

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. M. Dieterich

# **Klinische Testung und Charakterisierung heterozygoter Mutationsträger der Niemann Pick Typ C-Erkrankung**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Clara Sztatecsny

aus  
Berlin

Jahr  
2020

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Susanne Schneider

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. Y.S. Shin

Prof. Dr. med. A. Holzinger

Prof. Dr.med. F. Heinen

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

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2020

Die englische Darstellung dieser Studie zur Veröffentlichung befindet  
sich im Druck bei „Neurology“.

# Eidesstattliche Versicherung

Sztatecsny, Clara

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Klinische Testung und Charakterisierung heterozygoter Mutationsträger  
der Niemann Pick Typ C-Erkrankung

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.

Traunstein, 30.11.2020

Ort, Datum

Clara Sztatecsny

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

# Inhaltsverzeichnis

I.	Begriffserklärung & Abkürzungsverzeichnis .....	I
II.	Tabellenverzeichnis .....	III
III.	Abbildungsverzeichnis .....	IV
1	Einleitung .....	1
1.1	Niemann Pick Typ C–Krankheit (NPC) .....	1
1.1.1	Klinische Manifestation & Ursachen .....	1
1.1.2	Kognition bei NPC .....	2
1.1.3	Diagnoseverfahren .....	3
1.1.4	Therapie .....	5
1.1.5	Forschungsstand bei NPC .....	7
1.1.6	Heterozygotie als Risikofaktor .....	8
1.2	Präsymptomatische Marker der Neurodegeneration .....	11
1.2.1	Dezente motorische Auffälligkeiten .....	12
1.2.2	Riechstörungen .....	12
1.2.3	REM-Schlafverhaltensstörungen .....	12
1.2.4	Störungen der kognitiven Leistung .....	13
1.3	Fragestellung der Arbeit .....	15
2	Methodik .....	16
2.1	Teilnehmer .....	16
2.2	Untersuchungen .....	16
2.2.1	Anamnese .....	16
2.2.2	RBDQ (RBD questionnaire) .....	17
2.2.3	Beck-Depressions-Inventar .....	17
2.2.4	Klinische Untersuchung des motorischen Systems .....	18
2.2.5	Sonographie .....	18
2.2.6	Neuropsychologische Untersuchung .....	18
2.2.7	CLOX-Test .....	22
2.2.8	Riechtest .....	24
2.2.9	Purdue Pegboard Test .....	25
2.2.10	Enzymwertbestimmung im Blut .....	26
2.2.11	PET-CT .....	26
3	Ergebnisse .....	28

3.1	Teilnehmer .....	28
3.2	Untersuchungen .....	29
3.2.1	RBDQ .....	29
3.2.2	Beck-Depressions-Inventar.....	30
3.2.3	Klinische Untersuchung des motorischen Systems .....	32
3.2.4	Sonographie.....	33
3.2.5	Neuropsychologische Untersuchung .....	34
3.2.6	CLOX-Test.....	38
3.2.7	Riechtest.....	39
3.2.8	Purdue Pegboard Test.....	41
3.2.9	Enzymwertbestimmung im Blut.....	42
3.2.10	PET-CT .....	44
3.3	Übersichtstabellen .....	45
3.4	Korrelationen .....	47
4	Diskussion .....	49
5	Zusammenfassung .....	57
6	Literaturverzeichnis .....	58
7	Anhang.....	65
8	Danksagung .....	72

# I. Begriffserklärung & Abkürzungsverzeichnis

Bradykinese	-> Verlangsamte motorische Bewegung
CERAD	-> Neuropsychologische Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)
Compound	-> Gemischt/zusammengesetzt; hier im Zusammenhang mit Mutationen verwendet (siehe Abbildung 1: Mutationsformen, S. 4)
De-novo	-> Körpereigen neu gebildet
Early-onset	-> Früh einsetzend/auftretend
Glabella Reflex	-> Fremdre reflex, Auslösbar durch Beklopfen der Haut zwischen Augenbrauen, Reflex: Lidschlag
Heterozygoter Genträger	-> Ein Allel betroffen
Homozygoter Genträger	-> Beide Allele betroffen: rezessive Erkrankung bricht aus
Intrathekal	-> Innerhalb der Hirnhäute / in den Liquorraum
M	-> Mittelwert
M.	-> Morbus
Mild cognitive impairment	-> Leichte kognitive Einschränkungen, häufig im Alter; mit unter dem Altersdurchschnitt liegenden Testergebnissen, aber ohne Alltagseinschränkungen
MMST	-> Mini Mental Status Test
MRT	-> Magnetresonanztomographie
NPC	-> Niemann Pick Typ C
Orth.	-> Orthostatisch
Panethisch	-> Überall auf der Welt
PEG	-> Perkutane endoskopische Gastrostomie
Perinatal	-> Die Zeit der Geburt betreffend (vor, während, nach)
Prodromal	-> Vorangehendes Symptom (meist uncharakteristisch)
RBD	-> REM-Schlafverhaltensstörung (REM sleep behavior disorder)
RBDQ	-> Standardisierter Fragebogen bzgl. REM Schlaf (REM sleep behavior disorder questionnaire)
REM	-> Rapid eye movements (Schlafphase)
Rigor	-> Gesteigerter Tonus (Spannungszustand des Muskels)

RW	-> Rohwert
SD	-> Standardabweichung
Substantia nigra	-> Liegt im Mittelhirn, funktioneller Teil der Basalganglien, Untergang des dopaminergen Systems führt zu M. Parkinson
TMT A	-> Trail Making Test A
TMT B	-> Trail Making Test B
UPDRS	-> Unified Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS	-> Zentrales Nervensystem

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung klinischer Zeichen und Symptome bei Patienten mit heterozygoter NPC Mutation. ....	10
Tabelle 2: Beurteilung Beck-Depressions-Inventar.....	17
Tabelle 3: Epidemiologische Parameter .....	29
Tabelle 4: Übersichtstabelle Auffälligkeiten 1 .....	45
Tabelle 5: Übersichtstabelle Auffälligkeiten 2 .....	46

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mutationsformen .....	4
Abbildung 2: Demenzformen .....	13
Abbildung 3: Normwerttabelle Trail Making Tests (TMT).....	21
Abbildung 4: Auswertungsbogen CLOX-Test .....	23
Abbildung 5: Riechtest Auswertung .....	24
Abbildung 6: Purdue Pegboard Test Ansicht .....	25
Abbildung 7: Purdue Pegboard Test 4er-Päckchen.....	26
Abbildung 8: REM-Schlaf-Verhalten Punktdiagramm .....	30
Abbildung 9: Beck-Depressions-Inventar Punktdiagramm.....	31
Abbildung 10: Balkendiagramm Beck-Skala .....	31
Abbildung 11: Motor-Score Punktdiagramm .....	32
Abbildung 12: Balkendiagramm Motor-Score .....	33
Abbildung 13: Organomegalie Punktdiagramm .....	33
Abbildung 14: Balkendiagramm Ultraschall-Ergebnisse .....	34
Abbildung 15: CERAD Mittelwerte Gesamtansicht .....	34
Abbildung 16: Boxplot Exekutive Funktionen.....	35
Abbildung 17: Exekutive Funktionen Punktdiagramm .....	36
Abbildung 18: Boxplot temporale Funktionen .....	37
Abbildung 19: Temporale Funktionen Punktdiagramm .....	38
Abbildung 20: Clox-Test-Punktdiagramm .....	39
Abbildung 21: Clox-Test-Balkendiagramm .....	39
Abbildung 22: Riechtest Punktdiagramm.....	40
Abbildung 23: Riechtest Balkendiagramm .....	40
Abbildung 24: Boxplot Purdue Pegboard Test.....	41
Abbildung 25: Chitotriosidase Punktdiagramm .....	42
Abbildung 26: Boxplot Chitotriosidase .....	42
Abbildung 27: Cholestantriol Punktdiagramm.....	43
Abbildung 28: Boxplot Cholestantriol.....	43
Abbildung 29: PET-CT Punktdiagramm.....	44
Abbildung 30: Ethikvotum .....	65
Abbildung 31: Riechtest Anamnesebogen.....	66
Abbildung 32: REM-Schlaf-Fragebogen .....	67
Abbildung 33: Beispielbilder "Figuren Zeichnen" .....	68
Abbildung 34: Beispielbilder "Figuren Abrufen" .....	69
Abbildung 35: CERAD Auswertungsbogen.....	70
Abbildung 36: Exekutive Funktionen Mittelwertsystem .....	71
Abbildung 37: Temporale Funktionen Mittelwertsystem .....	71

# 1 Einleitung

## 1.1 Niemann Pick Typ C–Krankheit (NPC)

### 1.1.1 Klinische Manifestation & Ursachen

Morbus Niemann Pick Typ C (NPC) ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung mit einer minimalen Inzidenz von 1:120.000, die sich mit einer neuroviszeralen Lipidspeicherung manifestiert und panethisch auftritt (Patterson *et al.*, 2013; Geberhiwot *et al.*, 2018). Ein etwas erhöhtes Vorkommen konnte in den nordafrikanischen Staaten, aufgrund des „Gründer-Effekts“ festgestellt werden. Bei diesem kommt es zu einem verminderten Durchmischen des Genpools durch die relativ kleine Start-Population. (Böhles, 2016)

Das Erkrankungsalter ist variabel; erste Symptome können im Kindes- oder Jugendalter oder auch erst im Erwachsenenalter auftreten (Vanier, 2010). Neue Arbeiten suggerieren, dass die Inzidenz einer spät auftretenden Form bisher deutlich unterschätzt wurde und mit ~1:20.000 deutlich häufiger vorkommt als bislang angenommen (Wassif *et al.*, 2016).

Die Krankheit verläuft progredient. Frühe Zeichen sind oftmals eine verlängerte perinatale Gelbsucht (Ikterus) und eine Vergrößerung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie). Meist kommt es zwischen dem 3. und 15. Lebensjahr zu ersten neurologischen Symptomen. Dabei spielen Störungen in der Bewegungskoordination (Ataxie), beim Sprechen (Dysarthrie) und Schlucken (Dysphagie), vertikale Blickparesen, ein anfallartiger, reversibler Verlust des Muskeltonus (Kataplexie) und eine zunehmende Demenz (siehe Abschnitt 1.1.2 Kognition bei NPC, S. 2) neben Verhaltensauffälligkeiten eine große Rolle. (Hufschmied *et al.*, 2013)

Durch die große Variabilität der Symptome wird die Diagnosestellung zusätzlich erschwert (Patterson *et al.*, 2013).

Patienten mit Niemann Pick Typ C erreichen in der Regel das Erwachsenenalter. Je nach Ausprägung sind jedoch bereits im Jugendalter schwere Einschränkungen zu verzeichnen, die eine dauerhafte Betreuung und Pflege mit Hilfsmitteln wie z. B. Rollstuhl oder eine parenterale Ernährung mit entsprechendem Heimequipment nach

sich ziehen. Die Lebenserwartung ist durch Irreversibilität der multiplen Organschäden und der Einschränkung der zerebralen Funktionen stark reduziert.

Ursächlich sind Veränderungen im NPC1-Gen auf Chromosom 18, welches in 95% der Erkrankungsfälle betroffen ist. Seltener ist das NPC2-Gen auf Chromosom 14 betroffen (in ca. 5% der Fälle). Das klinische Erscheinungsbild einer homozygoten NPC1- und NPC2-Mutation ähnelt sich stark. In beiden Fällen kommt es intrazellulär zu einer Anreicherung von Cholesterolprodukten und Glycosphingolipiden, wobei vor allem Organe und Gewebe besonders stark betroffen sind, die zu einer Aufnahme und Speicherung von Lipiden imstande sind und zusätzlich einen hohen Umsatz haben, wie z. B. Milz, Leber, Gehirn, Lymphe, Gefäße und Haut. (Vanier, 2010; Hufschmied *et al.*, 2013)

Die Erkrankung unterscheidet sich genetisch und klinisch deutlich von Niemann Pick Typ A und B. Typ A zeigt sich als schwer verlaufende Erkrankung des neuroviszeralen Systems, die in der Regel bereits im frühen Kindesalter zum Tode führt. Typ B Patienten erreichen durch eine verzögerte Organmanifestation häufig das Erwachsenenalter, zudem fehlen neurologische Symptome meist vollständig. Niemann Pick Typ A und B liegt, im Vergleich zu NP-C, keine Störung des intrazellulären Cholesterintransportes zu Grunde, sondern ein Enzymmangel der sauren Sphingomyelinase. (Alpay, 2005)

### **1.1.2 Kognition bei NPC**

Bis zu 86% der NPC-Patienten leiden an Störungen der Kognition und des Denkens (Stampfer *et al.*, 2013). Bei einem Drittel der Patienten zeigt sich die kognitive Einschränkung sogar als führendes Symptom (Bergeron *et al.*, 2017). Dies betrifft insbesondere die Domänen exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit, aber auch die visuokonstruktive Praxis und die Sprachverwendung zeigen sich oft deutlich eingeschränkt. Abgesehen von der meist vorliegenden globalen kognitiven Einschränkung halten sich das Erinnerungsvermögen und die Gedächtnis-Abruffunktionen in der Regel lange Zeit stabil und sind weniger stark betroffen. (Heitz *et al.*, 2017)

Eine neue Studie vergleicht die kognitiven Fähigkeiten von early-onset Alzheimer-Patienten und NPC-Patienten. Dabei ergibt sich zum einen, dass Alzheimer-

Patienten in den meisten Bereichen wesentlich stärkere Verschlechterungen der Gedächtnisleistung aufweisen. Zum anderen zeigen NPC-Patienten, wie oben bereits beschrieben, vor allem in visuellen Bereichen, sowie bei Wortflüssigkeitstest und in den exekutiven Funktionen deutliche Einschränkungen. (Johnen *et al.*, 2018)

Dies steht im Einklang mit Studien zur Bildgebung des Gehirns bei NPC-Patienten. Hier zeigt sich eine signifikante Beteiligung von Hippocampus, Thalamus und Kleinhirn im MRT (Bowman *et al.*, 2015). Und auch mittels funktioneller Bildgebung z. B. FDG-PET ließ sich bei NPC-Patienten eine Beteiligung frontaler und temporaler Gehirnstrukturen bereits in sehr frühen Krankheitsstadien nachweisen (Benussi *et al.*, 2018).

Auch psychiatrische Leiden, wie Psychosen oder stimmungsverändernde Erkrankungen, als Teil des Symptomkomplex von Niemann Pick Typ C werden beschrieben. Vor allem Patienten im Erwachsenenalter scheinen häufig eine psychiatrische Beteiligung zu präsentieren. Dabei ist eine saubere Unterscheidung zwischen psychiatrischen Beschwerden und nachlassender kognitiver Leistung bei ähnlichem Erscheinungsbild, gerade im Anfangsstadium, häufig nur schwer möglich. (Bergeron *et al.*, 2017; Rego *et al.*, 2019)

### **1.1.3 Diagnoseverfahren**

Als Goldstandard in der Diagnostik galt lange Zeit der Filipin-Test, der die Cholesterin-Stoffwechselstörung in Fibroblasten detektiert. Dabei bedient man sich des Fluoreszenzfarbstoffs Filipin, der durch seine Bindung an Cholesterol als wesentlicher Marker bei einer intrazellulären Anreicherung von Lipiden geeignet ist. (Vanier *et al.*, 2016)

Nachteile ergeben sich durch die Notwendigkeit von Zellkulturen aus lebenden Fibroblasten nach einer Hautbiopsie mit langer Verdopplungs- und Bearbeitungszeit (~7 Wochen) und der Tatsache, dass nur wenige Laboratorien den aufwändigen Test durchführen. (Benussi *et al.*, 2018)

Das NPC-1 Gen wurde in den 90er Jahren nach langer Suche identifiziert (Carstea *et al.*, 1993, 1997). Dabei gilt, wie bei anderen rezessiven Erkrankungen: Ein klinisch auffälliges Bild ergibt sich, sobald eine biallelische Mutation in homozygoter oder compound heterozygoter Ausprägung vorliegt. Homozygot meint dabei, dass die

Mutation beide Genkopien (Allele) am gleichen Ort betrifft. Bei „compound Heterozygotie“ sind zwei unterschiedliche Genorte betroffen, die zusammen ebenfalls das Vollbild der Niemann Pick Typ C-Erkrankung hervorbringen (siehe Abbildung 1: Mutationsformen).

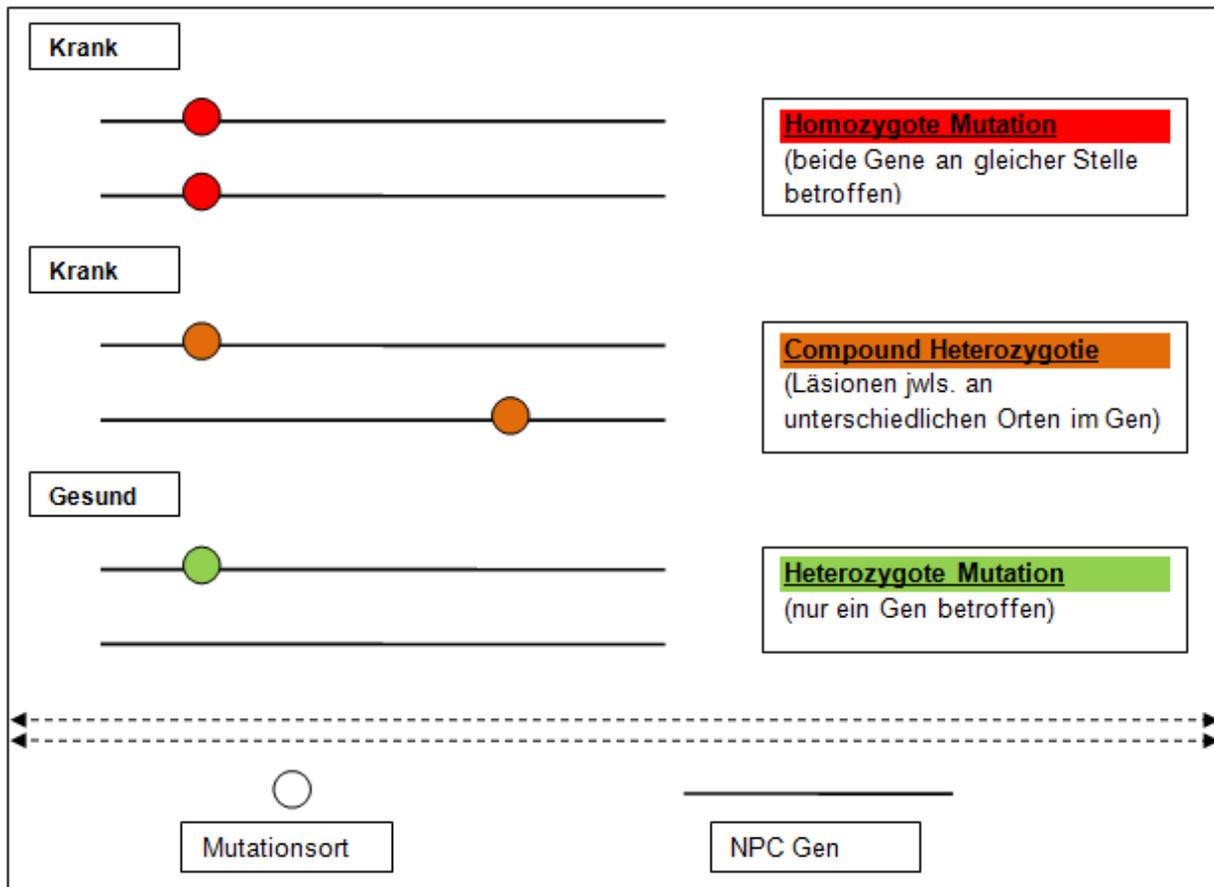


Abbildung 1: Mutationsformen

Schließlich stehen biochemische Methoden zur Diagnostik zur Verfügung. Dabei wird eine kleine Blutprobe auf einen erhöhten Wert von nicht veresterten Oxysterolen, sowie die Aktivität des Enzyms Chitotriosidase getestet. Diese einfache Testung der Biomarker kann in den meisten Laboratorien valide durchgeführt werden. (Vanier *et al.*, 2016)

Es konnte bereits gezeigt werden, dass Produkte der Cholesterol-Oxidation, sog. Oxysterole, sich als Marker für NPC, den Ausprägungsgrad der Erkrankung und durch die deutliche Veränderung unter Therapie auch als Verlaufsbeobachtung eignen. Zusätzlich konnte im vorangegangenen Maus-Modell der Arbeitsgruppe ein

Anstieg der Werte noch vor Einsetzen der ersten Symptome beobachtet werden. (Porter *et al.*, 2010; Jiang *et al.*, 2011)

Heutzutage wird in der Regel eine Kombination aus genetischer Testung auf Mutationen in den Genen NPC1 oder NPC2, dem Filipin-Test und biochemischen Blutanalysen durchgeführt. Durch die Kombination gewinnen diese Tests eine höhere Aussagekraft. (Vanier *et al.*, 2016)

Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass bei Niemann-Pick-Erkrankungen Schaumzellen in retikulohistiozytären Geweben gefunden werden, da dieses System durch Phagozytierung und Verarbeitung maßgeblich am Lipidstoffwechsel beteiligt ist. Im Knochenmarksaustriech präsentieren sich diese Zellen deutlich blau, wodurch sie auch den Namen „seeblaue Histozyten“ erhalten. Diese, auch „Niemann-Pick-Zellen“ genannt, sind für die Erkrankung zwar typisch, durch das Auftreten in ähnlicher Form bei anderen Lipidstoffwechselerkrankungen stellen sie jedoch keinen endgültigen Beweis dar. (Alpay, 2005)

In der klinischen Routine wird diese Methode auch aufgrund der Invasivität nicht primär angewendet.

#### **1.1.4 Therapie**

Eine kausale Therapie ist bisher nicht möglich. Zur symptomatischen Therapie kommen anticholinerge Medikamente bei Tremor und Dystonie, Neuroleptika bei epileptischen Anfällen und Antidepressiva zum Einsatz.

Seit 2009 ist auch das Medikament Miglustat (Zavesca®), jüngst auch als Generika verfügbar, in Europa für die Therapie von NPC mit fortschreitender neurologischer Symptomatik zugelassen (Hufschmied *et al.*, 2013). Als Iminozucker hemmt es die Glucosylceramidsynthese und verhindert eine übermäßig starke Produktion von nicht abbaubarem Glucosylceramid und darauf aufbauenden Glycosphingolipiden. Damit zählt es zu der Gruppe der Substratreduktionstherapeutika, birgt allerdings auch ein gewisses Nebenwirkungsprofil (z. B. periphere Neuropathie und gastrointestinale Symptome). (Platt *et al.*, 2009)

Erste Studien zu Acetyl-DL-Leucine (Tanganil), das in Frankreich bereits zur Behandlung von Schwindelerkrankungen zugelassen ist, zeigen vielversprechende Ergebnisse. So konnte durch eine langfristige Einnahme über

mehrere Monate bei sieben NPC-Patienten bereits eine Verbesserung u. a. der Ataxie-Symptomatik und bei weiteren drei Patienten zumindest eine konstant bleibende Symptomatik ohne Progredienz festgestellt werden. (Cortina-Borja *et al.*, 2018)

Cholesterinarme Diäten zeigen bei Niemann-Pick-Erkrankungen allenfalls einen geringen positiven Effekt (Crocker *et al.*, 1958). Zu beachten ist dabei aber das Erscheinungsjahr der Publikation und die fehlende Spezifizierung zwischen den Unterklassen A/B/C. Eine Besserung durch cholesterinarme Diät erscheint daher nach wie vor nicht ausgeschlossen, da eigen produziertes de-novo-Cholesterin von der Transportstörung bei NPC nicht betroffen scheint und regulär verwertet werden kann (Alpay, 2005).

Seit 2014/2015 wird intensiv an einem neuen Medikament geforscht: Cyclodextrin, ein Lösungsmittel, das sich bei Mäusen bereits sehr wirkungsvoll gegen die Ablagerung von Cholesterinprodukten gezeigt hat. Im Katzenmodell wurde jedoch vermehrt eine irreversible Innenohrschwerhörigkeit als starke Nebenwirkung festgestellt. (Vite *et al.*, 2015)

Eine erste Probandenversuchsreihe mit dem vielversprechenden Cyclodextrin wurde 2016/2017 mit 14 Probanden in den USA durchgeführt. Dabei wurde das Medikament alle 2 Wochen für 12-18 Monate intrathekal, d.h. direkt in den Liquorraum, verabreicht. Es zeigte sich eine signifikante Verlangsamung des Krankheitsfortschrittes. Die erwartete Hörminderung als Nebenwirkung (siehe oben) stellte sich dabei ebenfalls ein, ergab jedoch keine relevante Einschränkung der Probanden, bezogen auf die tägliche Kommunikation. (Ory *et al.*, 2017)

Auch die Gentherapie speziell bei neurologischen Erkrankungen ist Bestandteil aktueller Forschung. Mit Hilfe des HSV1-Virus als Träger/Vektor erhofft man sich auch Manifestationsorte im Gehirn und Nervensystem für die Gentherapie zu ermöglichen. (Lachmann, 2004)

Die Stammzelltransplantation mittels Knochenmark als risikobehafteter Eingriff hat bisher bei lysosomalen Speicherkrankheiten kaum und nur äußerst früh durchgeführt einen Effekt gezeigt. Das mag zudem daran liegen, dass nach erfolgreicher Implantation nur wenige der gesunden Stammzellen überhaupt durch die Blut-Hirn-Schranke an die betroffenen Hirnregionen gelangen. Nichts desto trotz haben

Forschungen zur spezielleren neuronalen Stammzelltransplantation u. a. im Mausmodell auch bei Niemann-Pick-Erkrankungen bereits durchaus positive Ergebnisse vorbringen können (Platt *et al.*, 2009).

Ziel der Forschung ist neben der Entwicklung von kausalen, neuroprotektiven Medikamenten auch die frühe Identifikation von NPC-Genmutationsträgern.

### **1.1.5 Forschungsstand bei NPC**

Die Niemann Pick Typ C-Erkrankung ist seit einiger Zeit Gegenstand der Forschung. Gerade im Bereich der Ätiologie und Pathogenese können daher weiterhin neue Hypothesen und Erklärungen gefunden werden.

So wurde z. B. festgestellt, dass neuronale Zellen mit einem vergleichbaren Mechanismus zur Lipidspeicherung und Verarbeitung wie Makrophagen und Monozyten ausgestattet sind. Eine Dysfunktion in der Lipidverarbeitung muss daher zu Erkrankungen des Nervensystems, wie Niemann Pick Typ C, führen oder fördert die Entstehung anderer neurodegenerativer Erkrankungen, wie M. Alzheimer. (Schmitz *et al.*, 2001)

Auch im Feld der Biomarker, die auf die Erkrankung (ggf. frühzeitig) hinweisen, kommt es stetig zu neuen Veröffentlichungen. Dabei stellen gerade einfache, nicht invasive Blutuntersuchungen eine erstrebenswerte Lösung für die Diagnostik und daher ein stark bearbeitetes Forschungsfeld dar. Wie im Kapitel Diagnoseverfahren (1.1.3) beschrieben präsentierte sich besonders die Entdeckung der Oxysterol-Blutwerte im Jahr 2011 als ein großer diagnostischer Schritt.

Nun konnte, ebenfalls im Blut, mittels Fluoreszenzstoffen zusätzlich das Volumen des Lipidsäurespeichers in B-Zellen detektiert werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Werte vor allem im Kleinkind- und Kindesalter, eine Korrelation mit den (oben beschriebenen Kap.: 1.1.3) Oxysterol-Werten, sowie ebenfalls eine signifikante Veränderung durch Miglustat-Therapie. (Te Vruchte *et al.*, 2014)

### 1.1.6 Heterozygotie als Risikofaktor

Bei der Niemann Pick Typ C-Erkrankung zeigt sich sowohl metabolisch als lysosomale Speicherkrankheit, als auch klinisch eine deutliche Ähnlichkeit zu M. Gaucher. Die Gaucher-Erkrankung wiederum ist in den letzten Jahren neuerdings in den wissenschaftlichen Fokus gerückt. Nicht so sehr aufgrund der typischen Manifestation bei Patienten mit biallelischer Mutation. Sondern viel mehr deshalb, weil heterozygote Mutationen eine Prädisposition zur späten Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen darstellen. Dieser Erkenntnis liegt die Beobachtung von Ellen Sidransky zugrunde, die von 2002 bis 2004 zehn unterschiedliche Familien mit M. Gaucher-Erkrankung untersuchte. Dabei zeigte sich, dass in den Stammbäumen unter den heterozygoten Trägern bei neun der Familien vermehrt und jeweils sehr früh aufgetretener M. Parkinson vorlag (Goker-Alpan *et al.*, 2004). In den anschließenden 10 Jahren folgten daraufhin weltweit viele genetische Studien, die die Hypothese der Gaucher-Heterozygotie als Risikofaktor für die Entwicklung einer Neurodegeneration bestätigten.

Seitdem gelten heterozygote Mutationen im zuständigen Glucocerebrosidase (GBA)-Gen als stärkster genetischer Risikofaktor für die Entwicklung eines M. Parkinson (Sidransky *et al.*, 2012). Unklar ist, in wie weit auch verwandte Erkrankungen, wie NPC, mit ähnlichen Risiken assoziiert sind. Dieser Frage soll im Rahmen dieser Dissertation nachgegangen werden.

Die Datenlage bei Menschen mit heterozygoten NPC-Mutationen ist limitiert. Im Katzenmodell lassen sich jedoch mittels biochemischen Analysen ZNS-Auffälligkeiten bei heterozygoten NPC-Genträgern feststellen (Brown *et al.*, 1996).

Eine jüngere Studie an Mäusen, 2005 veröffentlicht, stellt dabei einen Zusammenhang zwischen der Anreicherung von phosphoryliertem Tau-Protein im ZNS, Verlust von Purkinjezellen und verminderter neuronaler Funktion mit dem fortgeschrittenen Alter von heterozygoten NPC-Genträgern dar und unterstützt damit die These der möglichen Neurodegeneration bei humanen Genträgern (Yu *et al.*, 2005).

Die bisher unerforschte humane Heterozygotie bei NPC könnte daher ebenfalls zu klinisch relevanter Neurodegeneration führen und sich z. B. als Form von Parkinson-

Syndrom oder Demenz präsentieren. In der Literatur finden sich entsprechende Fallbeschreibungen:

Quelle	Titel	Alter	Alter Beginn	Motorische Symptome	Kognitive/ Psychiatrische Symptome	Sonstiges	Genetische Ergebnisse
(Josephs <i>et al.</i> , 2004)  <i>Neurology</i>	Heterozygous Niemann-Pick disease type C presenting with tremor.	75	65	Aktionstremor Hand, Tremor: Kopf, Lippe, Stimme	Kognitive Verschlechterung		G2974C
(Harzer <i>et al.</i> , 2013)  <i>JIMD Reports</i>	Niemann-Pick Disease Type C: New Aspects in a LongPublished Family–Partial Manifestations in Heterozygotes	55	8			Splenomegalie; NPC Schaumzellen im Knochenmark	I1061T
		78	28			NPC Schaumzellen im Knochenmark	I1061T
		(† 66)	29			NPC Schaumzellen im Knochenmark	G1162V
(Kluenemann <i>et al.</i> , 2013)  <i>Journal of the Neurological Sciences</i>	Parkinsonism syndrome in heterozygotes for Niemann Pick C1	74	65	Bradykinese, Rigor, Gangstörung, red. Armschwung, positiver Glabella Reflex	Konzentrationsstör., formal unauffällig		I1061T
		73	67	Bradykinese, Rigor, Tremor, Gangstörung, red. Armschwung,		Vegetative Symptomatik z. B. Orth. Dysregulation, Obstipation, Dranginkontinenz, Impotenz, Schlafstörung	R978C
		74	72	Bradykinese, Rigor, Tremor (Besserung durch L-Dopa),		Vermindertes Riechvermögen	T825C
(Zech <i>et al.</i> , 2013)  <i>PLoS One</i>	Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age-Related Neurodegenerative Disorders	65	55	Bradykinese, Tremor, (Besserung durch L-Dopa)			(NPC1) p.Asn222Ser
		80	60	Bradykinese, Rigor, Tremor, (Besserung durch L-Dopa)	Demenz	Reduzierte Okulomotorik	(NPC1) p.Arg518Trp
		87	76	Bradykinese, Rigor, Tremor, (Besserung durch L-Dopa)			(NPC1) p.Ser1004Leu
		79	75	Bradykinese, Rigor, (Besserung durch L-Dopa)	Demenz, Halluzinationen	Reduzierte Okulomotorik	(NPC1) p.Ser1004Leu
		72	61	Bradykinese, Rigor, Tremor, (Besserung durch L-Dopa)	Demenz		(NPC1) p.Pro1007Ala
		71	68	Bradykinese, Rigor, (Besserung durch L-Dopa)	Demenz		(NPC2) p.Val30Met
(Castro-Fernández <i>et al.</i> , 2016)	A heterozygous splicing variant in NPC2 in a	65	60	Gangstörung, Rigor, Dystonie (PSP ähnlich)	Verhaltensstörung; Kognitive Einschränkung (Exekutive)	Reduzierte Okulomotorik; Kortikale Atrophie, auffälliges PET	(NPC2) G441A

Poster - Präsentation, Berlin 2016; International Parkinson and movement disorder society	patient with PSP						
(Cupidi <i>et al.</i> , 2017)  Journal of Alzheimer's Disease	Role of Niemann-Pick Type C Disease Mutations in Dementia	68	64	Gangstörung, Tremor, Bradykinese (PSP-ähnlich)	Sprachunsicherheit; Schwere Demenz	Reduzierte Okulomotorik; kortikale Atrophie; Hepatomegalie; Auffälliger Filipintest	(NPC1) c.852delT
		70	61	Gangstörung, Rigor, Tremor, Myoklonien (CBD-ähnlich)	Wortfindungsstörung, Verhaltensstörung, Halluzinationen, Demenz	Reduzierte Okulomotorik; kortikale Atrophie; Auffälliger Filipintest	(NPC2) G441A
		62	32	Gangstörung, Dystonie (CBD-ähnlich)	Depression, Kognitive Einschränkung (Exekutive) bis Demenz, Verhaltensstörung	Krampfanfälle; kortikale Atrophie; Hepatomegalie	(NPC1) A665G und (Intron12) G1947C
		52	39	Gangstörung, Rigor, Myoklonien (CBD-ähnlich)	Kognitive Einschränkung (Exekutive, Initiation, Sprache), Verhaltensstörung, Halluzinationen	Krampfanfälle; kortikale Atrophie; PET auffällig	(NPC2) G88A (p.V30M)

**Tabelle 1: Zusammenfassung klinischer Zeichen und Symptome bei Patienten mit heterozygoter NPC Mutation.**

Die von Josephs *et al.*, Harzer *et al.* und Klunemann *et al.* beschriebenen Probanden/Patienten haben eine positive NPC-Familienvorgeschichte.

Eine Studie zur Familienanamnese bei NPC-Patienten durch die National Niemann-Pick Disease Foundation Inc. hinsichtlich des Auftretens neurodegenerativer Erkrankungen bekräftigt die Hypothese weiter. So fanden sich bei 50,9% (29 von 57 Familien) neurodegenerative Erkrankungen in der Familiengeschichte. Diese teilten sich wie folgt auf: 17 Fälle von Morbus Alzheimer in 14 unterschiedlichen Familien, 8 Fälle von Amyotropher Lateralsklerose in 6 unterschiedlichen Familien, 4 Fälle von Multipler Sklerose in 3 nicht verwandten Familien, zwei Fälle mit Morbus Huntington innerhalb einer Familie und ein Fall von Multipler Systematrophie (MSA). Bei einigen Familien traten auch zwei verschiedene neurodegenerative Erkrankungen auf. (Kresojević *et al.*, 2014)

Auch das metabolische Profil im Plasma unterscheidet sich in speziellen Analysen bei Heterozygoten sowohl von Proben mutationsfreier Kontrollprobanden, als auch von homozygot erkrankten NPC-Patienten (Probert *et al.*, 2017). Weiterhin sind auch die Oxysterolwerte bei heterozygot Betroffenen (Eltern und Geschwister) gegenüber der Kontrollgruppe verändert, wenn auch nicht so deutlich von der Norm abweichend wie bei NPC-Patienten (Porter *et al.*, 2010).

Trotz dieser vermehrten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen NPC-Heterozygotie und einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen liegen bislang keine systematischen klinischen Studien mit NPC-heterozygoten Probanden vor.

Erste genetische Studien beschreiben einen möglichen Zusammenhang zwischen heterozygoten NPC-Mutationen und Demenzen (Cupidi *et al.*, 2017), sowie Parkinson (Kluenemann *et al.*, 2013) und Unterformen (Castro-Fernández *et al.*, 2016). Siehe Tabelle 1, S. 10.

Doch nach wie vor gibt es keine klinisch umfassende Studie und es bleibt weiterhin unklar inwieweit sich die Heterozygotie als ein Prädispositionsfaktor für die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen erweist.

## **1.2 Präsymptomatische Marker der Neurodegeneration**

Hypothesen zu Neurodegeneration bei Parkinson bringen immer häufiger den Gedanken auf, die Erkrankung starte nicht primär in den betroffenen Gehirnstrukturen, sondern wandere über nervale Verbindungen im Laufe der Zeit z. B. aus dem Darm als Primärorgan über den Vagusnerv zu den klassisch betroffenen Gehirnstrukturen, wie der Substantia nigra. (Braak *et al.*, 2006; Hawkes *et al.*, 2007)

Aufgrund der diversen Hypothesen zur Ätiologie dieser Erkrankung haben sich im Laufe der Zeit einige prodromale Marker als Hinweis auf die Entwicklung einer parkinsonoiden Neurodegeneration herauskristallisiert. Darunter fallen unter anderem eine verminderte Riechfunktion, die REM-Schlafverhaltensstörung, Veränderungen in der psychischen Stabilität und die Entwicklung von Depressionen, sowie autonome Dysfunktionen wie Obstipation. Dabei zeigt sich je nach Marker eine Spanne von bis zu 10 Jahren zwischen Symptombeginn und klinisch-motorisch auffälligem M. Parkinson. (Postuma *et al.*, 2016)

Bei den primären Demenz-Syndromen wie der Alzheimer Demenz und der Frontotemporalen Demenz konnten bislang keine vergleichbaren frühen Symptome oder Zeichen identifiziert werden, die dem Verlust der kognitiven Leistung vorrausgehen.

### **1.2.1 Dezente motorische Auffälligkeiten**

Frühe dezente motorische Auffälligkeiten finden sich immer häufiger in der Diskussion als prodromaler Hinweis auf einer Neurodegeneration. Vor allem bei der Entwicklung von Morbus Parkinson konnten subtile Veränderungen z. B. des Gangverhaltens oder ein reduzierter Armschwung bereits Jahre vor der tatsächlichen Diagnosestellung aufgezeigt werden (Mahlknecht *et al.*, 2015; Mirelman *et al.*, 2016). Darüber hinaus konnten quantitative Methoden zur Einschätzung der motorischen Funktion z. B. der Purdue Pegboard Test bereits bis zu 8,5 Jahre vor Diagnosestellung erste Einschränkungen offen legen (Postuma *et al.*, 2012).

### **1.2.2 Riechstörungen**

Das Riechen an sich kann einen Hinweis auf eine Neurodegeneration des Nervensystems geben, auch bei kognitiv (zum Zeitpunkt der Untersuchung) nicht eingeschränkten Probanden. So konnte 2017 in einer groß angelegten Studie mit kognitiv unauffälligen Probanden gezeigt werden, dass eine Hyposmie (Verminderung der Riechleistung) oder Anosmie (Fehlen der Riechfunktion) signifikant mit Auffälligkeiten in der neurologischen Bildgebung, unter anderem im Bereich des Hippocampus einhergehen. (Vassilaki *et al.*, 2017)

Unterschieden werden kann zwischen der Riechschwelle, der Diskriminationsfähigkeit und dem Identifikationsvermögen.

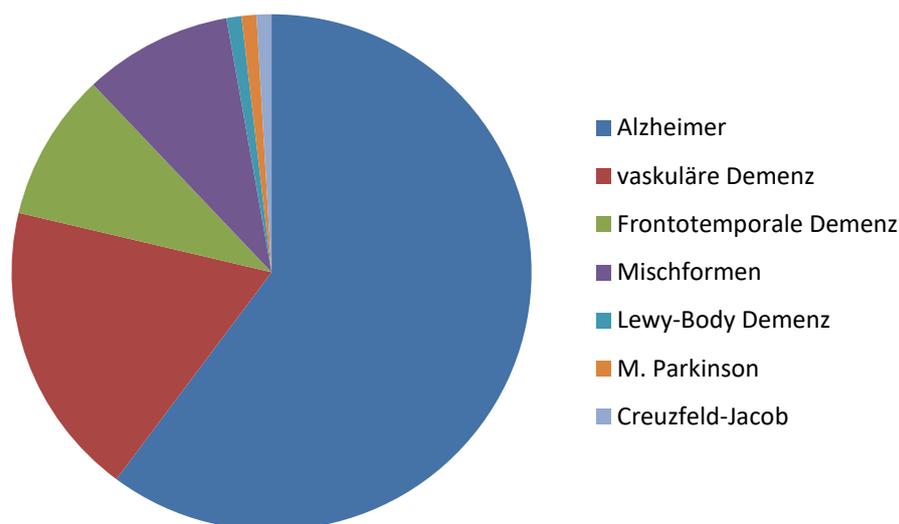
### **1.2.3 REM-Schlafverhaltensstörungen**

Auch eine REM-Schlafstörung konnte als Risikofaktor bzw. früher Marker für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung herausgearbeitet werden. Das Risiko bei Vorliegen einer REM-Schlafstörung eine symptomatische neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln lag dabei nach 4 Jahren bereits bei ~40% und nach 15 Jahren bei bis zu 90%. (Galbiati *et al.*, 2019)

## 1.2.4 Störungen der kognitiven Leistung

Mild cognitive impairment beschreibt einen Zustand der leichten Einschränkung des Denkvermögens, der gerade im Alter häufig auftritt. Die Denkleistung des Patienten liegt dabei nachweisbar unter dem Mittelwert der bildungs- und altersgenormten Vergleichsstichprobe, die Diagnosekriterien einer Demenz sind jedoch (noch) nicht erfüllt. (Winblad *et al.*, 2004)

Demenz wird nach ICD 10 und der S3-Leitlinie-Demenz als ein Syndrom beschrieben, das in Folge einer progressiven Gehirnerkrankung eintritt. Es kommt u. a. zu Störungen von Gedächtnis, Orientierung, Lernfähigkeit, Auffassungs- und Urteilsvermögen, Rechenfähigkeit und Sprache. Zudem zeigen sich meist Veränderungen im Sozialverhalten und der emotionalen Kontrolle. Die Symptome müssen länger als 6 Monate bestehen. Das Bewusstsein ist nicht betroffen. Die Diagnose wird anhand der Patientenkonstellation durch Eigen- und Fremdanamnese gestellt. Ggf. kommen neuropsychologische Testverfahren zum Einsatz. Der Unterschied zum „mild cognitive impairment“ ist die deutliche Alltagseinschränkung durch die kognitive Leistungsminderung oder die Verhaltensveränderungen. (‘S3-Leitlinie Demenzen’, 2016)



**Abbildung 2: Demenzformen**  
Inhaltliche Quelle (Jellinger *et al.*, 1989; Aebi, 2002)

Mit ca. 70% ist die Alzheimer-Erkrankung die häufigste Ausprägungsform einer Demenz im Erwachsenenalter. Dabei zeigt sich vor allem eine Beeinträchtigung beim Erinnern, in der Aufmerksamkeit und im Sprachgebrauch, sowie beim Lernen neuer Inhalte. In fortgeschrittenen Stadien zeigen sich zudem die exekutiven Funktionen eingeschränkt. (Schmid *et al.*, 2014)

Die vaskuläre Demenz wiederum präsentiert sich vermehrt durch eine psychomotorische Verlangsamung, sowie eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen und beim Initiieren & Planen von Vorgehensweisen (Desmond, 2004).

Dem gegenüber zeigt sich die Frontotemporale Demenz in der Regel mit Persönlichkeitsveränderungen und einer Minderung der emotionalen Intelligenz, sowie abnormem Verhalten (Schmid *et al.*, 2014). In Studien zum CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) konnte gezeigt werden, dass diese Patienten gerade in frühen Stadien in Bereichen der Wortflüssigkeit des CERAD stärkere Einschränkungen zeigen, als Alzheimer-Erkrankte (Rascovsky *et al.*, 2002; Diehl *et al.*, 2005).

Die CERAD-Testbatterie wurde 1986 in den USA (National Institute on Aging) entwickelt. Ziele dieses Testverfahren sollten eine strukturierte Vorgehensweise und vergleichbare Endergebnisse sein, um die Diagnosestellung einer Demenz in ihrer jeweiligen Form zu erleichtern. (Pflüger *et al.*, 2003)

Zusätzlich wurden in den Jahren nach Erstveröffentlichung alters-, geschlechts- und bildungsabhängige Normwerte generiert, um eine präzise Beurteilung der unterschiedlichen kognitiven Leistungen zu ermöglichen. Es zeigte sich, dass auch der Krankheitsverlauf durch das mehrmalige Wiederholen des standardisierten Testverfahrens gut abgebildet werden kann. (Aebi, 2002)

Im Jahr 1997 wurde die Memory Klinik der Universitätsklinik Basel berechtigt, eine gültige deutsche Fassung zu veröffentlichen, die seitdem in allen deutschsprachigen Ländern zur Anwendung kommt.

Das Neuroimaging mittels FDG-PET hat sich durch die differenzierte Darstellung hypometabolisierter (minderdurchbluteter) Bereiche im Gehirn als ein sehr sensitiver Biomarker in der Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen erwiesen. Es kommt dabei meist zur Anwendung, wenn der Fall klinisch nicht eindeutig zu klären ist. (Sheikh-Bahaei *et al.*, 2017)

### 1.3 Fragestellung der Arbeit

Wie ausgeführt gibt es zunehmend Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen NPC-Heterozygotie und dem vermehrten Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen im Erwachsenenalter – ähnlich wie beim M. Gaucher. Systematische Arbeiten liegen dazu bislang nicht vor. Die vorgelegte Dissertation will hierzu einen Beitrag leisten. Dabei sollen die folgenden Fragen im Mittelpunkt stehen:

1) Lassen sich bei NPC-Heterozygoten (milde) Veränderungen bei NPC-charakteristischen Parametern nachweisen?

Im Detail: Gibt es Veränderungen bei NPC-typischen Blutwerten? Gibt es Hinweise für Organvergrößerungen entsprechend der für die NPC typischen Hepatosplenomegalie?

2) Gibt es Hinweise für Auffälligkeiten bei Screeningmarkern, die einer symptomatischen Neurodegeneration vorausgehen?

Im Detail: Gibt es motorische Auffälligkeiten, Hinweise für eine Riechstörung oder Hinweise für REM-Schlafverhaltensstörungen – wie typisch für die prämotorische Phase beim M. Parkinson? Zeigen NPC-Heterozygote eine Veränderung der kognitiven Leistung – ähnlich wie das „mild cognitive impairment“ bei Demenzsyndromen? Wenn ja, lässt sich ein kognitives Profil erkennen?

## **2 Methodik**

Die Datenerhebung und -verarbeitung erfolgte mit Word und Excel von Microsoft (Redmond, Washington, USA), die statistische Auswertung und die Erstellung der Abbildungen mit IBM SPSS Statistics 24 (Armonk, New York, USA).

### **2.1 Teilnehmer**

Im Fokus der Untersuchungen standen heterozygote NPC-Gen-Mutationsträger. Zwischen Juli 2016 und Juni 2017 wurden aus der NPC-Sprechstunde der Klinik für Neurologie am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern 17 solche Heterozygote (Eltern und Geschwister von NPC-Patienten) rekrutiert. Der genetische Status der Teilnehmer wurde erhoben.

Die Studienteilnahme war freiwillig und es entstand den Teilnehmern bzw. ihren Angehörigen kein Nachteil bei einer Nicht- oder vorzeitig abgebrochenen Teilnahme. Ein positives Ethikvotum der Universität zur Durchführung der Studie lag vor (siehe Anhang S. 65, Abbildung 30: Ethikvotum).

### **2.2 Untersuchungen**

#### **2.2.1 Anamnese**

In einem standardisierten Anamnesegespräch wurden Alter, Geburtsdatum und Beruf der Probanden abgefragt. Desweiteren wurden die Schul- und Ausbildungsjahre nach der Vorgabe des CERAD Manuals und eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben.

Zur Auswertung des Riechtests (siehe Abschnitt 2.2.8, S. 24) wurde jeder Proband im Vorfeld um eine subjektive Einschätzung seiner eigenen Riechfähigkeit gebeten („unauffällig“, „vermindert“ oder „erhöht“). Zudem wurden Angaben zum Rauchverhalten und das Vorhandensein von Allergien oder einer akuten Erkältung erfasst (siehe Anhang Abbildung 31: Riechtest Anamnesebogen, S. 66).

### 2.2.2 RBDQ (RBD questionnaire)

Auffälligkeiten des Schlafverhaltens wurden mit dem REM-Schlaf-Fragebogen erfasst. Dieser enthält 13 Fragen, die jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ markiert werden können. Der Cut-Off Wert lag bei 5 Ja-Antworten, entsprechend einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 56% für Verhaltensstörungen in der REM-Schlafphase. (Stiasny-Kolster *et al.*, 2007)

Siehe Anhang Abbildung 32: REM-Schlaf-Fragebogen, S. 67.

### 2.2.3 Beck-Depressions-Inventar

Eine genauere Einschätzung zum Vorliegen depressiver Symptome und der aktuellen Stimmungslage wurde anhand des Beck-Depressions-Inventars (Version BDI I 1978) vorgenommen. Dieser standardisierte Fragebogen besteht aus 21 Fragen mit jeweils 4 Antwortstufen zum Schweregrad. Dabei beschreibt die Antwortmöglichkeit „0“ keinerlei Einschränkung im abgefragten Feld und „3“ eine diesbezüglich maximal ausgeprägte Symptomatik.

Der Fragebogen befasst sich mit bei Depression typischerweise vorkommenden Themengebieten wie Pessimismus, Freudlosigkeit, Schuldgefühle, Reizbarkeit, Interessenverlust und Schlafproblemen, u.v.m.

Insgesamt können maximal 63 Punkte erreicht werden. Beurteilt wurde der erreichte Punktwert nach Beck wie folgt:

Punktwert	Beurteilung
0-9	Unauffällig
10-19	Leichtes depressives Syndrom
20-29	Mittelgradiges depressives Syndrom
≥ 30	Schweres depressives Syndrom

Tabelle 2: Beurteilung Beck-Depressions-Inventar

Angepasst aus ('S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression', 2015)

## 2.2.4 Klinische Untersuchung des motorischen Systems

Alle Probanden wurde neurologisch untersucht (Prof. Dr. Susanne Schneider, Dr. Tatiana Bremova), dabei lag besonderer Fokus auf dem Vorhandensein von extrapyramidal motorischen Auffälligkeiten. Die neurologische Untersuchung erfolgte anhand des UPDRS (Unified Parkinson`s Disease Rating Scale), das neben dem Abfragen des Verhaltens, der Kognition und dem Bewältigen der Alltagsaktivitäten eine umfassende neurologische Untersuchung enthält. Es werden u. a. Sprache, Arten des Tremors, Gang & Haltung, Rigidität und Diadochokinese abgeprüft. Für spätere retrospektive Auswertungen wurde die Untersuchung auf Video festgehalten.

## 2.2.5 Sonographie

Der abdominelle Ultraschall wurde durch einen erfahrenen Arzt in der Sonographie-Abteilung des Klinikums zur vorrangigen Beurteilung von Milz, Leber und Gallensystem durchgeführt und auf Größe, strukturelle Veränderungen und Cholestase befundet. Die erhaltenen schriftlichen Befunde wurden anschließend zur analytischen Auswertung in Leber- und/oder Milzauffälligkeiten unter-, sowie in drei Kategorien (0= unauffällig, 1= leichte Organbeteiligung, 2= deutliche Organbeteiligung) eingeteilt.

## 2.2.6 Neuropsychologische Untersuchung

17 Probanden wurden neuropsychologisch mittels der CERAD Testbatterie der Memory Clinic FELIX PLATTER (Universität Basel) untersucht. Die Testbatterie besteht aus den folgenden elf Untertests, die teilweise aufeinander aufbauen. Die Durchführung der Testbatterie erfolgte standardisiert nach demselben Schema und dauerte zwischen 30 und 50 Minuten.

1. Für die Aufgabe Verbale Flüssigkeit wurden die Probanden gebeten innerhalb einer Minute so viele Tiere zu nennen, wie ihnen einfielen. Es waren dabei alle Fachspezialisierungen (z. B. Echse, Leguan, Krokodil) erlaubt, aber keine Doppelung oder Verniedlichungen (z. B. Hund, Hundebaby) und keine Namen.

2. Beim Boston Naming Test wurde gebeten 15 gedruckte Bilder nacheinander zu erkennen und zu benennen. Die Bilderreihenfolge war in Wortgruppen HÄUFIG (z. B.

Baum), MITTEL (z. B. Zahnbürste) und SELTEN (z. B. Dominosteine) mit jeweils 5 Bildern gestaffelt.

3. Mit dem bekannten und standardisierten Mini Mental Status Test (MMST) wurde die Orientierung, die Merkfähigkeit und Konzentrationsfähigkeit beurteilt. Auch visuokonstruktive Fähigkeiten und Sprachverständnis werden damit geprüft.

4. Für die Teilaufgabe Wortliste lernen wurden nacheinander zehn Wörter gezeigt, mit der Aufforderung die einzelnen Wörter laut vorzulesen und sich einzuprägen, um sie im Anschluss wieder aus dem Gedächtnis abrufen zu können. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt und die richtig erinnerten Wörter, sowie Intrusionen (nicht dazugehörige Wörter) jeweils notiert. Bei den Wiederholungen veränderte sich nur die Reihenfolge der dargebotenen Wörter.

5. Bei der nächsten Aufgabe Figuren Abzeichnen wurden die Probanden gebeten vier vorgedruckte Figuren (Kreis, Rhombus, zwei Rechtecke, Würfel) jeweils auf dasselbe Blatt Papier so genau wie möglich abzuzeichnen. (Beispiel siehe Anhang Abbildung 33: Beispielbilder "Figuren Zeichnen", S. 68) Ausgewertet wurde nach Merkmalspunkten auf dem Auswertungsbogen.

6. Im Anschluss (Wortliste abrufen) wurden die Probanden gebeten, die vorhin gelernte Wortliste wieder aus dem Gedächtnis abzurufen und die korrekt erinnerten Wörter und auch Intrusionen notiert.

7. Bei der Teilaufgabe Wortliste Wiedererkennen ging es nun darum, die zehn vorher gelernten Wörter aus einer Zwanzig-Wortliste heraus zu ermitteln.

8. In der Aufgabe Figuren Abrufen sollten die Probanden alle im Vorfeld bereits einmal gezeichneten Abbildungen noch einmal auf ein leeres Blatt Papier zeichnen. (Siehe Anhang Abbildung 34: Beispielbilder "Figuren Abrufen", S. 69) Die Zeichnungen wurden nach dem gleichen Schema wie in *Figuren zeichnen* ausgewertet.

9. Der Trail Making Test A hatte zur Aufgabe eine Zahlenfolge von 1 bis 25 so schnell wie möglich in der richtigen Reihenfolge zu verbinden. Während der Ausführung wurde die Zeit gestoppt und bei Fehlern der Proband gebeten die falschen Linien zu streichen und neue korrekte Verbindungen einzuzeichnen. Die Uhr lief in dieser Zeit weiter.

10. Beim Trail Making Test B ging es darum die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L nach dem Schema 1-A-2-B-3 usw. zu verbinden. Auch hier wurde die Zeit gestoppt und lief bei eventuellem Fehlerausbessern weiter.

11. Abschließend wurden die Probanden im Aufgabenteil Phonematische Flüssigkeit gebeten eine Minute lang Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ zu nennen. Nicht erlaubt waren Zahlen, Namen und Doppelung durch Stammwörter (z. B. Straßenbahn, Straßenschild etc.). Nach ausführlicher Erklärung anhand von Beispielen mit anderen Anfangsbuchstaben wurde die Uhr gestartet. Alle Wörter wurden notiert und Doppelungen/Fehler im Nachhinein für die Zählung herausgestrichen.

Angemerkt sei, dass die CERAD Testbatterie für Probanden >49 Jahre normiert ist. Für die an dieser Studie teilnehmenden drei Probanden, die jünger als 49 Jahre alt waren, konnten entsprechend nur Teile der Testbatterie verwendet werden, für die normierte Vergleichswerte vorhanden sind. Im Speziellen betraf dies die Verbale Flüssigkeit Tiere und phonematische Flüssigkeit S-Wörter aus dem Manual Regensburger Wortflüssigkeitstest, sowie Trail Making A und B (Tombaugh, 2004). Anhand der Tabellen zu Normwerten (siehe Abbildung 3, S. 21) konnten Prozentränge eingetragen und die z-Werte für TMT A und B manuell für jeden Probanden errechnet werden.

Der z-Wert beschreibt die Abweichung des erzielten Rohwertes eines einzelnen Probanden vom Mittelwert derselben Altersgruppe. Dabei hilft der Wert einzuschätzen wie viele Standardabweichungen (SD) der Proband über bzw. unter der Norm für sein Alter liegt. Bei den Prozenträngen entspricht eine SD unter dem Mittelwert einem Rang von <16%.

Die Memory Clinic FELIX PLATTER zieht einen z-Wert von  $\leq -1,3$  heran, um ein Testergebnis als pathologisch einzustufen. In dieser Arbeit wurde bereits ein z-Wert von  $\leq -1$  (eine Standardabweichung unter dem Durchschnitt) als Marker für ein auffälliges Ergebnis verwendet.

Zur Berechnung wurde die Formel  $z = \frac{\text{Rohwert} - \text{Mittelwert}}{\text{Standardabweichung}}$  [ $z = \frac{RW - M}{SD}$ ] verwendet. Anschließend erfolgte eine Multiplikation der generierten z-Werte mit (-1), um die Darstellung zu erleichtern. Dabei wurde einheitlich bei allen Probanden vorgegangen, sodass die in diesen Teilbereichen vom CERAD-Tool (s. Beschreibung unten) berechneten z-Werte keine Relevanz mehr für die weitere Auswertung hatten. Zur Umrechnung der Prozentränge der beiden Wortflüssigkeitsaufgaben in notwendige z-Werte fand der Normwertrechner von Psychometrica Verwendung (Lenhard *et al.*, 2015).

### Normen TMT

	TMT A	TMT B	TMT B – A		TMT A	TMT B	TMT B – A
Alter	M (SD)	M (SD)	M (SD)	Alter	M (SD)	M (SD)	M (SD)
18 – 24 (Studenten)	22,93 (6,87)	48,97 (12,69)	26,03 (12,08)				
25 – 34	24,40 (8,71)	50,68 (12,36)	29,60 (12,95)	70 – 74 Bildung ≤12 J.	42,47 (15,15)	109,95 (35,15)	61,43 (30,72)
35 – 44	28,54 (10,09)	58,46 (16,41)		70 – 74 Bildung >12 J.	40,13 (14,48)	86,27 (24,07)	
45 – 54	31,78 (9,93)	63,76 (14,42)		75 – 79 Bildung ≤12 J.	50,81 (17,44)	130,61 (45,74)	73,23 (39,64)
55 – 59 Bildung ≤12 J.	35,10 (10,94)	78,84 (19,09)	75 – 79 Bildung >12 J.	41,74 (15,32)	100,68 (44,16)		
55 – 59 Bildung >12 J.	31,72 (10,14)	68,74 (21,02)	41,20 (19,42)	80 – 84 Bildung ≤12 J.	58,19 (23,31)	152,74 (65,68)	89,44 (45,42)
60 – 64 Bildung ≤12 J.	33,22 (9,10)	74,55 (19,55)		80 – 84 Bildung >12 J.	55,32 (21,28)	132,15 (42,95)	
60 – 64 Bildung >12 J.	31,32 (6,96)	64,58 (18,59)	38,41 (16,45)	84 – 89 Bildung ≤12 J.	57,56 (21,54)	167,69 (78,50)	95,31 (62,17)
65 – 69 Bildung ≤12 J.	39,14 (11,84)	91,32 (28,89)		84 – 89 Bildung >12 J.	63,46 (29,22)	140,54 (75,38)	
65 – 69 Bildung >12 J.	33,84 (6,69)	67,12 (9,31)		42,07 (20,82)			

Abbildung 3: Normwerttabelle Trail Making Tests (TMT)

Quelle: Dr. Bettina Möller Universität Kiel nach (Strauss *et al.*, 2006)

Die allgemeine Auswertung erfolgte mithilfe des CERAD-Online-Auswertungstools der Memory Clinic FELIX PLATTER Basel (<https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/login-registrieren/>). Nach der Anmeldung konnten die einzelnen Probanden mit Hilfe der Initialen, dem Alter und Geschlecht, sowie der ermittelten Ausbildungsjahre erfasst werden. Nach der Erstellung der Patientenmatrix konnten die Testergebnisse in entsprechende Felder eingetragen werden. Im Anschluss verglich das Programm die eingegebenen Werte mit dem vorhandenen Pool an Normdaten und ermittelte für jeden Probanden entsprechende z-Werte und Prozentränge zu den einzelnen CERAD-Untertests (Beispiel siehe Abbildung 35, S. 70). Wie oben beschrieben (S. 20), wurden die so ermittelten z-Werte für Wortflüssigkeit Tiere und S-Wörter, sowie der Trail Making Tests nicht weiter verwendet, sondern für alle Probanden altersgenormt neu berechnet.

Zur Auswertung der exekutiven Funktionen und der temporalen Gedächtnisfunktionen wurde ein Scoring-System angewandt. Dabei wurde ein Proband in dem gesamten Feld z. B. der exekutiven Funktionen als pathologisch eingestuft, wenn  $\geq 2$  der fünf Untertests aus diesem Bereich ein pathologisches Ergebnis mit einem z-Wert  $\leq -1$  erbracht hatten.

### **2.2.7 CLOX-Test**

Für den CLOX-Test wurden die Probanden gebeten eine Uhr zu zeichnen. Ein auf dem Arbeitsblatt durchscheinender Kreis durfte als Vorlage verwendet werden, musste dann aber nachgezeichnet werden. Die Anweisung beinhaltete eine vollständige Uhr mit Zeiger und Zahlen so zu zeichnen, dass ein Kind sie lesen kann und die Uhr sollte die Uhrzeit 1.45 Uhr anzeigen. Dabei konnten die Probanden je nach Ausführung bis zu 15 Punkte erreichen, wobei  $\leq 10$  als auffällig angesehen wurden (Menon *et al.*, 2012).

Für den Auswertungsbogen CLOX-Test siehe Abbildung 4, S. 23.

## CLOX

### Schritt 1: CLOX 1

Drehen sie das Arbeitsblatt auf einer hellen Unterlage um, so dass der aufgedruckte Kreis sichtbar ist. Den Patienten auffordern, auf der Rückseite eine Uhr zu malen. Folgende Anweisung: Zeichnen sie eine Uhr, die 1:45 Uhr anzeigt. Ordnen Sie die Zeiger und Zahlen auf dem Ziffernblatt so an, dass sie von einem Kind gelesen werden können.

### Schritt 2: CLOX 2

Patienten zusehen lassen, wie Sie in den aufgedruckten Kreis eine Uhr einzeichnen. Als erstes die Ziffern 12, 6, 3 und 9 einzeichnen. Dann den Rest der Ziffern eintragen. Die Uhrzeiger wieder auf 1:45 Uhr setzen. Die Zeiger als Pfeile darstellen. Den Stundenzeiger als kürzeren Zeiger darstellen. Den Patienten dazu auffordern, die von ihnen gezeichnete Uhr in der rechten unteren Ecke des Arbeitsblattes zu kopieren.

Organisatorische Elemente	CLOX 1		CLOX 2	
Ähneln die Zeichnung einer Uhr?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
ein kreisförmiges Ziffernblatt vorhanden?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Abmessungen größer als 2,5 cm?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Befinden sich Ziffern innerhalb des Kreisumfangs?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Keine Unterteilung in Sektoren oder die Kreislinie durchtretende Strichmarkierungen?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Wurden 12, 6, 3 und 9 als Erste eingetragen?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Wurden die Abstände eingehalten? (Symmetrie auf beiden Seiten der Achse 12 – 6?)	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Nur arabische Ziffernzeichen?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Bestehen die vorhandenen Ziffern nur aus den Zahlen 1-12?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Ist die Abfolge 1-12 intakt? Keine Auslassungen oder Intrusionen?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Sind nur zwei Zeiger vorhanden?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Alle Zeiger als Pfeile dargestellt?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Stundenzeiger zwischen 1 und 2 Uhr?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Minutenzeiger erkennbar länger als der Stundenzeiger?	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
Keines des Folgenden:	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja	0 <input type="checkbox"/> Nein	1 <input type="checkbox"/> Ja
1) Zeiger weist auf 4 oder 5 Uhr?				
2) 1:45 vorhanden?				
3) Irgendein anderer Eintrag (z.B. 9:00)?				
		4) Weisen Pfeile nach innen?		
		5) Irgendwelche Buchstaben, Wörter oder bildliche Darstellungen?		
		6) Intrusionen durch den aufgedruckten Kreis?		
<b>Total</b>	<div style="display: inline-block; border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin-right: 5px;"></div> <div style="display: inline-block; border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div>		<div style="display: inline-block; border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin-right: 5px;"></div> <div style="display: inline-block; border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div>	

**Abbildung 4: Auswertungsbogen CLOX-Test**  
CERAD Batterie, Stand März 2016

## 2.2.8 Riechtest

Für den Riechtest wurde der Sniffin' Sticks Identifikationstest der Firma Burghart Messtechnik GmbH angewendet. Der Test beinhaltet 16 spezielle Riechstifte mit alltäglichen Gerüchen. Jeder Riechstick wurde vom Untersucher für ca. 2-3 Sek. im Abstand von 2 cm zum Riechen unter die Nase des Probanden gehalten. Zur Auswahl standen jeweils vier Antwortmöglichkeiten (z. B. Anis, Rum, Honig, Fichte), aus denen der Proband die zutreffendste Option wählen sollte. Enthaltungen wurden nicht akzeptiert, es durfte geraten werden. Die richtig benannten Gerüche wurden addiert. Es konnten somit maximal 16 Punkte erreicht werden.

Die Auswertung erfolgte anhand der von der Firma zur Verfügung gestellten Normwerte, dargestellt in Abbildung 5. Werte <12 galten als auffällig.

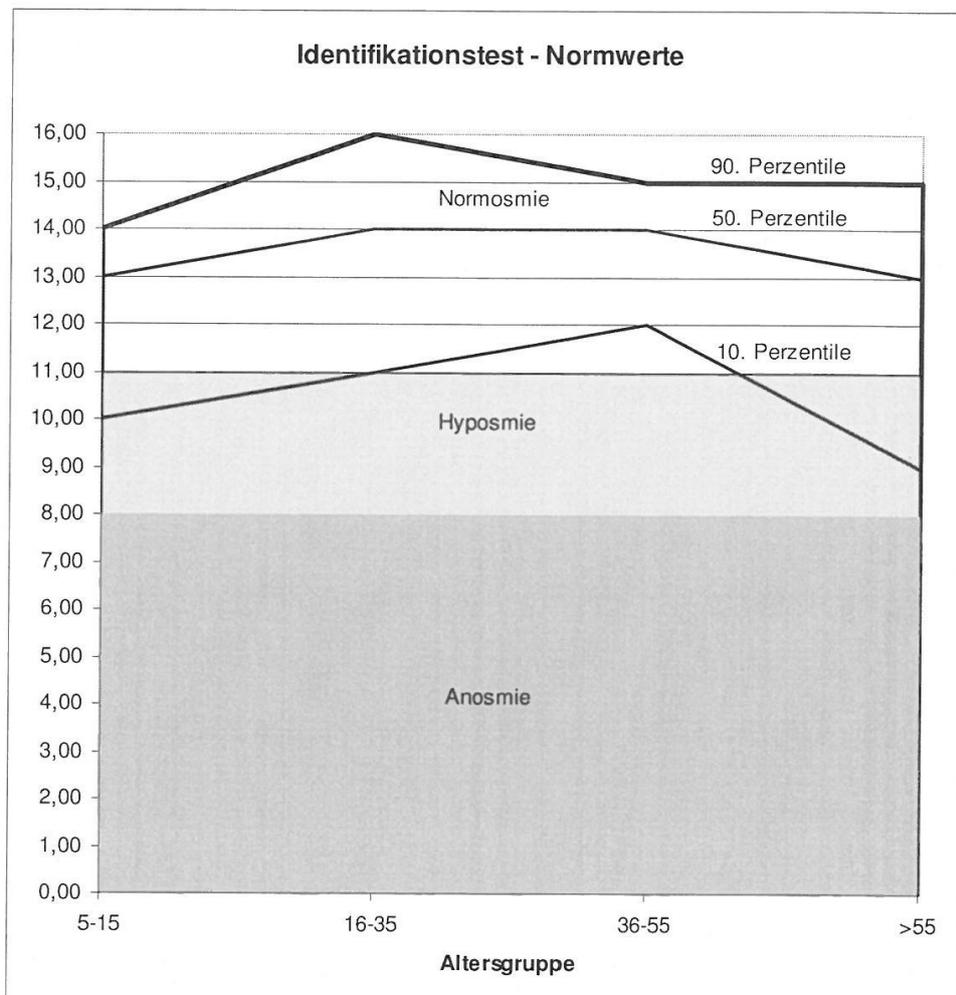


Abbildung 5: Riechtest Auswertung

Quelle: (Burghart Messtechnik GmbH, 2014)

## 2.2.9 Purdue Pegboard Test

Der Purdue Pegboard Test prüft die Geschicklichkeit sowohl der einzelnen Hand, als auch beider Hände zusammen und kann dadurch motorische Defizite aufdecken und genauer lokalisieren. Er besteht aus einem Brett mit zwei parallelen 25-Lochreihen und 4 Aufbewahrungsmulden für die benötigten Utensilien (siehe Abbildung 6).



Abbildung 6: Purdue Pegboard Test Ansicht

Es müssen drei Durchgänge mit je 30 Sek. und der letzte mit 60 Sek. Bearbeitungszeit absolviert werden. Nach einem Probedurchlauf beginnt der Proband mit seiner dominanten Hand. Aufgabe Nr. 1 besteht darin so viele Stäbchen wie möglich in die der bearbeitenden Hand zugewandten Lochreihe zu platzieren. In Aufgabenteil Nr. 2 erhält der Proband dieselbe Aufgabestellung für die andere Hand und der entsprechenden Lochreihe. Die erreichte Stäbchenanzahl wird jeweils notiert. Für die nächsten 30 Sek. wird der Proband aufgefordert mit beiden Händen gleichzeitig die Stäbchen parallel zu positionieren. Hier wird im Anschluss die erzielte Reihenzahl notiert oder alternativ die gesamte Stäbchenanzahl durch zwei dividiert. Im letzten Aufgabenteil muss der Proband mit beiden Händen im Wechsel einen komplizierteren Ablauf von Stäbchen- Lochscheibe- Mutter- Lochscheibe usw. absolvieren und hat dafür 60 Sek. Zeit (siehe Abbildung 7). Alle aufgesteckten Einzelteile auch von unfertigen 4er-Päckchen am Ende werden gezählt und notiert.



Abbildung 7: Purdue Pegboard Test 4er-Päckchen

Für die Auswertung wurden für jeden der vier Aufgabenteile die z-Werte berechnet. Hierfür wurden die Normwerttabellen im User Manual (MAN32108 Model 32020) für Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) herangezogen. Ein z-Wert von -1 wurde für die weiteren Berechnungen als Grenze für ein pathologisches Ergebnis gesetzt.

### **2.2.10 Enzymwertbestimmung im Blut**

Im Vorfeld wurde gesondert über die Blutabnahme und deren Hintergrund aufgeklärt und eine Einwilligung des Probanden hierfür eingeholt. Nach entsprechender Desinfektion wurde Blut in 20ml-EDTA-Röhrchen abgenommen und zur Aufbewahrung bei  $-70^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Der Zweck der Blutabnahme bestand in einer Untersuchung der Leberenzyme Oxysterol/Cholestantriol und Chitotriosidase. Die Untersuchung erfolgte über das externe Referenzlabor im Stoffwechsellabor für Kinderheilkunde an der Universitätsklinik Münster. Die Oxysterole werden als Konzentration mit der Einheit  $[\text{ng}/\mu\text{l}]$  angegeben (Norm  $<0,05\text{ng}/\mu\text{l}$ ). Die Chitotriosidase wurde in ihrer Aktivität mit der Einheit  $[\text{nmol}/\text{h}/\text{ml}]$  bestimmt (Norm  $<150\text{nmol}/\text{h}/\text{ml}$ ).

### **2.2.11 PET-CT**

Nach Aufklärung und Einwilligung zur Positronen-Emissions-Tomographie des Schädels wurden die Probanden nüchtern zum Termin einbestellt.

Das 18F-Fluordesoxyglucose-PET konnte bei 14 Probanden durchgeführt werden, um hypometabolisierte Bereiche oder Zeichen einer frühen Neurodegeneration zu entdecken. Dabei wurde ein Siemens Biograph 64 PET-CT Scanner in der hausinternen Nuklearmedizin verwendet.

Zur vereinfachten Darstellung der auffälligen Ergebnisse im F-18-FDG-PET kam eine Stufenskala zu Anwendung, die je nach Ausprägungsgrad der Auffälligkeit in den Bereichen Kortex parietalis, Kortex temporalis, anteriorer Gyrus Cinguli und Kleinhirn jeweils einen Punktwert (1= diskret, 2= moderat, 3= deutlich) vergab. Unauffällige PET Ergebnisse wurden mit „0“ befundet. Die Untergebnissen aller Regionen wurden summiert und ergaben den dargestellten PET-Gesamt-Score. Die maximale Punktzahl lag dabei bei 12.

Die Einstufung der durch Hypometabolismus betroffenen Areale wurde durch klinisch routiniertes Fachpersonal festgelegt.

Bislang existieren keine validierten, international akzeptierten Grenzwerte. Für die hier vorgelegte Arbeit wurde sich daher darauf geeinigt, dass Werte  $\geq 1$  (ab einer Auffälligkeit) als pathologisch gelten.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Teilnehmer

Zwischen Juli 2016 und Juni 2017 nahmen 17 heterozygote Angehörige erkrankter Patienten mit NPC an der Studie teil, davon waren 10 Teilnehmer männlich und 7 weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 54,5 Jahren. Der Mittelwert der Ausbildungsjahre ergab 14,2 Jahre.

16 Probanden gaben einen Beruf an. Die Auswertung ergab 5 Probanden mit einer gelernten handwerklichen Tätigkeit. 7 Probanden waren ausgebildete Fachkräfte in Pflege, Verwaltung oder Erziehungswesen und 4 Probanden hatten eine Universitätsausbildung abgeschlossen.

Bis auf n=1 (Proband Nr. 11, siehe Tabelle 4: Übersichtstabelle Auffälligkeiten 1, S. 45) waren alle Nichtraucher. Diese und weitere epidemiologischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Parameter	Median	Mittelwert	Spannweite
Alter	55	54,53	39-68
Ausbildungsjahre	14	14,18	9-17
Parameter	Anzahl		Prozent
Geschlecht			
Männlich	10		58,8
Weiblich	7		41,2
Herkunftsland			
Deutschland	13		76,5
Türkei	1		5,9
Spanien	1		5,9
Schweden	2		11,8
Berufskategorien			
Handwerk/manuelle Arbeit	5		29,4
Fachkraft	7		41,2
Akademiker	4		23,5
Keine Angabe	1		5,9
Rauchen			
Ja	1		5,9
Nein	16		94,1
Aktuelle Allergien			
Ja	3		17,6
Nein	14		82,4
Händigkeit			
Rechts	14		82,4
Links	3		17,6

Genotyp		
c.1211G>A	1	5,9
c.1843C>T	1	5,9
c.2474A>G	2	11,8
c.2660C>T	1	5,9
c.2776G>A	1	5,9
c.2861C>T	4	23,5
c.2978delG	1	5,9
c.3010T>C	1	5,9
c.3182T>C	2	11,8
c.3246-25A>G	1	5,9
c.3246-5_3246-7del	2	11,8

Tabelle 3: Epidemiologische Parameter

47% (n=8) der Probanden gaben an keinerlei Medikamente zu sich zu nehmen.

53% (n=9) Teilnehmer nahmen Medikamente aus 6 Wirkstoffgruppen ein: Herzmedikation, Hypertonie-Medikamente, Schilddrüsenhormone, Nervensystem-Medikation, Diabetes-Medikamente, Schmerzmittel.

## 3.2 Untersuchungen

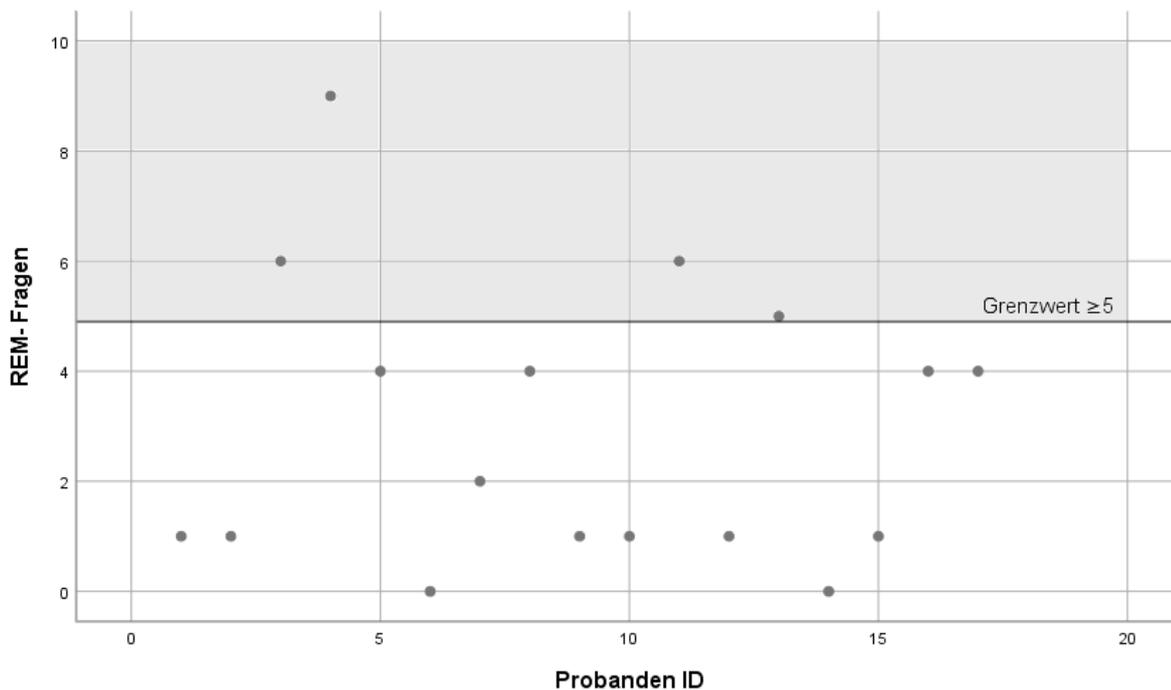
### 3.2.1 RBDQ

Der REM-Schlaf-Fragebogen ergab bei 76% (n=13) der Probanden einen unauffälligen Testwert. Werden beim RBDQ  $\geq 5$  der 13 Fragen mit Ja beantwortet, gilt dieser als pathologisch und legt den Verdacht auf eine vorliegende REM-Schlafverhaltensstörung nahe.

In dieser Studie erfüllten 4 Probanden (24%) die Kriterien mit einem Summenscore  $\geq 5$ . Bei den übrigen Teilnehmern lag der Wert zwar im Normbereich unter dem Cut-off, dennoch bejahten 88% (n=15) der Probanden mind. 1 Frage und 47% (n=8) kreuzten 4 oder mehr Fragen als zutreffend an. Im Median wurde eine Punktwert von 2 (Range 0-9) erreicht.

Die Rohwerte der Individuen sind in Abbildung 8 dargestellt.

Die Probanden-ID ist bei den Punktdiagrammen jeweils auf der x-Achse aufgetragen. Pathologische Bereiche sind zur besseren Übersicht stets grau markiert.



**Abbildung 8: REM-Schlaf-Verhalten Punktdiagramm**  
 Pathologischer Bereich grau

Die Probanden gaben dabei insgesamt am häufigsten an, dass ihnen bekannt sei ihre Arme und Beine im Schlaf zu bewegen (9/17), gefolgt von einem häufig gestörten Schlaf (7/17) und auch das Übereinstimmen von Trauminhalt und nächtlichem Verhalten wurde häufig bejaht (6/17). Gleichermaßen oft wurden lebhaftere Träume (5/17), während des Schlafens Sprechen, Schimpfen, Lachen (5/17) und durch eigene Bewegungen wach werden (5/17) als zutreffend angekreuzt.

### 3.2.2 Beck-Depressions-Inventar

Der Fragebogen zur depressiven Symptomatik wurde von 16 der 17 Teilnehmer ausgefüllt. Im Median wurde ein Punktwert von 7,5 (Range 0-22) erreicht. Dabei zeigten 63% (n=10) ein unauffälliges Ergebnis, 31% (n=5) eine leichte Depression und 6% (n=1) lagen im Bereich der mittelgradigen Depression.

Die Rohwerte der Individuen und die Gruppenergebnisse sind in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt.

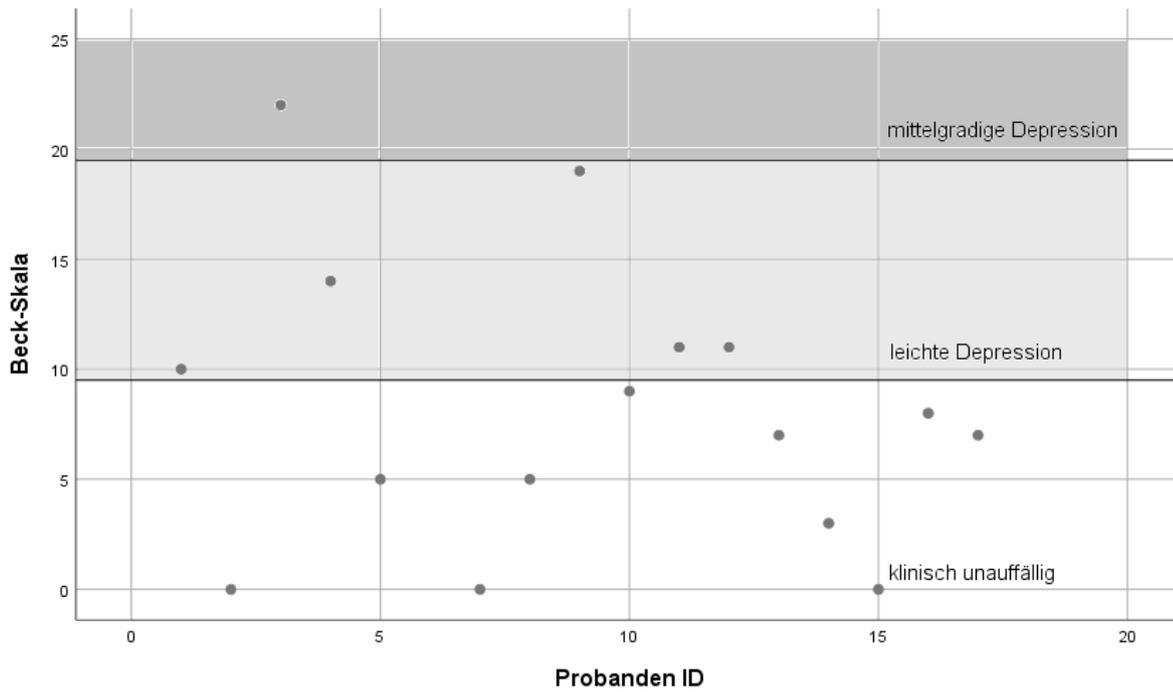


Abbildung 9: Beck-Depressions-Inventar Punktdiagramm  
 Pathologischer Bereiche grau

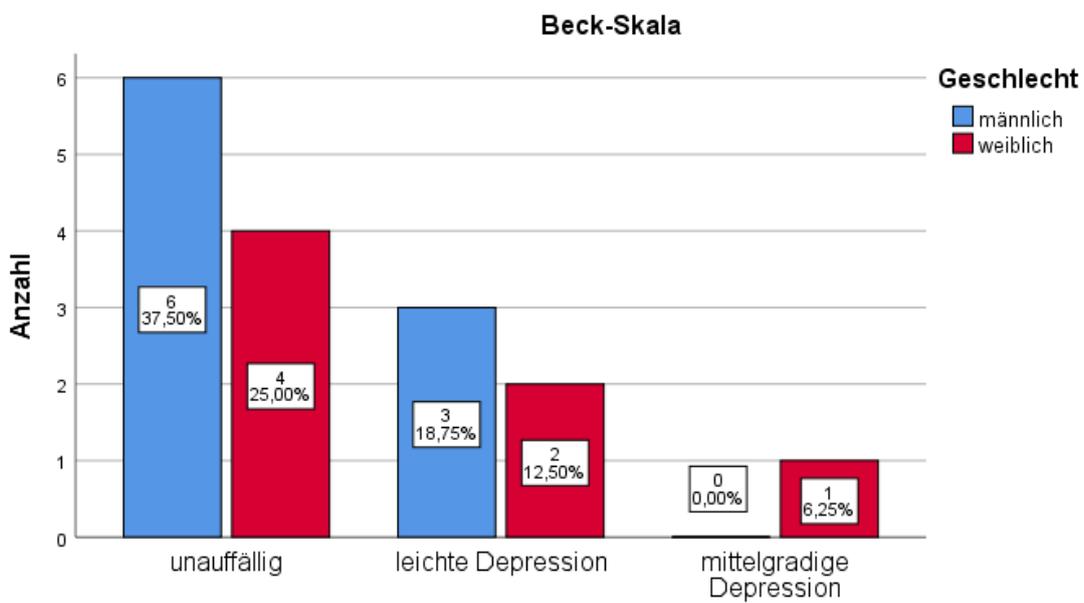


Abbildung 10: Balkendiagramm Beck-Skala  
 Mit Probanden- und jeweiliger Prozentzahl innerhalb der Balken

### 3.2.3 Klinische Untersuchung des motorischen Systems

Alle Probanden empfanden sich in keinsten Weise eingeschränkt und als asymptomatisch bzgl. motorischer Auffälligkeiten.

Während bei n=4 (25%) die neurologische Untersuchung unauffällig war, wurde bei mehr als zwei Drittel (n=12, 75%) mindestens eine Auffälligkeit festgestellt. Zudem zeigen sich 8 der 9 männlichen Teilnehmer betroffen.

Individual-, sowie Gruppenergebnisse sind in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt.

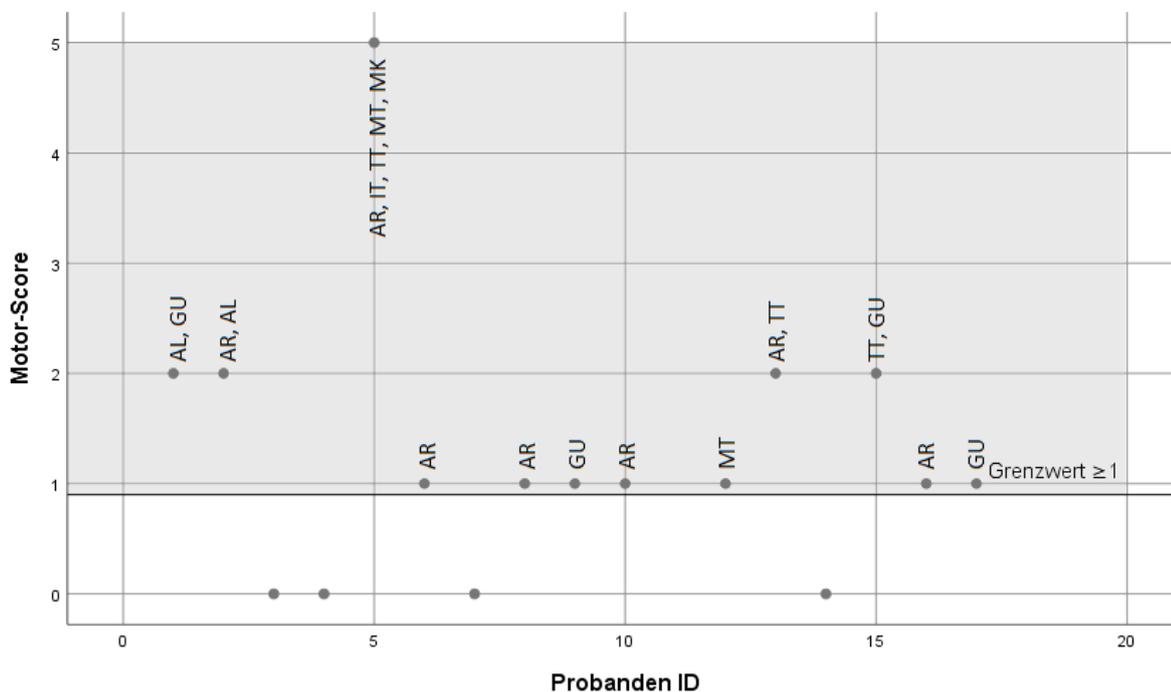


Abbildung 11: Motor-Score Punktdiagramm

Pathologischer Bereich grau

Legende:

- AL= Reduzierter Armschwung links
- AR= Reduzierter Armschwung rechts
- IT= Intentionstremor
- TT= Terminaler Tremor
- MT= Erhöhter Muskeltonus
- MK= Erhöhter Muskelklonus
- GU= Gangunsicherheit

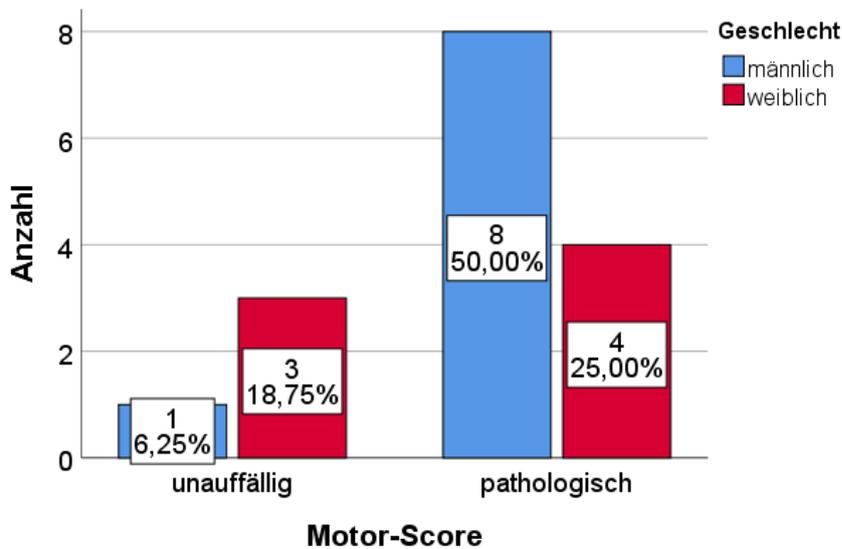


Abbildung 12: Balkendiagramm Motor-Score

### 3.2.4 Sonographie

Es nahmen 12 der 17 Probanden an einer Ultraschall-Untersuchung des Abdomens teil. Davon zeigten 67% (n=8) ein auffälliges Ergebnis. 50% (n=6) präsentierten eine Hepatomegalie und 25% (n=3) eine Splenomegalie.

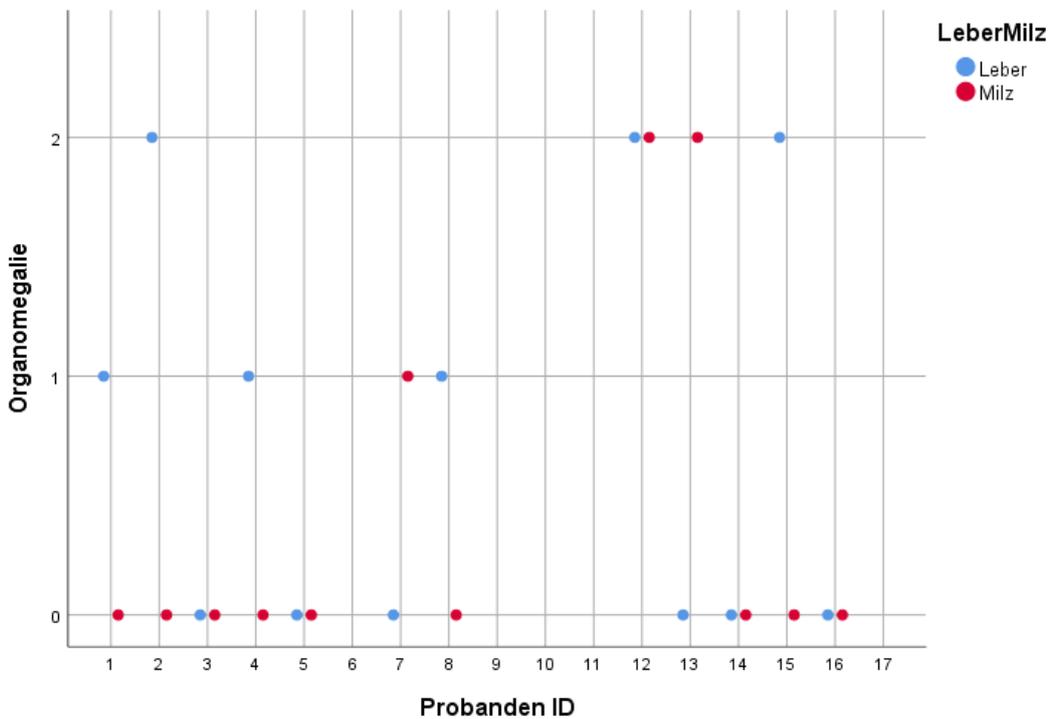


Abbildung 13: Organomegalie Punktdiagramm

Legende:

Leichte Organomegalie  $\hat{=}$  1; deutliche Organomegalie  $\hat{=}$  2

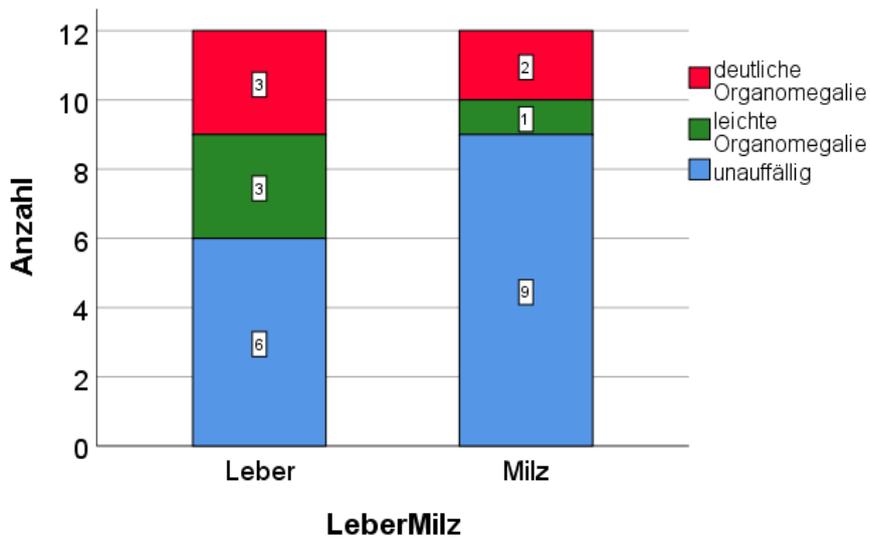


Abbildung 14: Balkendiagramm Ultraschall-Ergebnisse

### 3.2.5 Neuropsychologische Untersuchung

#### 3.2.5.1 Gesamtansicht

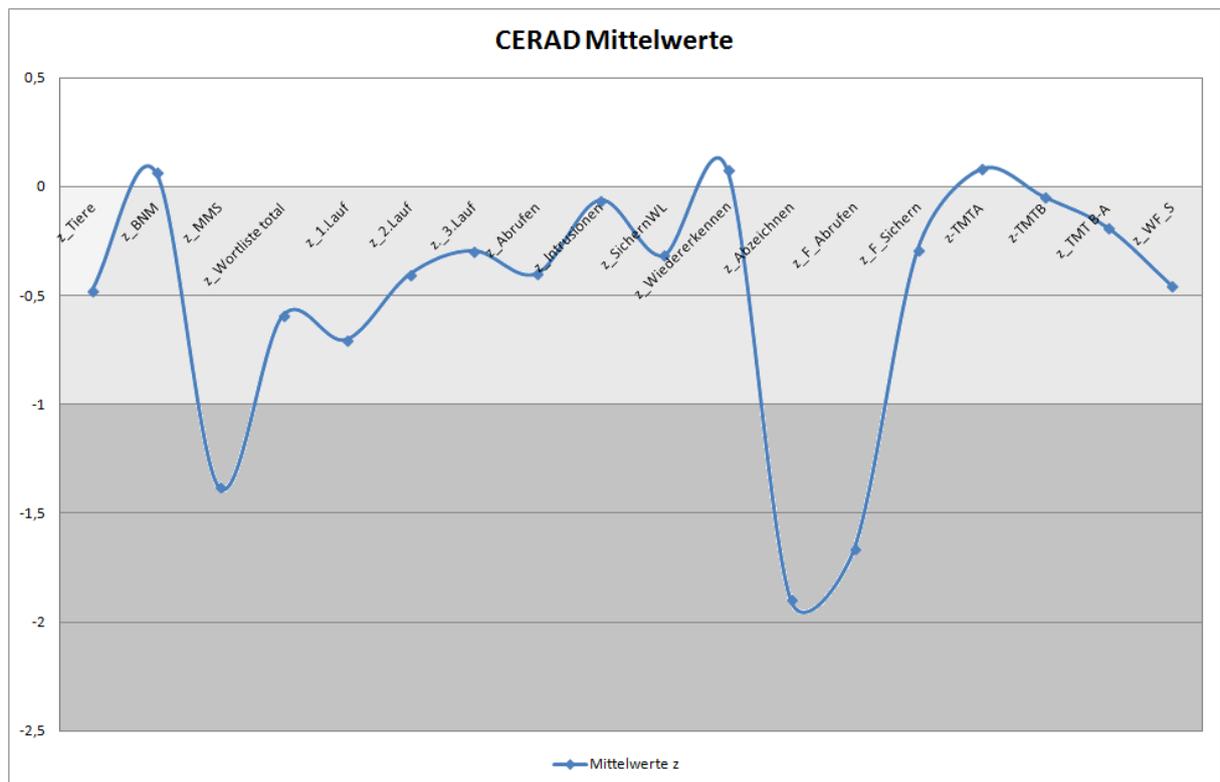


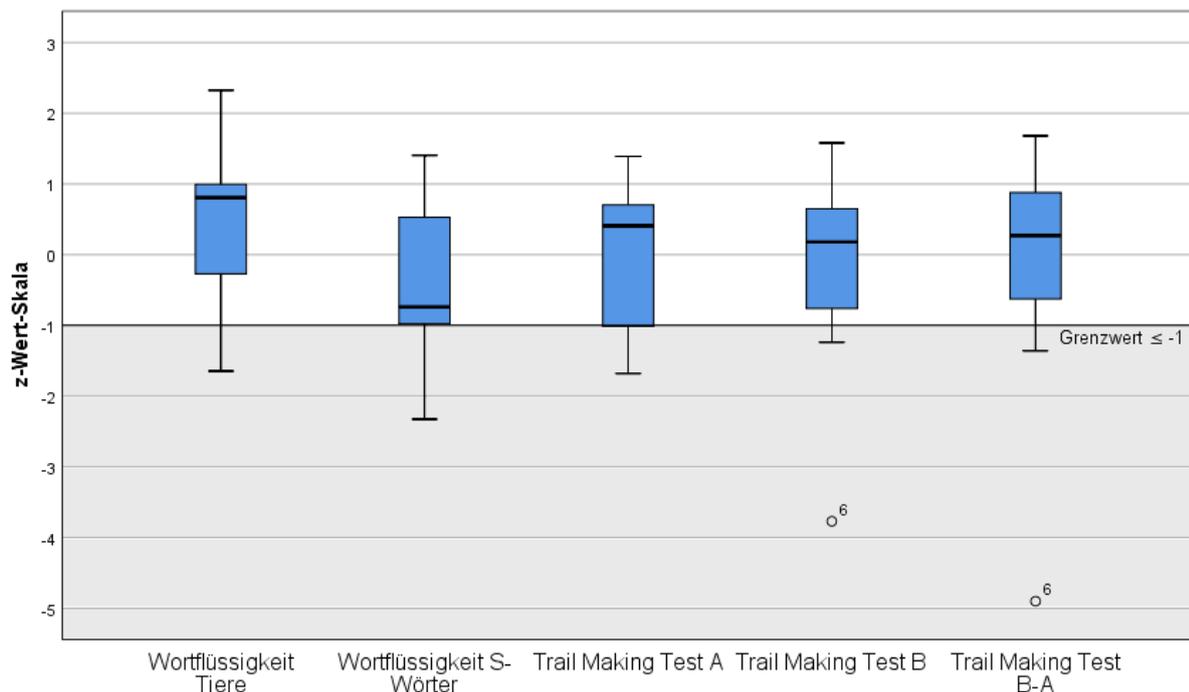
Abbildung 15: CERAD Mittelwerte Gesamtansicht

Unterdurchschnittlicher Bereich in Graustufen, ab  $x = -1$  (dunkelgrau) pathologisch  
 x-Achse= Unteraufgaben des CERAD  
 y-Achse= Mittelwert z-Werte (Gruppenergebnis)

Im Durchschnitt zeigten sich die Probanden sowohl im Mini Mental Status Test ( $z = -1,38$ ), als auch im Figures zeichnen ( $z = -1,9$ ) und Abrufen ( $z = -1,67$ ) deutlich pathologisch. Auch im Erlernen der Wortlisten (Wortliste total und 1. Lauf) präsentierten die Probanden eine deutlich von ihrer Altersnorm abweichende Leistung ( $z = -0,6$  und  $-0,7$ ). Abgesehen von den Aufgaben Boston Naming Test ( $z = 0,07$ ), Wortliste Wiedererkennen ( $z = 0,08$ ) und Trail Making Test A ( $z = 0,08$ ) zeigt sich die Untersuchungsgruppe konstant etwas unterdurchschnittlich  $< 0$  (siehe Abbildung 15).

Zur weiteren Berechnung wurde im Folgenden der z-Wert aufgrund seiner Altersnormierung und Übersichtlichkeit herangezogen, um darzustellen, wie viele Standardabweichungen (SD) der Proband im beschriebenen Aufgabenkomplex über bzw. unter der Norm für sein Alter liegt.

### 3.2.5.2 Exekutive Funktionen

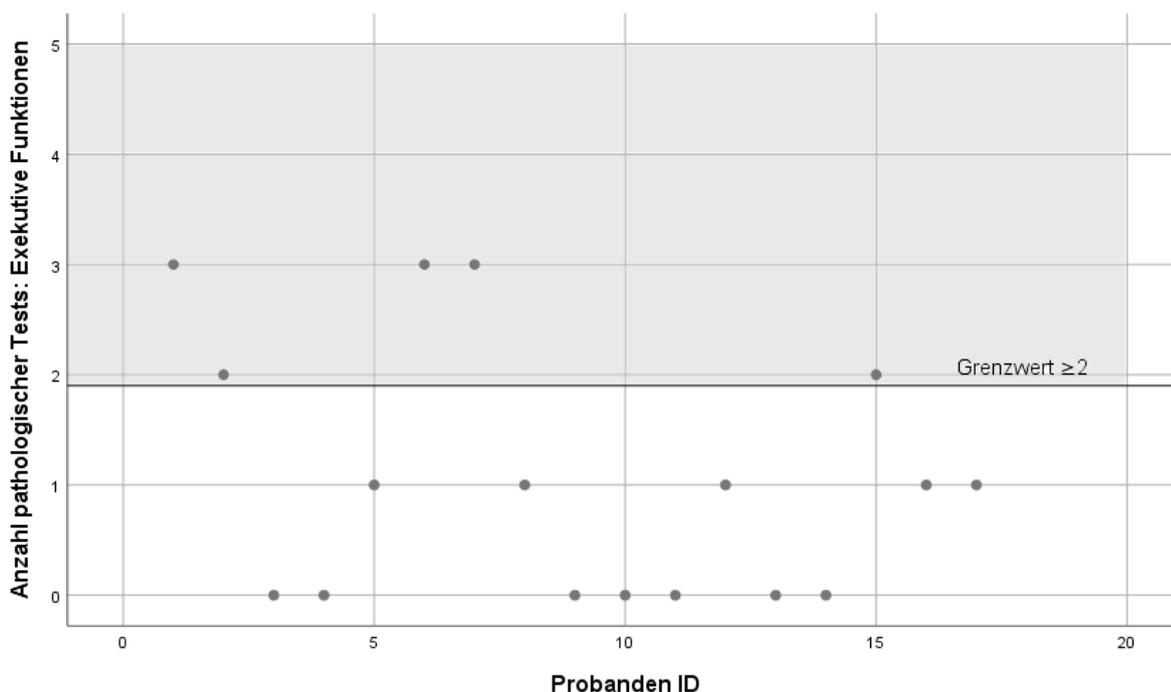


**Abbildung 16: Boxplot Exekutive Funktionen**  
Pathologischer Bereich grau

Bei allen 17 Probanden konnten die Trail Making Tests durchgeführt werden und gingen in die Auswertung ein. Bei insgesamt 15 Probanden konnten auch die

Aufgaben der Wortflüssigkeiten eingeschlossen werden und so eine Auswertung über alle Aufgabenbereiche der exekutiven Hirnstrukturen erfolgen. Dargestellt wird die Auswertung mittels z-Werten (Standardabweichung der einzelnen Person zur altersgenormten Vergleichspopulation), in Abbildung 16 und im Text jeweils für die ganze Untersuchungsgruppe zusammengefasst. Im Median lag die gesamte Untersuchungsgruppe in der Norm, jedoch in „Wortflüssigkeit S-Wörter“ grenzwertig im negativen Bereich mit -0.74 (Range -2,33 bis 1,41). Bei den folgenden Tests ergab sich „Wortflüssigkeit Tiere“ mit 0,81 (Range -1,65 bis 2,33), „Trail Making Test A“ mit 0,41 (Range -1,68 bis 1,85), „Trail Making Test B“ mit 0,18 (Range -3,77 bis 1,58) und „Trail Making Test B-A“ mit 0,19 (Range -4,90 bis 1,68).

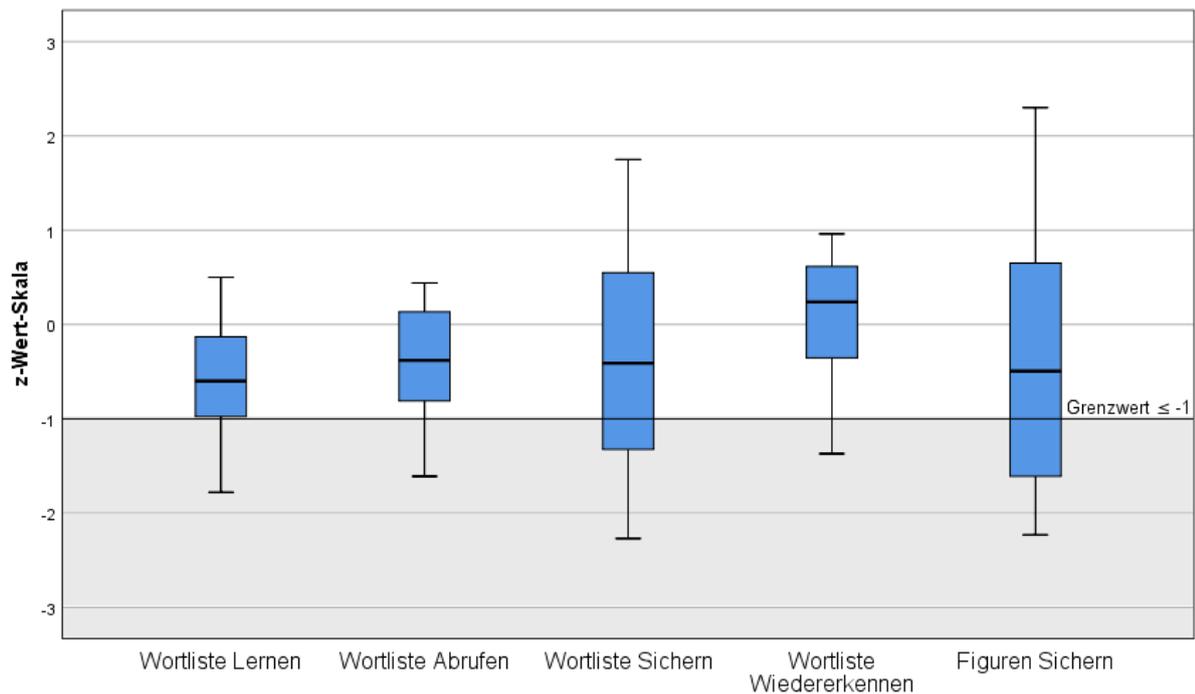
Wie in der Methodik ausführlich erläutert, wurde gemäß eines Scoring- Systems ein Proband in dem gesamten Feld der exekutiven Funktionen als pathologisch eingestuft, wenn sich  $\geq 2$  der fünf Untertests als auffällig gezeigt hatten.



**Abbildung 17: Exekutive Funktionen Punktdiagramm**  
Pathologischer Bereich grau

In der Gesamtzusammenschau jedes Probanden bezüglich der Anzahl der pathologischen Tests zeigen sich 5 Probanden (29%) mit  $\geq 2$  Untertests als auffällig (siehe Abbildung 17).

### 3.2.5.3 Temporale Funktionen



**Abbildung 18: Boxplot temporale Funktionen**  
Pathologischer Bereich grau

Aufgrund fehlender Durchführbarkeit des CERAD in einigen Fremdsprachen und dem Ausschluss einiger Probanden aufgrund des zu jungen Alters, konnte eine zusammenfassende Auswertung der temporalen Funktionen nur mit einer Gesamtzahl von 12 Probanden durchgeführt werden. Dabei zeigt sich das Bild deutlich in Richtung einer Standardabweichung in den negativen Bereich verschoben. Die Probanden lagen im Median in „Wortliste lernen“ bei -0,6 (Range -1,78 bis 0,5), „Wortliste abrufen“ -0,38 (Range -1,61 bis 0,44), Wortliste sichern“ bei -0,41 (Range -2,27 bis 1,75), „Wortliste Wiedererkennen“ bei 0,24 (Range -1,37 bis 0,96) und „Figuren sichern“ bei -0,50 (Range -2,23 bis 2,30).

Aufgrund des deutlich unterdurchschnittlichen Abschneidens der Probandengruppe in den Aufgabenfeldern „Figuren Zeichnen“ und „Figuren Abrufen“ (siehe Abbildung 15: CERAD Mittelwerte Gesamtansicht, S. 34), kam nur der durch das Auswertungstool generierte Wert „Figuren Sichern“ in der oben beschriebenen Berechnung der temporalen Funktionen zur Anwendung. Mit Hilfe dieses Wertes konnte durch den direkten Bezug des erneut Abgerufenen auf das ursprünglich

Gelernte eine ggf. zu strenge Bewertung des Untersuchers nahezu ausgeschlossen werden.

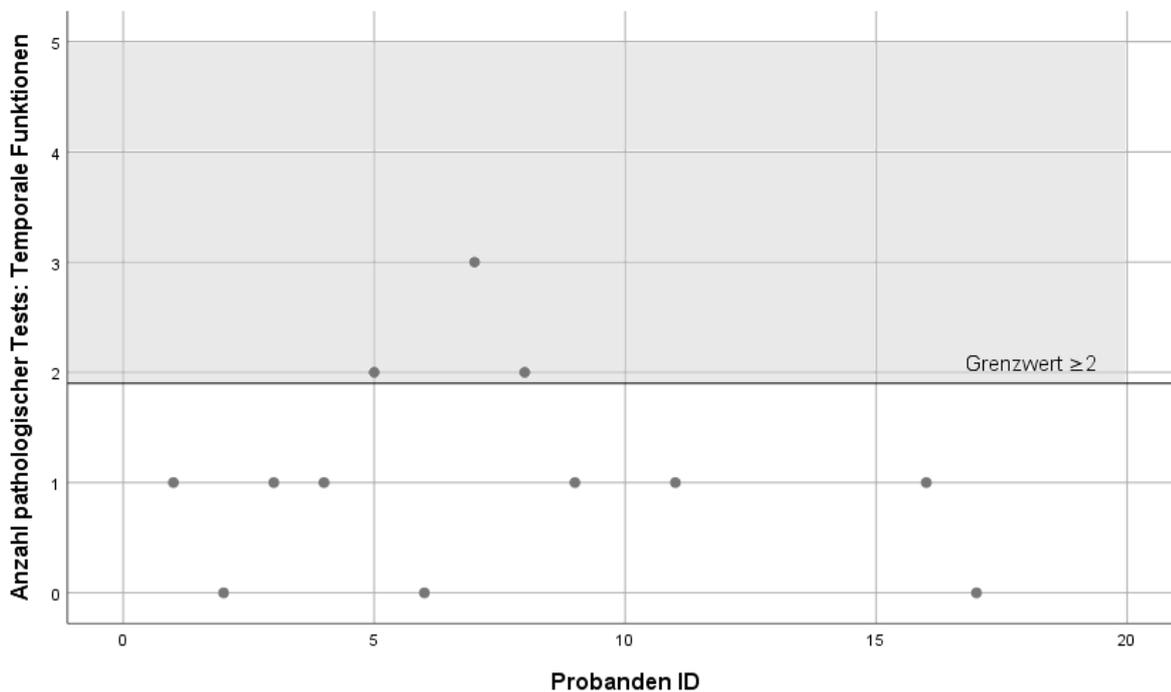


Abbildung 19: Temporale Funktionen Punktdiagramm  
Pathologischer Bereich grau

In der Gesamtzusammenschau jedes Probanden bezüglich der Anzahl der pathologischen Tests zeigen sich 3 der 12 Probanden (25%) mit  $\geq 2$  Untertests als auffällig (siehe Abbildung 19).

### 3.2.6 CLOX-Test

Das CLOX-Uhrenzeichen gilt ebenfalls als ein Test zur Einschätzung der exekutiven Gehirnfunktionen. Da er in seiner Form nicht in die CERAD-Batterie integriert war, wurde er hier separat ausgewertet.

Eine erreichte Punktzahl von  $\leq 10$  Punkten wurde als pathologisch angesehen (siehe Abbildung 20). Maximal konnten 15 Punkte erreicht werden.

Im CLOX-Test boten 7 Probanden (41%) ein auffälliges Ergebnis im Uhrenzeichen. Im Median erreichten die Probanden 11 Punkte (Range 7-15). Nur ein Proband erreichte das bestmögliche Ergebnis mit 15 Punkten.

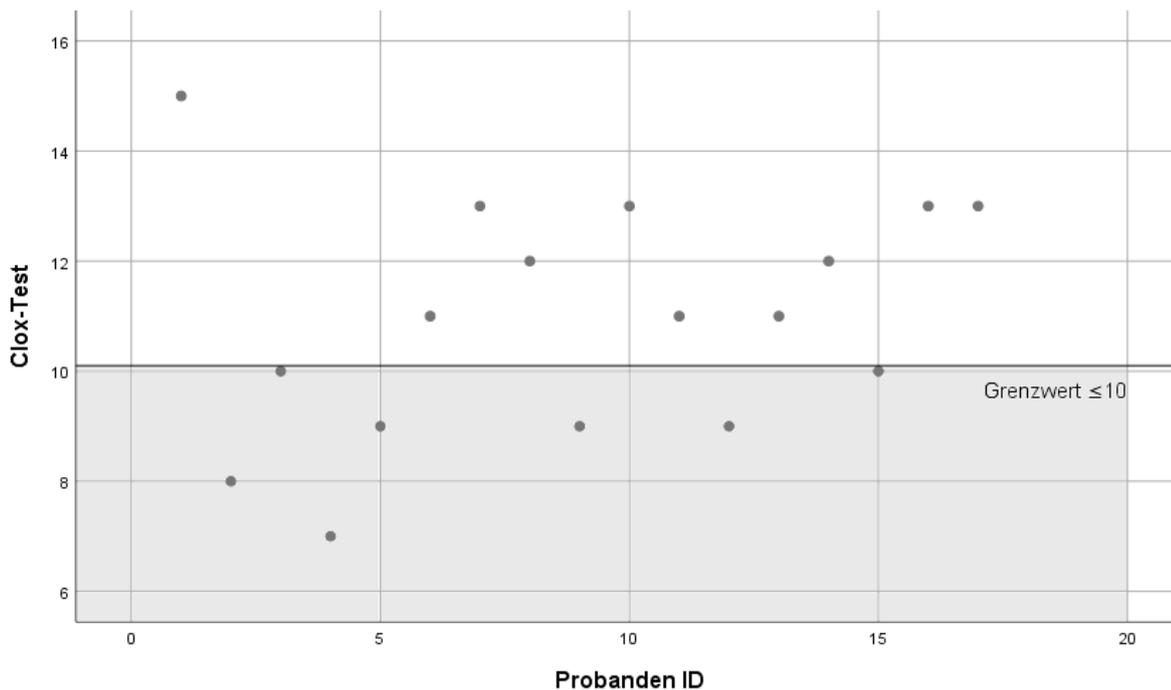


Abbildung 20: Clox-Test-Punktdiagramm  
Pathologischer Bereich grau

Die Gruppenergebnisse sind in Abbildung 21 dargestellt.

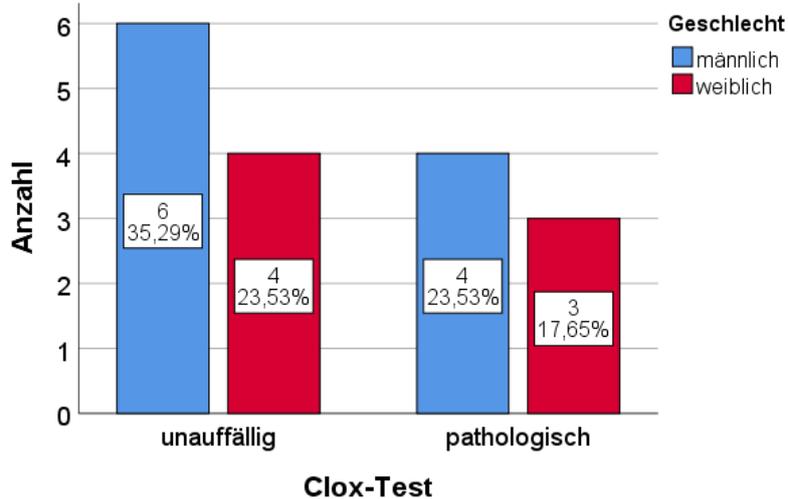


Abbildung 21: Clox-Test-Balkendiagramm  
Mit Probanden- und jeweiliger Prozentzahl innerhalb der Balken

### 3.2.7 Riechtest

Im Riechtest präsentierten 3 (18%) der 17 Probanden ein vermindertes Riechvermögen (Hyposmie) mit < 12 richtig erkannten Gerüchen. Im Median wurden

13 Gerüche korrekt erkannt (Range 8-14). Die maximale Punktzahl lag bei 16, diese wurde von keinem Probanden erreicht. 65% (n=11) erreichten eine Punktzahl von 13, 12% (n=2) erreichten 14 Punkte.

Die Individual- und Gruppenergebnisse sind in Abbildung 22 und Abbildung 23 dargestellt.

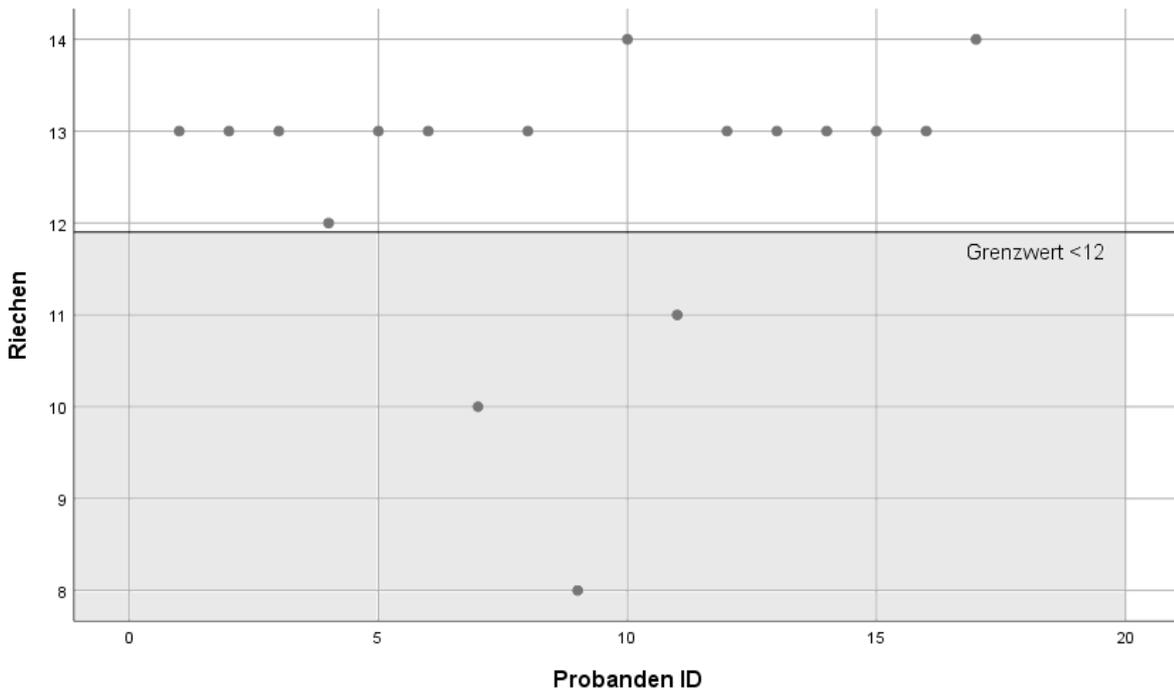


Abbildung 22: Riechtest Punktdiagramm  
Pathologischer Bereich grau

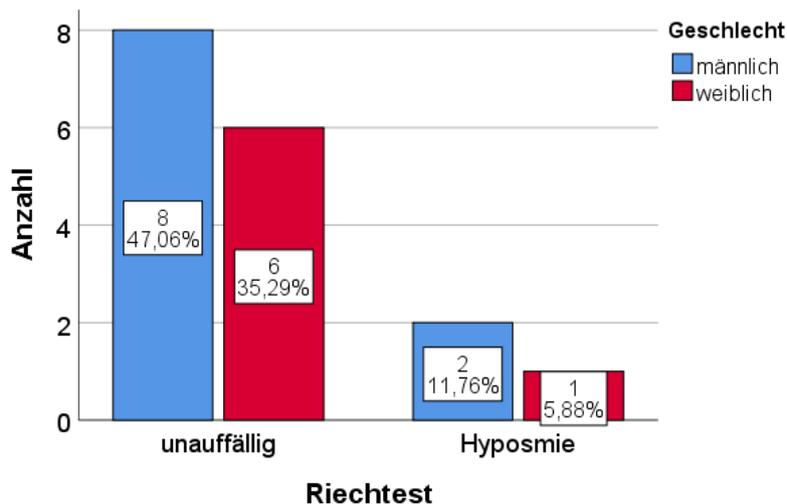


Abbildung 23: Riechtest Balkendiagramm  
Mit Probanden- und jeweiliger Prozentzahl innerhalb der Balken

### 3.2.8 Purdue Pegboard Test

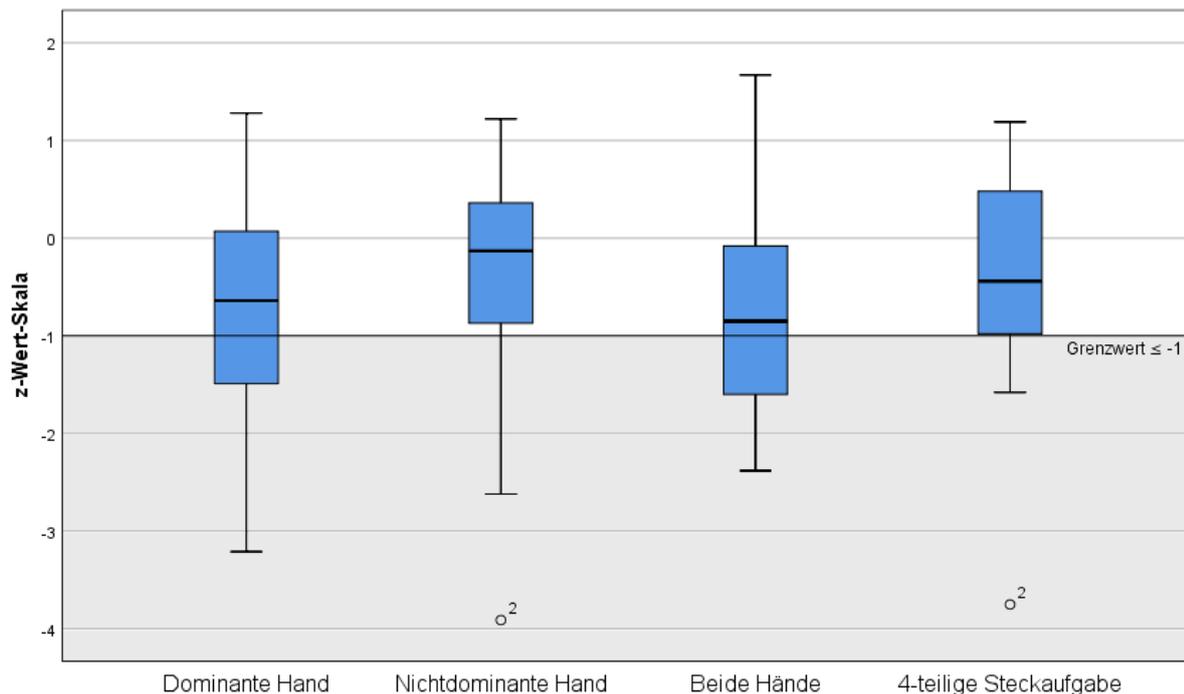


Abbildung 24: Boxplot Purdue Pegboard Test  
Pathologischer Bereich grau

Der Purdue Pegboard Test konnte bei allen 17 Probanden durchgeführt werden. Dabei zeigt sich das Gesamtbild der z-Werte deutlich unter 0 in Richtung pathologischem Grenzwert von -1 verschoben. Im Median erreichten die Probanden mit der dominanten Hand eine Punktzahl von 14 (8-17) mit entsprechendem z-Wert von -0,64 (Range -3,21 bis 1,28). Die Nichtdominante Hand erreichte im Median 15 (7-18) Punkte und damit einen z-Wert von -0,13 (Range -3,91 bis 1,22). Beide Hände zusammen zeigten im Median einen z-Wert von -0,85 (Range -2,38 bis 1,67) bei einer Punktzahl von 10 (8-16). Die genormte komplizierte Steckaufgabe mit beiden Händen gemeinsam erreichte im Median eine Punktzahl von 32 (9-45) mit einem z-Wert-Median von -0,44 (Range -4 bis 1).

## 3.2.9 Enzymwertbestimmung im Blut

### 3.2.9.1 Chitotriosidase Aktivität

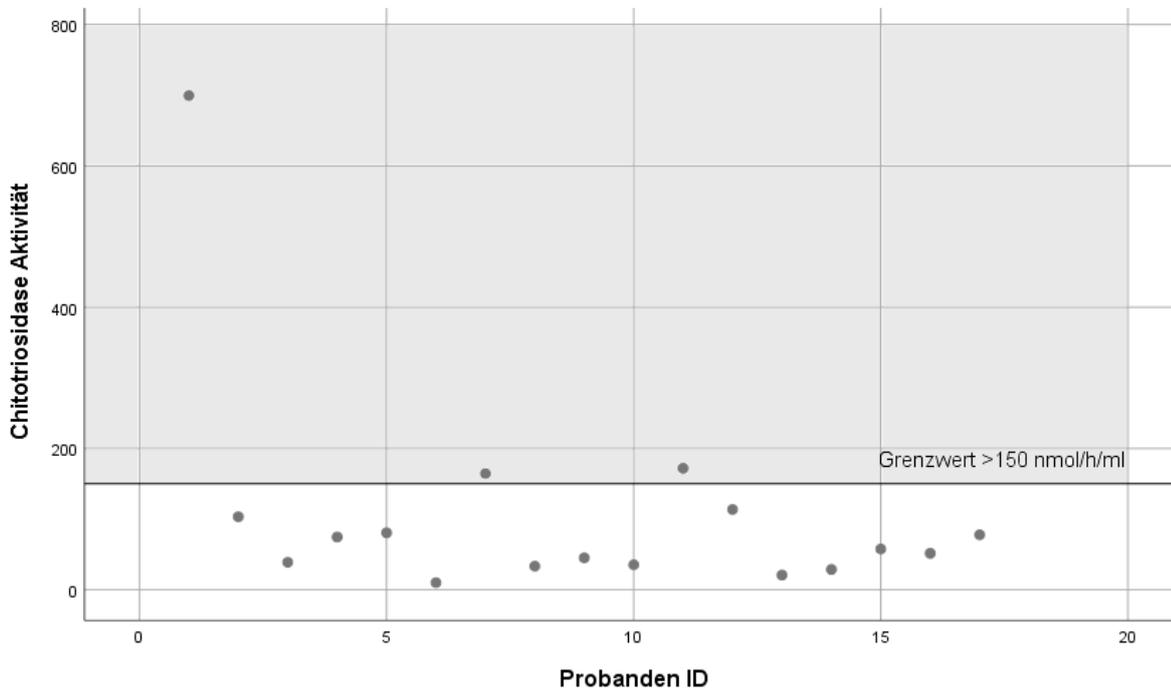


Abbildung 25: Chitotriosidase Punktdiagramm  
Pathologischer Bereich grau

Drei der 17 Probanden (18%) lagen über dem Grenzwert von 150 nmol/h/ml. Ein Proband zeigte mit 699,4 nmol/h/ml eine sehr hohe Enzymaktivität (siehe Abbildung 25). Im Median lag der Wert bei 57,7 nmol/h/ml (Range 10,1 nmol/h/ml - 699.4 nmol/h/ml).

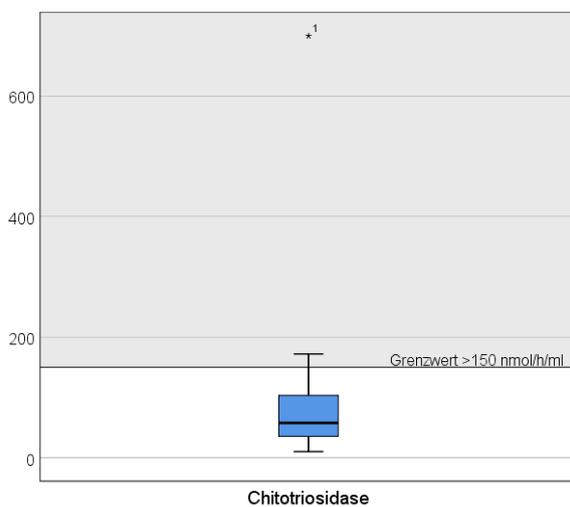


Abbildung 26: Boxplot Chitotriosidase

### 3.2.9.2 Cholestantriol Konzentration

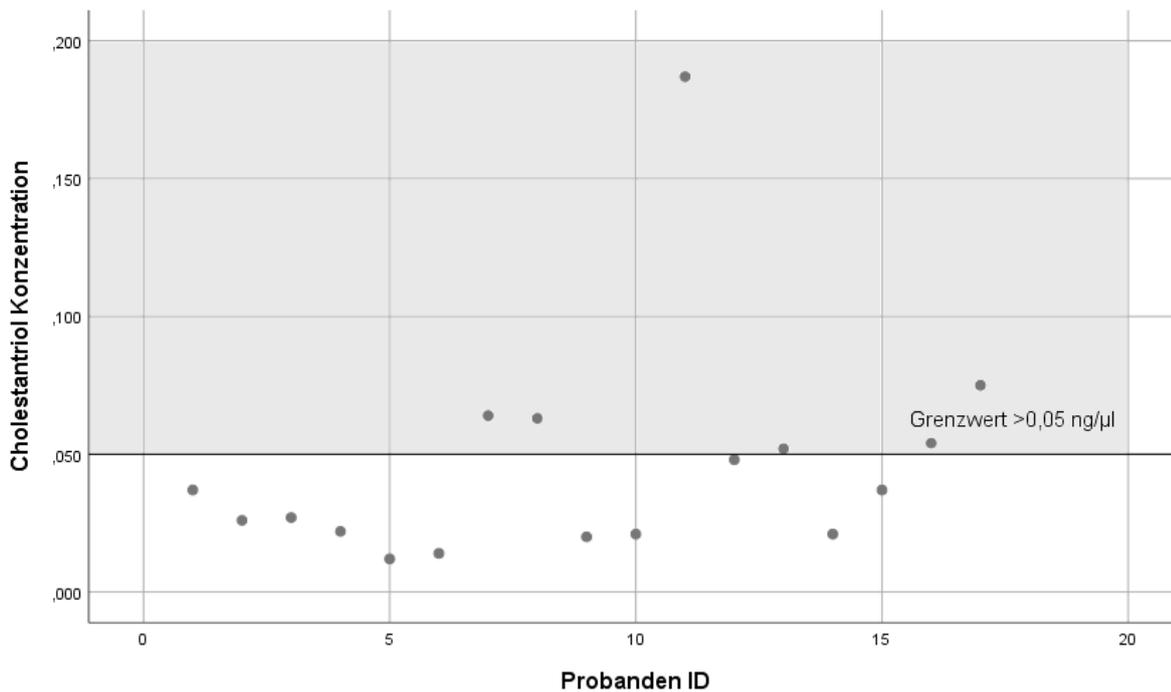


Abbildung 27: Cholestantriol Punktdiagramm  
Pathologischer Bereich grau

Sechs der 17 Probanden (35%) zeigten einen erhöhten Wert der Cholestantriol Konzentration im Blut. Der Grenzwert lag bei 0,05 ng/µl. Proband Nr. 11 wies mit 0,187 ng/µl eine sehr hohe Oxysterol Konzentration auf (siehe Abbildung 27). Im Median lag der Wert bei 0,037 ng/µl (Range 0,012 ng/µl – 0,187 ng/µl).

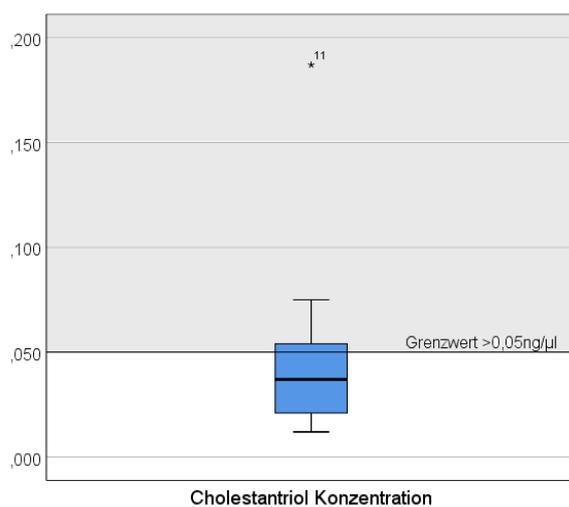


Abbildung 28: Boxplot Cholestantriol

### 3.2.10 PET-CT

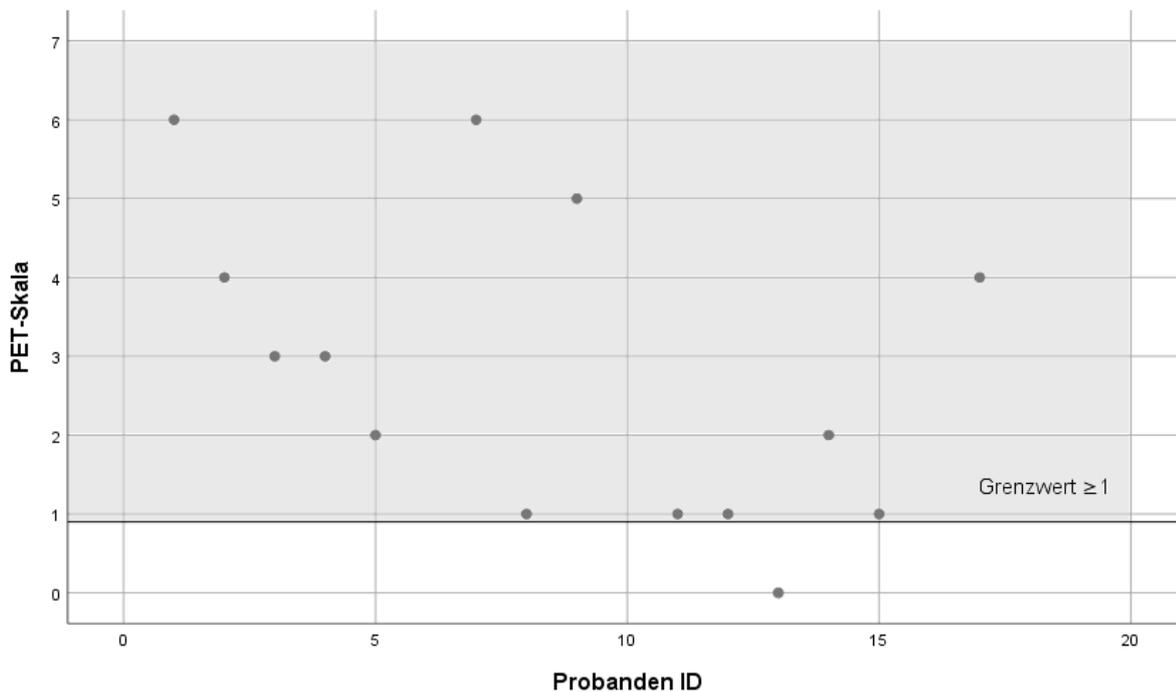


Abbildung 29: PET-CT Punktdiagramm  
Auffälliger Bereich grau

Bei 14 von 17 Probanden konnte ein FDG-PET durchgeführt werden. Die Ergebnisse wurden in einem Summenwert einer Stufenskala der Auffälligkeiten (0= unauffällig, 1= dezent, 2= moderat, 3= deutlich) jeweils pro Hirnregion zum Ausdruck gebracht. Als Cut-Off wurde für die hier vorgelegte Arbeit der Grenzwert 1 definiert.

90% der Teilnehmer (n=13) zeigten dabei in der zerebralen Bildgebung einen mindestens dezenten Hypometabolismus (d.h. Score  $\geq 1$ ) in einem der vier Bereiche. Dabei erreichten davon 53% (n=7) sogar einen Summenscore  $\geq 3$  mit mindestens drei dezenten stoffwechseleränderten Bereichen mit bis zu einem sehr deutlich betroffenen Gehirnareal. Der Median lag bei 2,5 Punkten (Range 0-6).

### 3.3 Übersichtstabellen

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse aller Untersuchungen für alle Probanden. Schwarz markierte Zellen repräsentieren pathologische Ergebnisse. Deutlich wird, dass manche Individuen in mehreren Untersuchungen pathologische Ergebnisse erzielten (z. B. Nr. 2, 7 und 11), während Andere vorwiegend unauffällig abschnitten (z. B. Nr. 14 und 10).

ID	Alter in Jahren	REM- Schlaf- Fragebogen	Beck- Fragebogen	Neurologische Untersuchung	Ultraschall Leber	Ultraschall Milz	CERAD Exekutive Funktionen	CERAD Temporale Funktionen	CERAD Mini Mental Status Test	CERAD Figuren Abrufen	Clox- Test	Riechtest	PEGBOARD Dominante Hand	PEGBOARD Nichtdominante Hand	PEGBOARD Beide Hände	PEGBOARD 4-teilige Steckaufgabe	BLUT Chitrosidase Aktivität	BLUT Cholestantriol Konzentration	PET-CT	Anzahl auffälliger Tests (bez.auf vorliegende Tabelle)	Auffällige Tests Prozent(%) (bez.auf vorliegende Tabelle)	
1	68																			8	44	
2	64																				11	61
3	55																				6	33
4	53																				6	33
5	61																				8	44
6	51		X		X	X													X		6	33
7	61																				13	72
8	59																				6	33
9	54				X	X															5	28
10	46				X	X		X	X	X									X		1	0,5
11	55			X	X	X															9	50
12	48							X	X	X											7	39
13	39							X	X	X											4	22
14	49							X	X	X											1	0,5
15	50							X	X	X											5	29
16	57																			X	3	17
17	57				X	X															5	28
Ø	54,5	4	6	12	6	3	5	3	4	8	7	3	6	3	7	4	3	6	13			

Tabelle 4: Übersichtstabelle Auffälligkeiten 1

Legende: X= fehlender Wert/Untersuchung nicht durchgeführt; schwarze Markierung=pathologisch

Untersuchungen	Teilnehmer Anzahl (n)	Auffälligkeiten	
		(n)	%
REM-Schlaf-Fragebogen	17	4	23,5%
Beck-Depressions-Fragebogen	16	6	37,5%
Neurologische Untersuchung	16	12	75%
Ultraschall	12	8	66,7%
• Leber		6	50%
• Milz		3	25%
CERAD			
• Mini Mental Status Test	12	4	33,3%
• Boston Naming Test		1	8,3%
• Figuren Abrufen		8	66,7%
• Temporale Funktionen		3	25%
• Exekutive Funktionen	17	5	29%
Clox-Test	17	7	41,2%
Riechtest	17	3	17,6%
Purdue Pegboard Test			
• Dominante Hand	17	6	35,3%
• Nichtdominante Hand		3	17,6%
• Beide Hände		7	41,2%
• 4-teilige Steckaufgabe		4	23,5%
Blut	17	7	41,2%
• Chitotriosidase Aktivität		3	17,6%
• Cholestantriol Konzentration		6	35,3%
PET-CT	14	13	92,9%

Tabelle 5: Übersichtstabelle Auffälligkeiten 2

### 3.4 Korrelationen

Korrelationen wurden mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet (Janssen *et al.*, 2017).

#### CERAD Untertests

Das Aufzählen der Tiere (exekutive Aufgabe) korreliert positiv mit dem Wiedererkennen der Wortliste (temporale Aufgabe) ( $r_{sp} = 0,560$ ,  $p < 0,05$ ), sowie mit dem exekutiven Aufzählen der S-Wörter ( $r_{sp} = 0,599$ ,  $p < 0,05$ ).

Das Ergebnis des MMST ( $r_{sp} = -0,552$ ,  $p < 0,05$ ), sowie das Wortlisten Erlernen ( $r_{sp} = -0,780$ ,  $p < 0,01$ ) und Abrufen korrelieren negativ mit der benötigten Zeit in den TMT Aufgaben ( $r_{sp} = -0,590$ ,  $p < 0,05$ ).

Sowohl das Ergebnis des Mini Mental Status Test (globale Beurteilung), als auch das Wortliste Erlernen (temporale Aufgabe) korrelieren signifikant negativ mit der Summe der auffälligen Aufgaben in den exekutiven Funktionen ( $r_{sp} = -0,575$ ,  $p < 0,05$ ;  $-0,667$ ,  $p < 0,01$ ), sowie auch mit der Gesamtsumme der pathologischen Tests des CERAD ( $r_{sp} = -0,629$ ,  $p < 0,05$ ;  $-0,615$ ,  $p < 0,05$ )

#### CERAD mit Alter

Pathologische Ergebnisse im Summenscore der exekutiven Funktionen (Wortflüssigkeit S-Wörter/Tiere und Trail Making) korrelieren positiv mit dem Alter der Probanden ( $r_{sp} = 0,532$ ,  $p < 0,05$ ).

Dabei zeigt sich im Einzelnen der TMT A am deutlichsten in Korrelation mit dem Alter ( $r_{sp} = 0,792$ ,  $p < 0,01$ ).

Auch bei den temporalen Aufgaben Wortliste Lernen ( $r_{sp} = -0,692$ ,  $p < 0,01$ ) sowie Abrufen zeigt sich eine entsprechende Korrelation mit dem Alter ( $r_{sp} = -0,663$ ,  $p < 0,01$ ).

### CERAD mit Purdue Pegboard Test

Das Wortliste Abrufen (temporale Aufgabe) korreliert positiv mit allen Bereichen des Purdue Pegboard Tests ( $r_{sp} = 0,533-0,696$ ,  $p < 0,05$ ), am deutlichsten jedoch mit der dominanten Hand ( $r_{sp} = 0,696$ ,  $p < 0,01$ ).

### Blut, PET und Purdue Pegboard Test

Die Aktivität der Chitotriosidase korreliert positiv mit dem Alter der Probanden ( $r_{sp} = 0,575$ ,  $p < 0,05$ ).

Der PET-Score korreliert positiv mit dem Alter ( $r_{sp} = 0,642$ ,  $p < 0,05$ ) und negativ mit den absolvierten Ausbildungsjahren ( $r_{sp} = -0,617$ ,  $p < 0,05$ ).

Die erreichte Anzahl gesteckter Stifte der dominanten Hand im Purdue Pegboard Test korreliert negativ mit dem Alter ( $r_{sp} = -0,616$ ,  $p < 0,01$ ) und zusätzlich mit der erhaltenen Punktzahl im PET-Score ( $r_{sp} = -0,539$ ,  $p < 0,05$ ).

Die Erhöhung des Blutwerts Chitotriosidase korreliert deutlich negativ mit drei der vier Aufgabenbereiche des Purdue Pegboard Tests, am stärksten jedoch mit der Anzahl der gesteckten Stifte der dominanten Hand ( $r_{sp} = -0,698$ ,  $p < 0,01$ ).

Zusätzlich korreliert die Anzahl richtig erkannter Gerüche positiv mit der Anzahl gleichzeitig gesteckter Stifte mit beiden Händen ( $r_{sp} = 0,562$ ,  $p < 0,05$ ).

## 4 Diskussion

Die Niemann Pick Typ C-Krankheit ist eine progrediente neuro-viszerale Erkrankung aufgrund von Veränderungen im NPC1- oder NPC2-Gen. Sie folgt einem autosomal rezessiven Erbgang. Parallel zu den Erkenntnissen bei der metabolisch verwandten Gaucher-Krankheit liegt die Frage nahe, in wie weit auch eine NPC-Heterozygotie mit klinischen oder subklinischen Veränderungen einhergeht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher heterozygote Mutationsträger der Niemann Pick Typ C-Erkrankung systematisch zu untersuchen, um etwaige frühe Anzeichen einer Neurodegeneration zu identifizieren und zu charakterisieren. Hierfür wurden bei 17 klinisch asymptomatischen heterozygoten Genträgern neben einer ausführlichen Anamnese, die Stimmung und das Schlafverhalten mittels international validierten Fragebögen erfasst, eine ausführliche neurokognitive Testung, ein Riechtest, sowie eine neurologische Untersuchung mit besonderem Schwerpunkt auf die Motorik durchgeführt. Zusätzlich wurden eine Abdomensonographie, eine zerebrale Bildgebung mittels PET-CT und eine Blutuntersuchung auf NPC-charakteristische Marker durchgeführt.

Dabei sollten folgende Aspekte näher beleuchtet werden:

### **1) Lassen sich bei NPC-Heterozygoten (milde) Veränderungen bei NPC-charakteristischen Parametern nachweisen?**

Kernparameter zur Diagnose der Niemann Pick Typ C-Erkrankung sind neben einem typischen Filipin-Muster und genetischer Testung auch eine Erhöhung spezieller Cholesterinderivate bzw. Lipidtransporter im Blut, die sich im Vergleich zur Gewebsbiopsie (Filipin-Test) als unkomplizierte und vor allem schnelle Möglichkeit zur Diagnosestellung ausweisen. Dabei handelt es sich bei Cholestantriol und Chitotriosidase um sich in Lysosomen anhäufende Oxysterole als Ausdruck der Lipidstoffwechselstörung. Der typische Cut Off-Wert zur Diagnose der NPC-Krankheit liegt bei Cholestantriol-Konzentrationen  $> 0,05 \text{ ng}/\mu\text{l}$  mit einer Sensitivität von  $\sim 92\%$  und eine Spezifität von  $\sim 98\%$ . Bemerkenswerterweise fand sich in der hier vorgelegten Studie auch bei 6 Probanden (35%) eine Erhöhung dieses Blutmarkers. Dies bestätigen Berichte von Reunert et al. und Jiang et al. in denen ebenfalls 25% der getesteten Heterozygoten eine Erhöhung des Blutmarkers jenseits des genannten Grenzwertes zeigten (Jiang et al., 2011; Reunert et al., 2016).

Ähnliches gilt für die Chitotriosidase. Für die Chitotriosidase Konzentration sind bisher unterschiedliche Grenzwertvorschläge z. B.  $< 100$  nmol/h/ml als Grenzwert für die Normalbevölkerung (Hollak *et al.*, 1994) oder  $> 200$  nmol/h/ml für NPC-Patienten (Ries *et al.*, 2006) zu finden. In dieser Arbeit wurde ein Grenzwert von  $> 150$  nmol/h/ml festgelegt. Dabei wurde dem Vorschlag des Stoffwechsellabors in Münster Folge geleistet, das im Rahmen einer nach wie vor laufenden Validierungsstudie die Blutproben der Heterozygoten auf die beiden Marker hin untersuchte. In der hier vorgelegten Studie wurden bei 3 Probanden (17%) erhöhte Werte festgestellt. Auch korreliert eine Erhöhung der Chitotriosidase Aktivität im Blut mit einem schlechteren Abschneiden im motorischen Purdue Pegboard Test (siehe 3.4 Korrelationen, S. 47).

Neben den Blutparametern gilt auch die Organomegalie (Hepato- und Splenomegalie) als charakteristisches Zeichen der NPC. Tatsächlich ist die NPC-Krankheit eine wichtige Differentialdiagnose von Lebererkrankungen im jungen Alter. Bei Patienten mit einem späten Auftreten einer Leberfunktionsstörung bleibt NPC als Ursache jedoch meist unerkant. Dabei deuten ein Auftreten einer Organomegalie, insbesondere in Kombination mit Symptomen einer Neurodegeneration oder psychiatrischen Symptomen, auf ein Vorliegen von NPC (Geberhiwot *et al.*, 2018).

In der Literatur finden sich Berichte über Organomegalien auch bei heterozygoten NPC-Genmutationsträgern; sowohl eine Hepatomegalie also auch eine ausgeprägte Splenomegalie werden beschrieben (Harzer *et al.*, 2013). Auch in der hier untersuchten Kohorte konnte bei 67% (n=8) der Probanden im Abdomenultraschall eine Organauffälligkeit der Leber oder Milz entdeckt werden. Dabei waren Vergrößerungen der Leber deutlich häufiger zu finden, als eine Splenomegalie.

**Zusammenfassend fanden sich Veränderungen bei NPC-typischen Blutwerten und Organvergrößerungen bei 41% und 67% der hier untersuchten heterozygoten Probanden – am ehesten Ausdruck einer teilweise reduzierten Enzymleistung.**

## **2) Gibt es Hinweise für Auffälligkeiten bei Screeningmarkern, die einer symptomatischen Neurodegeneration vorausgehen?**

Die aktuelle Forschung ist um die Aufklärung von Frühzeichen neurodegenerativer Krankheiten wie der Parkinsonkrankheit und den Demenzen bemüht. Um den Zusammenhang zwischen heterozygoten NPC-Genmutationen und einer Prädisposition für neurodegenerative Erkrankungen zu ergründen, wurden die Teilnehmer dieser Arbeit systematisch auf typische Frühzeichen des M. Parkinson und Demenzerkrankungen untersucht.

Die neurologische Untersuchung zur Beurteilung der motorischen Funktion ergab dabei bei Dreiviertel (n=12) der Teilnehmer mindestens eine Auffälligkeit. Am häufigsten war dies ein reduzierter Armschwung (bei 66%; n=8).

Ein reduzierter Armschwung mit veränderter Armschwungfrequenz und -amplitude (Zampier *et al.*, 2018) zählt zu den typischen frühen motorischen Auffälligkeiten bei Parkinsonpatienten (Mirelman *et al.*, 2016) und wird auf den Dopaminmangel zurückgeführt (Liepelt *et al.*, 2011).

Bei Niemann Pick Typ C kommt es im Verlauf der Erkrankung ebenfalls zu Einschränkungen des Gangbildes (Sansare *et al.*, 2018). Objektive Untersuchungen zum Armschwung mittels ganganalytischen Methoden bei NPC-Patienten und NPC-Genmutationsträgern liegen bislang nicht vor. Dies bietet sich für zukünftige Studien an.

Beim M. Gaucher konnte bereits ein reduzierter Armschwung und weitere motorische Einschränkungen bei homozygoten und heterozygoten Genmutationsträgern als Hinweis auf die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung festgestellt werden (Goker-Alpan *et al.*, 2004; Rodriguez-Porcel *et al.*, 2017; Avenali *et al.*, 2019).

Der Purdue Pegboard Test findet zur systematischen, wohlgleich unspezifischen Erfassung der motorischen Leistung in Studien häufig Anwendung. Bei Erkrankungen wie M. Parkinson, M. Huntington oder zerebellaren Störungen findet sich eine deutliche Verlangsamung (Brown *et al.*, 1993).

In der hier vorgelegten Studie wurde der Purdue Pegboard Test ebenfalls als ergänzende Untersuchung der Motorik und der Koordination der Hände angewendet und zeigte bei 4 Probanden (24%) Auffälligkeiten mit verlangsamten Bewegungen im Gesamtdurchschnitt unterhalb des Grenzwertes. Dabei fiel auf, dass vor allem beim

simultanen beidhändigen Einsortieren vermehrt Schwierigkeiten auftraten (n=7, 41%). Zusätzlich korrelierte der Purdue Pegboard Tests mit der Riechleistung (siehe 3.4 Korrelationen, S. 47).

Sowohl die REM-Schlafstörung, als auch ein Riechverlust und das Vorliegen einer Depression gelten als frühe Marker, die das Risiko für eine Entwicklung einer Neurodegeneration deutlich erhöhen. Dabei scheint vor allem die REM-Schlafverhaltensstörung ein sehr wertvoller Parameter zu sein. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse zeigt bei Vorliegen einer RBD ein 5-Jahres Risiko von 33%, ein 10-Jahres Risiko von 82% und ein 14-Jahres Risiko von 96% eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln. Dabei zeigt sich auch, dass der Großteil der Patienten mit einer REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) einen Morbus Parkinson (43%) entwickeln, gefolgt von der Lewy-Body-Demenz (25%) und anderen Demenzformen (13%). (Galbiati *et al.*, 2019; Schneider *et al.*, 2019)

In der hier vorgelegten Untersuchung fanden sich unter Anwendung des international validierten Screeningfragebogens für REM Schlafverhaltensstörungen (RBDQ) bei 24% (n=4) der Teilnehmer Hinweise für eine RBD. Hervorzuheben ist, dass drei Probanden, nämlich Proband Nr. 4, 11 und insbesondere Nr. 13 neben einem pathologischen RBD-Score auch auffällige Ergebnisse in der neurologischen Untersuchung, dem Abdomenultraschall und/oder bei den Blutwerten zeigten (siehe Übersichtstabellen Kapitel 3.3, S. 45) und somit mehrere NPC-Diagnosekriterien oder Risikofaktoren für eine spätere Neurodegeneration erfüllen. Auch weisen drei dieser vier Probanden zusätzlich depressive Symptome auf.

Diese Probanden sind damit besonders interessant für die Teilnahme an Folgeuntersuchungen zum Screening weiterer Marker oder Zeichen einer Manifestation neurodegenerativer Erkrankungen („Konversion“).

Ebenfalls ist das eingeschränkte Riechvermögen ein gut charakterisierter prodromaler Marker bei der Entwicklung von Morbus Parkinson (Liepelt *et al.*, 2011), aber auch anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Barresi *et al.*, 2012). Bei der hier angewandten Methode des Riechtests wurde die Qualität des Geruchs erfasst (Identifikationstest) ohne weiter auf Geruchsschwelle bzw. Diskrimination einzugehen, die erst beim Schwellen- bzw. Diskriminationstest im Mittelpunkt stehen. 18% (n=3) der Probanden zeigten dabei ein eingeschränktes Riechvermögen, definiert als weniger 12 korrekten von 16 zugeordneten Geruchsproben. Dabei

präsentierten jeweils zwei der betroffenen Probanden zusätzlich auffällige Blutwerte (Proband Nr. 7 und 11) sowie Auffälligkeiten im REM-Schlafverhalten und im Beck-Fragebogen zur Beurteilung einer depressiven Stimmung (Proband Nr. 9 und 11). Genaueres dazu: Übersichtstabellen Kapitel 3.3, S. 45.

Für die korrekte Zuordnung von Gerüchen ist neben einem intakten Geruchssinn an sich, auch die kognitive Funktion entscheidend. So konnte mit Potentialmessungen bei neurodegenerativ Erkrankten z. B. Alzheimer- und Morbus Parkinson-Patienten bereits früh eine fehlende Reaktion des Gehirns auf Gerüche, sowie durch post mortem Untersuchungen ein Neuronenverlust entsprechend der Krankheitsintensität festgestellt werden. (Pearce *et al.*, 1995; Peters *et al.*, 2003; Guducu *et al.*, 2015)

Ein Schwerpunkt der hier vorgelegten Arbeit war die ausführliche neuropsychologische Untersuchung – mit der Frage nach dezenten kognitiven Defiziten als Hinweis für eine beginnende Demenzerkrankung, sei es im Rahmen einer Frontotemporalen Demenz oder einer Alzheimer Demenz. Dies ergab kognitive Defizite vor allem in der visuokonstruktiven Praxis, aber auch der Wortflüssigkeit und den anderen exekutiven Funktionen. Im Detail zeigten sich 33% der Probanden im Mini Mental Status Test (MMST) (n=4) deutlich global kognitiv eingeschränkt und mit 21-27 von 30 Punkten jeweils weit unter ihrem jeweiligen Altersdurchschnitt. Darunter befanden sich mit 64 und 68 Jahren, die beiden ältesten Probanden der Studie. In der visuokonstruktiven Praxis des Figuren Zeichnens in Kombination mit dem Erinnern (= Figuren Abrufen) präsentierten sich zudem 67% (n=8) auffällig.

Deutlich durch kognitive Einschränkungen betroffen zeigen sich in der CERAD-Gesamtbetrachtung dabei v.a. Probanden Nr. 2, 3, 6 und 7 (siehe Tabelle 4: Übersichtstabelle Auffälligkeiten 1, S. 45)

Angemerkt sei, dass hier ein Scoring-System angewendet wurde, bei dem die exekutiven bzw. temporalen Funktionen als pathologisch eingestuft werden, sobald die Ergebnisse in zwei oder mehr der fünf Untertests im pathologischen Bereich lagen. Hätte man stattdessen die z-Mittelwerte für den jeweiligen Funktionsbereich als Kritik herangezogen, wären bei den exekutiven Funktionen 2 statt 5 und bei den temporalen Funktionen 2 statt 3 Probanden als auffällig eingestuft worden (siehe Anhang Abbildung 36/Abbildung 37, S. 71). Ein relativ gutes Abschneiden eines Probanden in einem der Untertest hätte in dieser Variante einen Ausgleich der Negativleistung zu Folge.

Dabei wird ebenfalls ersichtlich, dass zu den jeweils zwei deutlich pathologisch abschneidenden Probanden weitere vier (exekutive Funktionen) bzw. sieben (temporale Funktionen) Probanden negativ von ihrer altersgenormten Vergleichsgruppe abweichen. Die Werte in diesem Zwischenbereich sind in dieser Form allerdings noch nicht als pathologisch einzustufen.

Im Vergleich dazu: Bei *symptomatischen NPC-Patienten* zeigt sich die kognitive Einschränkung in der Regel in den Bereichen der Aufmerksamkeit, den exekutiven Funktionen und der visuokonstruktiven Praxis beim Zeichnen von Figuren, wohingegen sich das Erinnerungsvermögen deutlich weniger betroffen zeigt (Heitz *et al.*, 2017).

Dies steht im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Studie, bei der die kognitiven Einschränkungen bei Niemann Pick Typ C-Patienten untersucht und mit dem neuropsychologischen Profil bei Alzheimer-Patienten verglichen wurden. Es zeigt sich dabei bei NPC-Patienten ein relativ gut erhaltenes verbales Erinnerungsvermögen, das sogar als das deutlichste Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Erkrankungen herangezogen werden könnte. (Johnen *et al.*, 2018)

Die Ergebnisse zur Kognition von Heterozygoten in dieser Arbeit decken sich somit mit den publizierten Veröffentlichungen zu symptomatischen NPC-Patienten und demonstrieren damit das Vorliegen kognitiver Einschränkungen in teilweise milder Ausprägung bei heterozygotem Mutationsstatus.

Auch die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung stützen die Hypothese des erhöhten Risikos für die Entwicklung einer Neurodegeneration bei Vorliegen einer heterozygoten NPC-Mutation. So konnte bei 93% der teilnehmenden Probanden (n=13), mit einem erreichten Punktwert von mind. 1 im Summen-Score, jeweils zumindest dezente, vom Alter abweichende Auffälligkeiten detektiert werden. Auch korreliert der erreichte Summenwert im PET-CT mit einem schlechteren Abschneiden im Purdue Pegboard Test (siehe 3.4 Korrelationen, S. 47).

Angemerkt sei hier, dass der Grenzwert von  $\geq 1$  im PET-Summenscore in dieser Arbeit willkürlich festgelegt wurde, da es hierzu keine validierten Standards gibt. Ein auffälliges Testergebnis ist somit nicht gleichbedeutend mit einer vorliegenden Pathologie im diagnostischen Sinne.

**Zusammenfassend lassen sich sowohl bei der neurologischen Untersuchung (75%) motorische Auffälligkeiten, als auch beim REM Schlafverhalten (24%) und der Riechleistung (18%) Hinweise auf ein frühes Stadium einer Neurodegeneration finden.**

**Auch bei der kognitiven Leistung zeigen mind. 58% (n=7) deutliche Einschränkungen mit kombinierten Defiziten, neben globalen Einschränkungen im MMST vor allem bei den exekutiven Funktionen und der visuokonstruktiven Praxis. Dies wiederum deckt sich mit dem kognitiven Profil homozygoter NPC-Patienten.**

Durch die deutliche Befundlage dieser Arbeit ergeben sich auch Hypothesen zu einer therapeutischen Bedeutung. Eine Testbatterie wie hier vorgestellt könnte bei NPC-Heterozygoten neurodegenerative Erkrankungen in frühesten bis frühen Stadien detektieren. Diese Risikoprobanden wären dann ideale Kandidaten für eine Behandlung mit etwaigen neuroprotektiven, krankheitsspezifischen Therapien.

#### Grenzen dieser Arbeit:

Die hier verwendeten Kontrolldaten basieren auf unabhängigen, separaten Kontrollkohorten. U. a. für die CERAD-Testbatterie existiert über die herausgebende Klinik der Universität Basel eine große Datenbank an normgebenden Kontrolldaten, die hier mit Hilfe des CERAD-Auswertungsprogramms Verwendung fanden. Diese Kontrollpopulationen sind klinisch und genetisch nicht charakterisiert, sodass vereinzelt und zufällig vorliegende NPC-Mutationen oder Genläsionen, die mit anderen neurodegenerativen Krankheiten assoziiert sind, nicht ausgeschlossen werden können.

Zusätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass differente Mutationen oder NPC-assoziierte Polymorphismen in weiteren, nicht untersuchten Genen ebenfalls eine Rolle spielen.

## **Fazit**

Ergebnisanalysen ergeben, dass die heterozygote Trägerhäufigkeit eines defekten NPC-Gens bis zu 23% beträgt (Topcu *et al.*, 2017). Über 350 verschiedene NPC verursachende Mutationen wurden bisher veröffentlicht (Bounford *et al.*, 2014). Damit lässt sich für die Heterozygotie dieser Erkrankung eine ätiologische Signifikanz vermuten.

In Übereinstimmung damit konnten bei dieser Arbeit mit Hilfe unterschiedlicher Untersuchungsmethoden (z. B. Sonographie, Blutparameter, neuropsychologische Testung, PET-CT etc.) verschiedene subklinische Auffälligkeiten bei NPC-Heterozygoten festgestellt werden, die auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer spät einsetzenden Neurodegeneration hinweisen. Diese These wird durch vorangehende Studien gestützt, wobei es z. B. in gealterten, heterozygoten NPC-Mäusen zu einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins und einer pathologischen Ansammlung von fehlgefalteten Lipiden und Proteinen kam (Yu *et al.*, 2005).

Die vorgelegte Studie liefert damit einen wichtigen Baustein zur Aufklärung des Zusammenhangs zwischen Lipidspeicherstörungen und neurodegenerativen Erkrankungen. Heterozygot betroffene Risikoindividuen könnten dabei von krankheitsspezifischen und neuroprotektiven Therapieoptionen gerade in frühen Krankheitsstadien profitieren, wobei durch die Verminderung von pathologischer Lipidspeicherung auch die Degeneration der Nervenzellen verlangsamt oder gestoppt werden könnte. Die Ergebnisse ermutigen zu weiteren Studien in diesem Feld.

## 5 Zusammenfassung

Niemann Pick Typ C (NPC) ist eine autosomal rezessive Stoffwechselerkrankung mit einer Inzidenz von ~1:100.000, die sich mit einer neuroviszeralen Lipidanhäufung manifestiert (Patterson *et al.*, 2013; Wassif *et al.*, 2016). Das Erkrankungsalter ist variabel und liegt zwischen der Neonatal-Periode und dem Erwachsenenalter (Vanier, 2010). Die Krankheit verläuft progredient. Auch die Symptomkonstellation zeigt eine große Variabilität, sodass im frühen Krankheitsverlauf meist nur vereinzelte, unspezifische Symptome (Ataxie, Blickstörung, Sprach- und Schluckstörungen, kognitive Einschränkungen, psychiatrische Symptome etc.) vorliegen (Patterson *et al.*, 2013). Aufgrund der Irreversibilität der multiplen Organschäden mit deutlicher Betroffenheit der zerebralen Funktionen zeigt sich die Niemann Pick Typ C-Erkrankung als eine schwere und nicht heilbare Krankheit mit starker Einschränkung der Lebenserwartung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, heterozygote Genträger von Niemann Pick Typ C systematisch klinisch zu untersuchen, um etwaige frühe Anzeichen einer Neurodegeneration zu detektieren und zu charakterisieren.

Hierfür wurden bei 17 heterozygoten Genträgern neben einer ausführlichen Anamnese und klinisch neurologischen Untersuchung Fragebögen zur Stimmung und dem Schlafverhalten, eine ausführliche neurokognitive Testbatterie, ein Riechtest, sowie ein motorischer Test (Purdue Pegboard) durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Abdomensonographie, sowie eine zerebrale Bildgebung mittels PET-CT durch Fachpersonal im Hause ergänzt und NPC-charakteristische Blutparameter gemessen.

Dabei konnten verschiedene subklinische Auffälligkeiten bei diesen NPC-Heterozygoten festgestellt werden, die auf ein Risiko für die Entwicklung einer spät einsetzenden Neurodegeneration hinweisen können.

Damit stärkt diese Studie die Verbindung zwischen lysosomalen Erkrankungen (Lipidspeicherstörungen) und häufigen neurodegenerativen Erkrankungen. Die beschriebenen Risikoindividuen könnten von krankheitsspezifischer Zielgruppenansprache und neuroprotektiven Komponenten profitieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aebi (2002) *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie*. Philosophisch-Historische Fakultät der Universität Basel. doi: 10.5451/unibas-002728525.
- Alpay (2005) *Diagnostik des Morbus Niemann-Pick Typ A, B und C: Etablierung von Nachweismethoden eines saure Sphingomyelinase-Mangels in verschiedenen humanen Geweben und einer intrazellulären Cholesterintransportstörung in Fibroblasten*. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Avenali *et al.* (2019) 'Evolution of prodromal parkinsonian features in a cohort of GBA mutation-positive individuals: a 6-year longitudinal study', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 90(10), pp. 1091–1097. doi: 10.1136/jnnp-2019-320394.
- Barresi *et al.* (2012) 'Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases', *Journal of the Neurological Sciences*, 323, pp. 16–24. doi: 10.1016/j.jns.2012.08.028.
- Benussi *et al.* (2018) 'Recent neuroimaging, neurophysiological, and neuropathological advances for the understanding of NPC [version 1; peer review: 3 approved]', *F1000Research* 2018, 7(194). doi: 10.12688/f1000research.12361.1.
- Bergeron *et al.* (2017) 'Cognition and anatomy of adult Niemann-Pick disease typ C: Insights for the Alzheimer field', *Cognitive Neuropsychology*, 35(3–4), pp. 209–222. doi: 10.1080/02643294.2017.1340264.
- Böhles (2016) *Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlagsgruppe. doi: 10.1055/b-004-129990.
- Bounford *et al.* (2014) 'Genetic and laboratory diagnostic approach in Niemann Pick disease type C', *Journal of Neurology*, 261(Suppl. 2), pp. 569–575. doi: 10.1007/s00415-014-7386-8.
- Bowman *et al.* (2015) 'Longitudinal changes in cerebellar and subcortical volumes in adult-onset Niemann–Pick disease type C patients treated with miglustat', *Journal of Neurology*, 262(9), pp. 2106–2114. doi: 10.1007/s00415-015-7819-z.
- Braak *et al.* (2006) 'Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology', *Neuroscience Letters*, 396(1), pp. 67–72. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.012.
- Brown *et al.* (1996) 'Metabolic abnormalities in feline Niemann-Pick type C heterozygotes', *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 19(3), pp. 319–330. doi: 10.1007/BF01799262.
- Brown *et al.* (1993) 'The execution of bimanual movements in patients with Parkinson's, Huntington's and cerebellar disease', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56(3), pp. 295–297. doi: 10.1136/jnnp.56.3.295.
- Burghart Messtechnik GmbH (2014) 'Identifikationstest 16 (blau)', in *Riechtest Sniffin' Sticks Gebrauchsanweisung*. Wedel, Deutschland, pp. 1–4. Available at:

info@burghart-mt.de.

Carstea *et al.* (1993) 'Linkage of Niemann-Pick disease type C to human chromosome 18', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(5), pp. 2002–2004. doi: 10.1073/pnas.90.5.2002.

Carstea *et al.* (1997) 'Niemann-Pick C1 Disease Gene: Homology to Mediators of Cholesterol Homeostasis', *Science*, 277(5323), pp. 228–231. doi: 10.1126/science.277.5323.228.

Castro-Fernández *et al.* (2016) 'A heterozygous splicing variant in NPC2 in a patient with PSP [abstract]', *International Parkinson and Movement Disorder Society*, 31(suppl. 2).

Cortina-Borja *et al.* (2018) 'Annual severity increment score as a tool for stratifying patients with Niemann-Pick disease type C and for recruitment to clinical trials', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(143), pp. 1–16. doi: 10.1186/s13023-018-0880-9.

Crocker *et al.* (1958) 'Niemann Pick Disease: A review of 18 patients.', *Medicine*, 37(1), pp. 1–95. Available at: [https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1958/02000/Niemann\\_Pick\\_Disease\\_\\_A\\_Review\\_of\\_Eighteen.1.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1958/02000/Niemann_Pick_Disease__A_Review_of_Eighteen.1.aspx).

Cupidi *et al.* (2017) 'Role of Niemann-Pick Type C Disease Mutations in Dementia', *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(3), pp. 1249–1259. doi: 10.3233/JAD-160214.

Desmond (2004) 'The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit?', *Journal of the Neurological Sciences*, 226, pp. 3–7. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.002.

Diehl *et al.* (2005) 'Frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease: The contribution of standard neuropsychological tests to differential diagnosis', *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18(1), pp. 39–44. doi: 10.1177/0891988704272309.

Galbiati *et al.* (2019) 'The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies', *Sleep Medicine Reviews*, 43, pp. 37–46. doi: 10.1016/j.smr.2018.09.008.

Geberhiwot *et al.* (2018) 'Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(50). doi: 10.1186/s13023-018-0785-7.

Goker-Alpan *et al.* (2004) 'Parkinsonism among Gaucher disease carriers', *Journal of Medical Genetics*, 41(12), pp. 937–940. doi: 10.1136/jmg.2004.024455.

Guducu *et al.* (2015) 'Assessing Olfactory Function in Parkinson's Disease via Entropy Analysis of Chemosensory Event Related Potentials', *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 237(2), pp. 111–116. doi: 10.1620/tjem.237.111.

Harzer *et al.* (2013) 'Niemann-Pick Disease Type C: New Aspects in a Long Published Family – Partial Manifestations in Heterozygotes', *JIMD Reports*, 12, pp. 25–29. doi: 10.1007/8904\_2013\_240.

- Hawkes *et al.* (2007) 'Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis', *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33, pp. 599–614. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x.
- Heitz *et al.* (2017) 'Cognitive impairment profile in adult patients with Niemann pick type C disease', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(166). doi: 10.1186/s13023-017-0714-1.
- Hollak *et al.* (1994) 'Marked Elevation of Plasma Chitotriosidase Activity - A Novel Hallmark of Gaucher Disease', *Journal of Clinical Investigation*, 93, pp. 1288–1292. doi: 10.1172/JCI117084.
- Hufschmied *et al.* (2013) *Neurologie compact 6. Auflage*. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe. doi: 10.1055/b-002-66265.
- Janssen *et al.* (2017) *Statistische Datenanalyse mit SPSS*. 9th edn. Berlin: Springer-Verlag. doi: 10.1007/978-3-662-53477-9.
- Jellinger *et al.* (1989) 'Clinicopathological Analysis of Dementia Disorders in the Aged', *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 48(3), p. 379. doi: 10.1097/00005072-198905000-00240.
- Jiang *et al.* (2011) 'A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma', *Journal of Lipid research*, 52(7), pp. 1435–1445. doi: 10.1194/jlr.D015735.
- Johnen *et al.* (2018) 'Distinguishing neurocognitive deficits in adult patients with NP-C from early onset Alzheimer's dementia', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(91). doi: 10.1186/s13023-018-0833-3.
- Josephs *et al.* (2004) 'Heterozygous Niemann-Pick disease type C presenting with tremor', *Neurology*, 63(11), pp. 2189–2190.
- Klunenmann *et al.* (2013) 'Parkinsonism syndrome in Heterozygotes for Niemann Pick C1', *Journal of the Neurological Sciences*, 335(0), pp. 219–220. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.033.
- Kresojević *et al.* (2014) 'Mutations in Niemann Pick type C gene are risk factor for Alzheimer's disease', *Medical Hypotheses*, 83(5), pp. 559–562. doi: 10.1016/j.mehy.2014.08.025.
- Lachmann (2004) 'Herpes simplex virus-based vectors', *International Journal of Experimental Pathology*, 85(4), pp. 177–190. doi: 10.1111/j.0959-9673.2004.00383.x.
- Lenhard *et al.* (2015) *Normwertrechner, Bibergau: Psychometrica*. doi: 10.13140/RG.2.1.4592.5363.
- Liepelt *et al.* (2011) 'Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population', *Neurobiology of Aging*, 32(9), pp. 1599–1606. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.004.
- Mahlknecht *et al.* (2015) 'The Concept of Prodromal Parkinson's Disease', *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), pp. 681–697. doi: 10.3233/JPD-150685.
- Menon *et al.* (2012) 'Normative Performance on the CLOX Task in a Multi-Ethnic

Bilingual Cohort: A Project FRONTIER Study', *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(9), pp. 959–966. doi: 10.1002/gps.2810.

Mirelman *et al.* (2016) 'Arm Swing as a Potential New Prodromal Marker of Parkinson's Disease', *Movement Disorders*, 31(10), pp. 1527–1534. doi: 10.1002/mds.26720.

Ory *et al.* (2017) 'Intrathecal 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick Disease, type C1: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial', *Lancet*, 390(10104), pp. 1758–1768. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31465-4.

Patterson *et al.* (2013) 'Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(12). doi: 10.1186/1750-1172-8-12.

Pearce *et al.* (1995) 'The Anterior Olfactory Nucleus in Parkinson's Disease', *Movement Disorders*, 10(3), pp. 283–287. doi: 10.1002/mds.870100309.

Peters *et al.* (2003) 'Olfactory Function in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Investigation Using Psychophysical and Electrophysiological Techniques', *The American Journal of Psychiatry*, 160(11), pp. 1995–2002. doi: 10.1176/appi.ajp.160.11.1995.

Pflüger *et al.* (2003) 'Klinische Untersuchungsverfahren: Consortium to Establish a Registry for Alzheimers' Disease (CERAD) – Neuropsychologische Testbatterie (deutschsprachige Version).', *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, pp. 64–67. doi: 10.1026/0084-5345.32.1.64.

Platt *et al.* (2009) 'Treating lysosomal storage disorders: Current practice and future prospects', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1793(4), pp. 737–745. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.08.009.

Porter *et al.* (2010) 'Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease', *Science Translational Medicine*, 2(56). doi: 10.1126/scitranslmed.3001417.

Postuma *et al.* (2012) 'How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder', *Brain: A Journal of Neurology*, 135(6), pp. 1860–1870. doi: 10.1093/brain/aws093.

Postuma *et al.* (2016) 'Advances in markers of prodromal Parkinson disease', *Nature Reviews. Neurology*, 12(11), pp. 622–634. doi: 10.1038/nrneurol.2016.152.

Probert *et al.* (2017) 'NMR analysis reveals significant differences in the plasma metabolic profiles of Niemann Pick C1 patients, heterozygous carriers, and healthy controls', *Scientific Reports*, 7(6320). doi: 10.1038/s41598-017-06264-2.

Rascovsky *et al.* (2002) 'Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD', *Neurology*, 58(12), pp. 1801–1808. doi: 10.1212/WNL.58.12.1801.

Rego *et al.* (2019) 'Psychiatric and Cognitive Symptoms Associated with Niemann-Pick Type C Disease: Neurobiology and Management', *CNS Drugs*, 33(2), pp. 125–

142. doi: 10.1007/s40263-018-0599-0.

Reunert *et al.* (2016) 'Rapid Diagnosis of 83 Patients with Niemann Pick Type C Disease and Related Cholesterol Transport Disorders by Cholestantriol Screening', *EBioMedicine*, 4, pp. 170–175. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.12.018.

Ries *et al.* (2006) 'Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C', *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(5), pp. 647–652. doi: 10.1007/s10545-006-0363-3.

Rodriguez-Porcel *et al.* (2017) 'Parkinson disease in Gaucher disease', *Journal of Clinical Movement Disorders*, 4(7). doi: 10.1186/s40734-017-0054-2.

'S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression' (2015) in *AWMF-Register-Nr.: nvl-005*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer(BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

'S3-Leitlinie Demenzen' (2016) in *AWMF-Register-Nr.: 038-013*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN); Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.

Sansare *et al.* (2018) 'Gait, Balance and Coordination Impairments in Niemann Pick Disease, Type C1', *Journal of Child Neurology*, 33(1), pp. 114–124. doi: 10.1177/0883073817741054.

Schmid *et al.* (2014) 'The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(2), pp. 322–334. doi: 10.1159/000357774.

Schmitz *et al.* (2001) 'Intracellular Cholesterol and Phospholipid Trafficking: Comparable Mechanisms in Macrophages and Neuronal Cells', *Neurochemical Research Journal*, 26(8/9), pp. 1045–1068. doi: 10.1023/a:1012357106398.

Schneider *et al.* (2019) 'Early-stage predictors of Parkinson's disease evolution – what do we know about REM Sleep Behavior disorder (RBD) and the link to PD?', *MDS Blog - International Parkinson and Movement Disorder Society*.

Sheikh-Bahaei *et al.* (2017) 'Current Role for Biomarkers in Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia', *Current Treatment Options in Neurology*. Current Treatment Options in Neurology, 19(46). doi: 10.1007/s11940-017-0484-z.

Sidransky *et al.* (2012) 'The link between the GBA gene and parkinsonism', *Lancet Neurology*, 11(11), pp. 986–998. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70190-4.

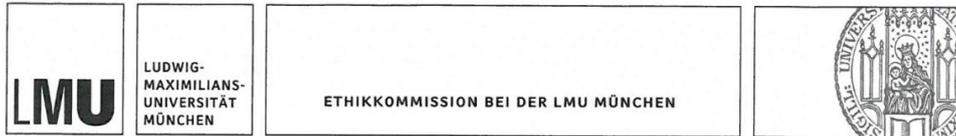
Stampfer *et al.* (2013) 'Niemann-Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(35). doi: 10.1186/1750-1172-8-35.

- Stiasny-Kolster *et al.* (2007) 'The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire - A New Diagnostic Instrument', *Movement Disorders*, 22(16), pp. 2386–2393. doi: 10.1002/mds.21740.
- Strauss *et al.* (2006) *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. 3rd edn. Oxford: University Press.
- Tombaugh (2004) 'Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education', *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), pp. 203–214. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8.
- Topcu *et al.* (2017) 'Prospective Turkish Cohort Study to Investigate the Frequency of Niemann-Pick Disease Type C Mutations in Consanguineous Families with at Least One Homozygous Family Member', *Molecular Diagnosis & Therapy*, 21, pp. 643–651. doi: 10.1007/s40291-017-0293-9.
- Vanier (2010) 'Niemann-Pick disease type C', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(16). doi: 10.1186/1750-1172-5-16.
- Vanier *et al.* (2016) 'Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review', *Molecular Genetics and Metabolism*. The Authors, 118(4), pp. 244–254. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.004.
- Vassilaki *et al.* (2017) 'Neuroimaging Biomarkers and Impaired Olfaction in Cognitively Normal Individuals', *Annals of Neurology*, 81, pp. 871–882. doi: 10.1002/ana.24960.
- Vite *et al.* (2015) 'Intracisternal Cyclodextrin Prevents Cerebellar Dysfunction and Purkinje Cell Death in Feline Niemann-Pick type C1 disease', *Science Translational Medicine*, 7(276). doi: 10.1126/scitranslmed.3010101.
- Te Vrucite *et al.* (2014) 'Relative acidic compartment volume as a lysosomal storage disorder-associated biomarker', *Journal of Clinical Investigation*, 124(3), pp. 1320–1328. doi: 10.1172/JCI72835.
- Wassif *et al.* (2016) 'High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets', *Genetics in Medicine*, 18(1), pp. 41–48. doi: 10.1038/gim.2015.25.
- Winblad *et al.* (2004) 'Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment', *Journal of Internal Medicine*, 256(3), pp. 240–246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
- Yu *et al.* (2005) 'Neurodegeneration in Heterozygous Niemann-Pick type C1 (NPC1) mouse: Implication of heterozygous NPC1 mutations being a risk for tauopathy', *Journal of Biological Chemistry*, 280(29), pp. 27296–27302. doi: 10.1074/jbc.M503922200.
- Zampier *et al.* (2018) 'Gait bradykinesia and hypometria decrease as arm swing frequency and amplitude increase', *Neuroscience Letters*, 687, pp. 248–252. doi: 10.1016/j.neulet.2018.09.051.

Zech *et al.* (2013) 'Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age-Related Neurodegenerative Disorders', *PloS One*, 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0082879.

# 7 Anhang

## Ethikvotum 29.06.2016



Frau  
Prof. Dr. med. Susanne A. Schneider  
Klinik u. Poliklinik f. Neurologie  
Klinikum Großhadern  
81377 München

Vorsitzender:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Telefon+49 (0)89 440055191  
Telefax+49 (0)89 440055192  
Ethikkommission@  
med.uni-muenchen.de  
[www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de](http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de)

Anschrift:  
Pettenkoferstr. 8a  
D-80336 München

29.06.2016 EM /sc

Projekt Nr: **280-16** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

### **Beratung nach Fakultätsrecht Ergänzung zum Votum vom 07.06.2016**

Studientitel: Systematische und standardisierte klinische Untersuchung von Patienten mit lysosomalen Speichererkrankungen und deren Angehörigen  
Antragsteller: Prof. Dr. med. Susanne A. Schneider, Klinik u. Poliklinik f. Neurologie, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrte Frau Prof. Schneider,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 17.06.2016 (eingegangen 29.06.2016) mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen:

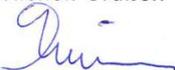
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- Studienprotokoll überarbeitet
- EK- Antrag.

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

- Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.
- Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis der Studie mitzuteilen.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

# Riechtest Anamnesebogen

## Riechtest

Datum der Untersuchung: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Geb.datum: \_\_\_\_\_; Alter: \_\_\_\_\_

Beruf: \_\_\_\_\_

### Anamnese:

Rauchen:

Erkältung:

Allergien:

Medikamente:

Der Pat. bewertet seine eigene Geruchssensibilität als: unauffällig / vermindert / erhöht

### Identifikationstest 16, blau ●

#### linkssseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pflirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pflirsich	Orange	Apfel
12	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pflirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Anzahl korrekt erkannter Proben:

Abbildung 31: Riechtest Anamnesebogen

## RBD Fragebogen

	<b>KLINIKUM</b> <small>DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN</small>	<b>NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK MIT FRIEDRICH_BAUR_INSTITUT</b> Direktorin: Univ.Prof. Dr. med. M. Dieterich, FANA <small>in Assoziation mit dem Institut für Neuroimmunologie und dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung</small>	
---	---	--	---

Klinikum der Universität München – Großhadern  
Neurologische Klinik, Marchioninstr. 15 · D-81377 München

Neurologisches Schlaflabor  
PD Dr. med. J. Rémi

Telefon +49 (0)89 440 0 7 3676  
Telefax +49 (0)89 440 0 7 6671

[www.klinikum.uni-muenchen.de](http://www.klinikum.uni-muenchen.de)

Postanschrift:  
Marchioninstr. 15  
D-81377 München

### Fragebogen zur REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)

Bitte passende Antwort eintragen oder ja/nein umkreisen

A. Quelle der Information: 1 = Patient, 2 = Angehöriger, 3 = Beide		
1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.	ja	nein
2. Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.	ja	nein
3. Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.	ja	nein
4. Mit ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.	ja	nein
5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.	ja	nein
6. Bei mir treten oder traten während des Traums folgende Erscheinungen auf:		
6.1. laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen	ja	nein
6.2. plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“	ja	nein
6.3. Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett	ja	nein
6.4. um das Bett herum umgefallenen Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille	ja	nein
7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.	ja	nein
8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.	ja	nein
9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.	ja	nein
10. Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns). Welche?	ja	nein
Summen	Ja	Nein

Cut-Off 5 Punkte für 96% Sensitivität und 56% Spezifität für RBD.  
Stiasny-Kolster et. al. Mov Dis 2007; 16:2386-2393.

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Großhadern mit öffentlichen Verkehrsmitteln: U6 Endstation Klinikum Großhadern, Bus Linie 266 oder 269 bis Haltestelle Klinikum Großhadern oder 56 oder N41 bis Haltestelle Klinikum Ost

Abbildung 32: REM-Schlaf-Fragebogen

## Beispielbilder Figuren Zeichnen

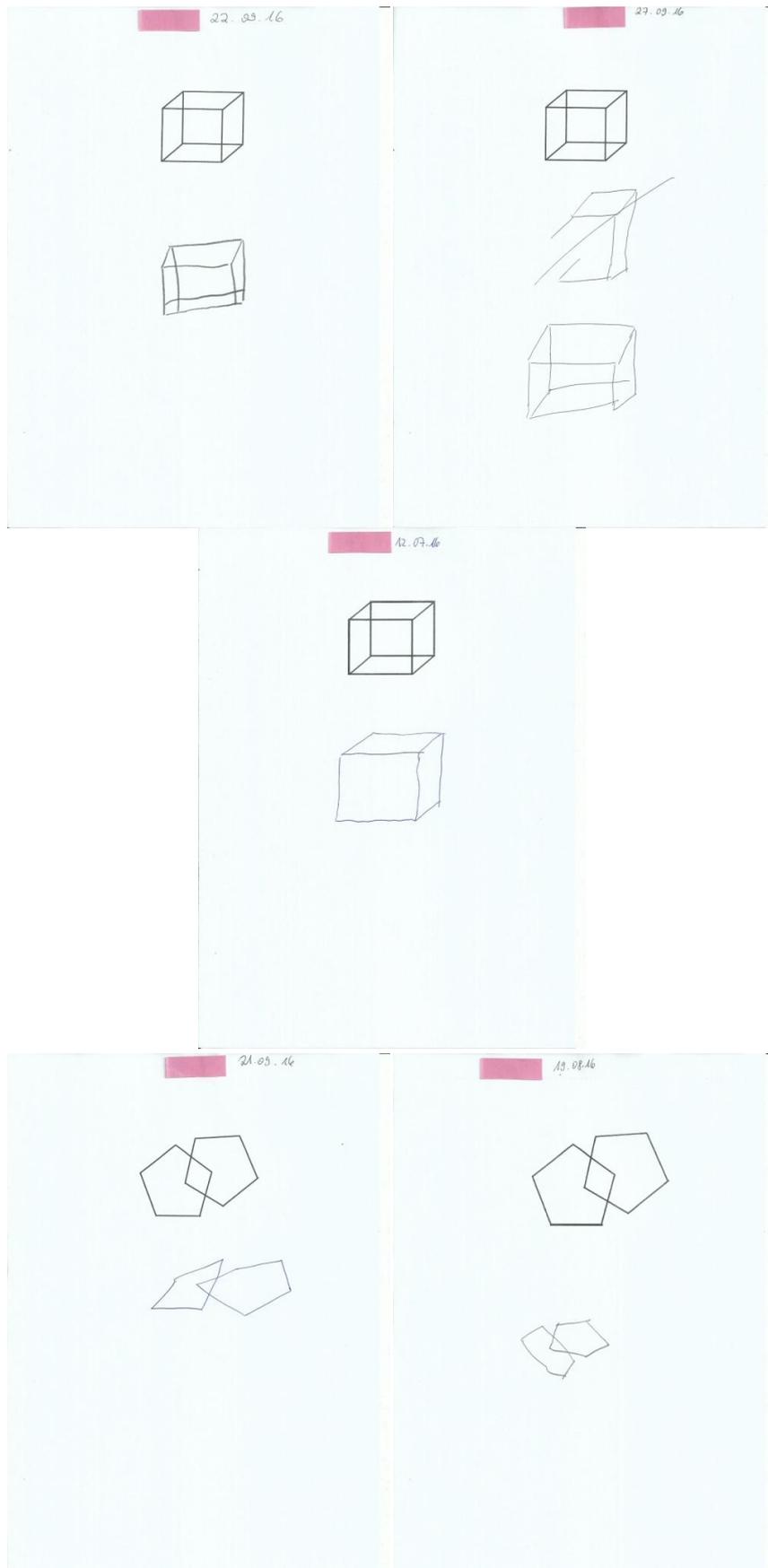


Abbildung 33: Beispielbilder "Figuren Zeichnen"

## Beispielbilder Figuren Abrufen

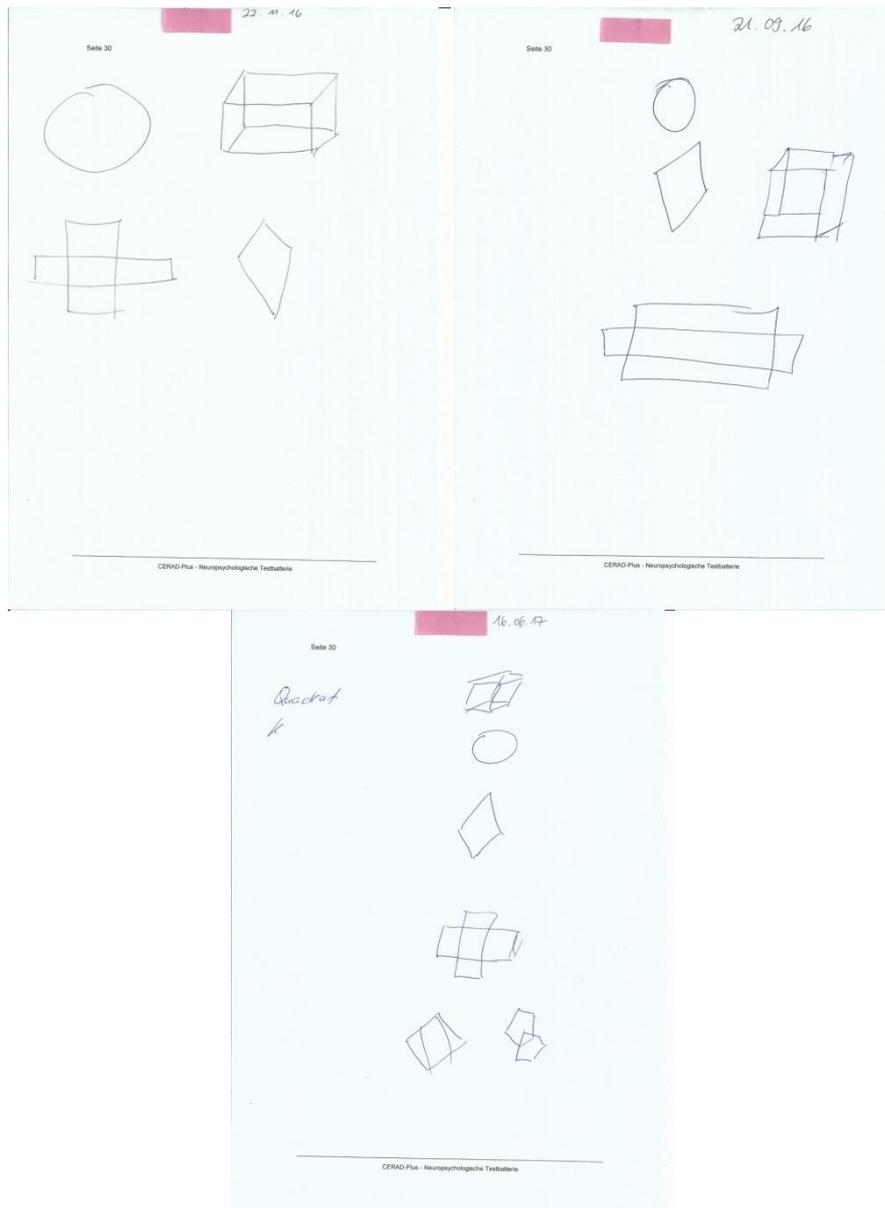


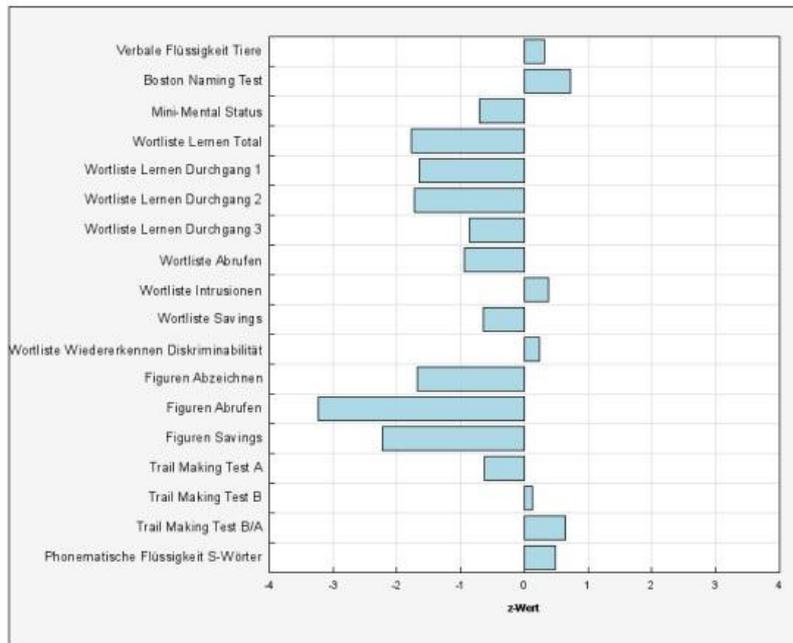
Abbildung 34: Beispielbilder "Figuren Abrufen"

## Beispiel CERAD-Auswertungsbogen

### CERAD Plus - Neuropsychologische Testbatterie - Leistungsprofil

LMU München

Patientendaten	
Identifikation:	Initialen:
Geburtsdag:	Ausbildungsjahre:
Geschlecht:	Untersuchungsdatum:
Untersucher/-in: Clara	Bemerkungen:



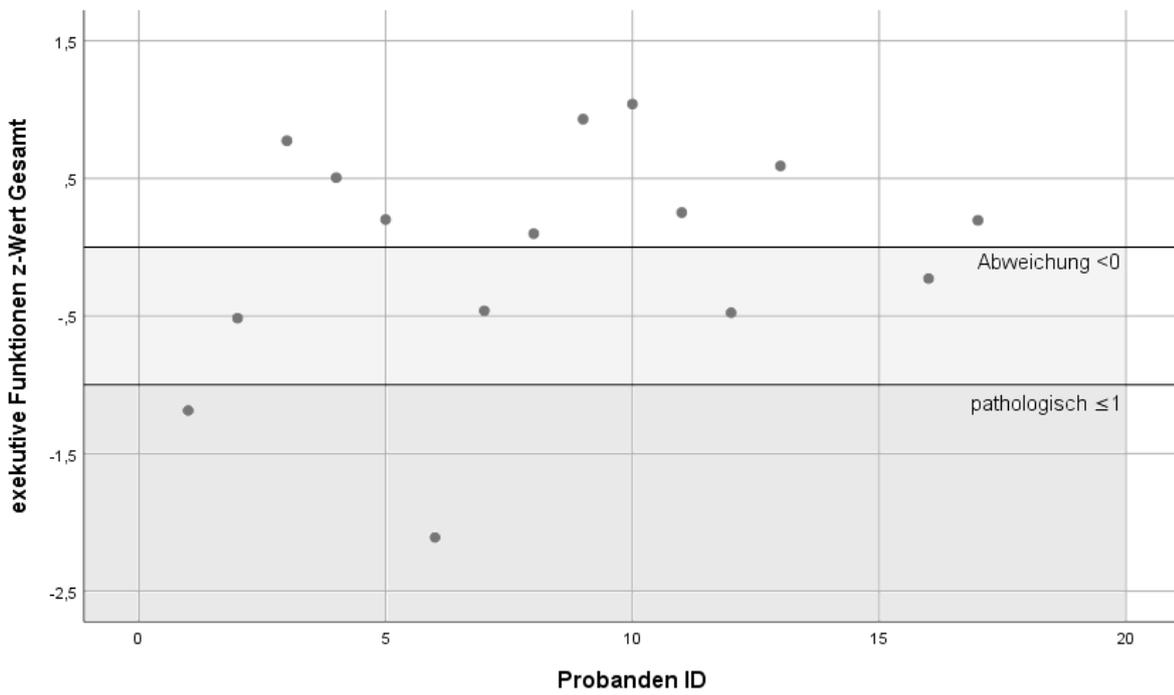
Variable	Min.	Max.	Rohwert	z-Wert
Verbale Flüssigkeit Tiere	0	-	27	0.32
Boston Naming Test	0	15	15	0.72
Mini-Mental Status	0	30	29	-0.71
Wortliste Lernen Total	0	30	18	-1.78
Wortliste Lernen Durchgang 1	0	10	4	-1.65
Wortliste Lernen Durchgang 2	0	10	6	-1.72
Wortliste Lernen Durchgang 3	0	10	8	-0.86
Wortliste Abrufen	0	10	7	-0.94
Wortliste Intrusionen	0	-	0	0.38
Wortliste Savings	0	-	88 %	-0.64
Wortliste Wiedererkennen Diskriminabilität	0	100	100 %	0.24
Figuren Abzeichnen	0	11	9	-1.68
Figuren Abrufen	0	11	4	-3.23
Figuren Savings	0	-	44 %	-2.23
Trail Making Test A	0	180	45	-0.63
Trail Making Test B	0	300	80	0.12
Trail Making Test B/A	0	-	1.8	0.65
Phonematische Flüssigkeit S-Wörter	0	-	17	0.49

Hinweis: Die z-Werte sind bezüglich Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahre korrigiert (Normpopulation CERAD: N = 1'100; Normpopulation Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test A + B: N = 604). Sie geben an, wieviele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt. Spannweiten: Alter CERAD: 49 - 92 Jahre; Alter Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test: 50 - 88 Jahre; Ausbildungsjahre (alle Tests): 7 - 20 Jahre.

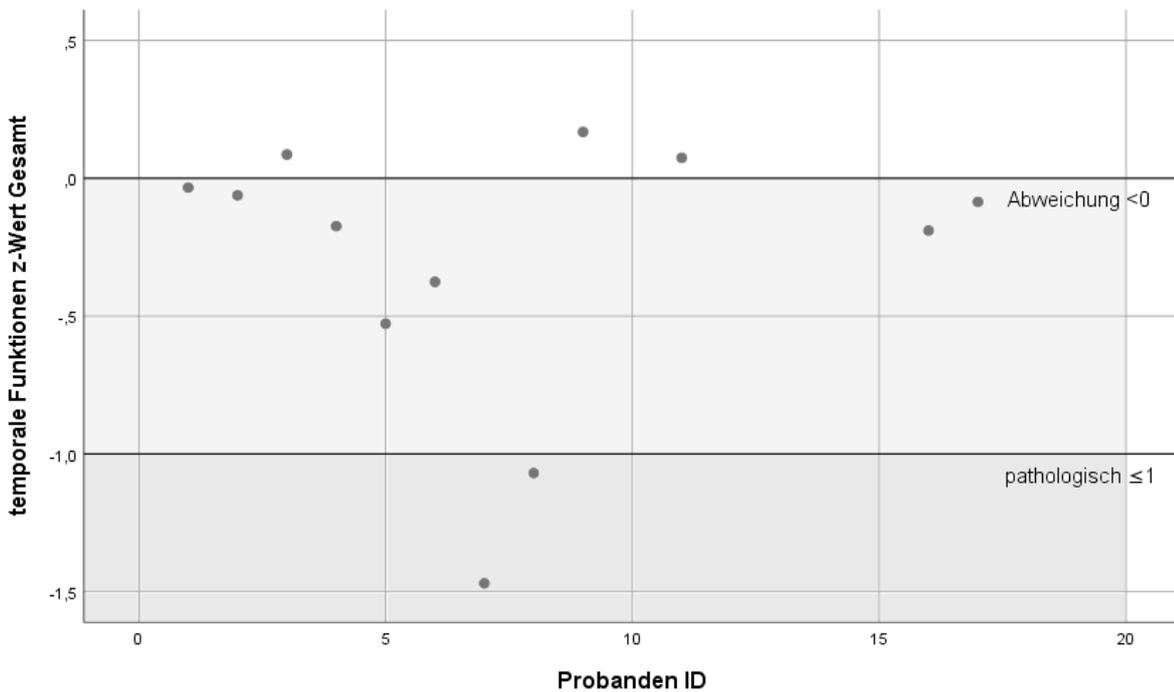
1/1

Abbildung 35: CERAD Auswertungsbogen

## Exekutive Funktionen / temporale Funktionen Mittelwertsystem



**Abbildung 36: Exekutive Funktionen Mittelwertsystem**  
 Hellgrau= Unterdurchschnittliche Performance  
 Dunkelgrau= pathologische Performance



**Abbildung 37: Temporale Funktionen Mittelwertsystem**  
 Hellgrau= Unterdurchschnittliche Performance  
 Dunkelgrau= pathologische Performance

## 8 Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Susanne Schneider danke ich für die Möglichkeit dieser Arbeit und die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der gesamten Zeit.

Danken möchte ich auch Frau Dr. Dipl. psych. Bettina Möller für Tipps und Ratschläge bei Fragen zur neuropsychologischen Vorgehensweise und Statistik.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Dr. Tatiana Bremova für ihren Einsatz bei der Probandenrekrutierung und der Organisation der Studie.

Mein Dank gilt auch Frau Pia Cosmann (Studentin der Psychologie) unter der Leitung von Dr. phil. Christina Fuchs und PD Dr. med. Katharina Bürger des Instituts für Schlaganfall und Demenzforschung für die Einweisung in die Durchführung der CERAD-Testbatterie.

Danken möchte ich zudem allen Probanden, durch deren Bereitschaft und Teilnahme diese Studie erst möglich wurde.

Meiner Familie und Nils danke ich für den durchgehenden Rückhalt und die konstante Ermutigung während des Studiums und dem Erstellen dieser Promotionsschrift.