

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im  
Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinikum der Universität  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein



**Molekulargenetik kongenitaler Myopathien  
und Validierung neuer Methoden zur Verlaufsbeobachtung  
kindlicher neuromuskulärer Erkrankungen**

Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin  
der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
vorgelegt von

**Dr. med. Katharina Vill**

aus München

2018

# Inhaltsverzeichnis der kumulativen Habilitationsschrift

<b>1.</b>	<b>Einleitende Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
1.1	Myopathien	3
1.1.1	Duchenne- / Becker-Kiener Muskeldystrophie	3
1.1.2	Kongenitale Myopathien	5
1.1.3	Metabolische Myopathie: M. Pompe	8
1.2.	Neurogene Muskelerkrankungen	11
1.2.1	Hereditäre motorische und sensorische Neuropathien	11
1.2.2	Spinale Muskelatrophie	14
1.2	Neuropädiatrische Erkrankungen außerhalb des neuromuskulären Spektrums	16
1.3	Literaturnachweise zur einleitenden Zusammenfassung	17
<b>3.</b>	<b>Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>25</b>

# 1. Einleitende Zusammenfassung

Der Begriff „Neuromuskuläre Erkrankungen“ umfasst eine Gruppe von Störungen der Skelettmuskulatur, welche entweder durch eine Erkrankung des Muskels selbst oder durch eine Störung von Nerv oder neuromuskulärer Synapse bedingt sind.

Neuromuskuläre Erkrankungen im Kindesalter sind überwiegend genetisch bedingt, nur dem kleineren Anteil liegen immunvermittelte bzw. entzündliche, toxische oder endokrine Ursachen zugrunde. Neue technische Möglichkeiten haben den diagnostischen Zugang zu neuromuskulären Erkrankungen in den letzten Jahren deutlich verändert. Neue Therapiemöglichkeiten haben zudem die Notwendigkeit mit sich gebracht, validierte Parameter zur Verlaufsbeurteilung zu entwickeln. Ziel des Habilitationsprojektes war es, den Stellenwert molekulargenetischer Verfahren bei kindlichen neuromuskulären Erkrankungen weiter einzugrenzen und den Stellenwert neuer Verlaufsparemeter zu validieren. Im Folgenden wird ein Überblick über den Hintergrund der Erkrankungen und die entsprechenden Ergebnisse, die im Rahmen dieses Habilitationsprojektes erhoben wurden, gegeben.

## 1.1. Myopathien:

Unter dem Begriff „Myopathien“ versteht man Krankheitsbilder, denen eine primäre Pathologie des Skelettmuskels zugrunde liegt.

Die genetisch bedingten Myopathien werden grob unterteilt in Muskeldystrophien, bei welchen die Degeneration der Muskelfasern im Vordergrund steht, in kongenitale Myopathien, welche häufig strukturelle Defekte des kontraktiven Apparates aufweisen, metabolische Myopathien, sowie Erkrankungen von Ionenkanälen (Myotonie und Dystrophia myotonica). Daneben finden sich im Kindesalter, wenngleich deutlich seltener, erworbene Myopathien (Myositiden, toxische und endokrine Myopathien).

### 1.1.1. Duchenne- und Becker-Kiener-Muskeldystrophie

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine X-chromosomale Muskelerkrankung, von der 1:3500 männliche Neugeborene betroffen sind (1). Die Krankheit wird durch Mutationen im Dystrophin-Gen verursacht, die zu einem kompletten Verlust des Dystrophin-Proteins in den Muskelzellen führt (2), woraus eine fortschreitende Schwäche der Skelettmuskulatur resultiert.

Die Jungen fallen üblicherweise im Kindergartenalter auf, wenn aufgrund der in der proximalen Muskulatur der unteren Extremität beginnenden Schwäche die motorische Entwicklung von der der Altersgenossen abweicht und z.B. Treppen nicht adäquat bewältigt werden können (3) (4). Im Alter von 10 bis 14 Jahren sind die meisten Jungen mit DMD dann rollstuhlabhängig (5). Im weiteren Verlauf treten eine progrediente Kardiomyopathie sowie eine Schwäche der Atemhilfsmuskulatur auf.

Unter supportiver Therapie der Kardiomyopathie und assistierter Beatmung beträgt das mediane Überlebensalter aktuell etwa 35 Jahre (6).

Die Becker Kiener-Muskeldystrophie zeichnet sich durch Mutationen im Dystrophin-Gen aus, die nicht zu einem kompletten, sondern zu einem partiellen Ausfall des Dystrophins führen. Der Verlauf ist insgesamt milder, die klinische Ausprägung der Skelettmuskelschwäche sowie der Kardiomyopathie variiert stark.

Die Diagnosestellung der Dystrophinopathien basiert zumeist initial laborchemisch auf einer massiv erhöhten Creatinkinase (CK), die Diagnosebestätigung erfolgt molekulargenetisch.

Bislang sind die einzigen etablierten Behandlungsmethoden bei DMD Corticosteroide, die zu einer Verlängerung der Gehfähigkeit führen, sowie für Patienten mit Nonsense-Mutationen eine seit 2015 zugelassene medikamentöse Therapie mit dem Wirkstoff Ataluren, welcher Stopcodons „überlesen“ soll und ebenfalls zu einer Verlängerung der Gehfähigkeit führen soll. Obwohl DMD noch immer nicht heilbar ist, sind weiterhin potenzielle neue Arzneimittel in klinischer Erprobung (7) (8) (9) (10) (11) (12).

Um die Wirkung neuer therapeutischer Targets zu evaluieren, sind geeignete klinische Testinstrumente erforderlich. Bislang ist der 6-Minuten-Gehtest das am besten etablierte Verfahren für Outcome-Messungen. Es stellt aktuell bei neuromuskulären Erkrankungen im Kindesalter die Standarduntersuchung zur funktionellen Beurteilung dar. Hauptproblem dieses Tests ist die Tatsache, dass Kinder oft nicht in der Lage sind, ausreichend lange zu kooperieren. Zudem besteht das Risiko, durch Ermüdung zu stürzen und sich Verletzungen zuzuziehen. Aus diesem Grund lag es nahe, zu untersuchen, ob eine zeitlich verkürzte Variante des 6-Minuten-Gehtestes bezüglich Anwendbarkeit und Aussagekraft günstiger wäre.

Mit der Frage, ob auch eine Zwei-Minuten Gehstrecke bei den Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie zur Beurteilung ausreichend sein könnte, wurde eine Gruppe von 13 freiwilligen, gehfähigen Jungen mit DMD untersucht. Die Patienten wurden in zwei Altersklassen unterteilt und es erfolgten Subgruppenanalysen hinsichtlich der Schwere der Gehbehinderung. Alle Patienten absolvierten innerhalb von 4 Wochen zweimalig unter unveränderten Bedingungen einen 6-Minuten Gehtest. Die Zeitnahme erfolgte in Minutenabständen. Die Zuverlässigkeit des Testes wurde durch Intraklassen-Korrelation gemessen.

Es zeigte sich, dass die Testzuverlässigkeit für die 6-Minuten-Gehstrecke wie auch für die Zwei-Minuten-Gehstrecke in beiden Altersklassen sehr hoch war, auch bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Behinderung. Insgesamt konnte geschlussfolgert werden, dass die nach sechs Minuten absolvierte Distanz keine relevante zusätzliche Information im Vergleich zur Zwei-Minuten-Gehstrecke gibt.

*Vill et al, Eur J Paediatr Neurol, 2015: „Six-minute walk test versus two-minute walk test in children with Duchenne muscular dystrophy: Is more time more information?“*

### 1.1.2. Kongenitale Myopathien:

Die kongenitalen Myopathien stellen eine äußerst heterogene Gruppe genetisch bedingter neuromuskulärer Erkrankungen dar (13) (14) (15) (16) (17). Bislang wurden

kongenitale Myopathien anhand von histologischen Befunden in zwei große Gruppen eingeteilt:

1.1.2.1. Angeborene Myopathien mit spezifischen strukturellen Befunden, die licht- oder elektronenmikroskopisch darstellbar sind (18) (19) (20)

Die Klassifikation kongenitaler Myopathien mit strukturellen Anomalien basiert auf typischen histopathologischen Befunden wie „Cores“, Nemaline-Körpern oder zentralen Kernen (16). Mit zunehmender Erkenntnis über den genetischen Hintergrund dieser Erkrankungen wurden allerdings zuletzt die Limitationen der früheren histologischen Klassifikation erkennbar. Die morphologischen Veränderungen sind zum Einen in der Regel nicht pathognomonisch für eine bestimmte Erkrankung, zum Anderen können Mutationen in einem Gen zu unterschiedlichen histologischen Phänotypen führen (16) (21). Die Liste der bekannten ursächlichen Gene wächst kontinuierlich an (22). Aus diesem Grund erlaubt eine rein histologische Einordnung in der Regel auch keine ausreichende genetische Beratung der Familie, sodass die Notwendigkeit von zusätzlicher genetischer Diagnostik auf der Hand liegt.

1.1.2.2. Kongenitale Muskeldystrophien mit Muskelfaserdegeneration und Bindegewebsproliferation.

Diese werden unterteilt in Formen mit reiner Muskelbeteiligung und solche mit zusätzlicher Organbeteiligung, z.B. Augen- und / oder Gehirnanomalien. Mehrere Subtypen werden durch Defekte in der extrazellulären Matrix (23, 24) oder Defekte der Kernhüllenproteine (25) (26) (27) verursacht. Darüber hinaus gibt es das Spektrum der O-Glykosylierungsstörungen (syn. Alpha-Dystroglycanopathien) (14).

Die Diagnosestellung der kongenitalen Myopathien basierte früher auf der Muskelbiopsie, mittlerweile wird in unserem Zentrum ein primär molekulargenetischer Ansatz gewählt. Die molekulargenetische Zuordnung gelingt allerdings bislang noch nicht in allen Fällen.

Mit den zuletzt deutlich verbesserten Methoden der genetischen Zuordnung durch den molekulargenetischen Ansatz des „Next Generation Sequencing“ (NGS, syn. Hochdurchsatzsequenzierung) stellte sich heraus, dass zusätzlich eine erhebliche genetische Überlappung zwischen kongenitalen Myopathien mit strukturellen Anomalien und kongenitalen Muskeldystrophien besteht. Mutationen in mehreren Genen können innerhalb beider Gruppen beobachtet werden (28) (29) (13) (14) (30). Zudem können die histopathologischen Veränderungen bei einigen Patienten trotz ausgeprägtem klinischen Bild entweder minimal ("Minimal Change-Myopathien") oder unspezifisch sein und erlauben oft keine eindeutige Kategorisierung auf rein morphologischer Basis (31) (32) (33).

In Rahmen der vorliegenden Habilitationsarbeit wurde ein Algorithmus entwickelt, wie unter Berücksichtigung der inzwischen zur Verfügung stehenden molekulargenetischen Methoden im klinischen Alltag eine möglichst effektive Diagnostik gewährleistet werden kann..

An einer großen Patientenkohorte von 98 Indexpatienten wurde die diagnostische Aufarbeitung retrospektiv analysiert. Es zeigte sich, dass bis zu diesem Zeitpunkt in 56 Fällen eine gezielte Sequenzierung von Kandidatengen durchgeführt wurde, bei 44 Patienten wurde NGS mittels großem muskelspezifischen Panel und bei 12 Patienten eine exomweite Sequenzierung durchgeführt. Ein Patient wurde mittels Array-CGH diagnostiziert. Es stellte sich heraus, dass die endgültige Diagnose bei 63 von 98 Patienten (64%) mittels molekulargenetischer Methoden gestellt werden konnte. In 55% davon war eine gezielte Kandidatengenanalyse zielführend, diese Quote war jedoch in höchstem Maße vom Vorhandensein richtungsweisender histologischer oder klinischer Merkmale abhängig. Die Methode der Hochdurchsatzsequenzierung erbrachte die genetische Diagnose in 58,5% (große Myopathie-bezogene Panels) bzw. 67% (exomweite Sequenzierung) der Fälle. Basierend auf unseren Ergebnissen erarbeiteten wir einen Algorithmus für einen praktikablen diagnostischen Ansatz. Die klinischen Merkmale aller Patienten wurden aufgearbeitet und tabellarisch präsentiert.

Eine berichtenswerte Beobachtung wurde bei der diagnostischen Aufarbeitung von eineiigen Zwillingen mit vermuteter genetisch bedingter Myopathie gemacht, die aufgrund einer Beta-Thalassämie mit dem Chelatbildner Deferasirox behandelt wurden. Bei beiden Kindern trat im Alter von 7 Jahren eine progrediente, beinbetonte proximale Muskelschwäche und eine im MRT sichtbare Atrophie der Muskulatur auf. Deferasirox ist Standardbehandlung bei chronischer Eisenüberladung. Über unerwünschte Wirkungen von Deferasirox ist bislang in der Literatur viel bekannt, nicht aber eine Assoziation mit muskulärer Schwäche oder Atrophie. Die breite diagnostische Abklärung inklusive Molekulargenetik mittels NGS (großes Myopathie-Panel mit >200 enthaltenen Genen) konnte bei unseren Patientinnen keine Hinweise auf die Ätiologie der Muskelschwäche erbringen.

Das Absetzen von Deferasirox führte dann letztlich zu prompter Symptomverbesserung und schließlich kam es zu einer vollständigen Remission fünf Monate nach erfolgreicher hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Die Eisenüberladung oder die Beta-Thalassämie selbst als Ursache für die Muskelschwäche sind unwahrscheinlich, da das chronologische Auftreten der muskulären Symptome zum Einen kontradirektional zum Serumferritin-Spiegel war, und zum Anderen eine signifikante klinische Verbesserung sofort nach Beendigung der Medikation mit Deferasirox, noch vor Transplantation, zu verzeichnen war.

Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Entwicklung einer Muskelschwäche bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt werden, als eine mögliche unerwünschte Wirkung des Medikaments gewertet werden sollte.

Eine zugelassene, ursächliche Therapie existiert bislang noch für keine Unterform aus dem Erkrankungsspektrum der kongenitalen Myopathien. Für die X-chromosomale myotubuläre Myopathie wurde ein rekombinanter AAV-Vektor entwickelt, der im Hundemodell eine deutliche klinische Verbesserung erbrachte (34). Das Medikament ist am Menschen in der klinischen Studienphase und wird aktuell auch an unserem Zentrum untersucht.

*Vill et al, J Neuromuscul Dis, 2017: „Early-Onset Myopathies: Clinical Findings, Prevalence of Subgroups and Diagnostic Approach in a Single Neuromuscular Referral Center in Germany“*

*Vill et al, Neuromuscul Disord, 2016: „Proximal muscular atrophy and weakness: an unusual adverse effect of deferasirox iron chelation therapy“*

### 1.1.3. Metabolische Myopathie: M. Pompe (syn: Glykogenspeicherkrankheit Typ II, Saure-Maltase-Mangel)

Der M. Pompe ist autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, verursacht durch Mangel an dem lysosomalen Enzym saure  $\alpha$ -Glucosidase (GAA). Glykogen akkumuliert innerhalb der Lysosomen verschiedener Gewebearten, insbesondere in der Leber, der Skelettmuskulatur und der glatten Muskulatur, was u.a. zu einer Skelettmuskelschwäche führt. Zusätzliche Symptome, besonders häufig auftretend in der infantilen Form, sind hypertrophe Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Fütter- und Schluckstörungen, Splenomegalie, Schwerhörigkeit, Makroglossie und abnormale zerebrale Myelinisierung.

Die beiden klassischen Phänotypen sind die schwere, früh einsetzende infantile Form sowie die klinisch deutlich variabelere und später einsetzende „late onset“- oder „adult onset“-Form. Die schwere infantile Form verläuft ohne Behandlung üblicherweise innerhalb der ersten 2 Lebensjahre letal (35). Die Erwachsenenform variiert erheblich in Bezug auf klinisches Verteilungsmuster, Progression und Prognose. Die Erkrankung manifestiert sich in dieser Gruppe mit Gliedergürtelphänotypen, Myalgien, Dyspnoe oder auch nur durch eine isolierte CK-Erhöhung (36) (37) (38). Die Diagnose basiert in beiden Formen auf einer reduziert gemessenen GAA-Aktivität in Blut, Muskel oder Fibroblasten und wird über eine molekulargenetische Analyse des GAA-Gens bestätigt.

Eine spezifische Enzymersatztherapie ist seit 2006 verfügbar und kann den Verlauf bei beiden Formen effektiv verlangsamen oder aufhalten (39) (38).

Der Muskel-Ultraschall ist ein etabliertes und validiertes bildgebendes Verfahren zum Screening von Patienten mit Verdacht auf Muskelkrankheiten (40). Es wird seit über 20 Jahren eingesetzt (41) und kann Muskelregionen mit Entzündung, Verfettung, Fibrose, Verkalkungen und perivaskulären Veränderungen identifizieren (42). Als kostengünstige, bestens verfügbare und schmerzfreie Methode ohne Strahlung und ohne die Notwendigkeit einer Sedierung im Kindesalter, ermöglicht der Muskelultraschall die Visualisierung von quergestreifter Muskulatur in einer hohen Auflösung und ist eine der am weitesten verbreiteten Screening-Methoden für neuromuskuläre Störungen bei Kindern. Eine hohe Korrelation von erhöhter Echointensität mit muskulärer Schwäche wurde bereits für verschiedene neuromuskuläre Erkrankungen beschrieben (40) (42) (43).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Rolle des Muskel-Ultraschalls in einer größeren Kohorte pädiatrischer und erwachsener Pompe-Patienten evaluiert, u.a. mit der Frage, ob spezifische, zuvor postulierte Muster (44) bestätigt werden können.

Eine Kohorte von vier infantilen und 15 erwachsenen Pompe-Patienten wurde hinsichtlich der Korrelation zwischen ihrem klinischen Phänotyp und den Ergebnissen des Muskel-Ultraschalls untersucht. Es zeigte sich, dass bei Erwachsenen die Methode geeignet ist, um die klinische und subklinische Beteiligung der Muskulatur zu beurteilen. In unserer Studie zeigten sich sichtbare sonographische Veränderungen in jedem klinisch betroffenen Muskel. In einigen Muskeln gingen erste morphologische Veränderungen der Schwäche sogar voraus. Hinsichtlich des anatomischen Beteiligungsmusters konnten unsere Erkenntnisse die Hypothese des zuvor postulierten Verteilungsmusters einer höheren Vulnerabilität des M. vastus intermedius als des M. rectus femoris widerlegen.

Interessanterweise unterschied sich das sonographische Muster deutlich von dem bei Muskeldystrophien (etwa der Muskeldystrophie Duchenne). Anders als bei diesen Erkrankungen war eine Abgrenzung von Muskel und Knochen auch bei fortgeschrittenem sonographischem Umbau noch möglich. Um die trotzdem klare Pathologie zu klassifizieren, wurde eine Modifikation der bislang bewährten „Skala

nach Heckmatt“ zur sonographischen Beurteilung der Muskulatur entwickelt und validiert, die die Beteiligung des Knochenechos außen vorlässt.

Bei der infantilen Form des M. Pompe zeigte sich der Muskelultraschall nicht sensitiv. Auch bei klinisch stark betroffenen Kindern war keine signifikante Pathologie zu beobachten. Somit sollte die Sonographie nicht als Screening-Methode für die infantile Pompe-Krankheit gewertet werden. Ein pathophysiologisch unterschiedliches Muster mit vorherrschender Glykogen-Speicherung bei Säuglingen und einem Vorherrschen des lipomatös-myosklerotischen Umbaus beim Erwachsenen könnte die unterschiedlichen Befunde erklären.

*Vill et al, Neuromuscul Disord, 2015: „Muscle ultrasound in classic infantile and adult Pompe disease: a useful screening tool in adults but not in infants“*

## **1.2. Neurogene Muskelerkrankungen**

### **1.2.1. Hereditäre motorische und sensorische Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth-Erkrankungsspektrum)**

Hereditäre Neuropathien sind eine Gruppe von Erkrankungen des peripheren Nerven. Die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT), auch hereditäre motorische und sensorische Neuropathie (HMSN) genannt, ist die häufigste Form und zeigt eine Prävalenz von ca. 1:2.500. Die häufigste Mutation ist die 1,5-Mb-CMT1a-Tandem-Duplikation auf dem Chromosom 17p11.2-p12, welche das *PMP22*-Gen einschließt (43) (44). Eine besondere Form der CMT ist die hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen (HNPP), die durch die reziproke 1.5 Mb Deletion einer Kopie des *PMP22* Gens verursacht wird (45).

Anhand klinischer, elektrophysiologischer und histopathologischer Kriterien wird die CMT in drei Hauptgruppen eingeteilt: die demyelinisierende Form (CMT1), die axonale Form (CMT2) und die spinale Form, auch bezeichnet als distale hereditäre motorische Neuropathie oder als distale spinale Muskelatrophie. Bei übergeordneten

Störungen, beispielsweise im mitochondrialen Stoffwechsel der Nervenzelle, sind aber auch demyelinisierend-axonale Mischformen beschrieben. Die Anzahl der Gene, die mit der CMT und verwandten erblichen Neuropathien assoziiert sind, ist konstant ansteigend (46).

Die Klinik der CMT ist gekennzeichnet durch distale Muskelschwäche und Atrophie, verminderte oder fehlende Muskeleigenreflexe, Fußdeformitäten, entsprechende Probleme beim Gehen, und üblicherweise nur relativ milde sensorische Defizite. Eine Beteiligung der intrinsischen Handmuskulatur ist häufig.

Die molekulargenetische Zuordnung gelingt bislang noch nicht in allen CMT-Fällen. Aktuell gibt es noch keine kausale Behandlung für irgendeine Form der CMT. In der CMT1a, welche durch die Duplikation des PMP22-Gens verursacht wird, stellt eine Reduktion der *PMP22*-Expression einen Behandlungsansatz dar. Gegenwärtig befindet sich eine entsprechende pharmazeutische Zusammensetzung aus D-Sorbitol, Baclofen und Naltrexon in klinischer Studienphase (47).

Um sowohl den natürlichen Verlauf des Erkrankungsspektrums als auch die Wirkung neuer therapeutischer Targets zu evaluieren, sind erneut geeignete klinische Messinstrumente notwendig. Validierte klinische Skalen zur Messung der Krankheitsschwere der CMT sind erst seit kurzem verfügbar und wurden noch nicht in allen der vielen und seltenen CMT-Subtypen eingesetzt. Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wird bislang auch bei der CMT in den meisten Studien als primärer Outcome-Parameter gewählt. Klassische Zeitfunktionstests wie z.B. eine 10 Meter Geh- oder Rennstrecke, sowie die benötigte Zeit, um vier Treppenstufen zu bewältigen oder um aus Rückenlage aufzustehen, sind ebenfalls häufig eingesetzte Testmethoden.

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurde eine Studie durchgeführt, die klassische Zeitfunktionsparameter und den 6-Minuten-Gehtest mit Sprungplatten-Mechanographie in einer Kohorte von 23 pädiatrischen CMT-Patienten vergleicht.

Ein Aufstehversuch („chair rising test“, CRT) und ein zweibeiniger Einzelsprung („single two leg jump“, S2LJ) auf einer Mechanographieplatte wurde mit den Ergebnissen der klassischen Zeitfunktionstestung mittels linearer Regressionsanalyse korreliert.

Es zeigte sich eine moderate bis hohe Korrelation zwischen Mechanographie und dem 6MWT und den anderen Zeitfunktionstests. Insbesondere scheint der S2LJ, der die Kombination aus distaler und proximaler Kraft in einem Test quantifiziert, anderen Testmethoden überlegen zu sein. Es konnte geschlussfolgert werden, dass die Mechanographie mittels Sprungplatte ein geeignetes zusätzliches Messinstrument für die primäre Ergebnismessung bei Patienten aus dem CMT-Spektrum ist. Für neuromuskuläre Patienten mit fortgeschrittener proximaler Schwäche ist die Methode allerdings nicht geeignet mangels Fähigkeit, ausreichend kräftig zu springen.

Im Rahmen dieser Arbeit lag ein weiterer Schwerpunkt auf der Identifizierung des molekulargenetischen Hintergrundes bei bislang ungeklärten Fällen u.a. aus dem Spektrum der CMT. Hier ergaben sich neue und interessante Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.

U.a. berichteten wir über eineiige Zwillinge mit dem Phänotyp einer CMT1 mit beidseitiger Fußheberschwäche, Pes cavus, Thoraxkyphose und Skoliose. Einer der beiden hatte zusätzliche Symptome einer HNPP. Die Neurographie ergab eine demyelinisierende Neuropathie, typisch für CMT1, aber zusätzlich einen transienten Leitungsblock im Bereich des Nervus Ulnaris, der mit der HNPP-typischen klinischen Lähmung, die im Rahmen nur geringer mechanischer Beanspruchung des Nerven auftritt, einherging. Die genetische Analyse ergab, dass es sich ursächlich um eine 3 Basenpaare umfassende, bislang nicht beschriebene de Novo-Deletion im *PMP22*-Gen handelte. Unser Patient zeigte die bislang nur sporadisch berichteten Kombination aus CMT1a und HNPP, verursacht durch eine In-Frame-Deletion im *PMP22*-Gen, die zu einer funktionellen Haploinsuffizienz führt. Wir schlussfolgerten, dass die Pathogenese von HNPP noch nicht vollständig verstanden ist und offensichtlich auch durch das Vorhandensein eines defekten Proteins verursacht sein kann. Die intrafamiliäre phänotypische Variabilität, sogar bei eineiigen Zwillingen, bestätigt die bekannte Tatsache, dass auch Faktoren außerhalb der Genetik zum klinischen Verlauf beitragen können.

Des Weiteren konnten wir über den genetischen Hintergrund und den Langzeitverlauf einer für lange Zeit ungeklärten Familie mit zwei betroffenen Individuen berichten. Der Vater litt klinisch an einem „klassischen“ Scapulooperonealen Syndrom, während der Sohn eine schwere neurogene Arthrogryposis multiplex congenita mit späterem Phänotyp einer beinbetonten proximalen und distalen Schwäche bei neurophysiologischem Befund eines Vorderhornschadens zeigte.. Eine Multi-Gen-Panel-Sequenzierung erbrachte die heterozygote Mutation c.805C>T im *TRPV4*-Gen. Mutationen in diesem Gen, welches für einen polymodalen Ca<sup>2+</sup>-durchlässigen Kanal kodiert, sind für verschiedene neurogene und skelettale Erkrankungen ursächlich. Unsere Langzeitbeobachtungen über zwei Jahrzehnte ergaben keine relevante Krankheitsprogression beim Vater und, nach einer dramatischen Neugeborenen Periode, eine deutliche klinische Verbesserung des Sohnes, der im Alter von 5 Jahren mit Orthesen Gehfähigkeit erreichte, was auf eine recht gute Prognose auch bei schwerem kongenitalem Auftreten hindeutet. Langzeitergebnisse im Muskel-Ultraschall korrelierten mit dem klinischen Verlauf und zeigten stabile bzw. sogar leicht verbesserte Befunde in der Langzeitbeobachtung. Interessanterweise ergab die Neurographie eine spät einsetzende Beteiligung des sensiblen Nerven beim Vater im Alter von 55 Jahren. Eine sensible Neuropathie wurde bisher nicht in *TRPV4*-assoziierten Neuropathien beschrieben.

*Vill et al, Neuropediatrics, 2017: „Jumping Mechanography as a Complementary Testing Tool for Motor Function in Children with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy“*

*Vill et al, Neuropediatrics, 2015: “Overlap phenotype between CMT1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies caused by the novel small in-frame deletion c.407\_418del12 in PMP22 gene”*

*Vill et al, Neuropediatrics, 2015: “Long-Term Observations in an Affected Family with Neurogenic Scapulooperoneal Syndrome Caused by Mutation R269C in the TRPV4 Gene”*

### 1.2.2. Spinale Muskelatrophie

Als „Spinale Muskelatrophien“ (SMA) werden neuromuskuläre Erkrankungen bezeichnet, die durch einen fortschreitenden Untergang von motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark charakterisiert sind. Mehr als 90 Prozent werden durch homozygote Deletionen im „Survival Motor Neuron“ Gen (*SMN1*) verursacht. Die SMA ist die häufigste neurodegenerative Muskelerkrankung im Kindesalter. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv, die weltweite Prävalenz wird mit ca. 1:11.000 Lebendgeburten angegeben, die Frequenz der heterozygoten Überträger zwischen 1:40 und 1:67 (48). Der Verlust des *SMN1*-Genproduktes führt zur Zerstörung von Nervenzellen im Rückenmark, die die Skelettmuskulatur des Körpers versorgen, wodurch es zu Muskelschwäche und Atrophie besonders der rumpfnahen Arm- und Beinmuskulatur und später der gesamten Skelettmuskulatur kommt.

Das Spektrum der Erkrankung umfasst definitionsgemäß die folgenden Formen (49):

- SMA Typ 1 (Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) mit Beginn innerhalb der ersten Lebensmonate. Freies Sitzen wird nicht erlernt, die Kinder versterben ohne Beatmung in der Regel innerhalb von 18 Monaten.
- SMA Typ 2 („intermediate“ Form) mit einem etwas späteren Beginn. Das freie Sitzen wird erlernt, nicht jedoch das Stehen oder Gehen. Eine respiratorische Beteiligung ist häufig.
- SMA Typ 3 (Kugelberg-Welander- Erkrankung) mit einem späteren, sehr variablen Beginn. Die Patienten erlernen das freie Laufen, dieses wird allerdings häufig im längerfristigen Verlauf wieder verloren. Eine respiratorische Beteiligung ist selten. Eine milde Verlaufsform der SMA Typ 3 ohne Verlust der Gehfähigkeit und mit Beginn im Erwachsenenalter wird teils auch als Typ 4 bezeichnet.
- Extrem selten ist die teils als „SMA Typ 0“ bezifferte Verlaufsform der SMA. Die Patienten sind bereits zum Zeitpunkt der Geburt schwerst betroffen und zeigen so gut wie keine Spontanatmung.

Die Bestätigung der klinischen und neurophysiologischen Diagnose einer SMA erfolgt molekulargenetisch.

Für die häufigste Form der SMA gibt es seit 2017 in Deutschland zugelassen ein Antisense Oligonukleotid zur Hochregulierung des normalerweise im Menschen klinisch stummen *SMN2*-Gens: Die Therapiestrategie zielt auf die Steigerung des normalerweise nur niedrigen funktionellen Genproduktes des *SMN2*-Gens, um die Gesamtmenge an funktionalem SMN-Protein zu erhöhen. Zudem befindet sich eine Gentherapie mit einem AAV-Vektor für das *SMN1*-Gen in klinischer Studienphase (50).

Nach Zulassung einer ursächlichen medikamentösen Therapie für die spinale Muskelatrophie erscheint die Notwendigkeit eines Neugeborenen Screenings gegeben, um eine präsymptomatische Behandlung zu ermöglichen. Ein entsprechendes Machbarkeitsprojekt „Modellprojekt molekulargenetisches Screening“, wobei die SMA die Referenzerkrankung für die sehr seltene Stoffwechselerkrankung Cystinose darstellt, wurde im Januar 2018 mit maßgeblicher Beteiligung der Habilitandin in Bayern gestartet.

### 1.3. Neurologische Erkrankungen außerhalb des neuromuskulären Spektrums

Die Habilitandin ist Teil des ärztlichen Teams einer großen universitären Neuropädiatrie. Außerhalb des Spektrums der neuromuskulären Erkrankungen gilt das besondere Interesse der molekulargenetischen Zuordnung und neuer Genotyp-Phänotyp Korrelation seltener neuropädiatrischer Erkrankungen. Unter Anderem gelang die Zuordnung einer Patientin mit Phänotyp einer Erkrankung aus dem Spektrum der Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, „NBIA“) zu einer Mutation im *AP4S1*-Gen, welches sowohl das genetische Spektrum der NBIA erweitert als auch das phänotypische Spektrum der AP4-assoziierten Erkrankungen. Weitere Publikationen als Koautorin über Fallserien neuer neurogenetischer Erkenntnisse fließen in die kumulative Habilitationsleistung ein, wie auch Beteiligung an Arbeiten aus dem „klassischen“ neuropädiatrischen Spektrum.

*Vill et al, Mov Disord, 2017: A homozygous splice variant in AP4S1 mimicking neurodegeneration with brain iron accumulation“*

### 1.3. Literaturnachweise zur einleitenden Zusammenfassung

1. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359(9307):687-95.
2. Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpatis G, Burghes AH, Belfall B, Klamut HJ, et al. The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle. *Nature*. 1988;333(6172):466-9.
3. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology*. 1989;39(4):475-81.
4. Boland BJ, Silbert PL, Groover RV, Wollan PC, Silverstein MD. Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric neurology*. 1996;14(1):7-12.
5. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Jr., Johnson ER, Kilmer DD, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 1995;74(5 Suppl):S70-92.
6. Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(3):320-5.
7. Beytia Mde L, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology / edited by the Gaetano Conte Academy for the study of striated muscle diseases*. 2012;31(1):4-8.
8. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01865084> [Internet].
9. Nakamura A. Moving towards successful exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Hum Genet*. 2017;62(10):871-6.
10. McNally EM, Wyatt EJ. Mutation-Based Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy: Antisense Treatment Arrives in the Clinic. *Circulation*. 2017;136(11):979-81.
11. Lourbakos A, Yau N, de Bruijn P, Hiller M, Kozaczynska K, Jean-Baptiste R, et al. Evaluation of serum MMP-9 as predictive biomarker for antisense therapy in Duchenne. *Sci Rep*. 2017;7(1):17888.
12. Le Guiner C, Servais L, Montus M, Larcher T, Fraysse B, Moullec S, et al. Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2017;8:16105.
13. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, Robb SA, Maggi L, Gowda V, et al. Congenital myopathies: Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology*. 2015;84(1):28-35.

14. Bonnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreiro A, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2014;24(4):289-311.
15. Maggi L, Scoto M, Cirak S, Robb SA, Klein A, Lillis S, et al. Congenital myopathies--clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2013;23(3):195-205.
16. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2014;24(2):97-116.
17. Gilbreath HR, Castro D, Iannaccone ST. Congenital myopathies and muscular dystrophies. *Neurologic clinics*. 2014;32(3):689-703, viii.
18. Dubowitz V, Pearse AG. A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle. *Zeitschrift fur Zellforschung und Mikroskopische Anatomie Abteilung Histochemie*. 1960;2:105-17.
19. Magee KR, Shy GM. A new congenital non-progressive myopathy. *Brain : a journal of neurology*. 1956;79(4):610-21.
20. Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T. Nemaline Myopathy. A New Congenital Myopathy. *Brain : a journal of neurology*. 1963;86:793-810.
21. Biancalana V, Beggs AH, Das S, Jungbluth H, Kress W, Nishino I, et al. Clinical utility gene card for: Centronuclear and myotubular myopathies. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012;20(10).
22. Zaharieva IT, Thor MG, Oates EC, van Karnebeek C, Hendson G, Blom E, et al. Loss-of-function mutations in SCN4A cause severe foetal hypokinesia or 'classical' congenital myopathy. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139(Pt 3):674-91.
23. Bushby KM, Collins J, Hicks D. Collagen type VI myopathies. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014;802:185-99.
24. Kobayashi O, Hayashi Y, Arahata K, Ozawa E, Nonaka I. Congenital muscular dystrophy: Clinical and pathologic study of 50 patients with the classical (Occidental) merosin-positive form. *Neurology*. 1996;46(3):815-8.
25. Bertrand AT, Chikhaoui K, Yaou RB, Bonne G. Clinical and genetic heterogeneity in laminopathies. *Biochemical Society transactions*. 2011;39(6):1687-92.
26. Hattori A, Komaki H, Kawatani M, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, et al. A novel mutation in the LMNA gene causes congenital muscular dystrophy with dropped head and brain involvement. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2012;22(2):149-51.
27. Aldinger KA, Mosca SJ, Tetreault M, Dempsey JC, Ishak GE, Hartley T, et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy. *American journal of human genetics*. 2014;95(2):227-34.

28. O'Grady GL, Lek M, Lamande SR, Waddell L, Oates EC, Punetha J, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy: We are halfway there. *Annals of neurology*. 2016;80(1):101-11.
29. Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C, Moghadaszadeh B, Goemans N, Bonnemann C, et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multiminicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *American journal of human genetics*. 2002;71(4):739-49.
30. Scoto M, Cirak S, Mein R, Feng L, Manzur AY, Robb S, et al. SEPN1-related myopathies: clinical course in a large cohort of patients. *Neurology*. 2011;76(24):2073-8.
31. Lawlor MW, Dechene ET, Roumm E, Geggel AS, Moghadaszadeh B, Beggs AH. Mutations of tropomyosin 3 (TPM3) are common and associated with type 1 myofiber hypotrophy in congenital fiber type disproportion. *Human mutation*. 2010;31(2):176-83.
32. Ortolano S, Tarrio R, Blanco-Arias P, Teijeira S, Rodriguez-Trelles F, Garcia-Murias M, et al. A novel MYH7 mutation links congenital fiber type disproportion and myosin storage myopathy. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2011;21(4):254-62.
33. Clarke NF, Waddell LB, Cooper ST, Perry M, Smith RL, Kornberg AJ, et al. Recessive mutations in RYR1 are a common cause of congenital fiber type disproportion. *Human mutation*. 2010;31(7):E1544-50.
34. Childers MK, Joubert R, Poulard K, Moal C, Grange RW, Doering JA, et al. Gene therapy prolongs survival and restores function in murine and canine models of myotubular myopathy. *Science translational medicine*. 2014;6(220):220ra10.
35. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(5):671-6.
36. Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2007;17(9-10):698-706.
37. Gaeta M, Barca E, Ruggeri P, Minutoli F, Rodolico C, Mazziotti S, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD): Correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. *Molecular genetics and metabolism*. 2013.
38. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Journal of neurology*. 2013;260(4):951-9.
39. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009;11(3):210-9.

40. Pillen S, Arts IM, Zwarts MJ. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. *Muscle & nerve*. 2008;37(6):679-93.
41. Jacobson JA, van Holsbeeck MT. Musculoskeletal ultrasonography. *Orthop Clin North Am*. 1998;29(1):135-67.
42. Chi-Fishman G, Hicks JE, Cintas HM, Sonies BC, Gerber LH. Ultrasound imaging distinguishes between normal and weak muscle. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004;85(6):980-6.
43. Pillen S, Verrips A, van Alfen N, Arts IM, Sie LT, Zwarts MJ. Quantitative skeletal muscle ultrasound: diagnostic value in childhood neuromuscular disease. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2007;17(7):509-16.
44. Zaidman CM, Malkus EC, Siener C, Florence J, Pestronk A, Al-Lozi M. Qualitative and quantitative skeletal muscle ultrasound in late-onset acid maltase deficiency. *Muscle & nerve*. 2011;44(3):418-23.
45. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*. 1991;66(2):219-32.
46. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):562-71.
47. Pharnext I-L-M, France. PLEO-CMT STUDY: An international pivotal Phase 3 Study of PXT3003 or the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease type 1a
48. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012;20(1):27-32.
49. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *Journal of child neurology*. 2007;22(8):946-51.
50. Meyer K, Ferraiuolo L, Schmelzer L, Braun L, McGovern V, Likhite S, et al. Improving single injection CSF delivery of AAV9-mediated gene therapy for SMA: a dose-response study in mice and nonhuman primates. *Mol Ther*. 2015;23(3):477-87.

### 3. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

#### Originalarbeiten als Erstautor:

1. **Vill K**, Blaschek A, Glaser D, Kuhn M, Haack T, Alhaddad B, Wagner M, Kovacs-Nagy R, Tacke M, Gerstl L, et al. (2017) Early-Onset Myopathies: Clinical Findings, Prevalence of Subgroups and Diagnostic Approach in a Single Neuromuscular Referral Center in Germany. *J Neuromuscul Dis* 4: 315-325. DOI 10.3233/JND-170231  
*IF: n.a.*
2. **Vill K**, Ille L, Blaschek A, Rawer R, Landgraf MN, Gerstl L, Schroeder SA, Muller-Felber W (2017) Jumping Mechanography as a Complementary Testing Tool for Motor Function in Children with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy. *Neuropediatrics* 48: 420-425. DOI 10.1055/s-0037-1603778  
*IF: 1.571*
3. **Vill K**, Kuhn M, Glaser D, Muller-Felber W (2015) Overlap phenotype between CMT1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies caused by the novel small in-frame deletion c.407\_418del12 in PMP22 gene. *Neuropediatrics* 46: 44-48. DOI 10.1055/s-0034-1389897  
*IF: 1.571*
4. **Vill K**, Ille L, Schroeder SA, Blaschek A, Muller-Felber W (2015) Six-minute walk test versus two-minute walk test in children with Duchenne muscular dystrophy: Is more time more information? *Eur J Paediatr Neurol* 19: 640-646. DOI 10.1016/j.ejpn.2015.08.002  
*IF: 2.013*
5. **Vill K**, Kuhn M, Glaser D, Walter MC, Muller-Felber W (2015) Long-Term Observations in an Affected Family with Neurogenic Scapulooperoneal Syndrome Caused by Mutation R269C in the TRPV4 Gene. *Neuropediatrics* 46: 282-286. DOI 10.1055/s-0035-1554100  
*IF: 1.571*
6. **Vill K**, Schessl J, Teusch V, Schroeder S, Blaschek A, Schoser B, Muller-Felber W (2015) Muscle ultrasound in classic infantile and adult Pompe disease: a useful screening tool in adults but not in infants. *Neuromuscul Disord* 25: 120-126. DOI 10.1016/j.nmd.2014.09.016  
*IF: 2.969*

## Originalarbeiten als Koautor

7. Lassuthova P, **Vill K**, Erdem-Ozdamar S, Michael Schroder J, Topaloglu H, Horvath R et al. Novel SBF2 mutations and clinical spectrum of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2. Clinical genetics. 2018.

8. Alhaddad B, Schossig A, Haack TB, Kovacs-Nagy R, Braunisch MC, Makowski C, Senderek, J.

**Vill, K.** et al. PRUNE1 Deficiency: Expanding the Clinical and Genetic Spectrum. Neuropediatrics. 2018.

9. Blaschek A, R VK, Lohse P, Huss K, **Vill K**, Belohradsky BH, Heinen F, Muller-Felber W, Kumpfel T (2018) TNFRSF1A and MEFV mutations in childhood onset multiple sclerosis. Eur J Paediatr Neurol 22: 72-81. DOI 10.1016/j.ejpn.2017.08.007  
*IF: 2.013*

10. Landgraf MN, Biebl JT, Langhagen T, Hannibal I, Eggert T, **Vill K**, Gerstl L, Albers L, von Kries R, Straube A, et al. (2018) Children with migraine: Provocation of headache via pressure to myofascial trigger points in the trapezius muscle? - A prospective controlled observational study. Eur J Pain 22: 385-392. DOI 10.1002/ejp.1127  
*IF: 3.019*

11. Gerstl L, Weinberger R, von Kries R, Heinen F, Schroeder AS, Bonfert MV, Borggraefe I, Tacke M, **Vill K**, Landgraf MN, et al. (2018) Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: Findings from a population-based study in Germany. Eur J Paediatr Neurol. DOI 10.1016/j.ejpn.2018.01.001  
*IF: 2.013*

12. Tacke M, Borggraefe I, Gerstl L, Heinen F, **Vill K**, Bonfert M, Bast T (2017) Corrigendum to "EEG changes in rolandic epilepsy under treatment with Levetiracetam and Sulthiame" [Eur J Paediatr Neurol 21 (Suppl. 1) (June 2017) e97]. Eur J Paediatr Neurol 21: e1. DOI 10.1016/j.ejpn.2017.07.021  
*IF: 2.013*

13. Tacke M, Borggraefe I, Gerstl L, Heinen F, **Vill K**, Bonfert M, Bast T, group HS, Neubauer BA, Baumeister F, et al. (2018) Effects of Levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A randomized controlled trial. Seizure 56: 115-120. DOI 10.1016/j.seizure.2018.01.015

*IF: 2.448*

14. Koene S, Hendriks JCM, Dirks I, de Boer L, de Vries MC, Janssen MCH, Smuts I, Fung CW, Wong VCN, de Coo I, **Vill K**, et al. (2016) International Paediatric Mitochondrial Disease Scale. *J Inherit Metab Dis* 39: 705-712. DOI 10.1007/s10545-016-9948-7

*IF: 3.970*

15. Zech M, Boesch S, Maier EM, Borggraefe I, **Vill K**, Laccone F, Pilshofer V, Ceballos-Baumann A, Alhaddad B, Berutti R, et al. (2016) Haploinsufficiency of KMT2B, Encoding the Lysine-Specific Histone Methyltransferase 2B, Results in Early-Onset Generalized Dystonia. *Am J Hum Genet* 99: 1377-1387. DOI 10.1016/j.ajhg.2016.10.010

*IF: 9.025*

16. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, **Olgemoller K**, Mayatepek E, Hoffmann GF (2003) Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 111: 1399-1406

*IF: 5.473*

17. Okun JG, Kolker S, Schulze A, Kohlmuller D, **Olgemoller K**, Lindner M, Hoffmann GF, Wanders RJ, Mayatepek E (2002) A method for quantitative acylcarnitine profiling in human skin fibroblasts using unlabelled palmitic acid: diagnosis of fatty acid oxidation disorders and differentiation between biochemical phenotypes of MCAD deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1584: 91-98

*IF: 4.702*

18. Zschocke J, Schulze A, Lindner M, Fiesel S, **Olgemoller K**, Hoffmann GF, Penzien J, Ruitter JP, Wanders RJ, Mayatepek E (2001) Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency. *Hum Genet* 108: 404-408

*IF: 4.637*

#### **Case Reports als Erstautor:**

19. **Vill K**, Muller-Felber W, Teusch V, Blaschek A, Gerstl L, Huetker S, Albert MH (2016) Proximal muscular atrophy and weakness: An unusual adverse effect of deferasirox iron chelation therapy. *Neuromuscul Disord* 26: 322-325. DOI 10.1016/j.nmd.2016.02.011

*IF: 2.969*

### **Case Reports als Koautor:**

20. Gerstl L, Olivieri M, Heinen F, Borggraefe I, Schroeder AS, Tacke M, **Vill K**, Dalla-Pozza R, Reiter K, Lutz J, et al. (2016) Successful mechanical thrombectomy in a three-year-old boy with cardioembolic occlusion of both the basilar artery and the left middle cerebral artery. *Eur J Paediatr Neurol* 20: 962-965. DOI 10.1016/j.ejpn.2016.07.014  
*IF: 2.013*

### **Übersichtsarbeiten als Erst-/Letztautor:**

21. **Vill K**, Blaschek A, Schara U, Kolbel H, Hohenfellner K, Harms E, Olgemoller B, Walter MC, Muller-Felber W (2017) [Spinal muscular atrophy : Time for newborn screening?]. *Nervenarzt* 88: 1358-1366. DOI 10.1007/s00115-017-0447-3  
*IF: 0.872*

22. Muller-Felber W, **Vill K** (2017) Clinical Neurophysiology in Neuromuscular Disorders: Old Fashioned or Still Relevant? *Neuropediatrics* 48: 221-225. DOI 10.1055/s-0037-1603777  
*IF: 1.571*

### **Übersichtsarbeiten als Koautor:**

23. Landgraf MN, Albers L, Rahmsdorf B, **Vill K**, Gerstl L, Lippert M, Heinen F (2018) Fetal alcohol spectrum disorders (FASD) - What we know and what we should know - The knowledge of German health professionals and parents. *Eur J Paediatr Neurol*. DOI 10.1016/j.ejpn.2018.02.010  
*IF: 4.702*

24. Muller-Felber W, Wanschitz J, **Vill K**, Baumann M (2013) Pediatric idiopathic inflammatory myopathies: an update on diagnostic and treatment strategies. *Neuropediatrics* 44: 314-323. DOI 10.1055/s-0033-1358600  
*IF: 1.571*

### **Letters to the Editor als Erstautor:**

25. **Vill K**, Muller-Felber W, Alhaddad B, Strom TM, Teusch V, Weigand H, Blaschek A, Meitinger T, Haack TB (2017) A homozygous splice variant in AP4S1 mimicking neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 32: 797-799. DOI 10.1002/mds.26922  
*IF: 7.072*

## 4. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein danke ich für die Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit im Dr. von Haunerschen Kinderspital am Klinikum der LMU München.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber, meinem Lehrer und Mentor. Ihm entstammt meine neuropädiatrische Ausbildung, und ich danke ihm für die uneingeschränkte Teilhabe an seinem immensen Wissen, für seine Geduld mit mir und für seinen großen Beistand bei jedweder meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten.

Herrn Prof. Dr. med. Florian Heinen danke ich sehr für immerwährende Förderung, Rückendeckung, Unterstützung, Bestätigung, Motivation und Enthusiasmus.

Vielen Dank an meine engste Teamkollegin Frau Dr. Astrid Blaschek, für die so sehr freundschaftliche Zusammenarbeit. Auch an den Rest des tollen Teams unserer neuromuskulären Abteilung ein herzliches Dankeschön.

Dank an meine übrigen KollegInnen und an die nicht-ärztlichen MitarbeiterInnen des Dr. von Haunerschen Kinderspitals einschließlich iSPZ, in dem ich schon so lange und schon so lange so gerne arbeite, wie auch an die MitarbeiterInnen der Sozialen Beratungs- und Betreuungsdienste Bayern gGmbH und des Landesverbandes Bayern für körper- und mehrfachbehinderte Menschen e.V.

Ein herzliches Dankeschön geht an die Kolleginnen und Kollegen der Humangenetik der TU München und in Neu-Ulm sowie am Friedrich-Baur-Institut, für die so nette und so fruchtbare Zusammenarbeit.

Meinen Eltern Luitgard und Bernd, meinem Ehemann Boe und meiner Schwester Franziska danke ich für alles. Ihre Liebe, ihr Interesse, ihr Vertrauen, ihre lebenslange Unterstützung, und in diesem Rahmen auch für die fachliche und wissenschaftliche Auseinandersetzung.