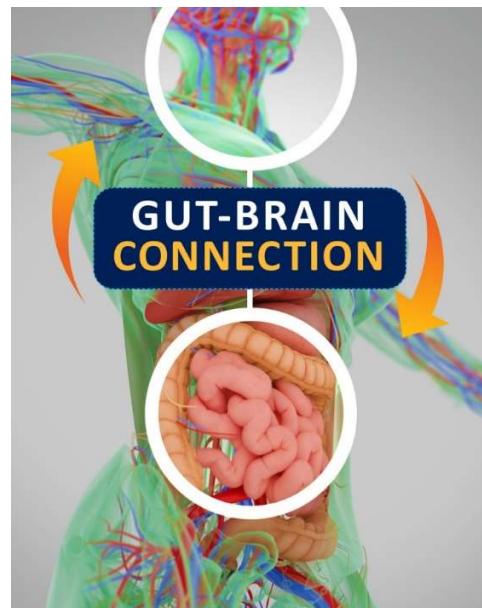


Gut microbiome study

First and foremost, thank you very much for all your hard work and help you give to our research team. As you all know, succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADHD) is a complex disorder and requires much more work to be fully understood. For this, your participation in our studies and donation of samples is extremely important. We thank you for your help in moving the science forward. One area of our interest has focused on the **gut microbiome**. In our bodies, we have **billions of bacteria** that help us stay healthy and function normally. Some bacteria in our gut play really important roles in also helping keep our brain healthy. In fact, sometimes when the gut bacteria go out of balance it can make some diseases worse. Because of this, scientists are interested to understand how the gut bacteria changes in some disorders. Recently, some evidence has shown that **the gut bacteria are out of balance in metabolic diseases like SSADHD**. Even more, some evidence shows that how much the gut bacteria are out of balance is related to how severe neurological disorders can be. Also, some evidence even suggests that by looking at the gut bacteria, sometimes doctors can determine a disease is occurring more accurately than other tests.



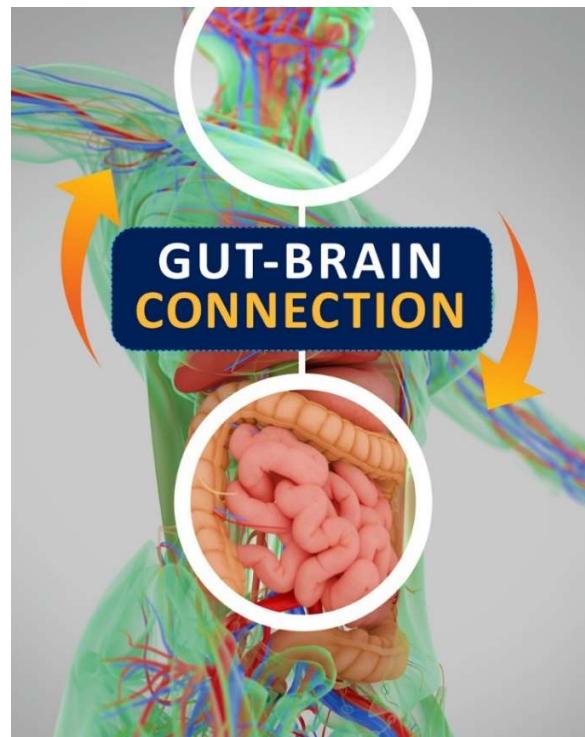
Because of all this information, we believed it was important to start looking at the gut bacteria in you as patients and family members. While forming our **biorepository** back in December of 2018, we collected blood, urine, hair, fibroblast cell lines, and stool as part of our biorepository. The stool contains important metabolic information as well as bacterial signatures of what is in our patients' guts. While we are not exactly sure what we would find, we are hoping to figure out a few things. First, we want **to check and see if the gut bacteria are out of balance**. This information could help us determine if there might be extra steps we could take to ensure the health of our patients long-term. For example, perhaps some special dietary changes could make managing symptoms easier. Second, we wanted to look at any **changes in the gut bacteria that might be unique to SSADHD**. If a special pattern does occur that is unique to SSADHD it is possible to look at the stool bacteria as a new way to screen for the disorder. Lastly, if we find out the gut bacteria appear healthy, this information is also important to know. Some disorders that share common symptoms with SSADHD tend to have an unhealthy gut bacteria profile. As such, it could **help rule out improper diagnoses** and provide important information moving forward. Although it took some time, **we finally begun investigating the gut bacteria as of April 2021**. We hope to utilize this information collected from the biorepository to inform further investigations in the future extending our studies to patients and families all over the globe. Additional stool samples from the biorepository and data are readily available for additional studies. We look fondly towards working in conjunction with our colleagues from other countries.

Again, we appreciate all you do to **help us with our studies**. Remember, together we can help move the science of SSADHD forward and create a better life for our patients. We look forward to sharing any information we do find as the information becomes available. In the meantime, **please reach out to us if you have any questions**. We really enjoy working with you and are more than happy to answer any questions you might have.

The Gibson and Roullet Team

Darm-Mikrobiom Studie

Zuallererst vielen Dank für all Ihre harte Arbeit und Hilfe, die Sie unserem Forschungsteam zukommen lassen. Wie Sie alle wissen, ist der Succinsäure-Semialdehyd-Dehydrogenase-Mangel (SSADHD) eine komplexe Störung und erfordert noch viel Arbeit, um vollständig verstanden zu werden. Dafür ist Ihre Teilnahme an unseren Studien und die Spende von Proben extrem wichtig. Wir danken Ihnen für Ihre Hilfe, um die Wissenschaft voranzubringen. Ein Bereich unseres Interesses hat sich auf das **Darmmikrobiom** konzentriert. In unserem Körper gibt es **Milliarden von Bakterien**, die uns helfen, gesund zu bleiben und normal zu funktionieren. Einige Bakterien in unserem Darm spielen eine wirklich wichtige Rolle dabei, auch unser **Gehirn gesund zu halten**. Wenn die Darmbakterien aus dem Gleichgewicht geraten, können sie sogar einige Krankheiten verschlimmern. Aus diesem Grund sind Wissenschaftler daran interessiert zu verstehen, wie sich die Darmbakterien bei einigen Erkrankungen verändern. Kürzlich haben einige **Beweise gezeigt, dass die Darmbakterien bei Stoffwechselkrankheiten wie SSADHD aus dem Gleichgewicht geraten**. Mehr noch, einige Beweise zeigen, dass das Ausmaß, in dem die Darmbakterien aus dem Gleichgewicht geraten sind, damit zusammenhängt, wie schwerwiegend die neurologischen Störungen sein können. Einige Beweise deuten sogar darauf hin, dass Ärzte durch die Untersuchung der Darmbakterien manchmal eine Krankheit genauer bestimmen können als durch andere Tests.



Aufgrund all dieser Informationen hielten wir es für wichtig, die Darmbakterien bei Ihnen als Patienten und Familienangehörigen zu untersuchen. Als wir im Dezember 2018 unser **Biorepository** gründeten, sammelten wir Blut, Urin, Haare, Fibroblasten-Zelllinien und Stuhl als Teil unseres Biorepositorys. Der Stuhl enthält wichtige Stoffwechselinformationen sowie bakterielle Signaturen darüber, was sich im Darm unserer Patienten befindet. Wir sind uns zwar nicht genau sicher, was wir finden würden, aber wir hoffen, ein paar Dinge herauszufinden. Erstens wollen wir überprüfen, ob die **Darmbakterien aus dem Gleichgewicht** geraten sind. Diese Information könnte uns dabei helfen, festzustellen, ob es zusätzliche Schritte geben könnte, die wir unternehmen könnten, um die Gesundheit unserer Patienten langfristig zu sichern. Zum Beispiel könnten vielleicht einige spezielle Ernährungsumstellungen den Umgang mit den Symptomen erleichtern. Zweitens wollten wir alle **Veränderungen in den Darmbakterien untersuchen, die möglicherweise einzigartig für SSADHD** sind. Wenn ein spezielles Muster auftritt, das nur bei SSADHD vorkommt, ist es möglich, die Stuhlbakterien als eine neue Möglichkeit zu betrachten, um auf die Störung zu testen. Wenn wir schließlich herausfinden, dass die Darmbakterien gesund erscheinen, ist diese Information ebenfalls wichtig zu wissen. Einige Erkrankungen, die gemeinsame Symptome mit SSADHD haben, neigen dazu, ein ungesundes Darmbakterienprofil zu haben. Als solches könnte es **helfen, Fehldiagnosen auszuschließen** und wichtige Informationen für das weitere Vorgehen liefern. Obwohl es einige Zeit gedauert hat, **haben wir im April 2021 endlich damit begonnen, die Darmbakterien zu untersuchen**. Wir hoffen, diese Informationen aus dem Biorepository/Lager für Proben für weitere Untersuchungen in der Zukunft zu nutzen und unsere Studien auf Patienten und Familien auf der ganzen Welt auszuweiten. Weitere Stuhlproben aus dem Biorepositorium und Daten stehen für zusätzliche Studien bereit. Wir sehen der Zusammenarbeit mit unseren Kollegen aus anderen Ländern mit Freude entgegen.

Nochmals, wir schätzen alles, was Sie tun, um uns bei unseren Studien zu helfen. **Denken Sie daran, dass wir gemeinsam dazu beitragen können, die Wissenschaft der SSADHD voranzubringen und ein besseres Leben für unsere Patienten zu schaffen.** Wir freuen uns darauf, alle Informationen, die wir finden, mit Ihnen zu teilen, sobald sie verfügbar sind. In der Zwischenzeit wenden Sie sich bitte an uns, wenn Sie Fragen haben. Wir arbeiten sehr gerne mit Ihnen zusammen und beantworten gerne alle Ihre Fragen.