nr. 450-11) und am 21.10.2011 genehmigt. Für Österreich war aufgrund des Studiendesigns und der Bewilligung durch die deutsche Ethikkommission kein separater Antrag erforderlich.

2.5 Finanzielle Unterstützung

Die Studie wurde von der Firma Shire Deutschland GmbH, Geschäftsbereich Human Genetic Therapies, finanziell unterstützt und eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro pro rekrutiertem Probanden an die jeweilige Klinik oder Praxis ausgezahlt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienzentren

Vor Studienbeginn wurden insgesamt 1032 Kliniken und niedergelassene Chirurgen in Deutschland und Österreich kontaktiert und um Studienteilnahme gebeten. In Deutschland waren dies 958 Kliniken und Niedergelassene, in Österreich 74. Insgesamt konnten 106 Studienzentren in Deutschland (11% bezogen auf alle Anfragen in Deutschland) und 10 Studienzentren in Österreich (14% bezogen auf alle Anfragen in Österreich) zur Teilnahme gewonnen werden. In Deutschland blieben 693 Anfragen unbeantwortet (72% bezogen auf alle Anfragen in Deutschland), in Österreich 51 (69% bezogen auf alle Anfragen in Österreich).

Eine Übersicht gibt nachstehende Tabelle:

Tabelle 3: Anschreiben Kliniken und niedergelassene Chirurgen in Deutschland und Österreich

	Deutschland	Österreich
Anschreiben gesamt	958	74
Unbeantwortete Anschreiben	693	51
Absagen	159	13
Zusagen	106	10

Angegeben in m = Anzahl der Kliniken und niedergelassenen Chirurgen

Somit wurden die Patienten von insgesamt 116 Studienzentren über einen Zeitraum von 24 Monaten auf einen möglichen Einschluss in die Studie überprüft.

3.2 Probandenkollektiv

196 Probanden konnten über einen Zeitraum von 24 Monaten in die Studie eingeschlossen werden. Davon stammten 193 Probanden aus Deutschland und 3 Probanden aus Österreich.

Von den 116 teilnehmenden Studienzentren beteiligten sich 39 Studienzentren mit mindestens einem Probanden. 17 Studienzentren sendeten mindestens fünf Probanden zur Evaluation ein (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Studienzentren mit Beteiligung an der Studie

Ort	Name der Klinik oder Praxis	Probanden (n = 196)
Augsburg	Praxis Dr. Schmidt	7
Berlin	Universitätsklinikum Berlin	4
Bonn	Praxis Dr. Becker	3
Bonn	Universitätsklinikum Bonn	1
Borna	Helios Klinik Borna	3
Bregenz	Landeskrankenhaus Bregenz	1
Deggendorf	Klinikum Deggendorf	1
Dortmund	Klinikum Dortmund	9
Dresden	Klinikum Dresden-Neustadt	2
Düsseldorf	Florence-Nightingale-Krankenhaus	5
Erfurt	Klinikum Erfurt	11
Erlangen	Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg	4
Essen	Universitätsklinikum Essen	6
Graz	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie	1
Greifswald	Universitätsklinikum Greifswald	3
Hamburg	AKK Altonaer Kinderkrankenhaus	5
Hamburg	Kinderkrankenhaus Wilhelmstift	1
Heidelberg	Universitätsklinikum Heidelberg	15
Hildburghausen	Hennebergklinik Hildburghausen	5
Hildesheim	Klinik St. Bernward	5
Hohen Neuendorf	Praxis Dr. Eule	3
Jena	Universitätsklinikum Jena	1
Karlsruhe	Städtisches Klinikum Karlsruhe	4
Kiel	Universitätsklinikum Kiel	3
Krefeld	Helios Klinik Krefeld	8
Lohmar	Praxis Dr. Götte	19
Magdeburg	Praxis Dr. Jaekel	3
Magdeburg	Universitätsklinikum Magdeburg	15
Mannheim	Universitätsklinikum Mannheim	8
Mannheim	Praxis Dr. Schaefer	1
Meldorf	Praxis Dr. Budzier	1
München	Dr. von Haunersches Kinderspital	15
München	Klinikum Schwabing	5
Neunkirchen	Marienhauklinik St. Josef	2
Nürnberg	Cnopfsche Kinderklinik	3
Rendsburg	Imland Klinik	1
Stuttgart	Olgaspedial	6
Trier	Praxis Dr. Valenta	3
Weilheim	Krankenhaus Weilheim	2
Worms	Klinikum Worms	1

3.3 Ergebnisse Fragebogen

Insgesamt wurden 192 Fragebögen beantwortet und an die Studienleitung zurückgeschickt. Alle Fragebögen konnten für die Auswertung verwendet werden, jedoch wurden nicht immer zu allen Fragestellungen Angaben gemacht. Bei vier Probanden lag der Fragebogen bis zum Ende der Untersuchung nicht vor und konnte somit nicht zur Auswertung herangezogen werden.

3.3.1 Fragebogen allgemeiner Teil: Probandenkollektiv

Im allgemeinen Teil des Fragebogens wurden die anthropometrischen Daten der Probanden erfragt. Das durchschnittliche Probandenalter betrug 1,59 Jahre. Der jüngste Proband war sechs Tage alt, der älteste Proband 16 Jahre. Einen Überblick über das Probandenkollektiv zeigt Tabelle 5:

Tabelle 5: Kollektiv aller Probanden

	Alter (Jahre)	Geburt nach SSW	Geburts-gewicht (g)	Gewicht (kg) zum UZ	Größe (cm) zum UZ
Spanne	0,02 - 16,35	23,0 - 42,0	465 - 4800	0,98 – 57,90	34,0 – 172,0
Median	0,30	36,0	2580	4.90	57,0
Mittelwert ± SD	1,59 ± 2,82	35,0 ± 4,70	2466 ± 1052	8.69 ± 9,31	69,67 ± 28,41

Anzahl der Probanden (n = 192). UZ = Untersuchungszeitpunkt.

Die Lokalisation der Leistenhernie konnte bei 189 Probanden erfasst werden. 81 Probanden wurden an einer rechtsseitigen Leistenhernie operiert, 54 Probanden an einer linksseitigen Leistenhernie. Bei ebenfalls 54 Probanden lag eine beidseitige Leistenhernie vor, in drei Fällen fehlte die Angabe zur Lokalisation (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Lokalisation der Leistenhernie

Lokalisation der Leistenhernie	Anzahl der Probanden (n = 192)
Rechtsseitig	81
Linksseitig	54
Beidseits	54
Keine Angabe zur Lokalisation	3

Des Weiteren wurden im Fragebogen Voroperationen erfasst. Bei 23 Probanden waren bereits operative Eingriffe erfolgt; in fünf Fällen war bereits eine Herniotomie aufgrund einer Leistenhernie durchgeführt worden. Bei vier Kindern wurde eine Nabelhernie korrigiert und bei 11 Kindern wurden Eingriffe im Hals-Nasen-Ohren Bereich durchgeführt. Hierbei handelte es sich um Verkleinerungen der Rachen- oder Gaumenmandeln (Tonsillotomie/ Adenotomie) oder der Einlage von Paukenröhrchen bei Seromukotympanon. Bei 14 Probanden wurde aufgrund einer anderen Diagnose ein operativer Eingriff durchgeführt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Voroperationen im Probandenkollektiv

Art der Voroperation	Anzahl der Voroperationen
Leistenhernie	5
Nabelhernie	4
HNO-Bereich (Adenotomie, Tonsillotomie, Paukenröhrchen)	11
Sonstige	14

Angegeben sind m = Anzahl der Voroperationen bei n = 192 Probanden. Mehrfachnennungen waren möglich.

Bezüglich der Vorerkrankungen des Probandenkollektives konnten 192 Fragebögen ausgewertet werden. Bei 100 Probanden lag eine Frühgeburtlichkeit vor (< 37 Schwangerschaftswochen, 52% des Gesamtkollektivs). Entsprechend zeigten einige Kinder, insbesondere bei ausgeprägter Frühreife, typische damit assoziierte Diagnosen wie respiratorische Anpassungsstörungen, Pneumonien, kardiale Vitien oder Hirnblutungen. Bei 14 Kindern bestand eine Adeno-/ Tonsillenhyperplasie oder ein Seromukotympanon. Kardiale Vitien wurden bei 9 Kindern, Diagnosen aus dem neurologischen Formenkreis in 5 Fällen angegeben (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vorerkrankungen des Probandenkollektivs

Art der Vorerkrankung	Anzahl der Vorerkrankungen
Frühgeburt (< 37 SSW)	100
Hals-Nasen-Rachenraum (Adeno-/ Tonsillenhyperplasie, Seromukotympanon)	14
Kardiale Vitien (PDA, PFO, VSD)	9
Neurologische Erkrankungen (Epilepsie, intrakranielle Hämorrhagie)	5

Angegeben ist m = Anzahl der Vorerkrankungen bei n = 192 Probanden. Mehrfachnennungen waren möglich.

Bei keinem der untersuchten Kinder gab es bislang einen bekannten Erkrankungsfall von M. Hunter in der Familie.

3.3.2 Fragebogen spezieller Teil: Typische Symptome und Begleitdiagnosen des M. Hunter

Im speziellen Teil wurden typische Symptome des M. Hunter erfragt. Zusätzlich zu Leisten- und Nabelhernie zeigten sich in unserem Probandengut 41 Probanden mit mindestens einem möglichem zusätzlichem klinischen Zeichen für M. Hunter, bei 13 Kindern zeigte sich eine Kombination aus zwei oder mehr Symptomen.

Bei 12 Probanden wurde eine Entwicklungsverzögerung angegeben, diese bestand ausschließlich in Kombination mit einer Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche. Zum Zeitpunkt der Operation zeigten neun dieser Kinder ein Körpergewicht unterhalb oder auf der 3. Perzentile (4,7% bezogen auf die Gesamtzahl der Probanden). Unspezifische Zeichen wie muskuläre Hypotonie, eingeschränkte Grobmotorik, ein auffälliges Gangbild oder eine geistige Retardierung wurden bei jeweils weniger als 5% der Probanden beobachtet. Bei acht dieser Kinder (73% bezogen auf die Gesamtzahl aller Probanden)

lag eine Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche vor. Pulmonale Erkrankungen wurden bei 9% aller Kinder angegeben und bezogen sich auf respiratorische Anpassungsstörungen bei Frühgeburtlichkeit, sowie in einem Fall ein Atemnotsyndrom bei Amnioninfektionssyndrom und Sepsis. In drei Fällen lag eine Pneumonie vor. Typische Zeichen wie Peau d'orange oder vergrößerte Gesichtszüge zeigten sich in 14 Fällen (9% bezogen auf die Gesamtzahl der Probanden). Skelettveränderungen wurden in sechs Fällen angegeben (3% bezogen auf die Gesamtzahl der Probanden), Gelenkkontrakturen wurden nicht beobachtet. Eine Übersicht zeigen die folgenden Tabellen:

Tabelle 9: Typische Symptome bei M. Hunter

Art der Symptome	Anzahl der Symptome
statomotorische Entwicklungsverzögerung	12
muskuläre Hypotonie	7
eingeschränkte Grobmotorik	3
auffälliges (ataktisches) Gangbild mit oder ohne Fallneigung	3
geistige Retardierung	3
Hepatosplenomegalie oder Rektusdiastase	4
Hautveränderungen (Peau d'orange, verstärktes Haarwachstum)	5
vergrößerte Gesichtszüge (breite/wulstige Lippen, vergrößerte Zunge, eingesunkene Nasenwurzel, dichte Augenbrauen)	9
pulmonale Erkrankung (Ateminsuffizienz, Obstruktion der oberen Atemwege, Schlafapnoe)	17

Angegeben ist m = Anzahl der Symptome bei n = 192 Probanden. Mehrfachnennungen waren möglich.

Tabelle 10: Typische Diagnosen bei M. Hunter

Art der Diagnosen	Anzahl der Diagnosen
Kardiomegalie, Kardiomyopathie, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz	8
Mittelohr-/ Innenohrschwerhörigkeit, Seromukotympanon	11
Adeno-/ Tonsillenhypertrophie	5
Atrophie des Nervus opticus, Netzhautläsionen	6
Skelettveränderungen	6
Gelenkkontrakturen	0
Lungenerkrankung (rezidivierende Lungenentzündungen u.a.)	13

Angegeben ist m = Anzahl der Diagnosen bei n = 192 Probanden. Mehrfachnennungen waren möglich.

3.4 Ergebnisse Labordiagnostik

Von den insgesamt 196 Probanden konnten 192 Trockenblutproben zur laborchemischen Untersuchung herangezogen werden. Bei drei Probanden war eine Auswertung der Enzymaktivitäten aus verfahrenstechnischen Gründen nicht möglich. In einem Fall lag zu wenig Material zur Untersuchung vor.

192 Probanden wurden hinsichtlich der Enzymaktivität von Iduronat-2-Sulfatase (M. Hunter) untersucht. Der Mittelwert der Enzymaktivität lag bei 0,09 nmol/spot*21h. Der Minimalwert lag bei 0,02 nmol/spot*21h, der Maximalwert bei 0,26 nmol/spot*21h. Bei einem Referenzbereich von 0,02 – 0,25 nmol/spot*21h lagen somit alle Ergebnisse im bzw. oberhalb des Referenzbereiches (siehe Tabelle 2 und 11).

Die Enzymaktivitäten der Probanden ergaben somit keinen positiven Befund für M. Hunter.

Hinsichtlich der Aktivität des Referenzzyms Beta-Galactosidase lag der Mittelwert bei 0,94 nmol/spot*21h. Die Spanne betrug 0,10 bis 2,3 nmol/spot*21h, wobei 14 Ergebnisse knapp unterhalb des Referenzbereiches lagen (siehe Tabelle 2 und 11).

Tabelle 11: Enzymaktivität aller Probanden für Iduronat-2-Sulfatase und Beta-Galactosidase

	Iduronat-2-Sulfatase (n = 192)	Beta-Galactosidase (n = 192)
Spanne	0,02 – 0,26	0,10 – 2,3
Median	0,09	0,88
Mittelwert ± SD	0,09 ± 0,04	0,94 ± 0,35

Angabe der Enzymaktivitäten in der Einheit nmol/spot*21h.

Analyse der Enzymaktivität von Iduronat-2-Sulfatase hinsichtlich MPS II. Bei Beta-Galactosidase handelt es sich um das lysosomale Referenzenzym.

4 Diskussion

4.1 Einführung

Solange kein routinemäßiges Neugeborenencreening eingeführt ist, verbleibt es in den Händen der behandelnden Ärzte, Patienten mit M. Hunter so früh wie möglich anhand der klinischen Symptomatik zu erkennen und eine entsprechende Diagnostik und Therapie einzuleiten. Patienten mit M. Hunter werden heute noch deutlich später diagnostiziert als es aus therapeutischer Sicht wünschenswert wäre [4]. Insbesondere seit der Verfügbarkeit einer Enzyersatztherapie 2007 und damit eines kausalen Therapieansatzes kommt einer frühzeitigen Diagnosestellung eine noch größere Bedeutung zu [40].

4.2 Definition der Risikopopulation

Eine mögliche Risikopopulation stellt die für diese Studie gewählte Kombination aus männlichem Geschlecht, sowie den Diagnosen Nabelhernie und Leistenhernie dar. Diese wurde so definiert, da bis auf seltene Einzelfälle alle Patienten mit M. Hunter männlich sind, annähernd 60% in den ersten Lebensjahren eine Leistenhernie und fast alle Patienten eine Nabelhernie zeigen [23] [41-43]. Mehrere Studien und Fallberichte haben gezeigt, dass Patienten mit M. Hunter überdurchschnittlich häufig schon im frühen Kindesalter operiert werden [44, 45]. Die umfangreichste Erhebung stellt das Hunter Outcome Survey dar [25]. In dieser globalen Datenbank werden seit 2005 Informationen zum Krankheitsverlauf, insbesondere im Hinblick auf die Therapie mit Idursulfase (Elaprase®) anonymisiert gesammelt und ausgewertet. Bezüglich der chirurgischen Vorgeschichte der Patienten werden namentlich 20 verschiedene Eingriffe erfragt. Eine Studie von Mendelsohn et al. aus 2009 zeigte bei der Auswertung von 527 Patienten aus HOS, dass bei 83,7% der Patienten ein chirurgischer Eingriff erfolgt war. Diese wurden überwiegend vor dem 10. Lebensjahr und oft vor der Diagnosestellung durchgeführt [4]. Dabei waren die Tympanostomie mit Einsatz von Paukenröhrchen (Prävalenz 51,4%), Leisten- und Nabelherniotomie (Prävalenz 50,1%), Adenotomie und Tonsillotomie (Prävalenz 49,5% bzw. 35,5%) und die Korrektur eines Karpaltunnelsyndroms (Prävalenz 18,2%) die häufigsten Eingriffe. Bei einem Karpaltunnelsyndrom im Kindesalter besteht bis zum Beweis des Gegenteils immer der Verdacht auf eine

lysosomale Speichererkrankung [46]. Es tritt aber im Median erst im Alter von 8,7 Jahren auf, also sogar nach dem derzeitigen durchschnittlichen Diagnosealter von 3,8 Jahren [4, 10, 46]. Leisten- und Nabelhernien zeigen bei Patienten mit M. Hunter ebenfalls eine deutlich höhere Prävalenz im Vergleich zur Normalbevölkerung [41-43].

Chirurgische Interventionen stellen somit häufig die ersten Maßnahmen bei M. Hunter dar. In HOS wurde gezeigt, dass 55% aller Patienten vor dem dritten Lebensjahr operiert wurden, bei 46% der Patienten erfolgte mehr als ein Eingriff vor dem dritten Lebensjahr. Dabei erfolgte bei 56,8% der Patienten eine Operation noch vor der Diagnosestellung, im Mittel wurden zwei Eingriffe vor der Diagnose durchgeführt [4]. Aufgrund der Häufigkeit chirurgischer Eingriffe kommt diesen, bei fehlenden spezifischen klinischen Zeichen des M. Hunter, eine erhebliche diagnostische Bedeutung zu [25]. Eine von der Normalbevölkerung abweichende Anamnese im Hinblick auf eine Häufung der oben genannten Eingriffe im frühen Kindesalter kann somit für den Verdacht auf einen M. Hunter wegweisend sein.

4.3 Fragebogen

4.3.1 Fragebogen allgemeiner Teil

In die vorliegende Untersuchung wurden die Daten von 192 Probanden mit der definierten Risikokonstellation eingeschlossen. Das durchschnittliche Probandenalter betrug 1,59 Jahre. Bei 52% der Probanden lag eine Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche vor. Im Vergleich zur Normalbevölkerung, bei der in der Literatur eine Häufigkeit von 9-11% bei Frühgeborenen angegeben wird, lag die Rate an Frühgeborenen in unserer Studie somit deutlich höher [38, 41, 47]. Ein Grund dafür ist sicherlich, dass in dieser Studie gleichzeitig das Kriterium einer Nabelhernie erfüllt sein musste. Nabelhernien treten in der Regel in den ersten sechs Lebensmonaten auf und korrelieren mit dem Geburtsgewicht [43, 48]. In dieser Untersuchung lag das Geburtsgewicht im Mittel bei 2466 Gramm und damit deutlich unterhalb des durchschnittlichen Gewichts eines reifgeborenen Kindes.

Typischerweise manifestiert sich die kindliche Leistenhernie im ersten Lebensjahr [49, 50]. Passend dazu wurden in unserem Kollektiv 134 Probanden, entsprechend 70% des Gesamtkollektivs, im ersten Lebensjahr operiert. Die rechte Seite ist sowohl bei Mädchen

und Jungen häufiger betroffen, in der Literatur wird eine Seitendifferenz bis zu 60% beschrieben [39, 51]. In dieser Studie war in 81 Fällen die Leistenhernie rechtsseitig lokalisiert, in 54 Fällen linksseitig. Allerdings zeigte sich in ebenfalls 54 Fällen eine beidseitige Leistenhernie (28% bezogen auf das Gesamtkollektiv). Dieser Wert liegt oberhalb der Inzidenzangaben in der Literatur, dort wird eine bilaterale Leistenhernie mit einer Prävalenz von 5 – 22% angegeben [49, 52, 53]. Auch hier besteht die höchste Inzidenz innerhalb des ersten Lebensjahres mit steigender Wahrscheinlichkeit antiproportional zum Geburtsgewicht; dies könnte eine Erklärung für die höhere Inzidenz innerhalb der Risikopopulation dieser Studie sein.

In 34 Fällen wurden bei der Beantwortung des Fragebogens Voroperationen angegeben. Einige Kinder wurden dabei mehrfach voroperiert. Fünf Kinder wurden aufgrund einer Leistenhernie voroperiert, wobei es sich in zwei Fällen um ein Rezidiv handelte. Bezogen auf alle Probanden entspricht das einer Rezidivrate von 1%; Literaturangaben beziffern die Rezidivrate bei konventioneller Operation zwischen 0,6 und 3,8% [54]. Bei Patienten mit Frühgeburtlichkeit liegt diese allerdings deutlich höher. Patienten mit M. Hunter werden nicht nur insgesamt häufiger, sondern auch wiederholt aufgrund von Hernienrezidiven operiert. In HOS wurden 29,5% der Patienten zweimal an einer Hernie operiert, 7,6% dreimal und fast 4% viermal oder häufiger [4].

In vier Fällen der vorliegenden Untersuchung wurde eine Nabelhernie operativ verschlossen. Nabelhernien sind im Kindesalter häufig, verschließen sich aber im Kleinkindesalter zumeist spontan. Die Inzidenz liegt bei 10 bis 30%, zwei Drittel der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm zeigen eine Nabelhernie [36, 37]. Die Operation an einer Nabelhernie ist selten [55, 56], in unserem Kollektiv wurden zwei Prozent der Kinder aus diesem Grund voroperiert. Patienten mit M. Hunter werden aus diesem Grund deutlich häufiger operiert, in HOS waren es 25,6% [4].

Bei elf Probanden war eine Operation im Hals-Nasen-Ohren Bereich erfolgt. In sechs Fällen (4,7% bezogen auf das Gesamtkollektiv) wurde eine Tympanostomie mit Einlage von Paukenröhrchen durchgeführt. In der Normalbevölkerung wird die Prävalenz bei Kindern unter 10% angegeben, in HOS lag die Prävalenz bei 51,4% [4] [57]. In fünf Fällen dieser Erhebung wurde eine Adenotomie oder Tonsillotomie/ Tonsillektomie durchgeführt. Weitere 14 operative Eingriffe wurden aus unterschiedlichen Gründen durchgeführt; darunter waren acht urologische Eingriffe (Zirkumzision, Orchidopexie, Hypospadiekorrektur) und drei Abdominaleingriffe (Appendektomie, Korrektur einer Omphalozele, Operation bei Darmperforation).

Kardiale Vitien wurden in neun Fällen beobachtet. Angegeben wurden beispielsweise ein persistierender Ductus arteriosus, ein persistierendes Foramen ovale oder ein Ventrikelseptumdefekt. Diese Zahlen lassen sich mit der hohen Frühgeborenenrate im Probandenkollektiv vereinbaren; für keines der Kinder stellte eine dieser kardiologischen Diagnosen eine relevante Einschränkung im Hinblick auf die Narkosefähigkeit zur Leistenhernienoperation dar. Patienten mit M. Hunter sind deutlich häufiger von kardialen Diagnosen betroffen, zumeist zeigen sich hier allerdings Herzklappenanomalien und Herzinsuffizienz [58, 59].

Bei fünf Kindern (2,6% aller Probanden) wurde eine neurologische Vorerkrankung angegeben. In zwei Fällen wurden eine intrakranielle Hämorrhagie und in zwei Fällen eine Epilepsie benannt, bei einem Kind bestand ein unklarer Nystagmus. Bei allen Kindern lag zusätzlich eine Frühgeburtlichkeit vor.

4.3.2 Fragebogen spezieller Teil

Des Weiteren wurden typische Symptome des M. Hunter erfragt. Im Gegensatz zu lediglich fünf neurologischen Diagnosen wurden in 28 Fällen (14,5% aller Probanden) Angaben zu neurologischen Symptomen gemacht (siehe Tabelle 9). In 19 Fällen wurde eine statomotorische Entwicklungsverzögerung oder muskuläre Hypotonie beobachtet. Da in keinem Fall ein M. Hunter diagnostiziert wurde, ist diese Häufung ebenfalls am ehesten im Rahmen der Frühgeburt zu sehen. Bei der schweren Verlaufsform des M. Hunter zeigt sich bereits im Säuglingsalter eine globale, fortschreitende Entwicklungsverzögerung. Diese kann aber einer Entwicklungsverzögerung aufgrund ausgeprägter Frühgeburtlichkeit oder anderer Diagnosen durchaus sehr ähnlich sein [42, 59].

Bei neun Kindern (4,7%) dieser Studie wurden vergrößerte Gesichtszüge beobachtet. Hierzu zählen breite oder wulstige Lippen, eine Makroglossie, eine eingesunkene Nasenwurzel oder dichte Augenbrauen [42, 59]. Diese Symptome sind durchaus typisch für einen M. Hunter und führen häufig in der klinischen Praxis zu einem ersten Krankheitsverdacht [60]. So betrachtet ist eine Nennung in 4,7% aller Probanden, bei denen es sich um letztlich unauffällige Kinder im Hinblick auf M. Hunter handelt, durchaus überraschend.

In unserer Studie hätte man anhand der aus dem Fragebogen erhobenen klinischen Daten mehrere Probanden als mögliche Patienten mit M. Hunter vermuten können. Eine

Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose ergab sich jedoch nicht. Dies zeigt, wie schwierig eine klinische Diagnosestellung anhand von unspezifischen Symptomen wie rezidivierenden Infekten der Atemwege, fazialen Dysmorphien oder einer Entwicklungsverzögerung sein kann.

4.4 Labordiagnostik

In dieser Studie wurde die Diagnostik auf M. Hunter durch Aktivitätsbestimmung des krankheitsspezifischen Enzyms Iduronat-2-Sulfatase in 192 Trockenblutproben durchgeführt. Dabei lagen alle Messwerte im Referenzbereich und waren damit unauffällig im Hinblick auf einen M. Hunter.

Die Messung der Enzymaktivität aus Trockenblutproben ist ein etabliertes Verfahren zur Diagnostik hinsichtlich MPS I, II und VI [61-64]. Zeigt sich hier ein auffälliges Ergebnis, so schließt sich allerdings immer eine Gensequenzierung zur Diagnosesicherung an, insbesondere bevor mit einer Enzymersatztherapie oder Stammzelltransplantation begonnen wird [65].

Die Verwendung von Trockenblutkarten hat sich auch in dieser Studie bewährt. Analog der Verwendung von Filterpapierkarten im etablierten Neugeborenenenscreening ist die benötigte Blutmenge sehr gering. Die Proben können über einen langen Zeitraum bei Raumtemperatur gelagert werden, zudem ist der Transport per Post einfach und kostengünstig [66]. Allerdings war in dieser Studie in drei Fällen (1,8% aller Untersuchungen) eine ausreichend gut betroffene Trockenblutkarte nicht auswertbar. Es wurden verschiedene Ursachen diskutiert, am wahrscheinlichsten war ein präanalytisches Problem wie zum Beispiel eine zu lange oder unsachgemäße Lagerung. Insbesondere eine zu hohe Luftfeuchtigkeitseinwirkung scheint bezüglich der Auswertung kritisch zu sein [66].

Eine erste Studie hat gezeigt, dass Trockenblutkarten neben der Enzymdiagnostik auch für molekulargenetische Analysen verwendet werden können [67].

Aktuell sind sieben verschiedene MPS-Formen bekannt, die teilweise in weitere Untergruppen unterteilt werden (siehe Tabelle 1). Auch wenn verschiedene Enzymdefekte zugrunde liegen, so führt die Akkumulation der Glykosaminoglykane doch bei allen Erkrankungsformen zu einer progredienten Multisystemerkrankung, die teilweise deutliche Überschneidungen hinsichtlich der Symptome und betroffenen

Organe zeigen. So zeigen insbesondere MPS I (M. Hurler), MPS II (M. Hunter) und MPS VI (M. Maroteaux-Lamy) einen ähnlichen Phänotyp, der häufig auch als „MPS-typischer Phänotyp“ bezeichnet wird [3, 62]. Eine ausschließlich klinische Untersuchung lässt eine Differenzierung nicht zu. Auch für MPS I und MPS VI stehen Enzyersatztherapien zur Verfügung. Aus diesen Gründen, und da es sich aus labortechnischer Sicht um ähnliche, mit geringem zeitlichen und finanziellen Mehraufwand durchzuführende Verfahren handelt, wurden alle in diese Studie eingeschlossenen Probanden neben MPS II parallel auch auf MPS I und MPS VI getestet. Für diese Arbeit wurden nur die Ergebnisse bezüglich M. Hunter betrachtet.

Zusammenfassend handelt es sich bei der angewandten Methode um ein etabliertes Verfahren, das insbesondere Vorteile für die Diagnostik auf MPS I, II und VI in großen Kohorten bietet und somit für weitere Screeninguntersuchungen dieser Erkrankungen in Betracht kommt.

4.5 Limitationen der Studie

4.5.1 Probandenzahl

Die vorliegende Studie mit 196 Probanden ergab keinen positiven Befund für M. Hunter. Dabei konnte die angestrebte Screeningrate von 500 Probanden und Jahr trotz einer erfreulichen Zahl von 116 Studienzentren nicht erreicht werden. Durch eine Verlängerung der Studie um ein Jahr konnte die Gesamtzahl der Probanden allerdings erhöht werden. Ausgehend von einer Inzidenz der Erkrankung von 1,3 auf 100.000 männliche Lebendgeborene in Deutschland liegt in dieser Studie statistisch gesehen die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefundes für M. Hunter bei 1:86 bis 1:129 Probanden bezogen auf alle Kinder, und bei 1:420 Probanden unterhalb des vierten Lebensjahres (siehe Abschnitt 2.1.1).

In der Studienplanung wurde von mindestens 100 teilnehmenden Studienzentren in Deutschland und Österreich ausgegangen. Dabei wurde eine Probandenzahl von fünf untersuchten Kindern pro Studienzentrum und Jahr für realistisch erachtet; entsprechend wurde eine Probandenzahl von 500 Kindern pro Jahr erwartet. Insgesamt hätte im gesamten Probandengut bei oben genannter Wahrscheinlichkeit von 1:86 bis 1:129

innerhalb der Risikopopulation unter 18 Lebensjahren mindestens ein positiver MPS II Befund detektiert werden sollen. Im Alter unter vier Lebensjahren wurde die rechnerische Mindestanzahl an Probanden zur Detektion eines MPS II Befundes nicht erreicht. Diese Altersgruppe ist zum einen besonders interessant, da die meisten Kinder in diesem Alter an einer Leistenhernie operiert werden. Zum anderen besteht gerade in diesem Zeitraum die diagnostische Lücke; jenseits dieses Alters sind die meisten MPS II-Patienten aufgrund anderer Symptome diagnostiziert. In der interessantesten Altersgruppe unter vier Lebensjahren konnten knapp 2% aller Probanden in Deutschland eingeschlossen werden; insgesamt betrug die Einschussrate circa 1,5 % aller Kinder mit dieser Risikokonstellation. In Österreich war die Teilnehmerrate deutlich geringer.

Die Risikokonstellation aus männlichem Geschlecht, Nabel- und Leistenhernie ist für M. Hunter hinsichtlich einer Früherkennung dennoch sehr relevant. Um eine Aussage für diese Konstellation bezüglich eines erfolgreichen Screenings auf M. Hunter zu treffen, müssten in weiteren Studien mehrere tausend Probanden untersucht werden. Das Ziel dieser Studie war es, 500 Probanden pro Jahr und damit insgesamt bis zu 1000 Probanden in zwei Jahren zu untersuchen (mehr als 10% der Probanden unter vier Lebensjahren und mehr als 7,5% aller Probanden) um damit sehr sicher einen positiven MPS II Befund zu ermitteln. Rechnerisch wäre dieses Ziel für Deutschland und Österreich zusammen mit einer intensiven Studienbegleitung und den tatsächlich rekrutierten Studienzentren möglich gewesen. Das Resultat von circa einem Fünftel der kalkulierten Probanden zeigt jedoch, dass trotz einer großen Zahl an teilnehmenden Studienzentren eine solche Screeningstudie zum jetzigen Zeitpunkt nicht effektiver durchzuführen ist.

4.5.2 Organisatorische und logistische Herausforderungen

Die Etablierung und Durchführung einer Studie mit mehr als 100 teilnehmenden Studienzentren stellte für die Studienleitung eine große organisatorische und zeitliche Herausforderung dar. Das Ziel von 500 Probanden pro Jahr wurde trotz intensiver Kontaktaufnahme und Werbemaßnahmen bei den Studienzentren nicht erreicht. Über den Studienzeitraum wurde die Situation mehrfach evaluiert und Verbesserungsmöglichkeiten diskutiert. Insgesamt war die Rückmeldung bezüglich der Studienbetreuung aber sehr positiv. Hervorgehoben wurde die gute Erreichbarkeit der Studienleitung an fünf Tagen pro Woche über die gesamte Studiendauer, sowie die Möglichkeit über eine Internetpräsenz permanent Informationen zu erhalten. Aus der

eigenen Erfahrung und aus dem Kontakt mit den Kliniken und niedergelassenen Kollegen haben sich aber einige Schwierigkeiten ergeben, die im Folgenden kurz dargestellt werden.

Auch im überschaubaren Zeitrahmen von zwei Jahren wechselten die Ansprechpartner in den Studienzentren - insbesondere den Kliniken - mehrfach. Eine Vertretung für Zeiten der Abwesenheit wurde häufig nicht organisiert. Die Motivation beziehungsweise die Arbeit des Ansprechpartners vor Ort hat sich als entscheidendes Kriterium für eine erfolgreiche und regelmäßige Rekrutierung der Probanden herausgestellt. Dabei ist die einmalige Bekanntmachung und Etablierung der Studie nicht ausreichend – vielmehr gilt es regelmäßig auf die Studienteilnahme hinzuweisen, neue Kolleginnen und Kollegen zu informieren, die erforderlichen Dokumente bereitzuhalten und bei Bedarf zu aktualisieren, sowie den Probentransport und Versand zu organisieren. Die erforderliche Aufklärung und Einwilligung in die Studie stellt in mehrfacher Hinsicht eine Herausforderung dar. Zum einen sind nicht alle Eltern bereit mit ihrem Kind an einer Studie teilzunehmen. Gründe können eine zusätzliche zeitliche, aber auch psychische Belastung sein. Vereinzelt stellte auch die Information, dass es sich um eine Blutuntersuchung nach dem Gendiagnostikgesetz handelt, einen Hinderungsgrund dar. Das Aufklärungsgespräch und der Fragebogen nahmen nach eigenen Erfahrungen und Rückmeldung von den Studienzentren circa 15 Minuten zusätzlich in Anspruch. Ähnliche Erfahrungen bei anderen klinischen Studien in der Pädiatrie sind beschrieben [68, 69].

Generell stellt ein solcher Studienablauf natürlich auch eine zusätzliche zeitliche Herausforderung an das ärztliche Personal. Der zeitliche Gesamtaufwand für jeden zu untersuchenden Probanden ist durchaus erheblich (siehe Schriftstück 4: Hinweisblatt zur Aufbereitung der Blutprobe und Schriftstück 5: Studienleitfaden) und bei Operationen mit Notfallindikation nicht zu erbringen.

Die Tatsache, dass eine finanzielle Aufwandentschädigung von 50 Euro pro Proband ausgezahlt wurde, kann rückblickend nicht als entscheidendes Motivationskriterium betrachtet werden.

4.6 Ausblick

Durch die Verfügbarkeit einer Enzymersatztherapie und dadurch eines kausalen Therapieansatzes haben sich die Therapieoptionen bei M. Hunter in der vergangenen Dekade deutlich erweitert. Derzeit werden Zulassungsstudien zur intrathekalen Gabe von

Idursulfase durchgeführt, die bisherigen Ergebnisse sind im Hinblick auf eine neurologische Verbesserung von Patienten mit neuropathischer Verkaufsform vielversprechend [70]. Andere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit M. Hunter von einer möglichst früh begonnenen Enzyersatztherapie am meisten profitieren.

Somit besteht derzeit eine zunehmende Diskrepanz zwischen therapeutischen Möglichkeiten und verspäteter Diagnosestellung. Die Möglichkeit eines Screenings aller Neugeborenen wäre der Idealfall. Aktuell wird die Aufnahme von mehreren lysosomalen Speichererkrankungen in etablierte Neugeborenenenscreeningverfahren diskutiert, bleibt aber derzeit aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen unwahrscheinlich [71]. Solange ein solches, umfassendes Neugeborenenenscreening nicht verfügbar ist, stellen Screeninguntersuchungen in Risikopopulationen weiterhin eine Möglichkeit zur früheren Diagnosestellung dar. Um ein solches Screeningverfahren weiter zu evaluieren, sollten zukünftig vor allem Langzeitstudien durchgeführt werden, da Studienzeiträume über zwei Jahre oder kürzer wie in der vorliegenden Studie als zu kurz betrachtet werden müssen.

5 Zusammenfassung

M. Hunter ist eine seltene lysosomale Speichererkrankung aus der Gruppe der Mukopolysaccharidosen. Es resultiert eine progressive Multisystemerkrankung mit heterogenem Krankheitsverlauf und deutlich reduzierter Lebenserwartung. Die Diagnosestellung erfolgt derzeit zumeist anhand typischer klinischer Symptome im Kleinkindesalter oder noch später, dabei ist eine frühzeitige Diagnosestellung im Hinblick auf den Krankheitsverlauf, Komplikationen und das Patientenoutcome von großer Bedeutung. Seit 2007 steht durch die Enzymersatztherapie mit Elaprase® eine kausale Therapieoption zur Verfügung. Studien haben gezeigt, dass die Patienten von einem möglichst frühen Therapiebeginn profitieren. Vor diesem Hintergrund sind Möglichkeiten einer früheren Diagnosestellung von zentraler Bedeutung, um die Prognose der betroffenen Patienten zu verbessern. Nachdem ein generalisiertes Neugeborenencreening bezüglich M. Hunter derzeit nicht etabliert ist, könnte ein Screeningverfahren innerhalb einer Risikopopulation ein Lösungsansatz sein.

In der vorliegenden Studie wurden in einer prospektiven Erhebung ein Probandenkollektiv mit den definierten Risikofaktoren männliches Geschlecht und den Diagnosen Nabel- und Leistenhernie im Hinblick auf die Diagnose M. Hunter untersucht. Die Studie wurde in 116 kinderchirurgisch tätigen Kliniken und Arztpraxen in Deutschland und Österreich über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt. Die Diagnostik erfolgte mittels Enzymaktivitätsbestimmung der Iduronat-2-Sulfatase über Trockenblutkarten. Begleitend wurden durch einen Fragebogen anamnestische Daten und typische Symptome zum M. Hunter erhoben.

Insgesamt wurden 196 Kinder mit der oben genannten Risikokonstellation identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Davon waren 52% vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren. In 23 Fällen war bereits mindestens ein operativer Eingriff erfolgt. Neun Kinder zeigten kardiale Vitien, in 28 Fällen bestand eine neurologische Diagnose. In weiteren neun Fällen wurden für M. Hunter typische vergrößerte Gesichtszüge angegeben. Bei 192 Kindern war eine laborchemische Analyse möglich; in allen Fällen lag die Enzymaktivität im Normbereich. Im Probandenkollektiv lag somit kein bislang unerkannter Fall von M. Hunter vor.

Innerhalb des Probandenkollektivs hätte man aufgrund der Vorgeschichte bei mehreren Kindern die Diagnose M. Hunter vermuten können. Letztlich war die Anzahl der

untersuchten Probanden zu gering, um einen Patienten mit M. Hunter innerhalb dieser Risikopopulation zu identifizieren.

Solange ein allgemeines Neugeborenencreening zum M. Hunter nicht etabliert ist, bleiben Screeninguntersuchungen in Risikopopulationen eine Möglichkeit, um durch eine frühere Diagnosestellung den Krankheitsverlauf zu verbessern. Die in dieser Studie definierte Risikokonstellation sollte anhand weiterer prospektiver Untersuchungen evaluiert werden; Langzeitstudien oder eine internationale Ausweitung könnten hierzu ein möglicher Ansatz sein.

6 Anhang

Präsentation der Studie

Die Studie wurde auf folgenden Kongressen und Veranstaltungen vorgestellt und Zwischenergebnisse präsentiert:

2011

- 8. Symposium der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie, Jena, 18.11. - 19.11.2011; Vortrag

2012

- 62. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, München, 4.5. – 6.5.2012; Poster
- 12th International Symposium on MPS and Related Diseases, Noordwijkerhout, Niederlande, 28.6. – 1.7.2012; Poster
- 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Hamburg, 12.9. – 16.9.2012; Poster
- 4th Congress of the European Academy of Paediatric Societies, Istanbul, Türkei, 5.10. – 9.10.2012; Poster, Vortrag

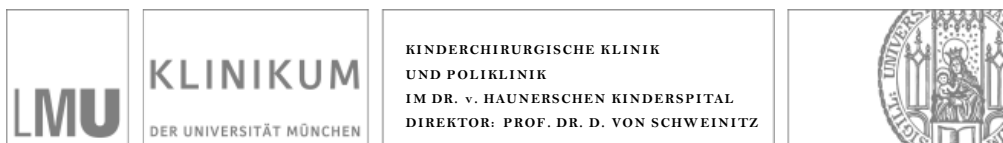
2013

- Morbus Hunter Expertentreffen, Berlin, 5.2. – 6.2.2013; Vortrag
- 109. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 13. – 14.9.2013, Düsseldorf; Poster

2014

- 13th International Symposium on MPS and Related Diseases, 14.8. – 17.8.2014, Bahia, Brasilien; Poster

Schriftstück 1: Elterninformation und Einwilligung



Elterninformation und Einwilligung (Version 2)

„Binationale Inzidenztestung des M. Hunter in einer Risikopopulation“

Studienleitung:

Dr. med. Jan Gödeke
Klinikum der Universität München
Kinderchirurgische Klinik
Lindwurmstr. 4
80377 München

Telefon: 089 / 5160 - 3101
Telefax: 089 / 5160 - 4726
Email: jan.goedek@med.uni-muenchen.de

Liebe Eltern,

Ihr Kind muss an einer Leistenhernie operiert werden. Im Rahmen der Operationsvorbereitung wird Ihrem Kind routinemäßig ein intravenöser Zugang zur optimalen Durchführung der Narkose gelegt. Darüber ist auch die Abnahme einer Blutprobe möglich, ohne Ihr Kind extra für eine Blutentnahme stechen zu müssen, d.h. Ihrem Kind entstehen dadurch keinerlei Nachteile. Wir möchten Sie herzlich darum bitten, eine Blutprobe (ca. 0,5 ml, entspricht deutlich weniger als einem Teelöffel) für eine Screeninguntersuchung entnehmen zu dürfen. Gleichzeitig würden wir Sie gerne um wenige Minuten Zeit zur Beantwortung eines kleinen Fragebogens bitten. Die Studienteilnahme ist freiwillig. Sie erhalten kein Geld für die Studienteilnahme, müssen für die Teilnahme aber auch nichts bezahlen.

Warum bitten wir Sie darum?

Mit der Konstellation: „männliches Geschlecht, Vorhandensein einer Nabelhernie & einer Leistenhernie“ gehört Ihr Kind zu einer Population, in der mit einem erhöhten Auftreten des Morbus Hunter (Mukopolysaccharidose Typ II) zu rechnen ist (sog. „Risikopopulation“). Diese sehr seltene angeborene Erkrankung wird häufig erst im Vorschulalter oder später entdeckt. Mit einer genetisch-enzymatischen Blutuntersuchung auf einer Trockenblutkarte ähnlich dem des Ihnen wahrscheinlich bekannten Neugeborenenenscreenings ist die Erkrankung jedoch schon frühzeitig nachweisbar. Da es ein international zugelassenes Medikament zur Behandlung der Erkrankung gibt, ist eine Behandlung so früh wie möglich für den weiteren Lebensverlauf sehr förderlich. Aufgrund des teuren Testverfahrens bei sehr geringem Risiko überhaupt an der Erkrankung zu leiden, ist das Testverfahren bisher jedoch lediglich für Risikopopulationen vorgesehen. Mit dem aktuellen Projekt möchten wir die Auftretenswahrscheinlichkeit für den M. Hunter in o.g. Risikopopulation ermitteln und klären, ob alle Kinder mit o.g. Risikokonstellation in Zukunft

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Leiter der Klinik
öffentl. Verkehr:

Prof. Dr. med. D. von Schweinitz
U9 und U6, Haltestelle Goetheplatz

routinemäßig gescreent werden sollten. Sämtliche Daten hierzu basieren bisher auf Vermutungen, genaue Angaben liegen nicht vor.

Was ist der Morbus Hunter (Mukopolysaccharidose Typ II)?

Der M. Hunter ist eine x-chromosomal vererbte Stoffwechselerkrankung, die durch Aktivitätsdefizite des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase (I2S) hervorgerufen wird. Die Erkrankung tritt in Deutschland und Österreich mit einer Inzidenz von ca. 0,64 Fällen pro 100.000 Geburten auf. Da fast ausschließlich Jungen von der Erkrankung betroffen sind, liegt die Inzidenz bei den männlichen Lebendgeborenen bei 1,3 pro 100.000 (ca. 1:77.000).

Der Krankheitsverlauf bei M. Hunter kann sowohl im Hinblick auf den Beginn der Symptome, deren Schwere, als auch deren Progression sehr unterschiedlich sein. Bei der **Geburt** sind Kinder mit M. Hunter **klinisch meist unauffällig**. Die ersten Symptome können bereits vor dem 2. Geburtstag auftreten. Bei vielen Patienten erfolgt die **Diagnosestellung im Alter von zwei bis vier Jahren**, bei der leichten Form eines M. Hunter meist erst später.

Die betroffenen Kinder zeigen in unterschiedlichem Ausmaß Skelettveränderungen, Veränderungen an Kopf und Hals, Auffälligkeiten im Bereich der Atemwege, des Herzkreislaufsystems und Neurologie. **Auch das Vorhandensein einer Nabelhernie in Kombination mit einer Leistenhernie kann ein frühes Zeichen der Erkrankung sein.** Die Beantwortung des Fragebogens kann uns hier schon erste Hinweise geben.

Datenschutz:

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Ihr Kind erhoben, gespeichert und pseudonymisiert, d.h. ohne Nennung von Namen, Initialen und Geburtsdatum, in verschlüsselter Form weitergegeben. Sämtliche Dokumente sowie der Code zur personenbezogenen Zuordnung der Daten wird an der Klinik für Kinderchirurgie im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München (Direktor: Prof. Dr. D. von Schweinitz) aufbewahrt. So sind alle Daten vor Missbrauch geschützt. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Dr. med. Jan Gödeke (Studienleiter), Christian Güth & Dr. med. Christina Lampe (Stellvertretende Studienleiter). Eine Entschlüsselung der persönlichen Daten erfolgt lediglich in Fällen, in denen es der Sicherheit Ihres Kindes dient („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Falls Sie in der gesonderten Einwilligung nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) vom 01.10.2010 der Aufbewahrung der Blutprobe und somit der Sammlung der Probe und von genetischen Daten für z.B. mögliche spätere Untersuchungen zustimmen, wird die Probe am Ort der Sammlung nochmals pseudonymisiert werden (Prinzip der „Doppelcodierung“ durch sog. „Treuhand“, 62. Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder 2001). Dieser Treuhänder hat die Aufgabe eines sog. „Vermittlers“ und hat selbst keinen Zugriff auf die

genetischen Daten. Somit können nur durch Kombination beider Codierungen Rückschlüsse auf die allgemeinen Patientendaten zusammen mit genetischen Daten geschlossen werden.

Im anderen Fall wird nur der einmalige Befund pseudonymisiert gespeichert und das Material wird nach der Untersuchung vernichtet und nicht gesammelt.

Für unsere Studie ist die einmalige Testung der Trockenblutkarte ausreichend. Eine Probensammlung ist also unsererseits nicht notwendig. Aus rechtlichen Gründen müssen wir Ihnen dieses jedoch anbieten.

Die genetisch-enzymatischen Untersuchungen der Blutproben sowie die mögliche Probensammlung erfolgen im Stoffwechsellabor, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Haus N23 – 2. Stock, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg. Die Untersuchung der Blutproben bezieht sich ausschließlich auf bekannte Gene von folgenden Stoffwechselerkrankungen, welche allesamt durch einen Enzyersatz therapierbar sind: MPS I (Morbus Hurler/Scheie), MPS II (Morbus Hunter), MPS VI (Morbus Maroteaux-Lamy). Andere Erkrankungen werden nicht untersucht.

Wenn Sie innerhalb von 6 Monaten nach Teilnahme an der Studie nicht von uns persönlich über einen pathologischen Testbefund informiert worden sind, gehen Sie bitte davon aus, dass Ihr Kind negativ für den Morbus Hunter bzw. die anderen Stoffwechselerkrankungen getestet wurde, d.h. Ihr Kind leidet an keiner dieser Erkrankungen und ist diesbezüglich gesund.

Im Falle eines positiven Testbefundes bieten wir Ihnen eine freiwillige Beratung an (Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Villa Metabolica, Langenbeckstr. 2, 55131 Mainz, Telefon: 06131-17-5754; Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. M. Beck, Frau Dr. Lampe, Herr Reinke). Bei Nichtteilnahme an der Beratung entsteht Ihrem Kind von unserer Seite her keinerlei Nachteil.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Es nimmt Ihnen niemand übel, wenn Sie von vornherein nicht möchten, dass Ihr Kind an dieser Studie teilnimmt. Geben Sie uns einfach Bescheid. Die behandelnden Ärzte werden Ihr Kind genauso gut versorgen, Ihrem Kind entsteht also keinerlei Nachteil.

Selbstverständlich ist jederzeit auch ein Widerruf nach erfolgter Studienteilnahme möglich. Hierzu ist lediglich die telefonische oder postalische Kontaktaufnahme mit der Studienleitung notwendig. Im Falle des **Widerrufs Ihrer Einwilligung** nach Studienteilnahme, werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Bitte lesen Sie sich dieses Informationsschreiben sorgfältig durch. Ihr behandelnder Arzt wird mit Ihnen auch direkt über diese Studie sprechen. Bitte fragen Sie ihn, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Bei Rückfragen stehen wir auch jederzeit persönlich gerne zur Verfügung.

Prof. Dr. D. von Schweinitz
Direktor der Kinderchirurgischen Klinik der LMU

Dr. J. Gödeke
Studienleiter

C. Güth
stellv. Studienleiter

Dr. C. Lampe
stellv. Studienleiterin

Einwilligung:

Wir sind damit einverstanden, dass Blut unseres Kindes im Rahmen der geplanten Operation oder der Operationsvorbereitungen gewonnen und auf die o.g. Stoffwechseldefekte genetisch-enzymatisch untersucht wird. Weiterhin erklären wir uns mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten unseres Kindes nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

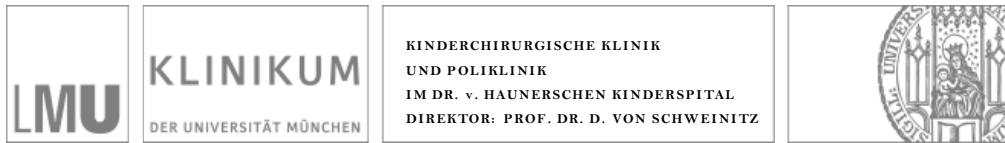
Bitte hier Patientenetikett aufkleben:

<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>Nachname:</p> <p>Vorname:</p> <p>Geburtsdatum:</p>	<p><u>Pseudonymisierungscode:</u></p> <p>Bitte Aufkleber verwenden</p>
<p>_____</p> <p style="text-align: center;">Name (in Druckbuchstaben) und Unterschrift der Mutter</p> <p>_____</p> <p style="text-align: center;">Name (in Druckbuchstaben) und Unterschrift des Vaters</p> <p>_____</p> <p style="text-align: center;">Ort & Datum der Unterschrift</p>		

Schriftstück 2: Einverständniserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Einverständniserklärung zur molekulargenetischen Analyse und Aufbewahrung des Untersuchungsmaterials und der Ergebnisse gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) vom 01.02.2010		
Patientendaten (ggf. Aufkleber) Name <input type="text"/> Vorname <input type="text"/> geb. <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich Strasse <input type="text"/> PLZ <input type="text"/> Ort <input type="text"/>		Studie: „Binationale Inzidenztestung des M. Hunter in einer Risikopopulation“ Pseudonymisierungscode: Bitte Aufkleber verwenden
Entfällt im Rahmen der Studie		
<p>Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) schreibt vor, dass vor jeder genetischen Untersuchung und auch enzymatischen Untersuchung eine ausführliche Aufklärung des Patienten erfolgt und eine genetische Beratung angeboten wird. Die Untersuchung darf erst nach vorliegender schriftlicher Einwilligung des Patienten oder des Erziehungsberechtigten begonnen werden. Bei vorgeburtlichen und prädiktiven (vorhersagenden) genetischen Untersuchungen muss zusätzlich vorher eine genetische Beratung angeboten werden.</p> <p style="text-align: center;"><i>Bitte lesen Sie diese Einwilligungserklärung sorgfältig durch und kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an:</i></p>		
<p>Gewünschte genetisch-enzymatische Untersuchung: Screeninguntersuchung MPS I (Morbus Hurler/Scheie), MPS II (Morbus Hunter), MPS VI (Morbus Maroteaux-Lamy) über Trockenblut.</p> <p>Über die genetischen Grundlagen der Erkrankung sowie die Aussagekraft, Grenzen und möglichen Konsequenzen der geplanten genetischen Untersuchung einschließlich der mit der Blutentnahme verbundenen Risiken bin ich hinreichend aufgeklärt worden. Alle meine Fragen wurden mir beantwortet.</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<p>Das GenDG erlaubt die Versendung des Befundes nur an den Arzt, welcher Sie über die genetische Untersuchung aufgeklärt hat. Wenn Sie möchten, dass auch weitere, mitbehandelnde Ärzte den Befund bekommen, brauchen wir hierfür Ihre Zustimmung.</p> <p>Ich bin damit einverstanden, dass die Befunde der genetischen Untersuchung an folgende mitbehandelnde Ärzte geschickt werden: Herr Dr. med. Jan Gödeke / Herrn Christian Güth, Klinik für Kinderchirurgie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Lindwurmstr. 4, 80337 München; Frau Dr. med. Christina Lampe, Villa Metabolica, Zentrum für Kinder und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 2, 55131 Mainz</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<p>Bei genetischen Untersuchungen können sich Zufallsbefunde ergeben, die nicht im Zusammenhang mit der o.g. Fragestellung stehen aber trotzdem gesundheitliche Bedeutung haben.</p> <p>Ich möchte über Zufallsbefunde informiert werden.</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<p>Das GenDG schreibt die Vernichtung des Untersuchungsmaterials nach Abschluss der Untersuchung vor. Mit Ihrer Einwilligung darf es jedoch länger aufbewahrt werden. Dies kann dann wichtig sein, wenn aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine Überprüfung oder Erweiterung der Untersuchung möglich wird oder wenn für spätere genetische Untersuchungen in der Familie Vergleichsmaterial benötigt wird.</p> <p>Ich bin mit der Aufbewahrung und Verwendung meines Untersuchungsmaterials über die gesetzliche Frist hinaus zum Zwecke der Nachprüfbarkeit oder Erweiterung der Ergebnisse oder eventueller späterer Untersuchungen in meiner Familie einverstanden.</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<p>Genetische Proben können als Vergleichsmaterial für die Qualitätssicherung im Labor wichtig sein. Ich bin mit der Aufbewahrung und anonymisierten (Unkenntlichmachung persönlicher Daten) Verwendung meines Untersuchungsmaterials zum Zwecke der Qualitätssicherung einverstanden.</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<p>Das GenDG schreibt vor, dass genetische Untersuchungsergebnisse nach 10 Jahren vernichtet werden. Häufig sind diese Ergebnisse aber auch später noch wichtig für Kinder oder Enkelkinder.</p> <p>Ich bin einverstanden, dass die Untersuchungsergebnisse über die gesetzliche Frist hinaus zum Zwecke eventueller späterer Beratungen/Untersuchungen in meiner Familie aufbewahrt werden.</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<p>Bei Bedarf dürfen die Ergebnisse dieser genetischen-enzymatischen Untersuchung für die Beratung/Untersuchung von Angehörigen genutzt werden.</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<p>Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich die Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen ganz oder teilweise zurückziehen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen und dass ich das Recht habe, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren (Recht auf Nichtwissen). Mir ist bekannt, dass ich die eingeleitete Untersuchung jederzeit stoppen und die Vernichtung des Untersuchungsmaterials sowie aller bis dahin erhobenen Ergebnisse und Befunde verlangen kann.</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
<p>Mit meiner Unterschrift gebe ich meine Einwilligung zur genetisch-enzymatischen Untersuchung für die o.g. Fragestellung und zu der dafür erforderlichen Blutentnahme.</p>		
Ort, Datum	Unterschrift des zu Untersuchenden bzw. des gesetzlichen Vertreters	Stempel und Unterschrift der gemäß GenDG verantwortlichen ärztlichen Person (aufklärender und die Untersuchung veranlassender Arzt)

Schriftstück 3: Elternfragebogen



Elternfragebogen (Version 1)

„Binationale Inzidenztestung des M. Hunter in einer Risikopopulation“

Studienleitung:

Dr. med. Jan Gödeke
Klinikum der Universität München
Kinderchirurgische Klinik
Lindwurmstr. 4
80377 München

Telefon: 089 / 5160 - 3101
Telefax: 089 / 5160 - 4726
Email: jan.goedeke@med.uni-muenchen.de

Pseudonymisierungscode:

Bitte Aufkleber verwenden

Liebe Eltern,

vielen Dank für die Teilnahme an dieser Studie.

Wie Sie dem beigefügten Informationsblatt entnehmen können, entwickeln sich Kinder mit der Diagnose Morbus Hunter sehr unterschiedlich. Dennoch sind sowohl bei milden, als auch bei schwereren Verlaufsformen dieser Erkrankung bestimmte klinische Zeichen und Erscheinungsbilder typisch. Häufig bedürfen diese Kinder in ihren frühen Lebensjahren deswegen einer ärztlichen Behandlung, ohne dass bereits die Diagnose Morbus Hunter gestellt wurde. Daher sind im Zusammenhang mit der eigentlichen Blutuntersuchung Informationen zur Entwicklung und vorherigen Behandlungen Ihres Kindes von großer Bedeutung für diese Studie.

Wir bitten Sie daher, zusammen mit Ihrem behandelnden Arzt diesen kurzen Fragebogen zu beantworten. Ihre Angaben werden ebenso wie das Ergebnis der Blutuntersuchung nur pseudonymisiert und daher ohne Rückschlussmöglichkeit auf den Namen Ihres Kindes gespeichert und ausgewertet.

Bei Rückfragen stehen wir auch jederzeit persönlich gerne zur Verfügung.

Prof. Dr. D. von Schweinitz
Direktor der Kinderchirurgischen Klinik der LMU

Dr. J. Gödeke
Studienleiter

C. Güth
stellv. Studienleiter


Dr. C. Lampe
stellv. Studienleiterin

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Leiter der Klinik:
öffentl. Verkehr:

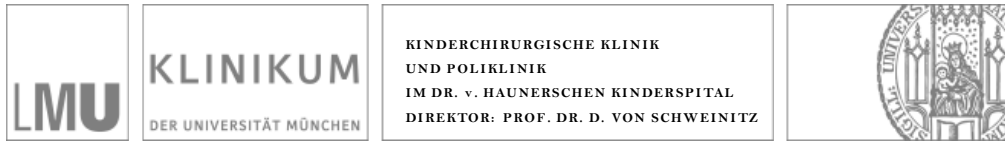
Prof. Dr. med. D. von Schweinitz
U3 und U6, Haltestelle Goetheplatz

Allgemeiner Teil		
1.	Geburtsdatum Dauer der Schwangerschaft Geburtsgewicht	__ / __ / ____ __ SSW ____ g
2.	Aktuelle Körpergröße Aktuelles Körpergewicht	____ cm, ____ g
3.	Leistenhernie	Rechts <input type="checkbox"/> Links <input type="checkbox"/> Beidseits <input type="checkbox"/>
4.	Wurde Ihr Kind bereits operiert? Wenn ja, weshalb und wann?	Datum: _____ Diagnose: _____
5.	Ist oder war Ihr Kind wegen einer anderen Erkrankung in ambulanter oder stationärer ärztlicher Behandlung? Ist oder war die dauerhafte Einnahme von Medikamenten erforderlich? Wenn ja, welche?	Zeitraum: _____ Diagnose: _____
6.	Besteht (anhand des gelben Buches) aktuell eine Verzögerung des Längenwachstums, der Gewichtszunahme oder des Kopfumfanges?	Körperlänge: ____ Perzentile Körpergewicht: ____ Perzentile Kopfumfang: ____ Perzentile
7.	Gibt es innerhalb Ihrer Familie Personen, bei denen Morbus Hunter diagnostiziert wurde?	Ja <input type="checkbox"/> • Person: _____ • Zeitpunkt der Diagnose: __ Jahre Nein <input type="checkbox"/>

Spezieller Teil Beurteilung durch die Ärztin / den Arzt. Prinzipiell sind die meisten der u. g. Symptome bei Kindern mit Morbus Hunter erst ab dem Kleinkindesalter zu erwarten, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen ist somit nur ein Teil der Fragen relevant. Sofern bei einem Kind u. g. Symptome oder Diagnosen bestehen, bitten wir um genauere Angaben bzgl. der Anamnese und ggf. Diagnostik und Therapie unter 		
8.	Bestehen bei dem Kind klinische Zeichen 1. einer statomotorischen Entwicklungsverzögerung (wurden die Meilensteine erreicht)? 2. einer muskulären Hypotonie? 3. einer eingeschränkten Grobmotorik? 4. eines auffälligen (ataktischen) Gangbildes mit / ohne Fallneigung? 5. einer geistigen Retardierung? 6. einer Hepatosplenomegalie oder einer Rektusdiastase? 7. von Hautveränderungen (z.B. Hypopigmentierung, Hyperpigmentierung, Haarausfall, Haarwachstum)? 8. von vergrößerten Gesichtszügen (breite/wulstige Lippen, vergrößerte Zunge, eingesunkene Nasenwurzel, dichte Augenbrauen)? 9. einer pulmonalen Erkrankung (Ateminsuffizienz, Obstruktion der oberen Atemwege, Schlafapnoe u.a.)?	☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.	Sind bei dem Kind folgende Diagnosen bekannt, bzw. wird / wurde es wegen einer der folgenden Diagnosen behandelt? 1. Kardiomegalie, Kardiomyopathie, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz 2. Mittelohr-/Innenohrschwerhörigkeit, Seromukotympanon 3. Adeno-/Tonsillenhyperplasie 4. Atrophie des Nervus opticus, Netzhautläsionen 5. Skelettveränderungen 6. Gelenkkontrakturen 7. Lungenerkrankung (rezidivierende Lungenentzündungen u.a.)	☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ☺ <input type="checkbox"/> ☹ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Anmerkungen:

Schriftstück 4: Hinweisblatt zur Aufbereitung der Blutprobe



Aufbereitung der Blutprobe (Version 1)

„Binationale Inzidenztestung des M. Hunter in einer Risikopopulation“

Aufbereitung der Blutprobe für die Untersuchung auf MPS I (Morbus Hurler/Scheie), MPS II (Morbus Hunter), MPS VI (Morbus Maroteaux-Lamy):

- Blutabnahme beim Patienten.
- Karte möglichst nicht im Bereich der für die Blutkreise markierten Bereiche anfassen.
- 1 Tropfen pro Kreis auf die Trockenblutkarte aufbringen, nur **EINE** Seite betropfen. Der Kreis sollte vollständig gefüllt sein. **NICHT** mehrfach betropfen.
- Bei Raumtemperatur trocknen lassen, **NICHT** auf die Heizung legen.
- Bitte auf der Karte den **Pseudonymisierungscode** des Patienten aufkleben. Auch das Abnahmedatum nicht vergessen!
- Nach Trocknung Karte in den beigegeführten Briefumschlag stecken, **NICHT** in Plastik packen.
- Vorbereitetes Anschreiben an das Stoffwechsellabor von Dr. Zoltan Lukacs beilegen.

Bitte die Trockenblutkarte noch in der gleichen Woche versenden, in der die Blutprobe entnommen wurde!

Sonia Mustermann
Name

* 12.01.1970
Date of Collection

STEMPEL

♀

0000906

Antibrom 226 10713040201/0001044 2011-09

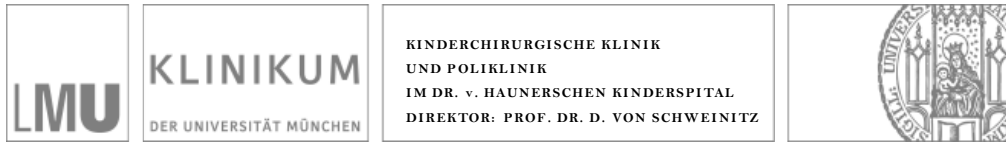
Sollten Sie Fragen haben wenden Sie sich gerne an:

Dr. Zoltan Lukacs
Stoffwechsellabor, Abteilung für Pädiatrie
Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
Martinistr. 52
D-20246 Hamburg
Tel.: +49-40-74105 3735
Mobil: +49-152-22816433
FAX: +49-40-74105 5984

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Leiter der Klinik: Prof. Dr. med. D. von Schweinitz
öffentl. Verkehr: U3 und U6, Haltestelle Goetheplatz

Schriftstück 5: Studienleitfaden



Klinikum der Universität München · Kinderchirurgische Klinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital ·
Lindwurmstr. 4 · D-80337 München ·

Tel. +49 (0)89 5160 - 3101
FAX +49 (0)89 5160 - 4726

www.klinikum.uni-muenchen.de

Studienleitfaden

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, 20.10.2016

„Binationale Inzidenztestung des Morbus Hunter in einer Risikopopulation“

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

zum Überblick und zur Vereinfachung des Studienprozesses möchten wir Ihnen gerne einen kurzen Leitfaden an die Hand geben, der nochmals die wichtigen Studienschritte in Kurzform erläutert. Gleichfalls werden die einzelnen Studiendokumente erläutert.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung.

E-Mail: jan.goedeke@med.uni-muenchen.de; christian.gueth@med.uni-muenchen.de;

primär: elke.luxenburger@med.uni-muenchen.de

Unsere Homepage : www.morbushunter.org

Neben den allgemeinen Informationen steht den Studienzentren ein passwortgeschützter Bereich zur Verfügung, wo die studienrelevanten Unterlagen in digitaler Form zum Download bereitstehen. Die Zugangsdaten lauten:

Benutzername: studienzentrum

Passwort: hunterstudie2012

Herzlichen Dank nochmals für die Studienteilnahme.

Mit freundlichen Grüßen aus München,

Prof. Dr. D. von Schweinitz
Direktor der Kinderchirurgischen Klinik der LMU

Dr. J. Gödeke
Studienleiter

C. Güth
stellv. Studienleiter

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Leiter der Klinik:
öffentl. Verkehr:

Prof. Dr. med. D. von Schweinitz
U3 und U6, Haltestelle Goetheplatz

Einzelne Studienschritte:

1. **Patientenrekrutierung in Ihrer Klinik / Praxis:** Männlicher Patient (Alter 0-18 Lebensjahre); geplante Leistenhernienoperation (einseitig oder beidseitig); gleichzeitiges Vorhandensein einer Nabelhernie oder zumindest einer Nabelbruchlücke (**Bruchlückengröße ist egal**). Migrationshintergrund oder Frühgeburtlichkeit spielen keine Rolle.
2. **Freie Vergabe eines „Pseudonymisierungscode“ pro Patient.** Dieser wurde Ihnen per Post in Klebeformat zugesandt.
3. **Kleben des „Pseudonymisierungscode“ auf die markierten Areale der Studiendokumente** (Studieneinwilligungsbogen, Einwilligungsbogen nach dem Gendiagnostik-gesetz, Trockenblutkarte, Fragebogen). **Lediglich auf dem Studieneinwilligungsbogen ist einmalig der genaue Name mit Geburtsdatum des Patienten einzutragen.**
4. **Übergabe des Studieneinwilligungsbogens** (Original + 1 Kopie für den Patienten) an den Patienten bzw. die Eltern zur Durchsicht. **Ab dem 12. Lebensjahr ist der spezielle Einwilligungsbogen für den Patienten zu verwenden.** Gleichzeitig **Übergabe des Fragebogens**, welcher im allgemeinen Teil durch den Patienten bzw. die Eltern selbst ausgefüllt werden kann, sowie des **Einwilligungsbogens nach dem Gendiagnostikgesetz**, welcher ebenfalls durch den Patienten selbst bzw. die Eltern ausgefüllt werden kann. Auf Anordnung der Ethikkommission musste jeweils ein Unterschriftenfeld für Mutter und Vater erstellt werden, es reicht jedoch die Unterschrift von Mutter oder Vater, wenn nur einer von beiden verfügbar ist.
5. **Beratung der Eltern** (z.B. mit Hilfe der MPS-Broschüre) und Ausfüllung des Teils B auf dem Fragebogen sowie Gegenzeichnung der Studienunterlagen auf den dafür vorgesehenen Bereichen.
6. **Prä- oder perioperativ Blutentnahme auf die Trockenblutkarte** (siehe gesondertes Protokoll) und **Verschickung der Trockenblutkarte sowie des Einwilligungsbogens nach dem Gendiagnostikgesetz** an das Stoffwechsellabor nach Hamburg.
7. **Übersendung des Studieneinwilligungsbogens sowie des Fragebogens** an die Studienleitung.

7 Literaturverzeichnis

1. Giugliani, R., *Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries*. Genet Mol Biol, 2012. **35**(4 (suppl)): p. 924-31.
2. Coman, D.J., et al., *Enzyme replacement therapy and extended newborn screening for mucopolysaccharidoses: opinions of treating physicians*. JIMD Rep, 2011. **1**: p. 9-15.
3. Muenzer, J., *Overview of the mucopolysaccharidoses*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50 Suppl 5**: p. v4-12.
4. Mendelsohn, N.J., et al., *Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey*. Genet Med, 2010. **12**(12): p. 816-22.
5. Muenzer, J., et al., *Multidisciplinary management of Hunter syndrome*. Pediatrics, 2009. **124**(6): p. e1228-39.
6. Baehner, F., et al., *Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany*. J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(6): p. 1011-7.
7. Tuschl, K., et al., *Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature*. Pediatr Neurol, 2005. **32**(4): p. 270-2.
8. Li, P., A.B. Bellows, and J.N. Thompson, *Molecular basis of iduronate-2-sulphatase gene mutations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)*. J Med Genet, 1999. **36**(1): p. 21-7.
9. Froissart, R., et al., *Mucopolysaccharidosis type II--genotype/phenotype aspects*. Acta Paediatr Suppl, 2002. **91**(439): p. 82-7.
10. Martin, R., et al., *Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)*. Pediatrics, 2008. **121**(2): p. e377-86.
11. Lopez-Marin, L., et al., *Detection by Urinary GAG Testing of Mucopolysaccharidosis Type II in an At-Risk Spanish Population*. JIMD Rep, 2013. **10**: p. 61-8.
12. Tchan, M.C., K.T. Devine, and D.O. Sillence, *Three Adult Siblings with Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome): A Report on Clinical Heterogeneity and 12 Months of Therapy with Idursulfase*. JIMD Rep, 2011. **1**: p. 57-64.
13. Keilmann, A., et al., *Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS - the Hunter Outcome Survey*. J Inherit Metab Dis, 2012. **35**(2): p. 343-53.
14. Simmons, M.A., et al., *Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005. **69**(5): p. 589-95.
15. Kamin, W., *Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome*. Acta Paediatr, 2008. **97**(457): p. 57-60.
16. Muenzer, J., et al., *A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)*. Genet Med, 2006. **8**(8): p. 465-73.
17. Muenzer, J., *The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations*. J Pediatr, 2004. **144**(5 Suppl): p. S27-34.

18. Cho, Y.S., et al., *Otologic manifestations of Hunter syndrome and their relationship with speech development*. *Audiol Neurootol*, 2008. **13**(3): p. 206-12.
19. Rozdzynska, A., et al., *Growth pattern and growth prediction of body height in children with mucopolysaccharidosis type II*. *Acta Paediatr*, 2011. **100**(3): p. 456-60.
20. Lonergan, C.L., et al., *What syndrome is this? Hunter Syndrome*. *Pediatr Dermatol*, 2004. **21**(6): p. 679-81.
21. Steinau, G., et al., *[Incidence of contralateral inguinal hernias in infancy and childhood]*. *Langenbecks Arch Chir*, 1997. **382**(5): p. 252-6.
22. Muenzer, J., et al., *Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome*. *Genet Med*, 2011. **13**(2): p. 95-101.
23. Jones, S.A., et al., *Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II-a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS)*. *J Inherit Metab Dis*, 2009. **32**(4): p. 534-43.
24. Wraith, J.E., *Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis type II*. *Acta Paediatr*, 2008. **97**(457): p. 76-8.
25. Wraith, J.E., et al., *Initial report from the Hunter Outcome Survey*. *Genet Med*, 2008. **10**(7): p. 508-16.
26. Wraith, J.E., et al., *Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy*. *Eur J Pediatr*, 2008. **167**(3): p. 267-77.
27. Schwartz, I.V., et al., *A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II*. *Acta Paediatr*, 2007. **96**(455): p. 63-70.
28. Parkinson, E.J., et al., *Iduronate-2-sulphatase protein detection in plasma from mucopolysaccharidosis type II patients*. *Mol Genet Metab*, 2004. **81**(1): p. 58-64.
29. Manara, R., et al., *Closed Meningo(encephalo)cele: a new feature in Hunter syndrome*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012. **33**(5): p. 873-7.
30. Westhoff, M. and P. Litterst, *Successful noninvasive ventilation and enzyme replacement therapy in an adult patient with morbus hunter*. *JIMD Rep*, 2012. **5**: p. 77-82.
31. Jones, S.A., et al., *The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS)*. *Mol Genet Metab*, 2013. **109**(1): p. 41-8.
32. Muenzer, J., et al., *A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)*. *Mol Genet Metab*, 2007. **90**(3): p. 329-37.
33. Guffon, N., et al., *Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years*. *J Pediatr*, 2009. **154**(5): p. 733-7.
34. Peters, C. and W. Krivit, *Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome)*. *Bone Marrow Transplant*, 2000. **25**(10): p. 1097-9.

35. Coppa, G.V., et al., *Bone marrow transplantation in Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II): two-year follow-up of the first Italian patient and review of the literature*. *Pediatr Med Chir*, 1995. **17**(3): p. 227-35.
36. Evans, A.G., *The Comparative Incidence of Umbilical Hernias in Colored and White Infants*. *J Natl Med Assoc*, 1941. **33**(4): p. 158-60.
37. Zendejas, B., et al., *Fifty-three-year experience with pediatric umbilical hernia repairs*. *J Pediatr Surg*, 2011. **46**(11): p. 2151-6.
38. Grosfeld, J.L., *Current concepts in inguinal hernia in infants and children*. *World J Surg*, 1989. **13**(5): p. 506-15.
39. Skoog, S.J. and M.J. Conlin, *Pediatric hernias and hydroceles. The urologist's perspective*. *Urol Clin North Am*, 1995. **22**(1): p. 119-30.
40. Clarke, L.A., *Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II*. *Expert Opin Pharmacother*, 2008. **9**(2): p. 311-7.
41. Brandt, M.L., *Pediatric hernias*. *Surg Clin North Am*, 2008. **88**(1): p. 27-43, vii-viii.
42. Young, I.D. and P.S. Harper, *The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases*. *Dev Med Child Neurol*, 1983. **25**(4): p. 481-9.
43. Marinkovic, S. and S. Bukarica, *[Umbilical hernia in children]*. *Med Pregl*, 2003. **56**(5-6): p. 291-4.
44. Haddad, F.S., et al., *Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses*. *J Bone Joint Surg Br*, 1997. **79**(4): p. 576-82.
45. Antoniou, T., et al., *Mitral valve replacement and Hunter syndrome: case report*. *Heart Surg Forum*, 2009. **12**(1): p. E54-6.
46. Van Meir, N. and L. De Smet, *Carpal tunnel syndrome in children*. *Acta Orthop Belg*, 2003. **69**(5): p. 387-95.
47. Boocock, G.R. and P.J. Todd, *Inguinal hernias are common in preterm infants*. *Arch Dis Child*, 1985. **60**(7): p. 669-70.
48. Thomson, W.L., R.J. Wood, and A.J. Millar, *A literature review of spontaneous evisceration in paediatric umbilical hernias*. *Pediatr Surg Int*, 2012. **28**(5): p. 467-70.
49. Kapur, P., M.G. Caty, and P.L. Glick, *Pediatric hernias and hydroceles*. *Pediatr Clin North Am*, 1998. **45**(4): p. 773-89.
50. Primates, P. and M.J. Goldacre, *Inguinal hernia repair: incidence of elective and emergency surgery, readmission and mortality*. *Int J Epidemiol*, 1996. **25**(4): p. 835-9.
51. Rowe, M.I. and H.W. Clatworthy, *Incarcerated and strangulated hernias in children. A statistical study of high-risk factors*. *Arch Surg*, 1970. **101**(2): p. 136-9.
52. Ein, S.H., I. Njere, and A. Ein, *Six thousand three hundred sixty-one pediatric inguinal hernias: a 35-year review*. *J Pediatr Surg*, 2006. **41**(5): p. 980-6.
53. McGregor, D.B., K. Halverson, and C.B. McVay, *The unilateral pediatric inguinal hernia: Should the contralateral side be explored?* *J Pediatr Surg*, 1980. **15**(3): p. 313-7.

54. Jonas, R., [*Recurrent inguinal hernia in children*]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir*, 1961. **297**: p. 362-77.
55. Crump, E.P., *Umbilical hernia. I. Occurrence of the infantile type in Negro infants and children*. *J Pediatr*, 1952. **40**(2): p. 214-23.
56. Graf, J.L., et al., *Pediatric hernias*. *Semin Ultrasound CT MR*, 2002. **23**(2): p. 197-200.
57. Paradise, J.L., et al., *Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(3): p. 248-61.
58. Dangel, J.H., *Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients*. *Eur J Pediatr*, 1998. **157**(7): p. 534-8.
59. Young, I.D. and P.S. Harper, *Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases*. *Arch Dis Child*, 1982. **57**(11): p. 828-36.
60. Scarpa, M., et al., *Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease*. *Orphanet J Rare Dis*, 2011. **6**: p. 72.
61. Blanchard, S., et al., *Tandem mass spectrometry for the direct assay of lysosomal enzymes in dried blood spots: application to screening newborns for mucopolysaccharidosis I*. *Clin Chem*, 2008. **54**(12): p. 2067-70.
62. Chamoles, N.A., M. Blanco, and D. Gaggioli, *Diagnosis of alpha-L-iduronidase deficiency in dried blood spots on filter paper: the possibility of newborn diagnosis*. *Clin Chem*, 2001. **47**(4): p. 780-1.
63. Duffey, T.A., et al., *A tandem mass spectrometry triplex assay for the detection of Fabry, Pompe, and mucopolysaccharidosis-I (Hurler)*. *Clin Chem*, 2010. **56**(12): p. 1854-61.
64. Duffey, T.A., et al., *Tandem mass spectrometry for the direct assay of lysosomal enzymes in dried blood spots: application to screening newborns for mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome)*. *Anal Chem*, 2010. **82**(22): p. 9587-91.
65. Tolun, A.A., et al., *A novel fluorometric enzyme analysis method for Hunter syndrome using dried blood spots*. *Mol Genet Metab*, 2012. **105**(3): p. 519-21.
66. Reuser, A.J., et al., *The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders--current status and perspectives*. *Mol Genet Metab*, 2011. **104**(1-2): p. 144-8.
67. Cobos, P.N., et al., *Dried blood spots allow targeted screening to diagnose mucopolysaccharidosis and mucopolipidosis*. *JIMD Rep*, 2015. **15**: p. 123-32.
68. Ohmann, C., [*Clinical studies in pediatrics: challenges and actual developments*]. *Klin Padiatr*, 2008. **220**(4): p. 221-3.
69. Kemp, J.P., *Study designs and challenges in clinical studies conducted in infants and children with asthma*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **104**(4 Pt 2): p. 184-90.
70. Muenzer, J., et al., *A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II*. *Genet Med*, 2016. **18**(1): p. 73-81.

71. Marsden, D. and H. Levy, *Newborn screening of lysosomal storage disorders*. Clin Chem, 2010. **56**(7): p. 1071-9.
72. Statistisches Bundesamt, www.destatis.de, 2012

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Gruppe der Mukopolysaccharidosen	2
Tabelle 2: Messverfahren der Enzymaktivität und Referenzbereiche	19
Tabelle 3: Anschreiben Kliniken und niedergelassene Chirurgen in Deutschland und Österreich	21
Tabelle 4: Studienzentren mit Beteiligung an der Studie	23
Tabelle 5: Kollektiv aller Probanden	24
Tabelle 6: Lokalisation der Leistenhernie	25
Tabelle 7: Voroperationen im Probandenkollektiv	26
Tabelle 8: Vorerkrankungen des Probandenkollektivs.....	27
Tabelle 9: Typische Symptome bei M. Hunter	28
Tabelle 10: Typische Diagnosen bei M. Hunter	29
Tabelle 11: Enzymaktivität aller Probanden für Iduronat-2-Sulfatase und Beta-Galactosidase	30

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 und Abbildung 2: Patient mit M. Hunter	4
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes	15
Abbildung 4: Trockenblutkarte	18

10 Abkürzungsverzeichnis

BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure, biphasischer positiver Atemwegsdruck
BMT	Bone marrow transplantation, Knochenmarktransplantation
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
ERT	Enzyme-Replacement-Therapy, Enzyzersatztherapie
GAG	Glykosaminoglykane
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HOS	Hunter Outcome Survey
I2S	Iduronat-2-Sulfatase
i.v.	intravenös
MPS	Mukopolysaccharidose
n	Anzahl der Probanden
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PFO	Persistierendes Foramen ovale
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswochen
UZ	Untersuchungszeitpunkt
VSD	Ventrikelseptumdefekt

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. von Schweinitz möchte ich für die Unterstützung und Motivation zu dieser Studie, sowie die Korrektur der Dissertation danken. Zudem ist es mir auch ein Anliegen, ihm für meine bisherige Zeit als Weiterbildungsassistent am Dr. von Haunerschen Kinderspital und die kinderchirurgische Ausbildung unter seiner Leitung zu danken.

Herrn Dr. med. Jan Gödeke hat diese Studie initiiert und die Studienleitung übernommen. Ich möchte ihm herzlich für die Möglichkeit zur Promotion im Rahmen dieser Studie und die stets freundschaftliche und produktive Zusammenarbeit danken.

Frau Dr. med. Christina Lampe als stellvertretender Studienleiterin und Herrn Dr. Zoltan Lukacs sei herzlich für die Begleitung, Unterstützung und Korrekturen gedankt.

Für die Betreuung der Studienzentren, Verwaltungs- und Organisationsaufgaben konnten wir mit Frau Elke Luxenburger eine hervorragende Studienassistentin gewinnen. Für Ihre und unermüdliche Arbeit, Ihre Begeisterung für das Projekt, aber auch die freundschaftliche Zusammenarbeit sei Ihr herzlich gedankt.

Besonders in der Schlussphase des Schreibens war Deine Motivation entscheidend; vielen Dank Julia für die Deine wunderbare Unterstützung und die Korrekturen.

Durch die liebevolle Erziehung und Unterstützung meiner Eltern konnte ich das Medizinstudium absolvieren; es ist somit eine schöne Gelegenheit, Ihnen auf diesem Wege von ganzem Herzen Danke zu sagen. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Eidesstattliche Versicherung

Güth, Christian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

"Früherkennung bei Mukopolysaccharidose Typ II -
Eine Inzidenzstudie zum Morbus Hunter innerhalb einer Risikopopulation in
Deutschland und Österreich"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, den 27.04.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand