

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen
Sektion Klinische Neurogenetik

**Hereditäre Leukencephalopathien des Erwachsenenalters –
Häufigkeitsverteilung genetischer Subtypen und klinischer
Verlauf**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Weißert, Nadine

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. L. Schöls

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Fend

Tag der Disputation: 16.11.2023

Diese Dissertation ist meiner Familie und meinen Freunden gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Definition und Übersicht Leukencephalopathien/Leukodystrophien	6
1.2 Häufige hereditäre adulte Leukencephalopathien	11
1.2.1 Adrenoleukodystrophie (ALD)	11
1.2.1.1 Definition und Biochemie	11
1.2.1.2 Genetik	11
1.2.1.3 Manifestationsformen	12
1.2.1.4 Diagnostik	14
1.2.1.5 Therapie	14
1.2.2 Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	16
1.2.2.1 Definition und Biochemie	16
1.2.2.2 Genetik	16
1.2.2.3 Klinische Manifestation	17
1.2.2.4 Diagnostik	18
1.2.2.5 Therapie	19
1.2.3 CADASIL	20
1.2.3.1 Definition und Pathophysiologie	20
1.2.3.2 Genetik	21
1.2.3.3 Klinische Manifestation	22
1.2.3.4 Diagnostik	23
1.2.3.5 Therapie	25
1.3 Ziel der Dissertation	27
2. Methoden	28
2.1 Patientenkollektiv	28
2.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	28
2.3 Datenerhebung	29
2.3.1 Patientenstammdaten	30
2.3.2 Genetik	30
2.3.3 Zeitliche Einordnung	31
2.3.4 Bildgebende Befunde	31
2.3.5 Laborchemische Befunde	31
2.3.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	32
2.3.7 Klinische Manifestationen	32
2.4 Klinische Scores und Skalen	32

2.4.1	Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA).....	32
2.4.2	Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)	33
2.4.3	Mini-Mental-State-Test (MMST)	33
2.4.4	Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	34
2.5	Datenauswertung	34
2.6	Statistik	35
3.	Ergebnisse	38
3.1	Gesamtkohorte.....	38
3.1.1	Genotyp - Gesamtkohorte	38
3.1.2	Patientenstammdaten - Gesamtkohorte.....	40
3.1.2.1	Alter Erstmanifestation	40
3.1.2.2	Alter Erstdiagnose	41
3.1.2.3	Geschlecht.....	41
3.1.2.4	Vererbungsmodi und Konsanguinität der Eltern	43
3.1.3	Risikofaktoren einer mikroangiopathische Genese - Gesamtkohorte.....	44
3.1.4	genetische Diagnostik - Gesamtkohorte	45
3.1.5	Übersicht der Ergebnisse der Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten	46
3.3	ALD-Kohorte	52
3.3.1	Phänotyp - ALD.....	54
3.3.2	Verlauf - ALD	55
3.4	CTX-Kohorte	58
3.4.1	Phänotyp - CTX.....	60
3.4.2	Verlauf - CTX.....	61
3.5	CADASIL-Kohorte	64
3.5.1	Phänotyp - CADASIL	65
3.5.2	Verlauf - CADASIL	66
4.	Diskussion	67
4.1	Rekrutierung der Kohorte	67
4.1.1	Geschlechterverteilung - Gesamtkohorte.....	68
4.2	Genetische und biochemische Diagnostik.....	68
4.2.1	Genetische Diagnostikstrategie	68
4.2.2	Biochemische Diagnostik	69
4.2.3	Genetische Diagnoserate.....	71
4.2.4	Erbgänge bei adulten Leukodystrophien.....	72
4.2.5	Latenz der genetischen Diagnosestellung.....	73

4.3	Risikofaktoren einer mikroangiopathischen Genese.....	74
4.4	Adulte Leukencephalopathien.....	74
4.4.1	Häufigste Subtypen	76
4.4.2	Unterschiede der genotypischen Verteilung adulter und kindlicher Leukencephalopathien	77
4.4.3	Phänotyp adulter Leukencephalopathien	78
4.5	Häufige Leukencephalopathien des Erwachsenenalters.....	80
4.5.1	Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie (X-ALD/AMN).....	80
4.5.1.1	Erstmanifestationsalter – ALD	81
4.5.1.2	Phänotyp - ALD	82
4.5.1.3	Erkrankungsverlauf - ALD.....	82
4.5.2	Cerebrotendinosis xanthomatosa (CTX)	84
4.5.2.1	Phänotyp - CTX	85
4.5.3	CADASIL.....	86
4.5.3.1	Erstmanifestationsalter - CADASIL	87
4.5.3.2	Phänotyp - CADASIL.....	87
4.6	Ungeklärte Leukencephalopathien im Erwachsenenalter.....	88
4.6.1	Altersverteilung	88
4.6.2	Phänotypische Unterschiede im Vergleich zur Kohorte der genetisch gesicherten Leukencephalopathien.....	88
4.6.3	Genetische Diagnostik.....	89
4.6.4	Mögliche Ursachen ungeklärter Leukencephalopathien.....	89
4.6.4.1	"Lücken" der genetischen Diagnostik	90
5.	Zusammenfassung.....	92
6.	Literaturverzeichnis.....	94
7.	Abbildungsverzeichnis	111
8.	Tabellenverzeichnis	112
9.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	113
10.	Danksagung.....	114

Abkürzungsverzeichnis

ALD	Adrenoleukodystrophie
AMN	Adrenomyeloneuropathie
APBD	Adulte Polyglucosankörperchenerkrankung
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CADASIL	Cerebral autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukencephalopathie
CALD	Cerebrale Adrenoleukodystrophie
CANVAS	Cerebelläre Ataxie, Neuropathie, vestibuläres Areflexie-Syndrom
CARASIL	Cerebral autosomal rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukencephalopathie
CDCA	Chenodesoxycholsäure
CGRP-AK	Calcitonin-Gen-related-peptide-Antikörper
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
CS	Cockayne-Syndrom
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CTX	Cerebrotendinöse Xanthomatose
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
ED	Erstdiagnose
EM	Erstmanifestation
FFN	Finger-Nase-Versuch
FFV	Finger-Folge-Versuch
GTE	Glyceroltrierukat
GTO	Glyceroltrioleat
HDLS	Hereditäre diffuse Leukencephalopathie mit axonalen Sphäroiden
HI-Virus	Humanes Immundefizienzvirus
HSP	Hereditäre spastische Spinalparalyse
IQR	Interquartilrange
ISH	Industry Solution Healthcare
KHV	Knie-Hacke-Versuch

LBSL	Leukencephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und Laktaterhöhung
M.	Morbus
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MoCA	Montreal-cognitive-Assesment
NGS	Next Generation Sequencing
NFL	Neurofilament light
NPC	Niemann-Pick-Typ C
ODDD	Oculo-dento-digitale-Dysplasie
OKB	Oligoklonale Banden
Pat.-ID	Patientenidentifikationsnummer
PNP	Polyneuropathie
PMD	PMD Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung
PML	Progressiv multifokale Leukencephalopathie
RTS	Rothmund-Thomson-Syndrom
SARA	Scale fort the assessment and rating of ataxia
SD	Standardabweichung
SPRS	Spastic Paraplegia Rating Scale
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
UDCA	Ursodesoxycholsäure
VLCFA	Überlangkettige Fettsäuren
VWMD	Vanishing White Matter Disease
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Definition und Übersicht Leukencephalopathien/Leukodystrophien

Der Begriff Leukencephalopathie setzt sich aus den griechischen Worten Leukos (weiß), Enkephalos (Gehirn) und Patheia (Leiden) zusammen und ist ein Überbegriff für Erkrankungen der weißen Substanz des Gehirns. Diese Dissertation beschäftigt sich mit den adulten hereditären Leukencephalopathien/Leukodystrophien. Der Begriff Leukodystrophien bezeichnet eine Gruppe genetisch determinierter, in der Regel progredient verlaufender Erkrankungen mit variablem pathogenetischen Hintergrund, die die weiße Substanz des zentralen Nervensystems, insbesondere die Gliazellen und Myelinscheiden betreffen (Parikh et al. 2015). Es kann zwischen der häufigeren demyelinisierenden Form, bei welcher es zunächst zur regelrechten Bildung des Myelins mit sekundärem Untergang kommt und der selteneren hypomyelinisierenden Form, mit primär gestörter Myelinbildung, unterschieden werden (Wolfgang Köhler 2017). Weiterhin lässt sich zwischen den Gruppen mit bekannten Stoffwechseldefekten und unbekanntem Stoffwechseldefekten differenzieren. Stoffwechseldefekte können beispielsweise in Lysosomen, Peroxisomen oder Mitochondrien auftreten (Vanderver et al. 2015). Lysosomen sind Zellorganellen, deren Hauptaufgabe der Abbau von körpereigenen und körperfremden Substanzen, sogenannten Makromolekülen ist. Bei herabgesetzter Aktivität der beteiligten Enzyme oder Membranproteine reichern sich die Moleküle an und können zu Zellschädigungen führen (Platt et al. 2018). Beispielhaft für lysosomale Speichererkrankungen sind M. Krabbe, Metachromatische Leukodystrophie (MLD) und GM1/2-Gangliosiodosen (Vanderver et al. 2015). Peroxisomen sind Zellorganellen, die bei diversen Stoffwechselwegen, insbesondere jedoch im Fettsäurestoffwechsel, genauer der Beta-Oxidation überlangkettiger Fettsäuren beteiligt sind und ubiquitär in nahezu allen Zellen vorkommen. Es kann zu einer gestörten Peroxisomenbildung mit fehlender oder unvollständiger Bildung des Zellorganelns an sich oder zu einem isolierten Defekt eines bestimmten peroxisomalen Stoffwechselweges kommen, bei dem die übrigen Funktionen, der entsprechenden Peroxisomen intakt sind, wie es bei der Adrenoleukodystrophie (ALD) der Fall ist (Poll-The und Engelen 2012). In den Mitochondrien findet die Regeneration von Adenosintriphosphat über die chemischen Reaktionen der Atmungskette unter Verwertung von Glucose statt. Mitochondriale Dysfunktionen führen zu einem Energiedefizit, das sich insbesondere in Zellen mit hohem Energieverbrauch wie im Gehirn oder der Muskulatur bemerkbar macht, so auch im Rahmen der Leukencephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und Laktaterhöhung (LBSL) (Wong 2012). Bekannte hereditäre

Stoffwechselstörungen lassen sich teils mit biochemischen Markern zuverlässig nachweisen. Zumeist treten Leukodystrophien im Kindesalter auf. Die Inzidenz wird mit 1:50000 – 1:7000 angegeben (Köhler et al. 2018). Damit zählen Leukodystrophien zu den seltenen Erkrankungen. Über die Inzidenz im Erwachsenenalter ist wenig bekannt. Neben den primären Leukodystrophien sind vielfältige genetische bedingte Erkrankungen mit sekundärem Befall des ZNS-Myelins bekannt. Diese werden als hereditäre Leukencephalopathien bezeichnet und zeichnen sich durch eine primäre neuronale Affektion oder prominente systemische Manifestation aus. In der nachfolgenden Dissertationsschrift wird vorwiegend der Begriff Leukencephalopathie, synonym für Leukodystrophien und genetisch bedingte Leukencephalopathien verwendet, da eine genaue Unterscheidung zwischen primär oder sekundär betroffener weißer Substanz oft nicht möglich ist. Neben den hereditären Formen sind differenzialdiagnostisch Schädigungen der weißen Substanz anderer Ätiologie wie beispielsweise toxisch, vaskulär, entzündlich oder neoplastisch in Erwägung zu ziehen (Schöls et al. 2017). Aktuell sind mehr als 50 verschiedene hereditäre Leukencephalopathien beschrieben (Schöls et al. 2017), dennoch können bei einigen Patienten keine molekulargenetischen Ursachen identifiziert werden. Es lassen sich sämtliche bekannte Vererbungsmodi beobachten. Exemplarisch sind hier die MLD für einen autosomal rezessiven Erbgang, die Cerebral autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukencephalopathie (CADASIL) für einen autosomal dominanten Erbgang und die x-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD) für einen x-chromosomal rezessiven Erbgang zu nennen. Die klinischen Symptome können verschiedene neurologische Systeme betreffen. Häufig sind Bewegungsstörungen im Sinne einer Ataxie oder Spastik sowie kognitive Einschränkungen teils mit Beteiligung weiterer Organsysteme wie Leber, Nebennieren, Augen und Haut. Bildgebend sind charakteristische Veränderungen des Marklagers mit meist symmetrischen T2-Signalanhebungen im cMRT hinweisend. Teilweise sind spezifische bildgebende Muster für die unterschiedlichen hereditären Leukencephalopathien beschrieben. Fehlende Signalanhebungen schließen eine Leukencephalopathie allerdings nicht aus, da sich diese auch erst im späteren Verlauf der Erkrankung ausbilden können. Zunächst ist eine ausführliche Anamnese unter Einbezug der kindlichen Entwicklung/Meilensteine, detaillierter Familienanamnese, Krankheitsverlauf, und Verlust von erlernten Fähigkeiten sowie die Suche nach extrazerebralen Manifestationen mit anschließender körperlicher Untersuchung notwendig. Die Diagnosestellung erfolgt aktuell via „next generation sequencing“-Verfahren wie Gen-Panel-Sequenzierung, Exom- oder Genomsequenzierung deren Interpretation allerdings eine hohe Expertise und Informationen bezüglich des Phänotyps erfordert. (Schöls

et. al 2017) Bei einer zunehmenden Anzahl der hereditären Leukencephalopathien bestehen kausale Therapiemöglichkeiten, beispielsweise durch Substitution bestimmter Stoffwechselprodukte (Chenodesoxycholsäure, CTX) (Salen und Steiner 2017) oder durch eine frühzeitige Stammzelltransplantation, die bei der MLD zu einer signifikanten Verlangsamung des Erkrankungsverlaufs führen kann. (Groeschel et al. 2016). Häufig sind die Therapiekonzepte allerdings supportiv auf die symptomatische Therapie beschränkt.

Ein Auszug der wichtigsten hereditären adulten Leukodystrophien und Leukencephalopathien ist nachfolgend dargestellt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Auswahl hereditärer Leukencephalopathien in alphabetischer Reihenfolge. Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach S1-Leitlinie Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien (Schöls et. al 2017)

Erkrankungsname	Gen	Erbgang	Pathomechanismus	Prävalenz
Adrenoleukodystrophie (X-ALD) Adrenomyeloneuropathie (AMN)	<i>ABCD1</i>	x- chromosomal rezessiv	Peroxisomale Erkrankung Störung Fettsäurestoffwechsel (Mosser et al. 1993) Demyelinisierend (Köhler et al. 2018)	1/16.800 (Berger et al. 2014) Frauen in der Regel nach dem 40.LJ. Männer nur 5% von der adulten Form betroffen
Autosomal dominante Leukodystrophie mit autonomer Störung und Beginn im Erwachsenenalter (ADLD)	<i>LMNB1- Duplikation</i>	autosomal dominant	Demyelinisierend (Ratti et al. 2021)	Unbekannt (Raii Raininko et al. 2021)
Morbus Alexander	<i>GFAP</i>	autosomal dominant	Demyelinisierend (Srivastava et al. 2020)	1/2.700.000 (Yoshida et al. 2011) In der Regel infantiler Beginn. Bisher nur Einzelfälle des adulten Morbus Alexander (Pareyson et al. 2008)
Cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukencephalopathie (CADASIL)	<i>NOTCH3</i>	autosomal dominant	Hereditäre Kleingefäßerkrankung mit Affektion des Marklagers (Schöls et. al 2017)	2-5/100.000 (Bianchi et al. 2015)
Cerebrale autosomal rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukencephalopathie (CARASIL)	<i>HTRA1</i>	autosomal rezessiv	Hereditäre Kleingefäßerkrankung mit Affektion des Marklagers (Schöls et. al 2017)	50 Fälle vor allem aus China und Japan, keine aktuelleren Daten (Fukutake 2011)
Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	<i>CYP27A1</i>	autosomal rezessiv	Lipidspeichererkrankung Störung Gallensäurestoffwechsels (Lorincz et al. 2005)	2/1.000.000 -<5/100.000 (Lorincz et al. 2005)(Ahmed et al. 2014)
Morbus Fabry	<i>GLA</i>	x- chromosomal	Lysosomale Speichererkrankung (Sphingolipidose) (Atul Mehta und Derralyann A Hughes 2022)	1/450.000-1/58.000 (Mehta et al. 2006; Poorthuis et al. 1999; Dinu und Firu 2021)

GM1-Gangliosidose	<i>GLB1</i>	autosomal rezessiv	Lysosomale Speichererkrankungen (Sphingolipidose) (<i>Regier et al. 2021</i>)	1/100.000 (<i>Regier et al. 2021</i>) alle Formen, unbekannt bei adulter Form
GM2-Gangliosidose - Tay-Sachs-Erkrankung - Morbus Sandhoff	<i>HEXA</i> <i>HEXB</i>	autosomal rezessiv	Lysosomale Speichererkrankungen (Sphingolipidose) (<i>Sango et al. 1995</i>)	1/200.000 (<i>Maegawa et al. 2006</i>) 1/200.000-1/400.000 (<i>Meikle et al. 1999</i>) alle Formen
Hereditäre diffuse Leukencephalopathie mit axonalen Sphäroiden (HDLS)	<i>CSF1R</i>	autosomal dominant	Lysosomale Speichererkrankungen Demyelinisierend (<i>Köhler et al. 2018</i>)	10-25 % aller adulten hereditären Leukencephalopathien (<i>Lynch et al. 2016</i>)
Morbus Krabbe	<i>GALC</i>	autosomal rezessiv	Lysosomale Speichererkrankung (Sphingolipidose) (<i>Suzuki 1984</i>) Demyelinisierend (<i>Köhler et al. 2018</i>)	1:100.000 infantile Form, adulter M. Krabbe deutlich seltener 10% (<i>Kohlschütter 2013; Poupetová et al. 2010; Ahmed et al. 2014</i>)
Metachromatische Leukodystrophie	<i>ARSA</i>	autosomal rezessiv	Lysosomale Speichererkrankung (Sphingolipidose) (<i>Gieselmann und Krägeloh-Mann 2010</i>) Demyelinisierend (<i>Köhler et al. 2018</i>)	1,4-1,8/100.000 alle Formen der MLD (<i>Biffi et al. 2008</i>) 10-20% adulter Erkrankungsbeginn
Niemann-Pick Typ C	<i>NPC1</i> <i>NPC2</i>	autosomal rezessiv	Lysosomale Speichererkrankung (Sphingolipidose) (<i>Sévin et al. 2007</i>)	1/150.000 (<i>Vanier 2010</i>) (alle Formen. 5% adulter Erkrankungsbeginn
Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung (PMD)	<i>PLP1</i>	x- chromosomal rezessiv	Hypomyelinisierend (<i>Köhler et al. 2018</i>)	1/200.000-1/500.000 alle Formen (<i>Wolf et al. 2019</i>)
Adulte Polyglucosankörperchenerkrankung (APBD)	<i>GBE1</i>	autosomal rezessiv	Demyelinisierend (<i>Köhler et al. 2018</i>)	<1/1.000.000 Einzelfälle (<i>Ahmed et al. 2014</i>)
Vanishing White Matter Erkrankung (VWMD)	<i>EIF2B1-</i> <i>EIF2B5</i>	autosomal rezessiv	Demyelinisierend (<i>Köhler et al. 2018</i>)	Einzelfälle (<i>Ahmed et al. 2014</i>)

1.2 Häufige hereditäre adulte Leukencephalopathien

Im Folgenden wird exemplarisch eine Auswahl der häufigsten hereditären adulten Leukencephalopathien (x-ALD, CTX und CADASIL) detaillierter dargestellt. Es wird ein Überblick über die verschiedenen Erbgänge, Pathomechanismen, klinischen Manifestationsformen, Verläufe und Therapiemöglichkeiten aufgezeigt.

1.2.1 Adrenoleukodystrophie (ALD)

1.2.1.1 Definition und Biochemie

Die Adrenoleukodystrophie (x-ALD) ist die häufigste hereditär monogenetische, neurodegenerative Leukencephalopathie und tritt mit einer Inzidenz von 1:16800 bei Neugeborenen auf (Berger et al. 2014). Sie ist die häufigste peroxisomale Erkrankung und kann mit zerebraler Demyelinisierung und axonaler Dysfunktion im Rückenmark einhergehen. X-ALD wird verursacht durch pathogene Varianten des *ABCD-1 Gens* (Xq28) (Mosser et al. 1993). Dieses kodiert für einen peroxisomalen ATP-binding-cassette-Transporter (ABC-Transporter), der für den Transport von überlangkettigen Fettsäuren aus dem Zytosol in die Peroxisomen verantwortlich ist. Es sind mehrere tausend pathogene Varianten des *ABCD-1 Gens* beschrieben. (Turk et al. 2020). Postmortem-Beobachtungen von Johnson et al. zeigten Cholesterinester mit akkumulierten überlangkettigen Fettsäuren (VLCFAs) im Gehirn, Rückenmark, Nebennierenrinde und den Leydig-Zellen des Hodens (Kemp et al. 2011).

1.2.1.2 Genetik

Es handelt sich um einen x-chromosomal rezessiven Erbgang mit vollständiger Penetranz bei hemizygoten Männern und 60-80-prozentiger Penetranz bei heterozygoten Frauen. Hemizygoten Männer sind in der Regel phänotypisch stärker betroffen als weibliche heterozygote Trägerinnen, die über eine intakte Kopie des *ABCD-1-Genes* verfügen. Es gibt keine genotypisch-phänotypische Korrelation. Dieselbe Mutation kann zur Ausprägung der im Folgenden beschriebenen unterschiedlichen Phänotypen führen (Berger et al. 2014).

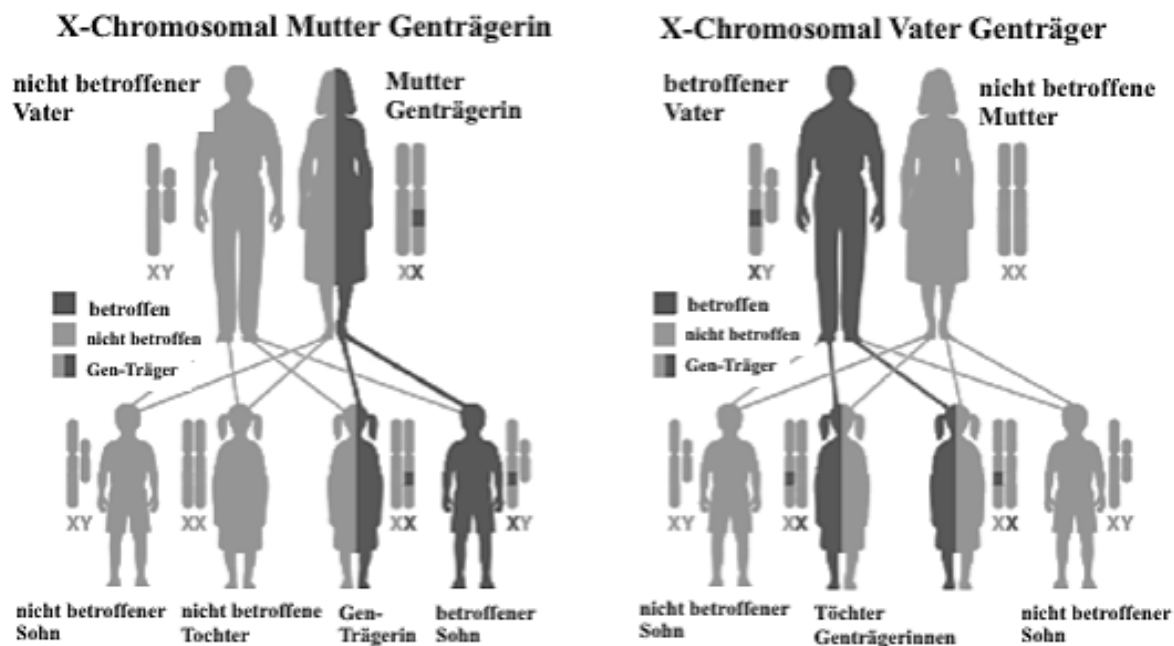


Abbildung 1: Stammbaum X-chromosomal rezessiver Erbgang

Wenn die Mutter Trägerin des defekten ABCD-1 Genes ist, erkranken ihre Söhne zu 50%. Töchter sind zu 50% gesund und zu 50% Trägerinnen, die wiederum eine 60-80-prozentige Chance haben, mindestens milde Symptome zu entwickeln. Ist der Vater erkrankt, sind seine Söhne gesund, da deren X-Chromosom von der nicht-erkrankten Mutter stammt. Töchter sind hingegen zu 100% Trägerinnen. Quelle: modifiziert nach U.S. National Liberty of Medicine

1.2.1.3 Manifestationsformen

Es lassen sich verschiedene Manifestationsformen unterscheiden: Die kindliche, adoleszente und adulte cerebrale ALD (X-CALD), Addison-only, die Adrenomyeloneuropathie (AMN) und die prä- oder asymptomatische ALD. Die Einteilung erfolgt nach dem Manifestationsalter und den betroffenen Organsystemen. 80% entfallen auf die kindliche X-CALD und die AMN (van Geel et al. 1997). Bisher ist in der Literatur keine Manifestation vor dem dritten Lebensjahr beschrieben. Die X-CALD stellt die am schnellsten progrediente Verlaufsform dar. Zunächst imponiert eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit Störungen der visuokonstruktiven Fähigkeiten und der Aufmerksamkeit. Im Verlauf kommt es zu unspezifischen fokal-neurologischen Defiziten wie Hemiparese, spastische Tetraparese, cerebelläre Ataxie und Hör- und Sehstörungen. Binnen weniger Jahre führt die X-CALD zu progredienter Morbidität und schließlich zum Tode (van Geel et al. 1997). Bei der seltenen Form der adulten X-CALD kommt es in frühen Erkrankungsphasen gelegentlich zur fehlerhaften Einordnung in den psychiatrischen Formenkreis (van Geel et al. 1997). Es zeigen sich bildgebend im cranialen MRT T2/Flair Hyperintensitäten und T1-Hypointensitäten. 80% der demyelinisierenden Läsionen beginnen im Bereich des Corpus callosums mit symmetrischer oder asymmetrischer Ausdehnung in die parieto-okzipitale oder frontale weiße Substanz, den Tractus corticospinalis Höhe der Pons oder Capsula interna bis ins Zentrum

semiovale (van der Knaap und Valk 2005). Die Aufnahme von Kontrastmittel lässt sich insbesondere bei rasch progredienter neuroinflammatorischer Aktivität mit Störung der Blut-Hirnschranke beobachten (Engelen et al. 2012a). Loes et al. haben ein Scoring-System zur Beurteilung der demyelinisierenden Herde entwickelt, das bei parieto-okzipitaler Ausdehnung gut mit der Klinik korreliert (Loes et al. 1994). Addison-only ist eine Nebennierenrindeninsuffizienz bei jungen Männern oder Kindern ohne neurologische Manifestation (Engelen et al. 2012a). Leitsymptome sind arterielle Hypotonie, Gewichtsverlust und Dehydration, Salzhunger, Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Auffallend ist eine Hyperpigmentierung der Haut und Schleimhäute, die die Betroffenen gebräunt erscheinen lässt (Pulzer et al. 2016). Bei Erstdiagnose eines Morbus Addison vor allem bei jungen Männern ohne Antikörper gegen adrenerge Strukturen sollte eine ALD in Erwägung gezogen werden (Engelen et al. 2012a). Die AMN zeigt sich bei nahezu allen X-ALD-Patienten, die das Erwachsenenalter erreichen und bei bis zu 60% der weiblichen Patienten. Zu beobachten ist eine um das 20.-30. Lebensjahr beginnende spastische Paraparese auf Grundlage einer progredienten Myelopathie sowie eine Neuropathie mit sensorischer Ataxie und Pallhypästhesie (Moser et al. 2007), Schmerzen in den Beinen und häufig Impotenz. Im Verlauf kann es mitunter zu einer leichten, in der Regel nicht signifikanten Beeinträchtigungen der oberen Extremität kommen. 70% der AMN Patienten leiden unter einer Nebennierenrindeninsuffizienz und einer subklinischen testikulären Insuffizienz, die sich z.B. durch schütteres Haar bemerkbar macht (Engelen et al. 2012a). Bei circa der Hälfte der männlichen Patienten sind zudem milde bildgebende Veränderungen (Aubourg et al. 1992), wie moderate hyperintense Flair- oder T2-Signalalteration der Pyramidenbahn im Bereich des Hirnstammes, der Brücke und Capsula interna im cMRT zu sehen. Die Veränderungen werden allerdings nicht als cerebrale Form der ALD gewertet. Erst wenn die Hyperintensitäten die Capsula überschreiten und in die weiße Substanz bis in das Zentrum semiovale reichen, ist von einer cerebralen ALD auszugehen (Dubey et al. 2005).

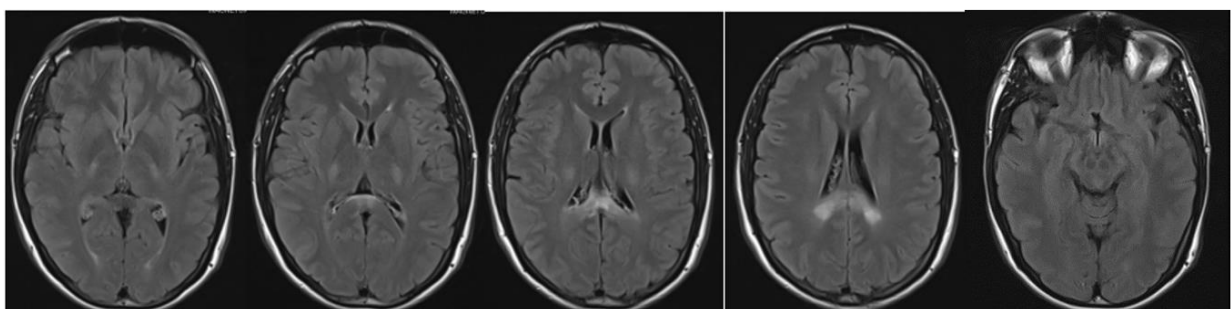


Abbildung 2: cMRT T2 Flair eines 31-jährigen Patienten mit Adrenomyeloneuropathie. T2 Hyperintensitäten beginnend im Pons bilateral nach kranial über die Pendunculi cerebrales bis in die Corona radiata, den posterioren Schenkel der Capsula

interna ziehend, mit Affektion des Splenium corporis callosi. Quelle: Leukodystrophieambulanz Zentrum für seltene Erkrankungen Tübingen

Bei weiblichen ALD-Patientinnen ist mit einer deutlich mildereren Symptomatik und Beginn im Erwachsenenalter zu rechnen. Der Ausprägungsgrad der Myelopathie ist variabel. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu leichtgradigen Beeinträchtigungen (Turk et al. 2020).

1.2.1.4 Diagnostik

Moser et al. beschrieben in den 1980er Jahren als biochemischen Marker eine Elevation der überlangkettigen Fettsäuren (VLCFAs) C26:0, C24:0 und C22:0 im Plasma, der sowohl zur Diagnosestellung von hemizygoten Erkrankten als auch zur Identifikation von heterozygoten Carriern dient und in Kombination mit der cMRT eine verlässliche Diagnosestellung erlaubt (Moser et al. 1981). Veränderungen der VLCFAs-Konzentrationen lassen sich bereits postnatal nachweisen (Moser et al. 2007). Durch die Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnosesicherung/Nachweis von pathogenen Varianten im ABCD1-Gen wurde die Sensitivität der Diagnosestellung nochmals verbessert, da sich insbesondere heterozygote Frauen teils mit normwertigen VLCFAs präsentieren (Turk et al. 2020). Eine Übersicht der mehr als 3000 identifizierten Mutationen ist in der ALDMutation Database zu finden (<https://adrenoleukodystrophy.info/mutations-and-variants-in-abcd1>).

1.2.1.5 Therapie

Die frühzeitige Hormonsubstitution bei Nebenniereninsuffizienz ist wichtig, um lebensgefährliche Addison-Krisen zu vermeiden. Bereits bei präsymptomatischen Patienten kann eine beträchtliche Insuffizienz vorliegen. Die diätische Einschränkung der Aufnahme von VLCFAs hat keinen Einfluss auf die VLCFA-Plasmaspiegel (Brown et al. 1982). Dies führte zur Vermutung einer zusätzlich endogenen Produktion der VLCFAs, bestätigt durch Tsuji et al. Gesättigte VLCFAs werden überwiegend durch Kettenverlängerung kurzkettiger Fettsäuren synthetisiert (Tsuji et al. 1981). Zur Synthese der VLCFAs sind dieselben Enzyme für einfach ungesättigte und einfach gesättigte Fettsäuren mit höherer Affinität zu einfach ungesättigten Fettsäuren notwendig. Eine fettarme Diät und die enterale Aufnahme von Lorenzos Öl bestehend aus Glyceroltrioleat (GTO) und Glyceroltrierukat (GTE) führt bei x-ALD-Patienten binnen weniger Monate zur Senkung der VLCFA-Spiegel (Moser et al. 1987) in Plasma und Fettgewebe, nicht jedoch im Gehirn (Rasmussen et al. 1994). Eine krankheitsmodifizierende Wirkung von Lorenzos Öl auf den Verlauf der AMN und der cerebralen ALD wurde in Fallserien und Beobachtungsstudien vermutet. Es gibt jedoch keine verblindete Medikamentenstudie die eine krankheitsmodifizierende Wirkung nachweist (van Geel et al. 1999; Aubourg et al. 1993; Moser et al. 2005). Vier Enzyme sind an der Synthese der VLCFAs

beteiligt (ELOVL, HSD17B12, HACD, TECR). Ofman et al. zeigten, dass zwei ELOVL-Enzyme (Elongasen) zur Katalysation der Synthese von VLCFAs C24:0 und C26:0 notwendig sind, zunächst ELOVL-6 und dann ELOVL-1. Weiter konnte durch ein ELOVL-1-Knockdown in ALD-Fibroblasten eine Reduktion der VLCFAs-Spiegel nachgewiesen werden (Ofman et al. 2010). Mittels Bezafibrat als Inhibitor von ELOVL-A wurde eine Senkung der VLCFAs in ALD-Fibroblasten beobachtet (Engelen et al. 2012b). Nach Prüfung der Wirksamkeit in einer klinischen Studie zeigte sich nach Applikation von Bezafibrat bei ALD-Erkrankten keine Senkung der VLCFAs in Plasma, Lymphozyten oder getrockneten Vollblutflecken (Engelen et al. 2012c). Sighn et al. postulierten 1998, dass die Einnahme von Statinen die Konzentration der VLCFAs in ALD-Erkrankten senken würde (Singh et al. 1998). In einer randomisierten doppelverblindeten Studie mit Untersuchung von Lovastatin gegenüber Placebo konnte keine Reduktion der VLCFA-Konzentrationen belegt werden (Engelen et al. 2010).

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation ermöglicht es Erkrankten durch die Zellen des Spenders Proteine zu produzieren, die in körpereigenen Zellen nicht produziert werden (Baumann et al. 2003). Peters et al. untersuchten in einer Übersichtsarbeit zwischen den Jahren 1982-1999 den Effekt allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei ALD-Erkrankten, die in 43 Zentren weltweit durchgeführt wurden. Insbesondere Jungen im frühen Stadium einer zerebralen Manifestation profitierten von der Therapie, während dies bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien nicht der Fall war (Peters et al. 2004). Die 5 Jahres-Überlebensrate bei früher cerebraler Beteiligung ist nach Stammzelltransplantation deutlich höher als in der Vergleichsgruppe ohne Stammzelltransplantation (Mahmood et al. 2007). Trotz stattgehabter Stammzelltransplantation bei früher zerebraler Beteiligung kann sich mit Erreichen des Erwachsenenalters eine AMN entwickeln (van Geel et al. 2015). Die Indikation der Stammzelltransplantation beschränkt sich aktuell auf frühe cerebrale Formen der ALD. Zu beachten ist die nicht unerhebliche periprozedurale Mortalität der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (Raymond et al. 2019). Weiterhin wird die Nebenniereninsuffizienz durch die Therapie nicht korrigiert (Burtman und Regelmann 2016). Mit zunehmenden Fortschritten der Gentherapie kann diese als Alternative in Erwägung gezogen werden (Turk et al. 2020).

Cartier et al. haben erstmals bei zwei 7-jährigen Jungen, basierend auf der Korrektur der patienteneigenen Stammzellen eine lentivirale Gentherapie durchgeführt, da ein passender Spender für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht verfügbar war. Dem Jungen wurden zunächst Stammzellen entnommen und anschließend eine gesunde Kopie des

ALD-Gens mittels eines modifizierten HI-Virus als Vektor in die Stammzellen eingebracht. Die Konditionierung erfolgte durch eine Chemotherapie. Nach Abschluss der Konditionierung wurden die Stammzellen mit einer gesunden Kopie des ALD-Gen intravenös appliziert. In der Nachbeobachtung zeigte sich die Expression eines gesunden ALD-Proteins und eine Reduktion der VLCFA-Spiegel um 38%. Bildgebend konnte eine Stabilisierung der zerebralen Demyelinisierung erreicht werden (Cartier et al. 2009). Im Rahmen der STARBEAM-Studie wurde bei 17 Patienten in einer Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie die Hämatopoetische Stammzellgentherapie mit lentiviralem Vektor bei zerebraler ALD untersucht. In der Zwischenanalyse nach median 29,4 Monaten konnte bei allen Teilnehmern ein messbares ALD-Protein nachgewiesen werden. Es kam zu keinen Graft-versus-Host-Reaktionen oder behandlungsbedingten Todesfällen. 88% zeigten lediglich leichtgradige Symptome mit nur wenigen Einschränkungen. Ein Patient entschloss sich auf Grund eines schnellen Progresses für eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen derer er verstarb. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die lentivirale Gentherapie und autologe Stammzelltransplantation eine wirksame Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation darstellen (Eichler et al. 2017).

1.2.2 Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)

1.2.2.1 Definition und Biochemie

Die Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX) ist eine seltene autosomal-rezessive Erkrankung, bei der es in Folge von pathogenen Varianten des *CYP27A1-Gens* zu Störungen des Gallensäurestoffwechsels kommt. Die tatsächliche Prävalenz ist unklar und wird auf <5/100.000 geschätzt, wobei auch höhere Prävalenzen denkbar sind. (Lorincz et al. 2005) Ursächlich ist der Funktionsverlust des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms Sterol-27-Hydroxylase der Gallensäuresynthese, was mit einer Akkumulation von Cholestanol im Gewebe einhergeht (Cali et al. 1991). Der Mangel von Sterol-27-Hydroxylase führt zu einer reduzierten Produktion von Chenodesoxycholsäure und zur gleichzeitigen Hochregulierung der Cholesterin-7 α -Hydroxylase, was zur vermehrten Produktion abnormer Lipide einschließlich Cholestanol-Vorstufen führt (Nie et al. 2014). Chenodesoxycholsäure wirkt als Endprodukt inhibitorisch auf die Cholesterin-7 α -Hydroxylase und stellt somit auch einen therapeutischen Ansatz dar (Chiang et al. 2000).

1.2.2.2 Genetik

Das für das mitochondriale Enzym Sterol-27-Hydroxylase kodierende Gen *CYP27A1* liegt auf Chromosom 2, genauer auf dem q33-qter-Intervall (Cali et al. 1991) und besteht aus neun Exons und acht Introns. Krankheitsverursachende pathogene Varianten sind auf allen neun Exons und

auf vier Introns beschrieben. Die Hälfte der pathogenen Varianten befindet sich auf Exon 6-8. Am häufigsten sind Missense-Mutationen beschrieben (Lorbek et al. 2012). Es besteht keine Geno-Phänotypische Korrelation (Nie et al. 2014).

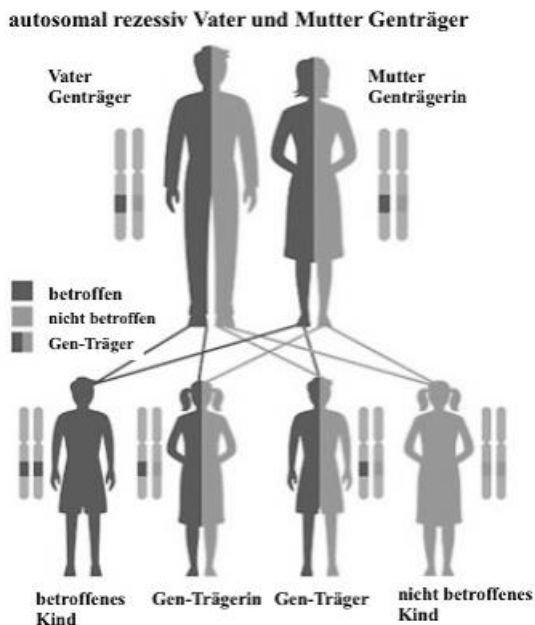


Abbildung 3: autosomal rezessiver Erbgang; sind beide Elternteile Träger der Mutation besteht ein 25% Risiko für Nachkommen gesund zu sein, 25 % erkrankt und 50% Konkurrenten zu sein. Ist ein Elternteil erkrankt, sind Nachkommen zu 100% Konkurrenten, sofern der zweite Elternteil gesund ist. Quelle: modifiziert nach U.S. National Liberty of Medicine

1.2.2.3 Klinische Manifestation

Eine infantil beginnende, chronische Diarrhöe ist häufig eines der ersten und bei >50% der Betroffenen auftretendes Symptom (Verrips et al. 2000). Eine juvenile, meist beidseitige Katarakt tritt bei mehr als 80% der Patienten auf und kann dem Beginn der neurologischen Symptome einige Jahre vorrausgehen (Cruysberg et al. 1991). Die namensgebenden tendinösen Xanthome sind bei ca. 40% der Patienten bevorzugt im Bereich der Achillessehne aber auch an anderen Sehnen (Ellenbogen, Hand, Hals, Patella) zu finden (Varman et al. 2016). Sogar intrakranielle (Brienza et al. 2015) und pulmonale Manifestationen werden beschrieben (Kawabata et al. 1998). Insbesondere bei jungen Patienten können Xanthome fehlen (Verrips et al. 2000) oder später an Größe zunehmen (Saute et al. 2015).



Abbildung 4: CTX-Patientin mit Xanthomen der Achillessehne (linke Abb.) und Xanthomen der Achillessehne bei Zustand nach orthopädischen Behandlungen (rechte Abb.). Quelle: Leukodystrophieambulanz Zentrum für Seltene Erkrankungen Tübingen

Neurologische Symptome sind in der zweiten bis dritten Lebensdekade zu beobachten (Moghadasian 2004). Diese bestehen aus einer spastischer Paraparese 80%, cerebellärem Syndrom, epileptischen Anfällen sowie kognitiver Beeinträchtigung mit Wesensveränderung und demenzieller Entwicklung (Heller et al. 2002). Die kognitiven Einschränkungen können in der Jugend durch Verschlechterung der schulischen Leistungen und Aufmerksamkeitsdefizite auffallen (Stelten et al. 2018). Anamnestisch kann bei einigen Patienten ein prolongierter Neugeborenen-Ikterus ermittelt werden (Clayton et al. 2002). Bei einzelnen Patienten wurden zudem extrapyramidal-motorische Symptome wie Parkinsonismus oder dystone Bewegungsstörungen beobachtet (Mignarri et al. 2012). Zu beobachten sind trotz normwertiger Serumcholesterinwerte signifikant häufiger frühzeitige atherosklerotische Gefäßveränderungen (Björkhem et al. 1994) und somit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil (Weingärtner et al. 2010). Ebenso kann eine Osteopenie trotz normwertiger Serumcalcium-, Serumphosphat- und Vit.-D-Metabolite-Konzentrationen auftreten, deren Pathophysiologie noch nicht vollständig verstanden wurde (Federico et al. 1993).

1.2.2.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt unter Berücksichtigung klinischer, laborchemischer, bildgebender und molekulargenetischer Befunde (Salen und Steiner 2017). Eine rasche Diagnosestellung ist elementar, um möglichst zeitnah eine Substitutionstherapie beginnen zu können.

Die Heterogenität phänotypischer Präsentationen kann zur Prolongation der Diagnosestellung führen, wie Verrips et al. bei einer Serie von 32 Patienten feststellten. Die durchschnittliche Latenz zwischen dem Auftreten erster Symptome und der finalen Diagnosestellung betrug 17 Jahre (Verrips et al. 2000). Ursächlich hierfür könnte die fehlerhafte Einordnung in den Kreis der inflammatorischen ZNS- Erkrankungen in Abwesenheit von Xanthomen sein (Salen und

Steiner 2017). Verrips et al. empfehlen infolgedessen beim Vorliegen von mindestens zwei der vier typischen Manifestation wie infantile Diarrhöe, bilaterale juvenile Katarakt, neurologische Störungen oder Xanthomen ein breites Screening auf CTX durchzuführen (Verrips et al. 2000). Laborchemisch lassen sich elevierte Cholestanolkonzentrationen in verschiedenen Geweben, Xanthomen, Serum und Gehirn nachweisen (Salen 1971). Weiterhin finden sich erhöhte Gallenalkohole in Urin, Plasma und Galle (Vaz und Ferdinandusse 2017). Die Plasmacholesterinspiegel hingegen sind normwertig bis leicht erniedrigt. Die Chenodesoxycholsäure ist kaum messbar (Salen 1971). Der Liquorcholestanolspiegel ist ebenfalls erhöht (Salen et al. 1987). Bildgebend zeigen sich im cMRT T2-/Flair-Signalalterationen der Nuclei dentati, periventriculär, subcortikal und cerebellär sowie eine diffuse kortikale und cerebelläre Atrophie (Stefano et al. 2001).

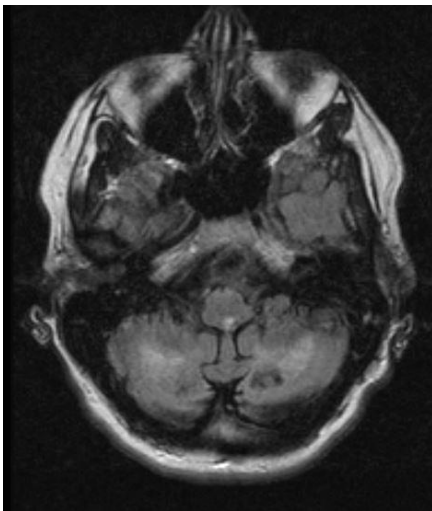


Abbildung 5: cMRT T2-Flair-Wichtung einer 45-jährigen Patientin mit CTX. Signalhyperintensität im Nucleus dentatus beidseits mit zystischen Veränderungen. Quelle: Leukodystrophieambulanz Zentrum für seltene Erkrankungen Tübingen.

Die Diagnosesicherung erfolgt durch den molekulargenetischen Nachweis von pathogenen Varianten im *CYP27A-Gen*. In der Regel sind heterozygote Träger asymptomatisch. Dennoch sind klinische Manifestationen auch bei Heterozygoten beschrieben, die sich wie folgt zeigen: erhöhte Prävalenz von Gallensteinen, gesteigertes kardiovaskuläres Risikoprofil bis zu einer symptomatischen CTX-Erkrankung (Federico et al. 2016). Letztere wurde von Hansson et al. beschrieben allerdings unter der Vermutung einer weiteren pathogenen Variante auf einem unbekanntem Gen (Hansson et al. 2007).

1.2.2.5 Therapie

Therapeutische Strategien beinhalten die Substitutionstherapie, operative Versorgung und symptomatische Behandlung von Begleitsymptomen (Nie et al. 2014). Die Chenodesoxycholsäure ist bei CTX-Patienten erniedrigt (Salen 1971). Unter oraler Substitution

zeigte sich eine deutliche Besserung der biochemischen Metabolite durch Hemmung der Cholesterin-7 α -Hydroxylase und Auslösen eines negativen Feedbackmechanismus auf die Cholesterinbiosynthese und indirekt die Cholestanolsynthese (Berginer et al. 1984) sowie des Cholestanol-Vorläufers 7 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on, der die Blut-Hirnschranke überwinden kann (Björkhem et al. 1987). Zusätzlich kommt es zur Inhibition des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese der HMG-CoA-Reduktase und somit zu einer Reduktion der Cholesterinkonzentration und Xanthom-Entstehung (Salen et al. 1975). Neben der Verbesserung biochemischer Aspekte zeigte sich in Einzelfallberichten sogar eine Besserung der klinischen Symptome. Meist ist allerdings lediglich eine Verlangsamung der klinischen Progredienz zu erreichen. Da langjährig bestehende Störungen in geringerem Maß auf die Therapie ansprechen, ist eine frühzeitige Therapieeinleitung elementar (Berginer et al. 2009). Berginer et al. begleiteten eine Familie mit zwei erkrankten Onkeln und zwei Schwestern im präklinischen Stadium über einen Zeitraum von 14 Jahren. Bei den behandelten Familienmitgliedern ist es unter Therapie mit Chenodesoxycholsäure zur Normalisierung der Plasmacholestanol-Spiegel gekommen. Bei den Onkeln setzte eine leichte klinische Verbesserung ein, die Schwestern wurden binnen des Beobachtungszeitraumes nicht symptomatisch (Berginer et al. 2009). Die Therapie ist in der Regel gut verträglich (Berginer et al. 2009). Als spezifische aber seltene Nebenwirkung ist eine Hepatotoxizität zu beobachten (Kuriyama et al. 1994). Die Normalisierung der Plasmacholestanol-Spiegel kann bis zu drei Jahre nach Therapiebeginn dauern (van Heijst et al. 1998). Neben Chenodesoxycholsäure stehen Ursodesoxycholsäure (UDCA), Cholsäure oder Taurocholsäure zur Verfügung (Setchell und Heubi 2006), wobei Chenodesoxycholsäure Mittel der Wahl ist (Moghadasian et al. 2002). Martini et al. konnte zudem eine Erhöhung der Knochendichte unter CDCA-Therapie nachweisen (Martini et al. 2013). Eine Kombinationstherapie aus CDCA und Statinen erweist sich ebenfalls als wirksam (Kuriyama et al. 1994). Umstritten hinsichtlich der Wirksamkeit ist die Statin-Monotherapie (Federico und Dotti 1994). Jährliche Follow-Up-Untersuchungen mit neurologisch-körperlicher Untersuchung, cMRT, Echokardiographie, Knochendichtemessung und Cholestanol-Plasmakonzentrationsbestimmungen sind empfohlen (Nie et al. 2014).

1.2.3 CADASIL

1.2.3.1 Definition und Pathophysiologie

Das Akronym CADASIL steht für cerebral autosomal dominante Arteriopathie mit subcorticalen Infarkten und Leukencephalopathie. Bei CADASIL handelt es sich um eine Erkrankung der kleinen Hirngefäße (Di Donato et al. 2017) in Folge pathogener Varianten des

NOTCH3-Gens (Joutel et al. 1996). CADASIL stellt die häufigste, monogenetisch hereditäre Ursache für Schlaganfälle und vaskuläre Demenz dar (Chabriat et al. 2009). Die geschätzte Prävalenz liegt bei ca. 2-5/100.000 (Bianchi et al. 2015), wobei Hinweise für mutmaßlich deutlich höhere Prävalenzen vorliegen. (Razvi et al. 2005). Bei NOTCH3 handelt es sich um einen in glatten Muskelzellen von Blutgefäßen exprimierten Transmembranrezeptor. Pathogene Varianten im *NOTCH3-Gen* verursachen eine Aggregation und Fehlfaltung des NOTCH3-Transporters mit Degeneration von Muskelzellen in kleinen Arteriolen (Rutten et al. 2016) und nachfolgend konsekutiver Fibrosierung sowie Lumeneinengung der Arteriolen (Kalimo et al. 2002). Dies führt zu klinisch relevanten intrazerebralen mikroangiopathischen Störungen (Bruening et al. 2001), die mit einer Reduktion des zerebralen Blutflusses und der Vasoreaktivität einhergehen (Pfefferkorn et al. 2001). Ergebnis sind lakunäre subcorticale Infarkte und kognitive Einschränkungen. Dichgans et al. konnten bei einer cMRT- und Autopsiestudie eine erhöhte Vulnerabilität der kleinen Gefäße mit nachfolgenden Mikroblutungen aufzeigen (Dichgans et al. 2002).

1.2.3.2 Genetik

NOTCH3 ist auf Chromosom 19 lokalisiert. Es sind mehr als 200 pathogene Varianten bekannt. De-novo-Mutationen sind ebenfalls beschrieben (Coto et al. 2006). Meistens handelt es sich um Missense-Mutationen einer Base, die zu einer Änderung des Cysteinrestes auf einer der 34 epidermal growth factor-like repeat (EGFr)-Domänen des NOTCH3-Transporters führen (Joutel et al. 1997). Dabei scheint die Position der mutierten EGFr-Domäne einen Einfluss auf den Phänotyp zu nehmen. Varianten der Domänen 1-6 EGFr-Domänen waren in einer Studie von Rutten et al. mit einem schwereren Verlauf, einer kürzeren Überlebenszeit und einer höheren cMRT-Läsionslast assoziiert als Varianten der Domänen 7-34 (Rutten et al. 2019). Grundlage der Hypothese war eine 2016 durchgeführte Untersuchung von mehr als 60.000 Exomen, die eine die Erwartungen übertreffende Prävalenz von 1:300 Varianten der Domäne 7-34 in der Normalbevölkerung aufzeigen konnte (Rutten et al. 2016). Die Position der Mutation der EGFr-Domänen hat Einfluss auf den Phänotyp. Varianten der Domäne 7-34 sind häufiger als solche der Domäne 1-6 und führen zu einem mildereren bis subklinischen Verlauf bzw. Nicht-Penetranz. Dementsprechend könnte der klassische CADASIL-Phänotyp lediglich das obere Ende der *NOTCH3*-Genotyp-Phänotyp-Spektrums darstellen (Rutten et al. 2019). Bei pathogenen Varianten der Domäne 1-6 liegt mutmaßlich eine vollständige Penetranz vor (Remco J Hack et al. 2019). Biallelische homozygote pathogene Varianten sind deutlich seltener als heterozygote. Phänotypisch sind homozygote Mutationsträger in der Regel schwer betroffen (Abou Al-Shaar et al. 2016).

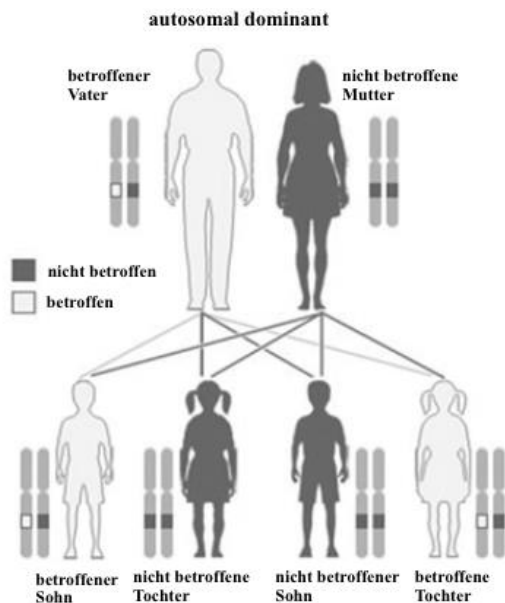


Abbildung 6: autosomal dominanter Erbgang *Quelle: modifiziert nach U.S. National Liberty of Medicine*

1.2.3.3 Klinische Manifestation

Inter- und intrafamiliär sind die klinischen Manifestationen und das Erstmanifestationsalter teils sehr heterogen. CADASIL ist durch fünf klinische Hauptmerkmale charakterisiert (Chabriat et al. 2009) Vgl. Abb. 7.

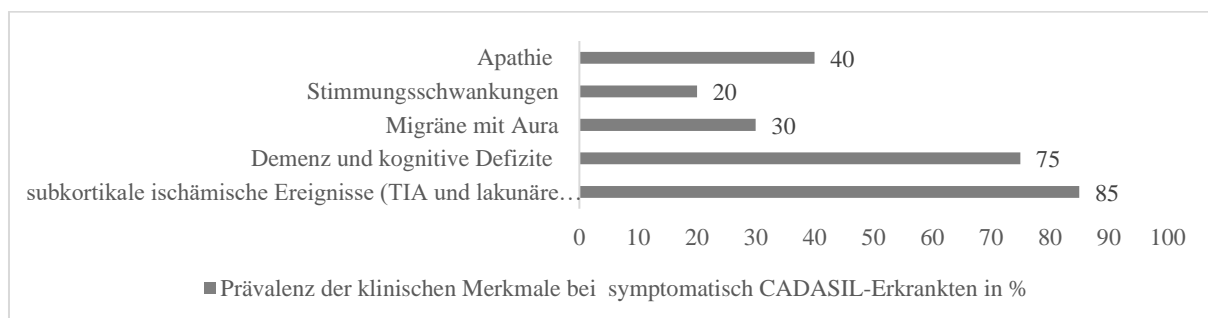


Abbildung 7: prozentuale Häufigkeitsverteilung der fünf wichtigsten klinischen Manifestationen bei symptomatisch CADASIL-Erkrankten. *Quelle: Eigene Darstellung, Daten aus (Chabriat et al. 2009)*

Bei einer von Dichgans et al. untersuchten Kohorte war die häufigste klinische Manifestation in bis zu 85% der Fälle transitorisch ischämische Attacken oder lakunäre Infarkte in Abwesenheit klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und einem mittleren Erkrankungsalter von 46 Jahren (Dichgans et al. 1998). Es handelt sich um rezidivierende Ereignisse mit im Verlauf zunehmender Morbidität durch Gangstörungen, Harninkontinenz oder Demenz (Desmond et al. 1999). Die lakunären Infarkte präsentieren sich beispielsweise als pure motor- oder pure-sensory-Stroke, ataktische Hemiparese oder Dysarthrie-Clumsy-Hand-Syndrom (Chabriat et al. 2009). Bei bis zu 40% der CADASIL-Patienten sind neuropsychiatrische Auffälligkeiten zu beobachten. Apathie kann unabhängig von anderen neuropsychiatrischen Symptomen wie Depressionen auftreten (Reyes et al. 2009). In etwa 20%

finden sich Veränderungen der Stimmung im Sinne depressiver Episoden. Bei einer Minderheit der Patienten treten manische Episoden zu Tage, sodass gelegentliche diagnostische Fehleinordnungen in den Formenkreis der bipolaren Störungen möglich sind (Chabriat et al. 2009). Kognitive Störungen, die zumeist exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis betreffen (Chabriat et al. 2009) können vor Auftreten manifester dementieller Entwicklungen bereits im 35.-40. Lebensjahr mittels sensitiver Testverfahren, wie dem Wisconsin Card-Sorting Test aufgezeigt werden auch ohne den bildgebenden Nachweis relevanter vaskulärer Ereignisse (Taillia et al. 1998). Guey et al. konnten bei einer Kohorte von 378 CADASIL-Patienten in 50% der Fälle vorausgegangene Migräneattacken feststellen. In mehr als 80% der Fälle handelte es sich um eine Migräne mit Aura. Frauen waren häufiger und früher betroffen als Männer (Guey et al. 2016). Migräne mit Aura ist oft das erste Symptom einer CADASIL-Erkrankung mit Erstmanifestation bei Frauen im Mittel um das 26. Lebensjahr (Chabriat et al. 2009; Tan und Markus 2016). Neben den oben genannten Hauptmanifestationen kommt es in bis zu 10% der Fälle zu epileptischen Anfällen, wobei diese eher sekundär nach ischämischen Ereignissen auftreten (Hack et al. 2019; Desmond et al. 1999). Zusätzlich wird in seltenen Fällen eine akute reversible Enzephalopathie mit Koma, Verwirrtheit, Kopfschmerzen und Krampfanfällen beschrieben (Tan und Markus 2016). Bezüglich eines erhöhten Risikos für das Auftreten einer akuten myokardialen Ischämie zeigten sich kontroverse Ergebnisse in unterschiedlichen Studien, sodass hier keine abschließende Aussage getroffen werden kann (Lesnik Oberstein et al. 2003; Cumurciuc et al. 2006). CADASIL führt im Schnitt binnen 25 Jahren zu Bettlägerigkeit, Apathie und Demenz (Chabriat et al. 2009). In einer Studie mit 411 CADASIL-Erkrankten betrug die Lebenserwartung durchschnittlich 64 Jahre bei Männern und 70 Jahre bei Frauen. Todesursächlich war am ehesten eine Pneumonie in Folge von Immobilisation (Opherk et al. 2004).

1.2.3.4 Diagnostik

Wichtige Hinweise liefert die MR-Bildgebung. Hier zeigen sich charakteristische, symmetrische T2- und Flair-Signalhyperintensitäten periventriculär im Bereich der Capsula interna und des Corpus callosums sowie frontal (O'Sullivan et al. 2001). Insbesondere Signalalterationen des Temporallappenpols sind typisch für CADASIL, deren Fehlen schließt eine Erkrankung allerdings nicht aus (Singhal et al. 2005). Lakunäre Infarkte präsentieren sich mit T1-Signalthypointensitäten variabler Größe und Form (Chabriat et al. 2009). Die perivaskulären Räume sind dilatiert. Die Anzahl an Mikroblutungen steigt mit zunehmender Läsionslast der Leukencephalopathie, Alter und zusätzlichen Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie. Die sensitivste Darstellung der Mikroblutungen gelingt mittels T2*-Wichtung

(Chabriat et al. 2009). Nannucci et al. konnten bei einer Analyse von 125 CADASIL-Patienten in 34% der Fälle Mikroblutungen nachweisen, die am häufigsten im Bereich des Thalamus lokalisiert waren (Nannucci et al. 2018). Bildgebende Veränderungen nehmen im Verlauf des Krankheitsprogresses zu und sind in der Regel bereits 10-15 Jahre vor den klinischen Symptomen wie Stroke, Apathie und Demenz zu erkennen. Die cMRT-Läsionslast zu Erkrankungsbeginn korreliert mit der Geschwindigkeit des Krankheitsprogresses (Liem et al. 2008). Die zunehmende Hirnatrophie korreliert mit dem Ausprägungsgrad der Demenz und Anstieg der Morbidität (Holtmannspötter et al. 2005).

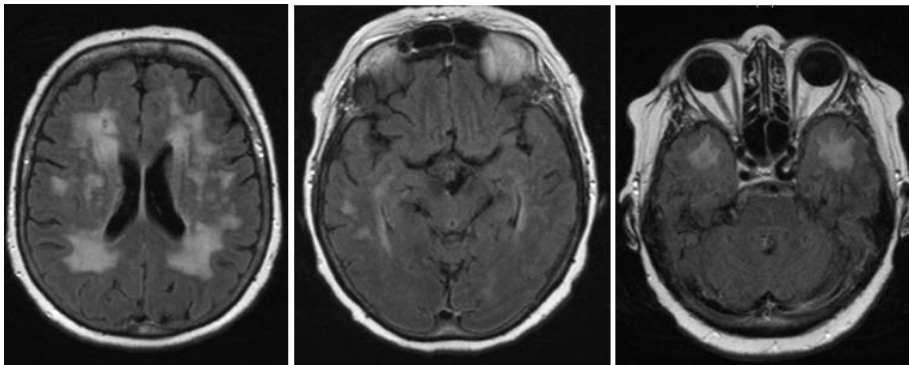


Abbildung 8: cMRT T2-Flair einer 70-jährigen Patientin mit CADASIL und ausgedehnten, konfluierenden Signalanhebungen der weißen Substanz, die bis temporo-polar reichen. Quelle: Leukodystrophieambulanz Zentrum für seltene Erkrankungen Tübingen

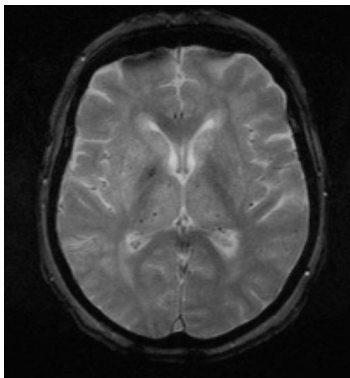


Abbildung 9: cMRT T2* der 70-jährigen Patientin mit CADASIL (Vgl. Abb. 8) dargestellt sind punktförmige Signalauslöschungen in den Stammganglien beidseits im Sinne von Mikroblutungen. Quelle: Leukodystrophieambulanz Zentrum für seltene Erkrankungen Tübingen

Die Sicherung der Diagnose erfolgt molekulardiagnostisch durch Nachweis einer heterozygoten pathogenen Variante im *NOTCH3-Gen*. Die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) ergibt in der Regel normwertige Befunde und dient lediglich dem Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen (Chabriat et al. 2009). Bei unklaren Varianten (VUS) kann die Diagnose bei typischer Klinik und Bildgebung auf Grundlage einer Hautbiopsie gestellt werden. Das Biopsat sollte zwischen Dermis und Subcutis entnommen werden und kleine Gefäße enthalten. Elektronenmikroskopisch lässt sich die Akkumulation von granulärem

osmiophilem Material in der Nähe von vaskulären glatten Muskelzellen nachweisen (Tikka et al. 2009).

1.2.3.5 Therapie

Derzeit beschränkt sich die Therapie auf supportives Management der verschiedenen klinischen Manifestationen. Hierzu gehört unter anderem die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren (Di Donato et al. 2017). Nikotinabusus erhöht das Risiko für Migräne und Stroke bei CADASIL und kann zu einem früheren Beginn führen (Singhal et al. 2004). Die Wirksamkeit einer primärprophylaktischen Therapie ischämischer Ereignisse mit Thrombozytenaggregationshemmer bei CADASIL konnte bisher nicht sicher bewiesen werden und wird aktuell nicht empfohlen (Bersano et al. 2017; Di Donato et al. 2017). Die Therapie der akuten Ischämie und Sekundärprophylaxe unterscheidet sich nicht wesentlich zur Normalbevölkerung, da keine spezifische Therapie für CADASIL-Patienten verfügbar ist. Es besteht wahrscheinlich ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Gabe einer Thrombolyse. Die endovaskuläre Rekanalisation ist nicht erfolversprechend, da es sich um eine Erkrankung der kleinen bis mittleren Gefäße handelt (Bersano et al. 2017). Ziel potenzieller Therapien ist unter anderem eine Verbesserung des cerebralen Blutflusses, da sich in einigen Studien gezeigt hat, dass bei CADASIL-Patienten eine gestörte Vasoreaktivität und verminderte zerebrale Perfusion vorliegt. Diesbezüglich durchgeführte Untersuchungen mit Statinen konnten keine signifikante Verbesserung erbringen. Statine bleiben allerdings weiterhin wichtige Pfeiler der Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren (Peters et al. 2007). Je nach Attackenfrequenz sollte im Rahmen der Migränetherapie eine Prophylaxe mit gängigen Substanzen, wie beispielsweise Betablocker begonnen werden. In der akuten Therapie sind nichtsteroidale Antirheumatika vasokonstriktiven Substanzen wie Triptanen oder Ergotaminen vorzuziehen (Chabriat et al. 2009). Einige Fallberichte suggerieren einen positiven Effekt der Reduktion der Attackenhäufigkeit durch Acetazolamid bei Migräne mit Aura (Donnini et al. 2012; Forteza et al. 2001). Zudem zeigte sich eine Erhöhung des cerebralen Blutflusses durch Gabe von Acetazolamid (Park et al. 2011) wobei größere Daten zur Wirksamkeit bislang fehlen (Donnini et al. 2012). Boer et al. warnen vor der Gabe von Calcitonin-Gen-related-peptide-AK (CGRP-AK) zur Migräneprophylaxe bei CADASIL. CGRP-AK erwiesen sich im Rahmen der klassischen Migräneprophylaxe als sicher und gut verträglich (Andreou et al. 2020). CGRP hat einen vasodilatatorischen Einfluss auf die cerebralen Gefäße (Goadsby und Edvinsson 1993). CGRP-Inhibition könnten wegen ihrer vasokonstriktiven Effekte potenziell zu einem gesteigerten Risiko für ischämische Ereignisse bei CADASIL-Patienten führen. Eine Therapie mit gängigen Antiepileptika wie Lamotrigin, Valproat, Verapamil oder Topiramid ist laut Boer

et al zu bevorzugen (Boer et al. 2020). Einzelfallberichte suggerieren die erfolgreichen Applikation von CRGP-AK bei CADASIL-Patienten (Goldstein et al. 2019). Keverne et al. belegten eine neuronale cholinerge Beeinträchtigung bei CADASIL (Keverne et al. 2007). Eine nachfolgend multizentrische Analyse bei 168 Patienten mit kognitiven Defiziten erbrachte unter Gabe von Donepezil jedoch nicht die gewünschten Verbesserungen. Es konnte lediglich eine leichte Verbesserung der Exekutivfunktionen unklarer klinischer Relevanz gezeigt werden (Dichgans et al. 2008). In präklinischen Daten konnte Liu et al. im Mausmodell eine Verlangsamung der CADASIL-Progression durch Stammzellfaktor in Kombination mit dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor zeigen (Liu et al. 2015).

1.3 Ziel der Dissertation

In der Tübinger Spezialambulanz für hereditäre Leukencephalopathien als Teil des Zentrums für Seltene neurologische Erkrankungen, werden erwachsene Patienten mit molekulargenetisch gesicherten und ätiologisch unklaren Leukencephalopathien betreut. Aufgrund der Seltenheit adulter hereditärer Leukencephalopathien sind größeren Übersichtsarbeiten zur geno- und phänotypischen Verteilung adulter hereditärer Leukencephalopathien kaum verfügbar. Ziel dieser Arbeit ist es einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Genotypen hereditärer Leukencephalopathien mit Beginn im Erwachsenenalter zu erhalten, die assoziierten klinischen Phänotypen zu analysieren, deren klinischen Verlauf abzubilden sowie die Ergebnisse mit bereits vorhandener Literatur zu vergleichen. Potenzielle Unterschiede oder Gemeinsamkeiten zwischen den Kohorten der molekulargenetisch gelösten und der molekulargenetisch ungelösten Leukencephalopathien werden analysieren und diskutiert.

Es ergeben sich konkret folgende Fragestellungen:

1. Wie ist die genotypische Häufigkeitsverteilung der molekulargenetisch gesicherten Leukencephalopathien der Tübinger Leukodystrophie-Spezialambulanz mit Beginn im Erwachsenenalter? Gibt es bzgl. der identifizierten Gene Unterschiede zu kindlichen Kohorten genetisch bedingter Leukencephalopathien?
2. Welche phänotypischen Manifestationen sind am häufigsten in der Gesamtkohorte sowie in den Subkohorten α -ALD/AMN, CTX und CADASIL?
3. Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten der genetisch gesicherten Leukencephalopathien und der genetisch nicht gesicherten Leukencephalopathien bezüglich der Geschlechterverteilung, des Erstmanifestationsalters, der durchgeführten molekulargenetischen Diagnostik, der Vererbungsmodi sowie der phänotypischen Manifestationen?
4. Ist die Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Kohorte der molekulargenetisch nicht gesicherten Leukencephalopathien signifikant höher als in der Kohorte der genetisch gesicherten Leukencephalopathien?

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Kohorte erfolgte retrospektiv über die Leukodystrophie-Spezialambulanz des Zentrums für seltene Erkrankungen in Tübingen. Die Kohorte beinhaltet ausschließlich Patienten, die in den Jahren 2006 bis 2021 in der Leukodystrophie-Spezialambulanz vorstellig gewesen sind. Die Wiedervorstellung der Patienten erfolgte in Abhängigkeit der Dynamik des Krankheitsprogresses in unterschiedlichen Zeitintervallen von drei Monaten bis zwei Jahren. Bei einigen Patienten sind Verläufe über mehrere Erkrankungsjahre durch Follow-Up-Untersuchungen abgebildet, andere sind lediglich einmalig vorstellig gewesen. Gründe für fehlende Follow-Up-Untersuchungen wurden nicht systematisch erfasst.

2.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert mit dem Ziel die Kohorte auf hereditäre adulte Leukencephalopathien zu selektieren: 1. Genetisch gesicherte oder bildgebend bestehende Leukencephalopathie mit einem Onset zwischen 16 und 65 Jahren (n=195 Patienten). Hieraus ergaben sich prinzipiell zwei Kohorten. Die der genetisch gesicherten und die der genetisch unklaren Leukencephalopathien. 2. Ausschluss potenziell sekundärer Ursachen bei Patienten mit genetisch unklaren Leukencephalopathien: nicht berücksichtigt wurden Patienten mit auffälligen Liquorbefunden, wie positiven OKBs (n=17), > 6 Zellen (n=2), > 6 Zellen und OKBs (n=1) und Patienten mit nicht mindestens einen vorliegenden unauffälligen Liquorbefund (n=4). 3. Einschluss symptomatischer Genträger: Nicht untersucht wurden gesund getestete Familienangehörige oder asymptomatische Genträger (n=49). 4. Unterscheidung von Indexpatienten und nicht-Indexpatienten. Mehrere Erkrankte aus einem Genpool/Familie (n=5) wurden bei der dezidierten Auswertung von Subgruppen berücksichtigt. Zur Darstellung der geno- und phänotypischen Häufigkeitsverteilungen der Gesamtkohorte fand eine isolierte Betrachtung der Indexpatienten statt, um keine Bias hinsichtlich der Prävalenzen zu erzeugen. Die Gesamtkohorte setzte sich somit aus 144 Patienten bzw. 139 Indexpatienten zusammen. 196 Patienten wurden entsprechend der oben genannten Kriterien ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand von Arztbriefen und Akten über die Software SAP-ISH in eine kennwortgeschützte Access-Datenbank nach vorab festgelegten Kriterien. Aus Datenschutzgründen wurde die Datenbank ausschließlich im Kliniknetz gespeichert. Berücksichtigt wurden Arztbriefe, Laborparameter, cMRT-Bilder mit entsprechend neuroradiologischen Befundungen und Genetikbefunde. Die Pseudonymisierung der Patientendaten erfolgte nach Überprüfung der Datenbank durch die Vergabe von Patienten-Identifikationsnummern (Pat.-ID) in aufsteigender Reihenfolge nach zeitlicher Aufnahme in die Datenbank. Zur Sicherstellung der Pseudonymisierung wurde die Auswertung der Ergebnisse über die Pat.-ID durchgeführt.

Folgende Parameter wurden in der Access Datenbank erfasst:

- Patientenstammdaten/demographische Daten: Patienten-ID, Familien-ID, Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Stammbaum (Indexpatient, Vater, Mutter, Kinder), weitere betroffene Familienangehörige, Konsanguinität der Eltern
- Genetikbefunde: genetische Diagnostik, genetische Diagnose, Gename, Vererbungsmodi, genetische Varianten
- Zeitliche Informationen: Jahr Erstmanifestation/Jahr der Erstdiagnose
- Bilgebefunde: Leukencephalopathie im cMRT und Muster der Leukencephalopathie im cMRT
- laborchemische Befunde: Ergebnisse der Lumbalpunktionen, des Neurometabolisches Labor, der VLCFA, und sonstige Laborauffälligkeiten
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie
- klinische Manifestation nach Zeitpunkt der Befunderhebung/Untersuchungsdatum: Kopfschmerzen, kognitiver Abbau/Demenz, Depressionen, organische Psychosen, cerebelläre Ataxie, Pyramidenbahnschädigung, zweites Motoneuron, Myoklonus, Ruhetremor, Rigor, Chorea, Dystonie, verminderte Pallästhesie (<5/8)

Pat ID	76	genetische Diagnostik	Panel	Leukencephalopathie (cMRT)	Ja
Family ID	HTRA-01	genetische Diagnose	CARASIL	cMRT Muster	flächigen T2 hyperintensen Marklagerläsionen unter Einbeziehung des Thalamus, der Basen und des mittleren
Name		Genname	HTRA1		
Vorname		Vererbungsmodus	rezessiv	LP (Zellzahl<3, OKBs negativ)	unauffällig
Geb		Variante 1	homozygote Mutation im HTRA1-G	Neurometabolisches Labor	unauffällig
Symptomatisch	Ja	Variante 2		Überlappende Fettsäuren	unauffällig
Stammbaum	Index	Erstmanifestation	2011	Sonstige Laborauffälligkeiten	Nachweis von AK gegen ZNS-Gewebe und Gan
Eltern konsanguin	Ja	Erstdiagnose	2015	CVRF	
weiter Betroffene	Nein			Bemerkung	Heterozygote Anlageträgerschaft für Mutatio
Geschlecht	m				

Datum Untersuchung	Kopfschmerzen	kognitiver Abbau / Demenz	Depression	organische Psychosen	cerebelläre Ataxie	Pyramidenbahnschädigung	zweites Mot
17.06.2019	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.05.2019	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02.07.2018	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.07.2017	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.08.2016	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.12.2015	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06.08.2015	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03.12.2014	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.10.2014	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 10: Ausschnitt der Eingabemaske der Access-Datenbank

Fehlende Informationen, die den Akten nicht explizit zu entnehmen waren, wurde als „unklar“ dokumentiert.

2.3.1 Patientenstammdaten

Die Patientenstammdaten wurden den Akten entnommen. Die Einordnung der Patienten als „Indexpatient“ oder „andere betroffene Familienangehörige“ erfolgte anhand der Familienanamnesen aus den Arztbriefen. Bei innerfamiliär multiplen Betroffenen wurde der im zeitlichen Verlauf primär Erkrankte als Index-Patient ausgewählt. „Weitere betroffene Familienangehörige“ wurde gewertet, wenn sich anamnestisch ein klarer Hinweis auf eine identische Erkrankung bei einem Familienangehörigen 1. oder 2. Grades zeigte oder ein molekulargenetischer Nachweis erbracht war.

2.3.2 Genetik

Innerhalb des Erfassungszeitraumes änderte sich mit Etablierung der Next Generation Sequencing (NGS) das Vorgehen hinsichtlich der primär durchgeführten molekulargenetischen Untersuchung. Vor Einführung des NGS bildete die Sangersequenzierung den diagnostischen Goldstandard (Fernandez-Marmiesse et al. 2018; Di Resta et al. 2021). Dementsprechend wurden zu Beginn der Datenerhebung häufiger Einzelgensequenzierungen durchgeführt, während im Verlauf zunächst die Paneldiagnostik dann WES und WGS an Stellenwert gewannen. Bei einigen Patienten konnte die durchgeführte Methode nicht explizit aus den Briefen rekonstruiert werden. Diese Fälle wurden als „unklar“ gewertet. Die Zuordnung „extern“ erfolgte bei nicht in domo durchgeführten molekulardiagnostischen Untersuchungen.

In der Kohorte der genetisch gesicherten Leukencephalopathien konnte der Vererbungsmodus mit Sicherheit als rezessiv, dominant oder x-chromosomal festgelegt werden. In der Kohorte der genetisch nicht gesicherten Patienten wurde mit Hilfe der Familienanamnesen der Vererbungsmodus bestimmt sowie die Anzahl der Erkrankten pro Generation und die Anzahl betroffener Generationen erfasst.

2.3.3 Zeitliche Einordnung

Als Erstmanifestationsjahr wurde das Kalenderjahr der ersten neurologischen Manifestation festgelegt. Das Erstdiagnosejahr wurde auf das Jahr der sicheren diagnostischen Einordnung entweder mittels laborchemischem oder molekulargenetischem Nachweis angesetzt.

2.3.4 Bildgebende Befunde

Befundungen bildgebender Verfahren der in domo durchgeführten Untersuchungen erfolgten durch die Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen. Extern durchgeführte cMRT-Untersuchungen ohne schriftliche neuroradiologische Befundungen wurden nicht in die Datenbank übernommen.

2.3.5 Laborchemische Befunde

Die Liquorbefunde wurden entweder den Arztbriefen oder dem Laborsystem LAURIS entnommen. Auffällig gewertet wurde eine Liquor-Pleozytose > 6 Zellen oder positive oligoklonale Banden (OKBs) als Hinweis einer potenziell entzündlichen Genese der Marklagerläsionen. Zur metabolisch/enzymatischen Diagnosesicherung erfolgte die Bestimmung der lysosomalen Enzyme: Arylsulfatase A (MLD), Beta-Galaktosidase (GM-1 Gangliosidose und Galaktosialidose), Hexoaminidase A (Morbus Tay-Sachs = GM2 Gangliosidose Variante B), Gesamt Beta-Hexoaminidase A&B (Morbus Sandhoff = GM Gangliosidose Variante 0), Beta-Galaktocerebrosidase (Morbus Krabbe), Beta-Glucocerebrosidase (Morbus Gaucher). Bei charakteristischen metabolisch/laborchemischen Befunden wurde die Diagnose ebenfalls als gesichert gewertet. Die VLCFA waren insbesondere im Hinblick auf die AMN/ALD relevant. Laborchemisch untersucht wurden die Phytansäure, Behensäure (C22:0), Lignocerinsäure (C24:0), Cerotinsäure (C26:0), das Verhältnis von C24:0/C22:0 und C26:0/C22:0.

2.3.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden in beiden Kohorten erfasst, insbesondere hinsichtlich einer potentiell konkurrierenden Ätiologie, im Sinne einer cerebralen Mikroangiopathie in der Kohorte der genetisch nicht gesicherten Patienten. Berücksichtigt wurden Arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus. Die Daten wurden aus den Anamnesen der Arztbriefe entnommen. Eine systematische Erfassung der CVRF bei allen in der Ambulanz gesehenen Patienten hat nicht stattgefunden.

2.3.7 Klinische Manifestationen

Die folgenden 13 systemorientierten neurologischen Symptome wurden aus den Untersuchungsbefunden der Arztbriefe entnommen und mit entsprechendem Verlaufsdatum in die Access-Datenbank übertragen: Kopfschmerzen, kognitiver Abbau/Demenz, Depressionen, organische Psychosen, cerebelläre Ataxie, Pyramidenbahnschädigung, Chorea, Dystonie, Ruhetremor, Rigor, Myoklonus, Affektion des 2. Motoneurons und verminderte Pallästhesie (< 5/8). Kognitiver Abbau/Demenz wurde bereits bei subjektiv berichteten Einschränkungen der Konzentrationsfähigkeit/Leistungsfähigkeit in Anamnesetexten als auffällig gewertet, ohne dass zwingend eine objektiv reduzierte Punktzahl in den entsprechenden Testverfahren wie MMST oder MOCA bestanden haben musste. Zusätzlich erfasst wurden spezifische klinische Manifestationen, die zur Auswertung von Subkohorten, nicht jedoch für die Gesamtkohorte interessant waren, wie kindliche chronische Diarrhöen (CTX), juvenile Katarakt (CTX), Xanthome (CTX), Nebenniereninsuffizienz (ALD), TIA/Stroke (CADASIL), Apathie (CADASIL).

2.4 Klinische Scores und Skalen

Die zur Quantifizierung klinischer Verlaufsparemeter und Abschätzung der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression erfassten Scores/Skalen werden im Folgenden näher erläutert. Die Punktwerte der Skalen wurden aus den Arztbriefen entnommen und in der Accessdatenbank mit dazugehörigen Verlaufsdatum dokumentiert.

2.4.1 Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

Die „Scale for the assessment and rating of ataxia“ (SARA) ist ein semiquantitativer Test zur Erhebung des Schweregrades einer cerebellären Ataxie (Subramony 2007). Es werden acht Items (Gang, Stand, Sitzen, Sprechen, Finger-Folge-Versuch (FFV), Finger-Nase-Versuch (FNV), Diadochokinese/Supination-Pronations-Test und Knie-Hacke-Versuch (KHV)) untersucht. Die minimale Punktzahl pro Item beträgt 0 Punkte und spricht für eine regelrechte

Durchführung der Aufgabe. Die maximale Punktzahl beträgt 4 Punkte. FFV, FNV, Diadochokinese und KHV werden jeweils im Seitenvergleich durchgeführt. Die Punkte werden je Seite addiert und der Mittelwert gebildet. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 32 Punkte (Schmitz-Hübsch et al. 2006).

2.4.2 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)

Eine Task-Force des „German Network for Hereditary Movement Disorders (GeNeMove)“ bestehend aus Bewegungsstörungsspezialisten sechs verschiedener deutscher Universitätsklinika hat 2006 eine Skala zur Quantifizierung der Krankheitsschwere und Krankheitsprogression der spastischen Paraplegie erstellt: die Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). Die minimale Punktzahl beträgt 0 und die maximale Punktzahl 4 Punkte pro Item. Die maximale Gesamtpunktzahl entspricht 52 Punkten. Folgende 13 Items gehen in die Bewertung ein (Schüle et al. 2006): 1. Gehstrecke ohne Pause 2. Gangqualität 3. Maximale Ganggeschwindigkeit 4. Treppensteigen 5. Geschwindigkeit des Treppensteigens 6. Aufstehen aus Stuhl 7. Adduktorenspastik 8. Knieextensorenspastik 9. Schwäche der Adduktoren 10. Schwäche Dorsalflexion (Fuß) 11. Kontrakturen untere Extremität 12. Spastik-bedingte Schmerzen 13. Blasen- & Mastdarmstörungen.

2.4.3 Mini-Mental-State-Test (MMST)

Der Mini-Mental-State-Test wurde 1975 von Folstein et al. als valides, einfach anzuwendendes diagnostisches Mittel zur Überprüfung der kognitiven Fähigkeiten entwickelt und (Folstein et al. 1975) kann auch zur Verlaufsbeobachtung genutzt werden. Es handelt sich um einen der meistgenutzten kognitiven Tests (Shulman et al. 2006). Mittels verschiedener Aufgaben werden folgende Bereiche überprüft: Zeitliche und örtliche Orientierung, Mnestik, Aufmerksamkeit, Sprache/Schreiben/Rechnen, visuokonstruktive Fähigkeiten und einfache exekutive Fähigkeiten. Die optimale/maximale Punktzahl beträgt 30 Punkte und die niedrigste Punktzahl 0 Punkte. Es finden sich in der Literatur verschiedene Grenzwerte. Ein Punktwert < 25 bzw. < 27 Punkte spricht für milde kognitive Einschränkungen, < 20 Punkte für moderate kognitive Einschränkungen und < 10 Punkte für eine schwere Demenz (Calabrese 2013; Mini-Mental-Status-Test. Deutsche Fassung 1990).

2.4.4 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der MoCA-Test wird als Screening-Instrument, insbesondere zur Einschätzung milder kognitiver Defizite sowie zur Verlaufsbeurteilung genutzt. Getestet werden verschiedene kognitive Teilleistungen wie zeitliche und örtliche Orientierung, Mnestic, Aufmerksamkeit und Konzentration, Rechnen/Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten und einfache exekutive Fähigkeiten. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte und die minimale Punktzahl 0 Punkte. Ein Ergebnis ≥ 26 Punkte gilt als regelrecht. Der Test besteht aus 12 Einzelaufgaben, die jeweils bestimmte Teilleistungen abdecken (Nasreddine et al. 2005).

2.4.5 Barthel-Index

Der Barthel-Index ist ein Score zur Einordnung von Alltagsfähigkeiten und wurde 1965 von Mahoney et al. beschrieben. Es gehen 10 verschiedene Items des täglichen Lebens in die Berechnung des Punktwertes ein. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 100 Punkte (keine Pflegebedürftigkeit) und die minimale Punktzahl entspricht 0 Punkten (umfassende Pflegebedürftigkeit) (MAHONEY und BARTHEL 1965).

2.5 Datenauswertung

Die Daten der Access-Datenbank wurden in Exceltabellen exportiert. Die Darstellung der Grafiken und die statistischen Tests erfolgten mit Microsoft® Excel, SAS® JMP (Version 15) und IBM® SPSS Statistic (Version 28.0.1.0 142). Die Lizenzen wurden über die Universität Tübingen bezogen.

2.6 Statistik

Zur Darstellung der Häufigkeiten des Geschlechts, Alters, Alter-Erstmanifestation, Alter-Erstdiagnose, Anzahl klinischer Manifestationen und Anzahl der CVRF wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert (M), Median, Standardabweichung (SD) und Interquartilrange (IQR) verwendet. Bei normalverteilten Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Bei nicht-normal verteilten Daten der Median und die Interquartilrange. Stetige Variablen wurden in beiden Kohorten als unverbundene/unabhängige Variablen mittels Verteilungsanalyse durch den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, da parametrische statistische Verfahren normalverteilte Daten in der Regel voraussetzen. Es erfolgte zur Auswahl des korrekten Tests zuvor eine Verteilungsanalyse (Ghasemi und Zahediasl 2012). Für den Shapiro-Wilk-Test wird eine hohe Teststärke, insbesondere auch bei Stichproben < 50 beschrieben. Anwendbar ist der Test für Stichprobengrößen zwischen 3-5000 Beobachtungen (Rahman und Govindarajulu 1997). Je größer die Stichprobe desto weniger relevant ist die Verteilung (Julie Pallant 2020). Die Analyse unterschiedlicher Variablen an gleichen Fällen wird als verbundene Stichprobe bezeichnet, die Analyse dieser Variablen an unterschiedlichen Fällen als unverbundene Stichprobe (McCrum-Gardner 2008). Nicht-parametrische Tests setzen keine bestimmte Verteilung voraus. Sind parametrische Tests zulässig, so haben diese in der Regel die höhere Teststärke im Vergleich zu nicht-parametrischen Tests (Ali und Bhaskar 2016). Der t-Test ist ein parametrischer Test, der stetig skalierte Daten auf Signifikanz hinsichtlich der Unterschiede der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben untersucht. Die H_0 -Hypothese besagt, dass es keinen Unterschied zwischen den Stichproben gibt (Ali und Bhaskar 2016). Als nicht parametrischen Test wurde für unverbundene Stichproben der Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Wilcoxon-Rangsummentest U-Test) genutzt. Dieser testet zwei unverbundene, nicht normalverteilte Stichproben auf Gleichheit der Mediane. Die H_0 -Hypothese besagt, dass keine Unterschiede hinsichtlich der Mediane vorliegen (Ali und Bhaskar 2016). Für verbundene, nicht normalverteilte Stichproben erfolgte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, ein nicht-parametrischer Test für abhängige Stichproben hinsichtlich der zentralen Tendenz der Variablen. Die Stichprobe ist abhängig, wenn die gleiche Kohorte/Patienten zu zwei Zeitpunkten gemessen wird. Die Daten zeigten sich in der Regel nicht-normalverteilt, sodass der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz verwendet wurde. Nominale Gruppenvariablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder bei kleineren Subgruppen mittels exaktem Fischer-Test auf Abhängigkeit überprüft. Das Ergebnis wurde als statistisch signifikant angenommen, wenn der p-Wert $< 0,05$ war.

Tabelle 2: Verteilungsanalyse mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung

	Gesamtkohorte	Genetisch gesicherte Kohorte	Genetisch unklare Kohorte	Gesamtkohorte männlich	Gesamtkohorte weiblich	ALD-Kohorte	ALD-Kohorte weiblich	ALD-Kohorte männlich	CTX-Kohorte	CADASIL-Kohorte
Alter EM	nicht normalverteilt p=0,0005	nicht normalverteilt p=0,048	normalverteilt p=0,076	nicht normalverteilt p=0,007	nicht normalverteilt p=0,049	normalverteilt p=0,1791	normalverteilt p=0,061	normalverteilt p=0,627	normalverteilt p=0,268	normalverteilt p=0,757
Alter ED	-	normalverteilt p= 0,2645	-	-	-				normalverteilt p=0,516	normalverteilt p=0,228
Anzahl betroffener klinischer Merkmale	nicht normalverteilt p=<0,001					nicht normalverteilt p=<0,001			normalverteilt p=0,210	nicht normalverteilt p=0,036
SARA									Kohortengröße mit n=3 zu gering	
SPRS						normalverteilt p=0,759	normalverteilt p=0,059	Normalverteilt p=0,819		

2.7 Ethikvotum

Für die retrospektive Datenanalyse wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Universität Tübingen am 23.05.2021 ein Ethikantrag eingereicht, der am 12.07.2021 unter folgender Nummer bewilligt wurde 424/2021BO2. Seitens der Ethikkommission ergaben sich gegen die Durchführung dieser Studie keine Bedenken.

3. Ergebnisse

In der Leukodystrophieambulanz des Zentrums für seltene Erkrankungen in Tübingen wurden zwischen 2006 und 2021 insgesamt 340 Patienten untersucht und in dieser Dissertationsschrift mittels eines retrospektiven Studiendesigns analysiert. Nach Anwendung der in 2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien verblieben 144 Patienten. Bei einigen Patienten konnte trotz molekulargenetischer Untersuchung keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Dementsprechend setzte sich die Gesamtkohorte aus Patienten mit molekulargenetisch gesicherten Leukencephalopathien und Patienten mit molekulargenetisch nicht gesicherten Leukencephalopathien zusammen. Es folgt ein Überblick des heterogenen Patientenkollektivs der hereditären Leukencephalopathien mit Beginn im Erwachsenenalter. Zunächst wird die Gesamtkohorte näher beschrieben und anschließend die Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten miteinander verglichen sowie die drei häufigen Genotypen dezidiert untersucht.

3.1 Gesamtkohorte

3.1.1 Genotyp - Gesamtkohorte

Die Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der Genotypen bezieht sich auf Indexpatienten (n=139), um einen Bias durch familiäre Fälle zu vermeiden. Bei 65% (n=91) der Patienten konnte die genetische Diagnose gesichert werden wohingegen bei 35% (n=48) keine Zuordnung zu einem entsprechenden Genotyp möglich war. Die folgenden 5 Nicht-Indexpatienten (Vgl. Tabelle 2) wurden bei der dezidierten Analyse einzelner Subkohorte berücksichtigt.

Tabelle 3: Übersicht der Nicht-Indexpatienten

Pat ID	Stammbaum	Alter	Geschlecht	Genetische Diagnose	Genname	Vererbungsmodus	Konsanguinität
43	Schwester	59	f	CTX	<i>CYP27A1</i>	rezessiv	Nein
168	Bruder	33	m	Niemann-Pick C	<i>NPC1</i>	rezessiv	Nein
175	Schwester	50	f	GM2 Tay-Sachs	<i>HEXA</i>	rezessiv	Nein
176	Schwester	46	f	GM2 Tay-Sachs	<i>HEXA</i>	rezessiv	Nein
217	Bruder	34	m	(MTHFR)-Mangel	<i>MTHFR</i>	rezessiv	Ja

In der nachfolgenden Abbildung (Vgl. Abb.12) ist die genotypische Verteilung der Gesamtkohorte dargestellt.

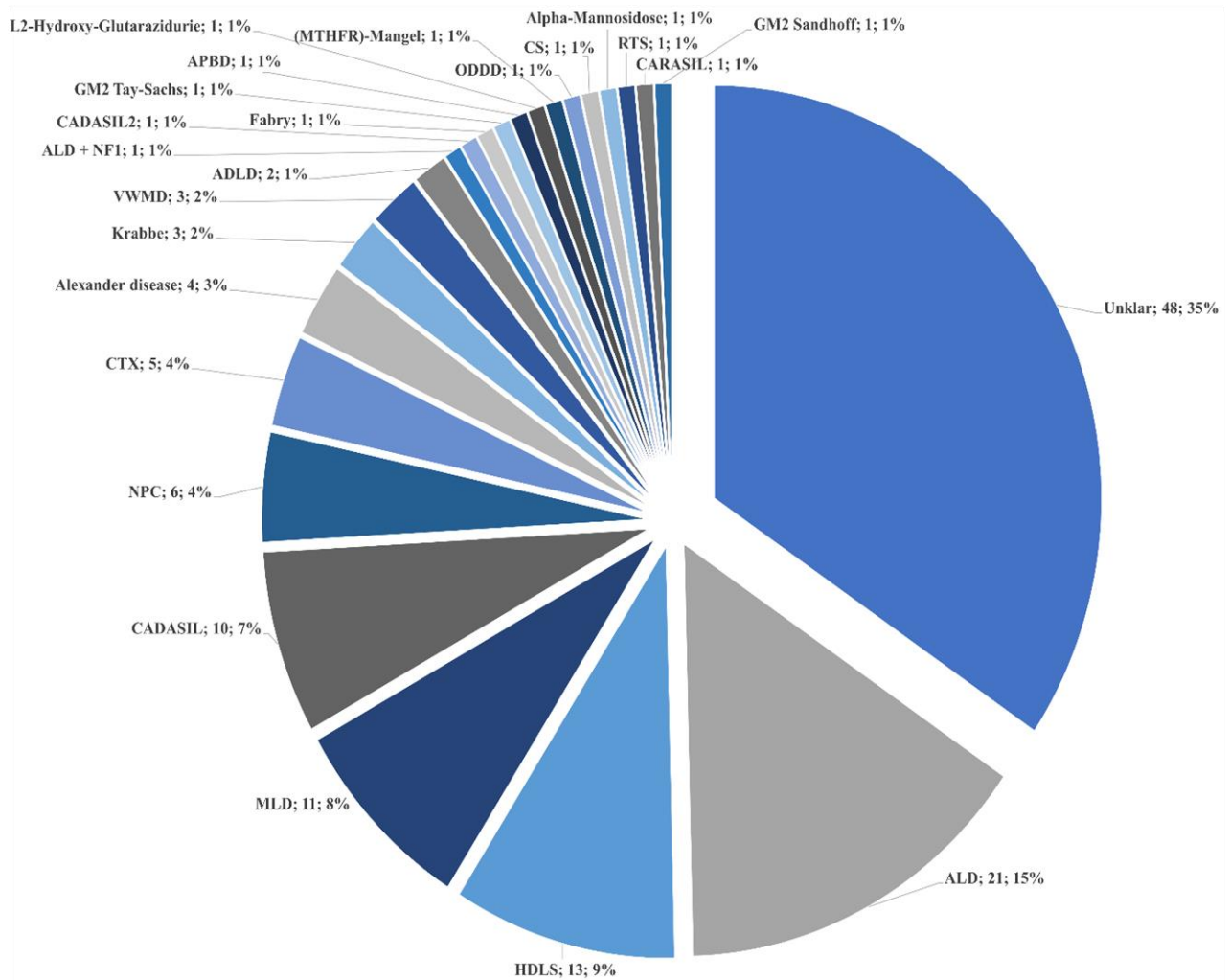


Abbildung 11: Genotyp-Verteilung innerhalb der Gesamtkohorte der n=139 Indexpatienten

Die häufigste Subgruppe in der Kohorte der genetisch Gesicherten war die ALD mit einem Anteil von 15% (n=22) an der Gesamtkohorte (n=139) und 24% an der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten (n=91). Bei einem Patienten lag simultan eine ALD und Neurofibromatose vor. Zweithäufigste genetische Ätiologie war die HDLS mit einem Anteil von 9% (n=13), gefolgt von MLD (8%, n=11), CADASIL (7%, n=10), Niemann-Pick-Typ C (4%, n=6), CTX (4%, n=5) und Morbus Alexander (3%, n=4). Die verbleibenden 14% entfielen kumuliert in absteigender Reihenfolge auf: Vanishing White Matter Disease (n=3), Morbus Krabbe (n=3), Morbus Tay-Sachs (n=1), ADLD (n=2), MTHFR-Mangel (n=1), CADASIL2 (n=1), CARASIL (n=1), Alpha-Mannosidose (n=1), Cockayne-Syndrom III (n=1), Morbus Fabry (n=1), L2-Hydroxy-Glutarazidurie (n=1), Rothmund-Thomson-Syndrom (n=1), Oculo-dento-digitale-Dysplasie (n=1), Adulte Polyglucosankörperchenerkrankung (n=1) und GM2-Sandhoff (n=1).

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der genetisch gesicherten Leukencephalopathien der Indexpatienten

Genetische Diagnose	Anzahl	%	männlich	weiblich
ALD	22	24,2	14	8
HDLS	13	14,3	6	7
MLD	11	12,1	2	9
CADASIL	10	10,3	2	8
NPC	6	6,3	1	5
CTX	5	5,5	2	3
Morbus Alexander	4	4,4	1	3
Vanishing White Matter Disease	3	3,3	1	2
Morbus Krabbe	3	3,3	1	2
ADLD	2	2,2	2	0
Morbus Tay-Sachs	1	1,1	0	1
MTHFR-Mangel	1	1,1	1	0
CADASIL2	1	1,1	1	0
CARASIL	1	1,1	1	0
Alpha-Mannosidose	1	1,1	1	0
Cockayne-Syndrom III	1	1,1	0	1
Morbus Fabry	1	1,1	1	0
L2-Hydroxy-Glutarazidurie	1	1,1	0	1
Rothmund-Thomson-Syndrom	1	1,1	0	1
Oculo-dento-digitale-Dysplasie	1	1,1	0	1
Adulte Polyglucosankörperchenerkrankung	1	1,1	0	1
GM2-Sandhoff	1	1,1	0	1
Gesamt	91	100%	37	54

3.1.2 Patientenstammdaten - Gesamtkohorte

Im Rahmen der Auswertung der Patientenstammdaten erfolgte die Untersuchung folgender Parameter: Alter der Erstmanifestation, Alter der Erstdiagnose, Geschlechterverteilung, Vererbungsmodi und Konsanguinität der Eltern.

3.1.2.1 Alter Erstmanifestation

Das Erstmanifestationsalter betrug in der Gesamtkohorte (n=139) im Median 39 Jahre {IQR = 23}, in der Kohorte der gesicherten Patienten (n=91) im Median 38 Jahre {IQR = 21} und in der Kohorte der unklaren Patienten (n=48) im Median 42 Jahre {IQR = 24}. Das Erstmanifestationsalter unterschied sich zwischen den Kohorten nicht statistisch signifikant (U=2546,0; z=1,604; p=0,109).

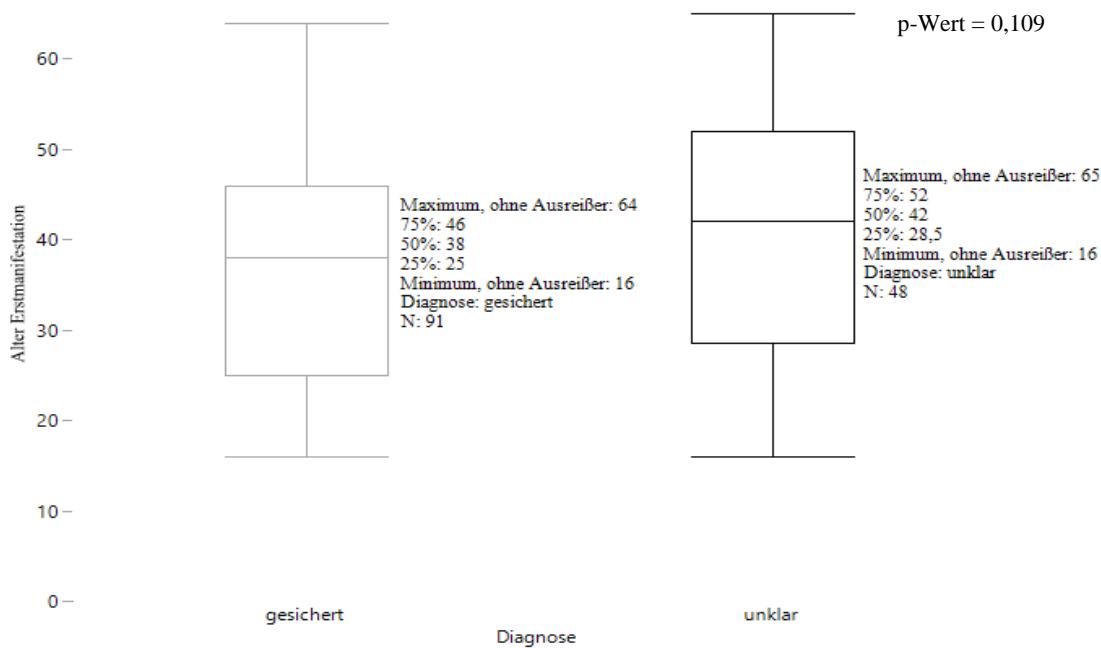


Abbildung 12: Box-Plot das Erstmanifestationsalter unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,109$) zwischen der Kohorte der genetisch gesicherten und der genetisch nicht gesicherten Patienten.

3.1.2.2 Alter Erstdiagnose

In der Kohorte der unklaren Patienten konnte keine abschließende Diagnose gestellt werden, somit war eine Bestimmung des Erstdiagnosealters nicht möglich. Daten waren von 80 der 91 Patienten der Kohorte der gesicherten Patienten verfügbar. Das Erstdiagnosealter betrug im Median 45 Jahre {IQR = 19,3} und das mediane Erstmanifestationsalter in der Gruppe mit bekanntem Erstdiagnosealter ($n=80$) 38 Jahre {IQR = 19,8}. Das entsprach einer medianen Verzögerung von 7 Jahren zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose.

3.1.2.3 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung der Gesamtkohorte gestaltete sich wie folgt: 57% ($n=79$) waren weiblichen und 43% ($n=60$) männlichen Geschlechts. Die Kohorte der genetisch Unklaren bestand zu 48 % ($n=23$) aus männlichen Patienten und zu 52% ($n=25$) aus weiblichen Patienten. Die gesicherten Patienten waren zu 41% ($n=37$) männlich und zu 59% ($n=54$) weiblich. Der Chi-Quadrat-Test wurde zwischen den Kohorten hinsichtlich der Häufigkeit der Geschlechter durchgeführt. Es waren keine erwartbaren Zellhäufigkeiten < 5 . Die Geschlechterverteilung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten ($X^{2(1)} = 0,675; p = 0,411; \varphi = 0,07$).

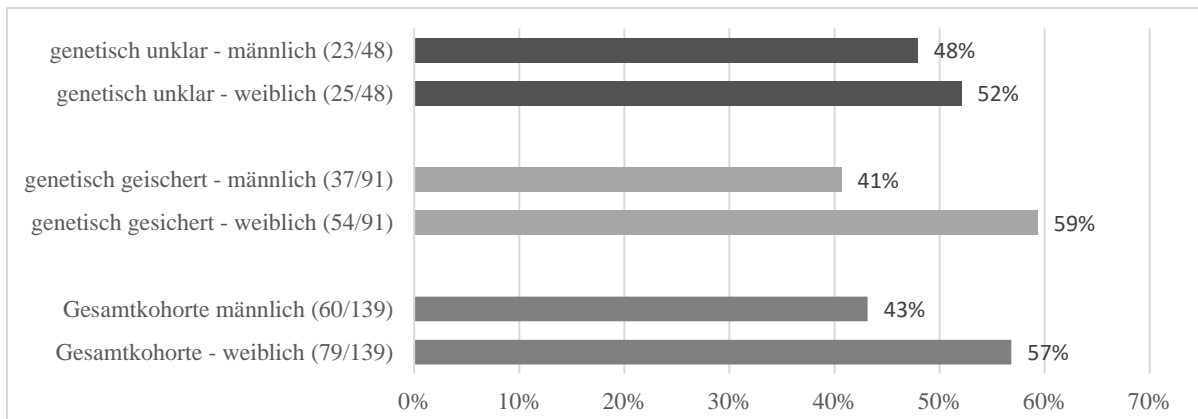


Abbildung 13: Geschlechterverteilung innerhalb der Gesamtkohorte und Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten

Frauen (n=79) waren bei Erstmanifestation im Median 37 Jahre {IQR = 20 Jahre} und Männer (n=60) im Median 42 Jahre {IQR = 25 Jahre} alt. Das Erstmanifestationsalter unterschied sich zwischen den Geschlechtern nicht signifikant (U=2609,5; z=1,019; p=0,309).

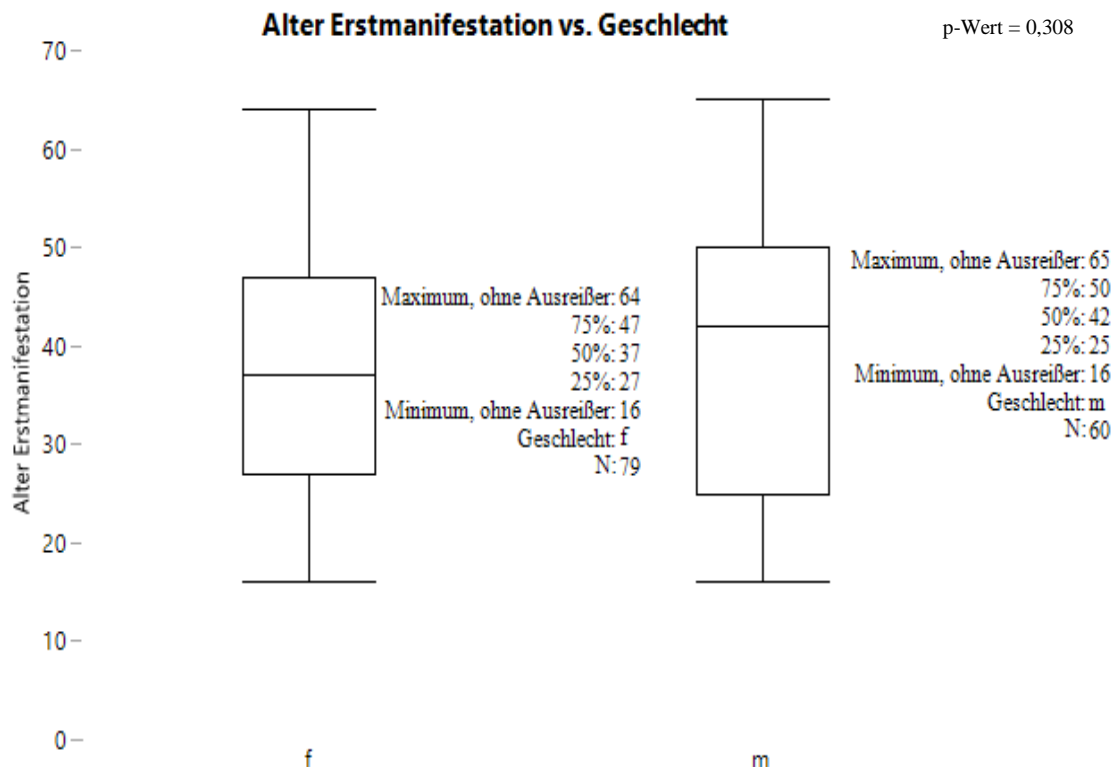


Abbildung 14: Boxplot Alter Erstmanifestation nach Geschlecht

3.1.2.4 Vererbungsmodi und Konsanguinität der Eltern

Eine Konsanguinität der Eltern bestand in 4 Fällen der Kohorte der Gesicherten und in einem Fall der Kohorte der Unklaren. Bei allen 5 Patienten zeigte sich ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster. Die Gruppe war mit 5 Probanden zu klein um eine Abhängigkeit der nominalen Variablen Konsanguinität und Vererbungsmodus mittels Chi-Quadrat-Test oder exakte Fischer-Test nachzuweisen.

In der Kohorte der unklaren Patienten konnte lediglich in 7 (15%) Fällen eine positive Familienanamnese rekonstruiert werden. In 4 der 7 Fälle stammten die Betroffenen aus einer Generation bzw. waren Geschwister. In 3 Fällen konnten anamnestisch Hinweise auf Erkrankte in zwei aufeinanderfolgenden Generationen gefunden werden. Bei 35 (73%) Patienten war die Anamnese informativ negativ und bei 6 (12,5%) Patienten waren keine Daten vorliegend. In einem Fall war auf Grund einer Adoption keine informative Familienanamnese möglich.

Tabelle 5: Anzahl der Erkrankten pro Generation und Anzahl der betroffenen Generation. Auswertung der Familienanamnesen der Kohorte der genetisch unklaren Patienten

Anzahl (n) der Erkrankten	Anzahl (n) betroffener Generationen	Familienangehörige
3	2	Tanten
2	1	Schwester
2	1	Bruder
2	2	Tochter
5	2	3 Geschwister und Mutter
2	1	Bruder
2	1	Bruder

In der Kohorte der gesicherten Patienten wurde die Erkrankung bei 37 Patienten (42%) am häufigsten autosomal-rezessiv vererbt, gefolgt von autosomal-dominant bei 31 Patienten (34%) und x-chromosomal-rezessiv bei 23 Patienten (25%).

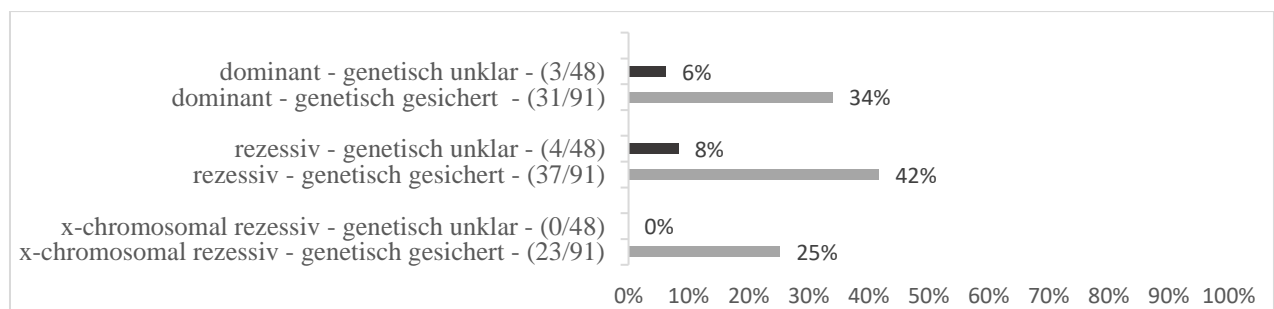


Abbildung 15: Vererbungsmodi in der Kohorte der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten

3.1.3 Risikofaktoren einer mikroangiopathische Genese - Gesamtkohorte

Erfasst wurde die Anzahl der CVRF je Patient in der Gesamtkohorte sowie in den Kohorten der gesicherten und unklaren Patienten. In der Gesamtkohorte wiesen 78% (n=108) keine CVRF, 13% (n=14) einen CVRF, 7% (n=10) zwei CVRF und 5% (n=7) drei CVRF auf. Bei keinen der Patienten konnten mehr als drei CVRF nachgewiesen werden. Im Median lagen 0 CVRF {IQR = 0} vor. In der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten waren bei 85% (n=77) keine, bei 8% (n=7) einer, bei 3% (n=3) zwei und bei 4% (n=4) drei CVRF zu anamnestizieren. Im Median lagen ebenfalls 0 CVRF {IQR = 0} vor. In der Kohorte der unklaren Patienten war die Verteilung wie folgt: 64% (n=31) keinen CVRF, 15% (n=7) einen CVRF, 15% (n=7) zwei CVRF und 6% (n=3) drei CVRF. Im Median lagen somit abermals 0 {IQR = 1} CVRF vor (Vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Kreuztabelle - Anzahl der CVRF in der Kohorte der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten.

	Diagnose				Gesamt (n)	Signifikanz p=0,031	
	gesichert (n)	%	unklar (n)	%			
Anzahl CVRF	0	77	85%	31	65%	108	
	1	7	8 %	7	15%	14	
	2	3	3%	7	15%	10	
	3	4	4%	3	6%	7	
Gesamt	91			48		139	

Der Chi-Quadrat-Test wurde zwischen den Kohorten hinsichtlich der Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt. In der Kohorte der unklaren Patienten konnten signifikant mehr CVRF nachgewiesen werden als in der Kohorte der gesicherten Patienten ($\chi^2(3) = 8,883; p = 0,031; \varphi = ,253$). Bei erwartbaren Zellhäufigkeiten < 5 , wurde der Test nach Fisher Freeman-Halton ergänzt, der ebenfalls signifikant war ($F=8,879; p=0,027$).

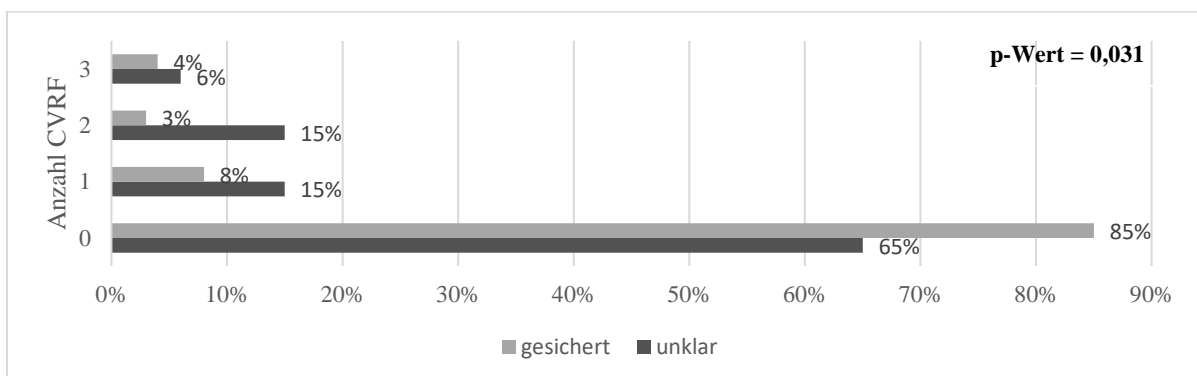


Abbildung 16: Signifikant ($p=0,031$) höhere Anzahl CVRF in der Kohorte der genetisch unklaren Patienten im Vergleich zur Kohorte der genetisch gesicherten Patienten.

3.1.4 genetische Diagnostik - Gesamtkohorte

Entsprechend der Entwicklung der molekulargenetischen Sequenzierungsverfahren über die Zeit erfolgte die genetische Diagnostik primär mittels Einzelgensequenzierung, Paneldiagnostik, Whole-Exom-Sequencing (WES) und Whole-Genom-Sequencing (WGS). In 24% (n=33) der Fälle konnte die durchgeführte Sequenzierungstechnik nicht mehr rekonstruiert werden. In der Gesamtkohorte wurde bei 25% (n=35) eine Einzelgenanalyse, bei 18% (n=25) eine Panel-Diagnostik, bei 24% (n=33) eine WES und in 4% (n=5) der Fälle eine WGS durchgeführt. Bei knapp 10% (n=8) der Gesamtkohorte erfolgte die molekulargenetische Diagnosestellung extern. Die Verteilung innerhalb der Kohorte der Gesicherten gestaltete sich wie folgt: Einzelgenanalyse 34% (n=30), Panel 18% (n=16) und WES 12% (n=11). Eine WGS wurde nur in einem Einzelfall durchgeführt. In der Kohorte der Unklaren war die WES mit 46% (n=33) die am häufigsten durchgeführte Methode, gefolgt von Panel 19% (n=9), Einzelgensequenzierung 10% (n=5) und WGS 8% (n=4).

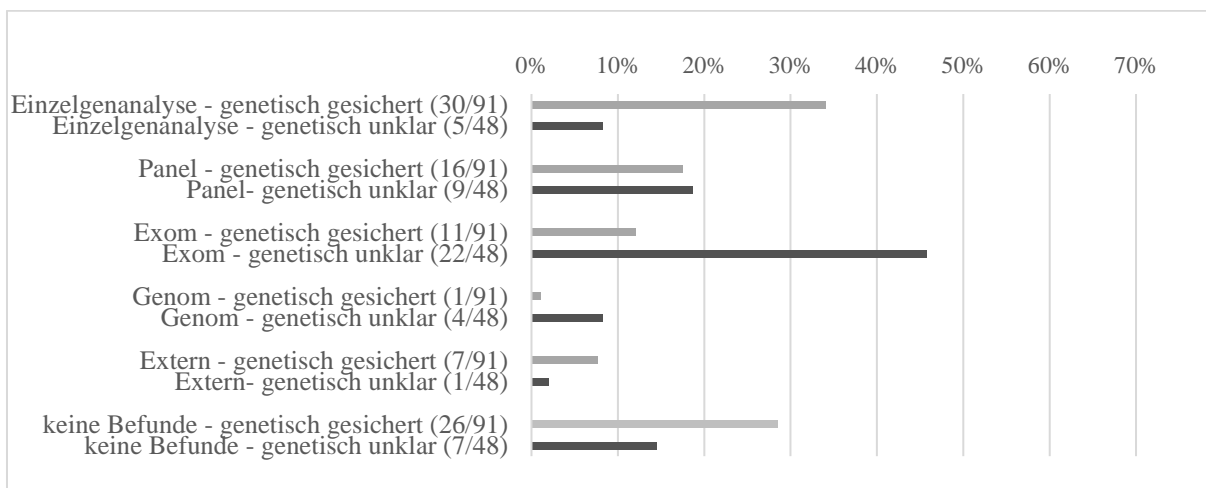


Abbildung 17: genetische Diagnostik Kohorten der genetisch unklaren und genetisch gesicherten Patienten.

Tabelle 7: Kreuztabelle genetische Diagnostik

		Diagnose				Gesamt		Signifikanz p<0,001
		gesichert		unklar				
		N	%	N	%	N	%	
genetische Diagnostik	Einzelgenanalyse	30	33,0	5	10,4	35	25,2	
	Panel	16	17,6	9	18,8	25	18,0	
	Exom	11	12,1	22	45,8	33	23,7	
	Genom	1	1,1	4	8,3	5	3,6	
	Extern	7	7,7	1	2,1	8	5,8	
	unklar	26	28,6	7	14,6	33	23,7	
Gesamt		91	100,0	48	100,0	139	100,0	

Der Chi-Quadrat-Test erbrachte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der durchgeführten molekulardiagnostischen Methode zwischen den Kohorten $X^{2(5)} = 30,3; p < 0,001; \varphi 0,47$. Bei Zelhäufigkeiten < 5 wurde dieser um den exakten Test nach Fischer-Freemant-Halton ergänzt, $F=29,1; p<0,001$.

3.1.5 Übersicht der Ergebnisse der Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten

Eine Übersicht der Ergebnisse des Alters der Erstmanifestation, des Geschlechts, der Vererbungsmodi, der Anzahl der CVRF und der Sequenzierungstechnik innerhalb der Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten ist im Folgenden dargestellt (Vgl. Tabelle 6).

Tabelle 8: Die Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten unterschieden sich signifikant in der Anzahl der CVRF und in der durchgeführten genetischen Diagnostik

Untersuchtes Kriterium	Genetisch gesicherte Patienten	Genetisch unklare Patienten	p-Wert
Alter bei Erstmanifestation	Median= 38 Jahre (IQR=21)	Median= 42 Jahre (IQR=24)	=0,109
Geschlecht	Männlich= 41% Weiblich= 59%	Männlich = 48% Weiblich = 52%	= 0,411
Vererbungsmodi	rezessiv= 42 % dominant= 34 % x-chromosomal= 25 %	rezessiv = 8% dominant = 6% x-chromosomal = 0% Nicht geklärt = 86%	
CVRF	Median= 0 (IQR=0)	Median= 0 (IQR=1)	=0,031
Genetische Diagnostik	Einzelgenanalyse= 33% Panel= 17,6% WES= 12,1% WGS= 1,1%	Einzelgenanalyse= 10,4% Panel= 18,8% WES= 45,8% WGS= 8,3%	<0,001

3.2 Phänotyp - Gesamtkohorte

Die Auswertung des phänotypischen Spektrums bezog sich ausschließlich auf Indexpatienten (n=139). In der Gesamtkohorte wurden die Patienten auf das Vorliegen 13 unterschiedlicher klinischer Merkmale untersucht.

Die Anzahl der betroffenen phänotypischen Merkmale wurde innerhalb der Gesamtkohorte der Indexpatienten bei last-visit dokumentiert. Im Median waren 2 Merkmale {IQR = 2} betroffen. Bei einer Minderheit von 19 Patienten waren ≥ 4 Merkmale simultan betroffen.

Tabelle 9: Anzahl betroffener neurologischer Merkmale Gesamtkohorte (n=139)

Merkmale - Anzahl	Häufigkeit (=n)	Prozent %
Gültig 0	7	5,0
1	28	20,1
2	55	39,6
3	30	21,6
4	12	8,6
5	6	4,3
6	1	0,7
Gesamt	139	100,0

Die Anzahl der betroffenen klinischen Merkmale unterschied sich nicht signifikant (U= 2039; z= -0,67; p=0,504) in der Kohorte der gesicherten Patienten {Median = 2; IQR = 1} und der unklaren Patienten {Median = 2; IQR = 2}.

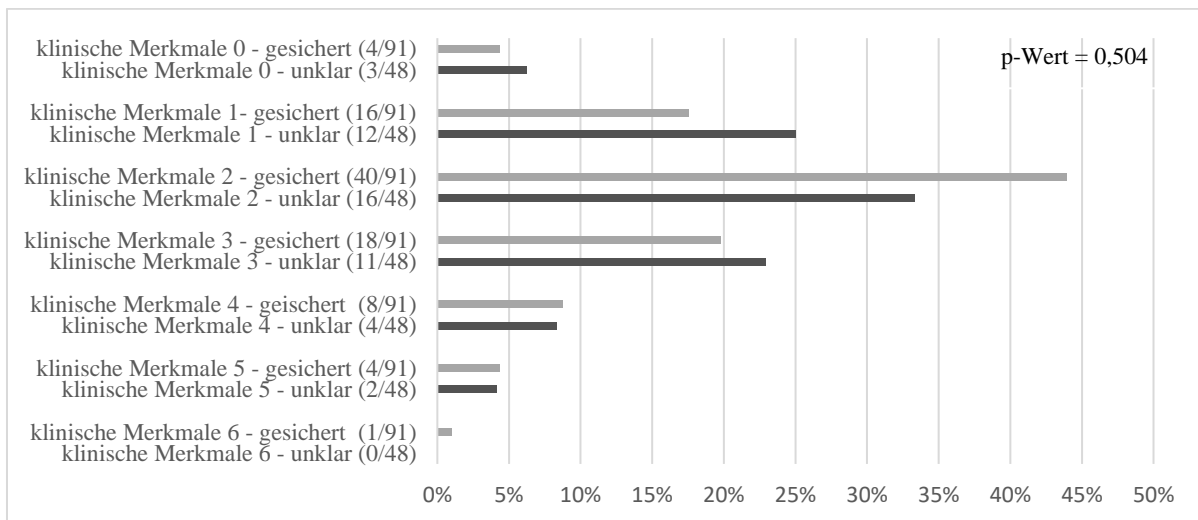


Abbildung 18: Die Kohorte der genetisch gesicherten Patienten und der genetisch unklaren Patienten unterschied sich nicht signifikant (p=0,504) hinsichtlich der Anzahl der betroffenen klinischen Merkmale bei last-visit.

Die häufigsten vertretenen klinischen Merkmale der Gesamtkohorte waren: kognitive Defizite (53%, n=74), Pyramidenbahnschädigung (52%, n=72), cerebelläre Ataxie (40%, n=55), Pallhypästhesie (28%, n=39), Depressionen (17%, n=23) und Kopfschmerzen (14%, n=19). Seltener waren extrapyramidal-motorische Störungen, eine Beteiligung des zweiten Motoneurons oder organische Psychosen.

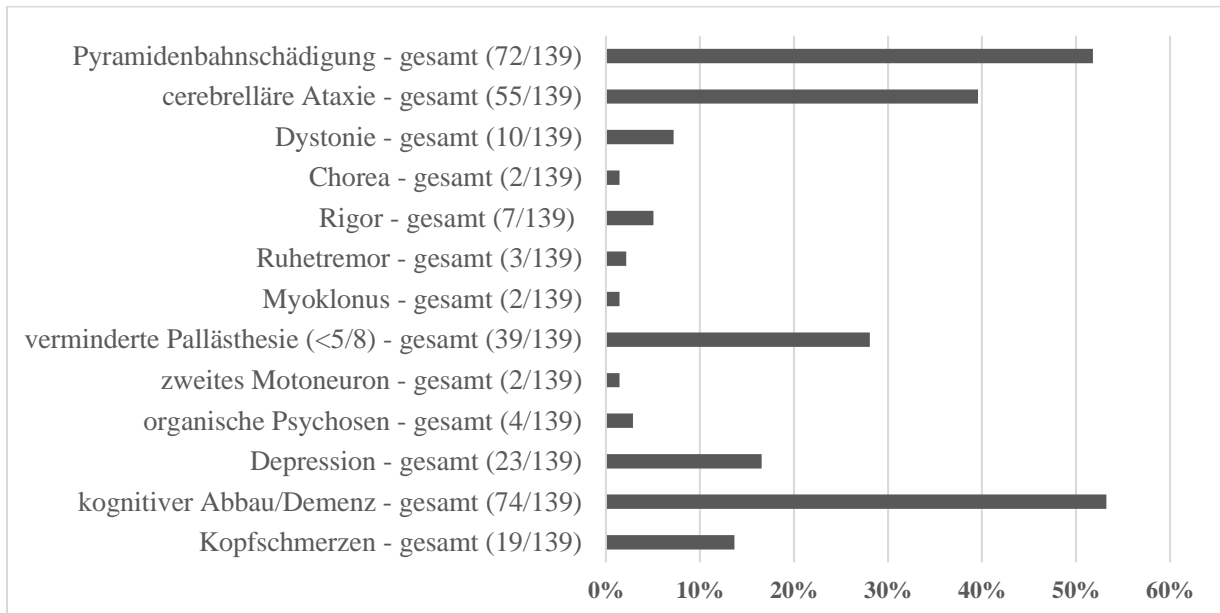


Abbildung 19: Frequenz klinischer Merkmale der gesamten Kohorte der Indexpatienten (n=139).

In der Kohorte der gesicherten Patienten waren die häufigsten klinischen Manifestationen: Pyramidenbahnschädigung (59%; n=54), kognitiver Abbau (56%; n=51) und cerebelläre Ataxie (36%; n=33). In der Kohorte der unklaren Patienten dominierte kognitiver Abbau (48%; n=23) gefolgt von cerebellärer Ataxie (46%; n=22) und Pyramidenbahnschädigung (38%; n=18).

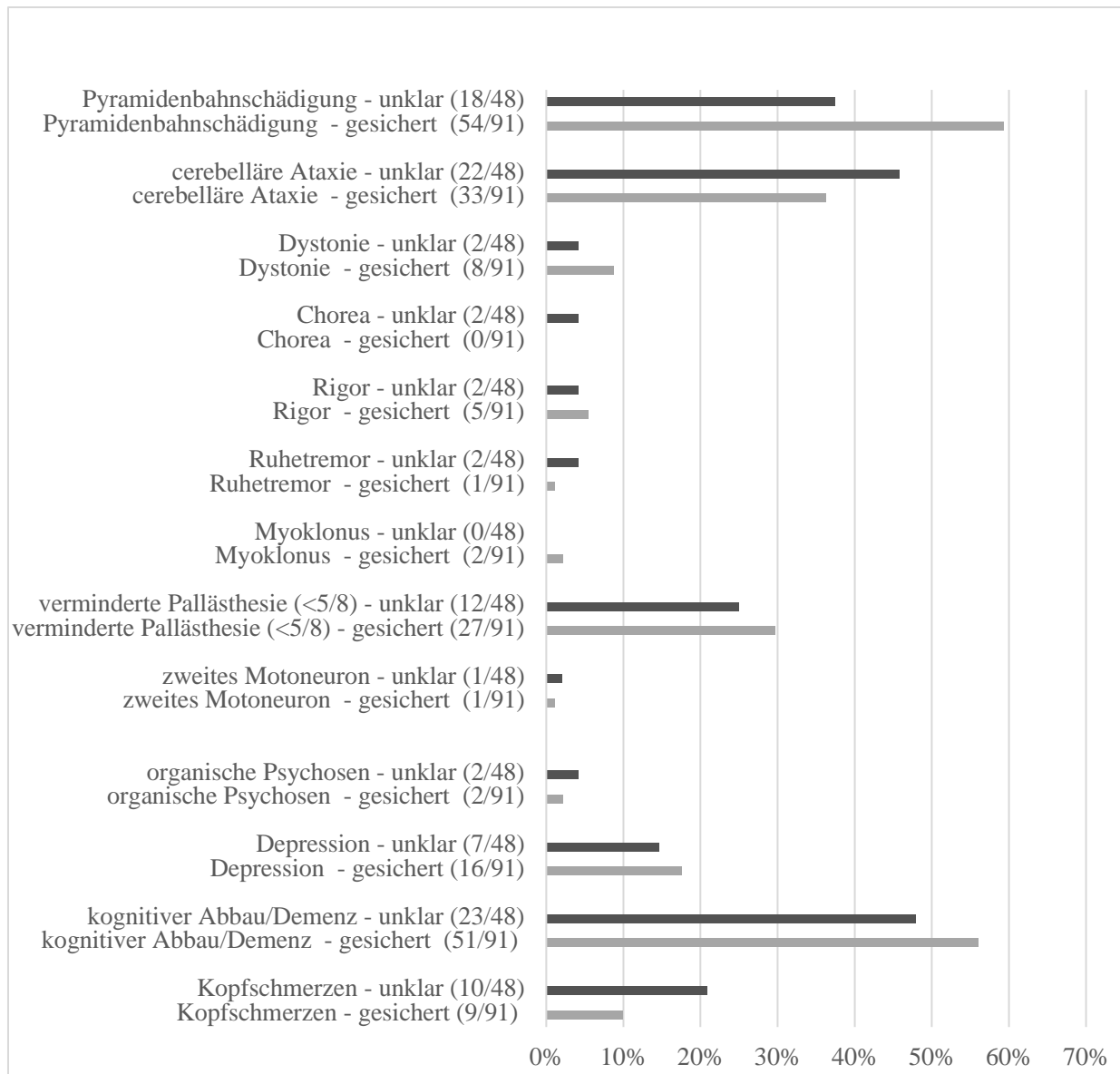


Abbildung 20: Frequenz klinischer Merkmale innerhalb der Kohorte der genetisch gesicherten (n=91) und genetisch unklaren Indexpatienten (n=48).

Der Chi-Quadrat-Test wurde zwischen den Kohorten hinsichtlich der Häufigkeit der klinischen Manifestation Pyramidenbahnschädigung durchgeführt. Es waren keine erwartbaren Zelhäufigkeiten < 5 . In der Kohorte der gesicherten Patienten lag signifikant häufiger eine Pyramidenbahnschädigung vor als in der Kohorte der unklaren Patienten ($\chi^2(1) = 3,943; p = 0,047; \varphi = -0,168$). Zudem waren in der Kohorte der unklaren Patienten Kopfschmerzen signifikant häufiger als in der Kohorte der gesicherten Patienten ($\chi^2(1) = 4,329; p = 0,037; \varphi = 0,176$).

Hinsichtlich der Häufigkeit der übrigen klinischen Merkmale in der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten und der genetisch nicht gesicherten Patienten wurde ebenfalls der Chi-

Quadrat-Test durchgeführt. Im Falle von Zellohäufigkeiten < 5 wurde der Exakte Test nach Fischer-Freemant-Halton ergänzt. Eine Übersicht der Ergebnisse ist der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die übrigen klinischen Merkmale unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kohorten.

Tabelle 10: Anzahl der klinischen Manifestation in der Kohorte der genetisch gesicherten und der Kohorte der genetisch unklaren Patienten

Klinisches Merkmal	Genetisch gesichert – Anzahl	Genetisch nicht gesichert - Anzahl	p-Wert	φ	χ^2
Kopfschmerzen	9	11	0,037	0,176	4,329
Kognitiver Abbau/Demenz	50	23	0,430	-0,067	0,623
Depression	21	8	0,377	-0,075	0,782
Organische Psychosen	4	2	0,950	-0,005	0,004
Cerebelläre Ataxie	32	22	0,220	0,104	1,506
Pyramidenbahnschädigung	54	18	0,047	-0,168	3,943
Zweites Motoneuron	1	1	-	-	-
Myoklonus	3	0	0,545	-0,088	1,070
Ruhetremor	2	2	0,608	0,056	0,436
Rigor	8	4	0,927	-0,008	0,008
Chorea	1	2	-	-	-
Dystonie	11	2	0,127	-0,129	2,326
Verminderte Pallästhesie (<5/8)	32	14	0,475	-0,061	0,511

Tabelle 11: Phänotypisches Spektrum der unterschiedlichen Genotypen

	Kopfschmerzen	kognitiver Abbau / Demenz	Depression	organische Psychosen	cerebelläre Ataxie	Pyramidenbahnschädigung	zweites Motoneuron	Myoklonus	Ruhetremor	Rigor	Chorea	Dystonie	verminderte Pallästhesie (< 5/8)
ADLD		JA				Ja							JA
ALD		JA	JA		JA	JA							JA
Alpha-Mannosidose		JA		JA	JA								
APBD	JA	JA											
CADASIL	JA	JA	JA			JA							JA
CADASIL2		JA	JA										
CARASIL		JA			JA	JA							
Coxkayne-Syndrom III		JA	JA		JA	JA						JA	JA
CTX		JA	JA		JA	JA				JA		JA	
HDLS		JA	JA	JA	JA	JA		JA		JA		JA	JA
L2-Hydroxy-Glutarazidurie	JA	JA			JA							JA	JA
M. Alexander		JA			JA	JA		JA			JA		JA
M. Fabry						JA							JA
M. Krabbe					JA	JA							JA
M. Sandhoff							JA						
M. Tay-Sachs				JA	JA								
MLD		JA	JA	JA	JA	JA				JA		JA	JA
MTHFR-Mangel		JA				JA							
NPC		JA	JA		JA	JA		JA	JA			JA	JA
ODDD						JA							
Rothmund-Thomson-Syndrom		JA				JA							
unklar	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	0	JA	JA	JA	JA	JA
VWM	JA	JA	JA		JA	JA							JA

3.3 ALD-Kohorte

Die Kohorte der an ALD-Erkrankten, die sowohl die AMN als auch die cerebrale adulte ALD und symptomatische heterozygote weibliche Genträgerinnen subsummierte, stellte mit einer absoluten Anzahl von 22 Fällen (21 Patienten mit ALD und 1 Patient mit ALD und Neurofibromatose) die größte Untergruppe innerhalb der Kohorte der gesicherten Patienten dar. Das Erstmanifestationsalter betrug im Mittel $M=38,3$ Jahre ($SD=12,1$). 64% ($n=14$) waren hemizygoten Männer und 36% ($n=8$) heterozygote symptomatische weibliche Trägerinnen. Männer wurden im Mittel im Alter von $M=36,2$ Jahren ($SD=12,7$) symptomatisch und somit im Mittel 4 Jahre früher als Frauen, die im Mittel im Alter von $M=40,3$ Jahren ($SD=11,3$) erste klinische Manifestationen präsentierten. Da der Levene-Test ($F=0,089$, $p=0,089$) keine Varianzhomogenität anzeigte, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Hier zeigte sich kein signifikanter unterschiedlicher Erkrankungsbeginn zwischen den Geschlechtern ($t(20)=-0,743$, $p=0,466$).

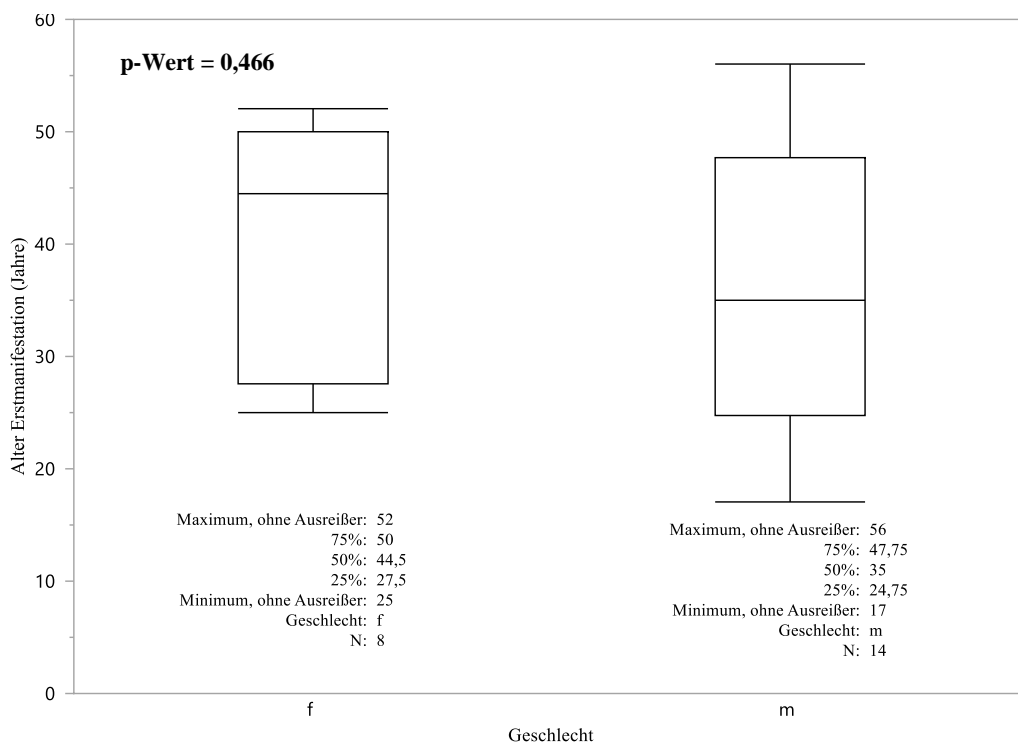


Abbildung 21: Box-Plot Das Alter der Erstmanifestation unterschied sich nicht signifikant ($p=0,466$) zwischen den beiden Geschlechtern in der ALD-Kohorte

Bei 100% ($n=22$) der Patienten der ALD-Kohorte waren laborchemisch die überlangkettigen Fettsäuren erhöht. In 27% ($n=6$) ließen sich bildgebende leukencephalopathische Veränderungen im cMRT nachweisen. Bei 36% ($n=8$) der Kohorte waren anamnestisch weitere Familienangehörige betroffen. Während des Erhebungszeitraumes ist es in einem Fall zu einer Progression der AMN in eine cerebrale Verlaufsform der ALD gekommen. (Vgl. Abb. 23)

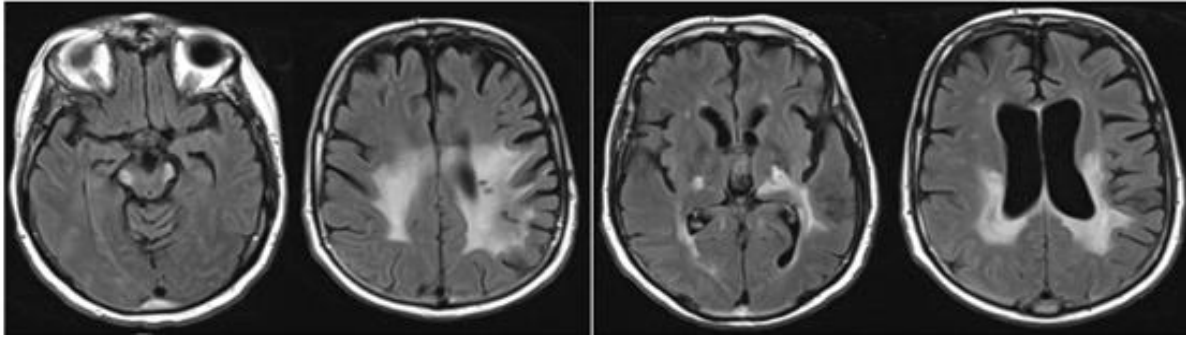


Abbildung 22: cMRT T2 Flair eines 63.-jährigen Patienten mit cerebraler adulter ALD. Ausgedehnte dorsal betonte flächige Marklagerläsionen. Affektion der Pyramidenbahn beidseits bis in die Medulla oblongata. Quelle: Leukodystrophie-Ambulanz Zentrum für seltene Erkrankungen Tübingen

Die molekulargenetische Diagnosesicherung erfolgte in der Regel mittels Einzelgenanalyse (n=9) oder Leukodystrophie-Panel (n=3). Eine WES erfolgte nur in einem Einzelfall. Bei etwa 50% (n=10) der Patienten konnte die durchgeführte molekulardiagnostische Methode nicht rekonstruiert werden.

In Tabelle 12 werden die pathogenen Varianten im *ABCD-1* Gen der untersuchten ALD-Kohorte aufgeführt. Diese wurden mit den aktuellen Datenbanken „ALD Variant Database“ (<https://adrenoleukodystrophy.info/mutations-and-variants-in-abcd1#33>; Stand 04.02.2022) und „ClinVar“ des National Center for Biotechnology Information“ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> Stand 07.02.2022) abgeglichen.

Tabelle 12: Pathogene Varianten des *ABCD-1* Gens der ALD-Kohorte

Pat.-ID	Variante	Exon	Variante als pathogen vorbeschrieben
39	c.30G>A, p.Trp10*	1	Ja, 4 Fälle
11	c.234_242del9, p.Leu79_Leu81		Nein, laborchemisch gesichert
35	c.385dupG, p.Ala129Glyfs*66	1	Ja 2 Fälle
19	c.411G>T, p.Trp137Cys	1	Ja 3 Fälle
34	c.421G>A, p.Ala141Thr	1	Ja 21 Fälle
40	c.454C>T; p.Arg152Cys	1	Ja 17 Fälle
26	c.851C>T, p.Ser284Leu	1	1 Fall klassifiziert als "likely pathogenic"
27	c.887A>G, p.Tyr296Cys	1	Ja 31 Fälle
184	c.1045del, p.Val349Serfs*17	2	Ja 1 Fall
29	c.1252C>T, p.Arg418Trp	4	Ja 25 Fälle
21	c.1661G>A, p.Arg554His	7	Ja 70 Fälle
37	c.1667A>T, p.Gln556Leu	7	1 Fall klassifiziert als "likely pathogenic"
36	c.1772G>A, P.Arg591Gln	7	Ja 28 Fälle
28	c.1849C>T; p.Arg617Cys	8	Ja 45 Fälle
185	c.1853T>C, p.Met618Thr (VUS3)	8	Ja 1 Fall
6	c.1992G>A, p.Trp664*	10	Ja 2 Fälle

Die Variante „c.234_242del9, p.Leu79_Leu81“, die bei der Pat.-ID 11 nachgewiesen wurde, ist bislang nicht beschrieben, die Diagnose wurde jedoch eindeutig laborchemisch aufgrund der erhöhten Konzentration von VLCFAs bestätigt. Interessanterweise wurde die Variante „c.1992G>A, p.Trp664*“ bei zwei nicht miteinander verwandten Patienten identifiziert.

3.3.1 Phänotyp - ALD

Bei 100% (n=22) der Patienten der ALD-Kohorte war eine Pyramidenbahnschädigung nachweisbar, gefolgt von verminderter Pallästhesie bei 73% (n=16) und cerebellärer Ataxie 32% (n=7). Selten kam es zu neuropsychiatrischen Auffälligkeiten wie kognitivem Abbau oder Depression. Insgesamt waren von den 13 untersuchten klinischen Manifestationen fünf in der Kohorte der ALD-Patienten vertreten. ALD-spezifisch wurde zusätzlich die Nebenniereninsuffizienz berücksichtigt.

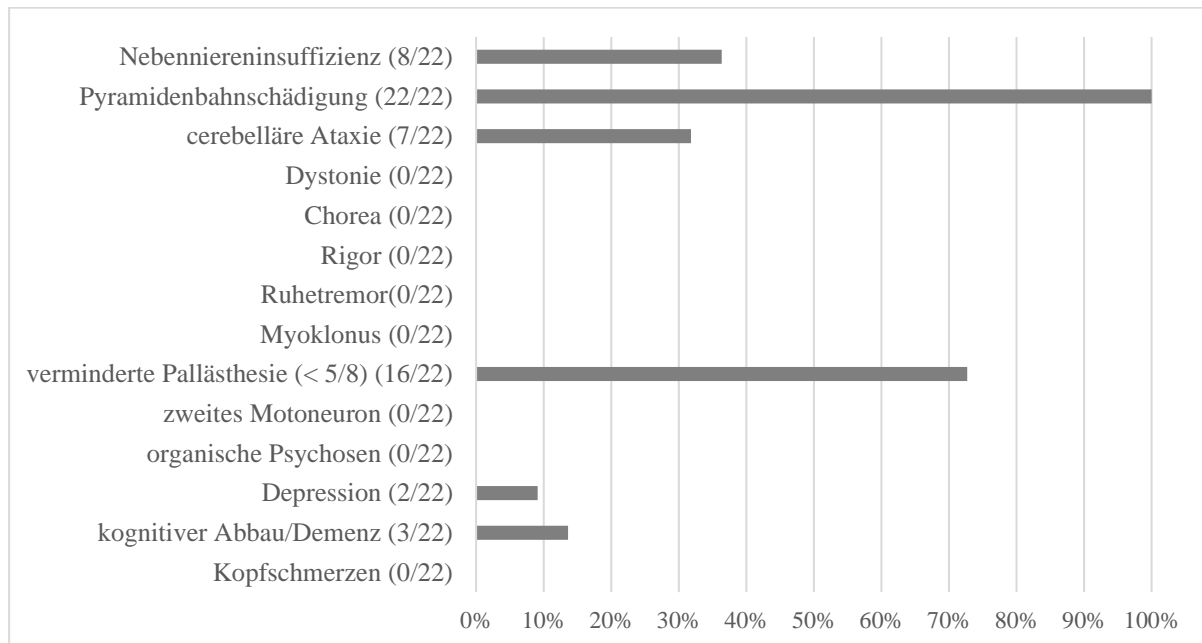


Abbildung 23: Phänotyp ALD- Frequenz klinischer Merkmale. Pyramidenbahnschädigung bei 100% der Kohorte

Nach Auswertung der nicht-neurologischen Symptome war bei 57% der Männer (n=8) eine Nebenniereninsuffizienz bekannt, während 0% (n=0) der Frauen betroffen waren. Bei 29% (n=4) der Männer waren die Befunde der endokrinologischen Abklärung nicht vorliegend. Es wurden der Chi-Quadrat-Test und exakter Test nach Fischer bei erwarteten Zelhäufigkeiten <5 durchgeführt, um Unterschiede in den Häufigkeiten von Geschlecht und Nebenniereninsuffizienz auf Signifikanz zu überprüfen. Männer waren signifikant häufiger von einer Nebenniereninsuffizienz betroffen als Frauen (Exakter Test nach Fischer $p=0,009$; $\chi^2(1) = 7,2$; $p < 0,018$; $\phi 0,57$)

Tabelle 13: Überblick der von einer Nebenniereninsuffizienz betroffenen Patienten nach Geschlecht in der ALD-Kohorte. Männer waren signifikant betroffen als Frauen ($p=0,009$). Bei keiner der heterozygoten weiblichen Genträgerinnen konnte eine Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen werden.

Nebenniereninsuffizienz * Geschlecht Kreuztabelle					p= 0,009
		Geschlecht			Gesamt
		f	m		
Nebenniereninsuffizienz	0	8	6	14	
	1	0	8	8	
Gesamt		8	14	22	

In der ALD-Kohorte waren im Median ebenso wie in der Gesamtkohorte 2 klinische Merkmale {IQR = 0} betroffen. Dementsprechend unterschied sich die Anzahl der klinischen Merkmale nicht signifikant ($U= 1293,5$; $z= 1293,5$; $p = 0,969$) zwischen der ALD-Kohorte und der Gesamtkohorte.

3.3.2 Verlauf - ALD

Zur Verlaufsbeurteilung der Pyramidenbahnschädigung, die bei 100% der ALD-Kohorte nachgewiesen werden konnte, wurden die Werte des SPRS-Scores im zeitlichen Verlauf untersucht. Scores von mindestens drei Untersuchungszeitpunkten lagen für 7 der 22 Patienten vor (4 Frauen und 3 Männer). Der erstdokumentierte Wert der Kohorte ($n=7$) betrug im Mittel $M=15,4$ Punkte ($SD=6,1$). Der letztmalig dokumentierte Wert betrug im Mittel $M=19,3$ Punkte ($SD=6,0$) (Vgl. Abb. 21). Der SPRS-Punktwert war zum Ersterhebungszeitpunkt signifikant niedriger ($M=3,9$; $SD=4,0$) als zum letztmalig gemessenen Zeitpunkt ($t(6)=2,594$, $p=0,041$, Cohens $d=0,980$).

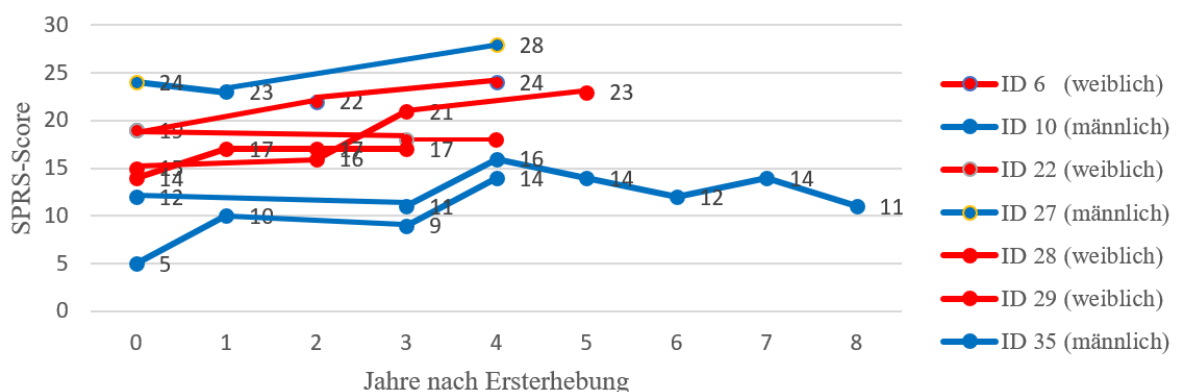


Abbildung 24: SPRS -Score in der ALD-Kohorte im zeitlichen Verlauf

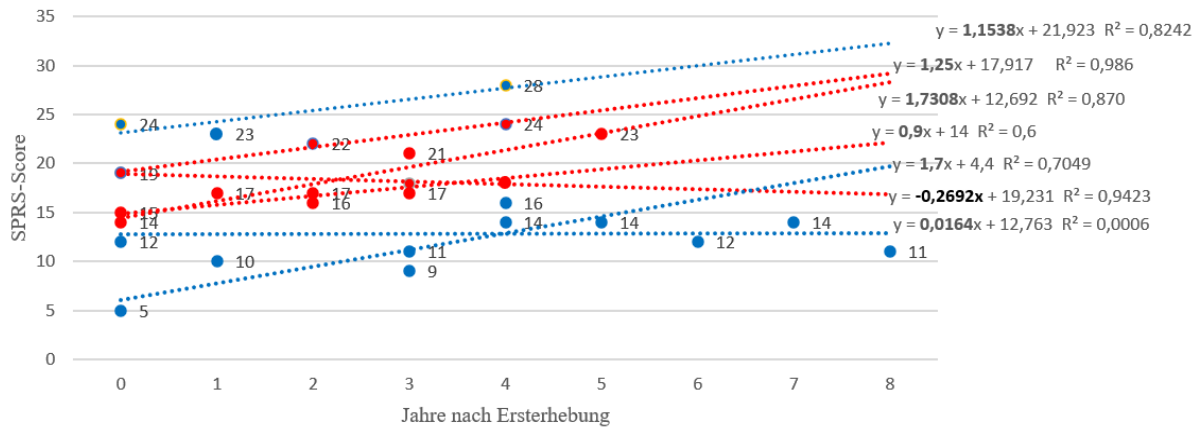


Abbildung 25: Lineare Regression des SPRS-Scores in der ALD-Kohorte im zeitlichen Verlauf. Heterozygote weibliche Anlageträgerinnen sind rot markiert, männliche Betroffene blau. Der Verlauf unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern $p=0.938$

Es erfolgte zusätzlich eine lineare Regressionsanalyse. Der Regressionskoeffizient b entspricht hierbei der Steigung der Regressionsgeraden und repräsentiert die erwartete Veränderung des SPRS-Punktwertes pro Jahr nach dem Zeitpunkt der Ersterhebung.

Tabelle 14: Übersicht der Regressionskoeffizienten des SPRS-Punktwertes der ALD-Kohorte nach Geschlecht

Geschlecht	Regressionskoeffizient b
Männlich	1,1538
Männlich	1,7
Männlich	0,0164
Weiblich	1,25
Weiblich	1,7308
Weiblich	0,9
Weiblich	-0,2692

Bei den männlichen Patienten zeigte sich pro Jahr nach Zeitpunkt der Ersterhebung eine mittlere Zunahme von $M=0,96$ ($SD= 0,86$) Punkte. Bei den weiblichen Patienten waren es im Mittel $M=0,90$ ($SD= 0,85$) Punkte. Somit unterschied sich der Verlauf zwischen den männlichen ALD-Patienten und heterozygoten Anlageträgerinnen nicht signifikant hinsichtlich des jährlichen klinischen Progresses objektiviert mittels SPRS-Score $t(5)=-0,082$, $p=0,938$, Cohens $d=0,86$.

Ferner wurde die Anzahl der betroffenen klinischen Merkmale im Erkrankungsverlauf untersucht. In 13 Fällen waren mindestens drei Untersuchungszeitpunkte dokumentiert. Bei 7 Patienten konnten über den gesamten Untersuchungszeitraum zwei betroffene klinische Manifestationen nachgewiesen werden. 3 Patienten zeigten über den Erhebungszeitraum eine konstante, individuell diskrepante Anzahl an Manifestationen. Lediglich bei 3 Patienten war eine Progredienz der betroffenen Systeme im zeitlichen Verlauf abzubilden. Bei Pat.-ID 7 war

zum Erstdokumentationszeitpunkt eine klinische Manifestation nachzuweisen (Schädigung der Pyramidenbahn), zehn Jahre später folgte eine weitere (Pallhypästhesie). Die Pat.-ID 17 zeigte bei Erstdokumentation zwei Manifestationen (Pyramidenbahnschädigung und Pallhypästhesie) und eine Aggravation im Verlauf von 11 Jahren auf fünf Manifestationen (Pyramidenbahnschädigung, Pallhypästhesie, kognitiver Abbau, Depressionen und cerebelläre Ataxie). Bei Pat.-ID 21 war zu Beginn eine Pyramidenbahnstörung und nach weiteren fünf Jahren additiv eine cerebelläre Ataxie dokumentiert.

3.4 CTX-Kohorte

Die CTX-Kohorte umfasste sechs Patienten (n=5 Indexpatienten und n=1 betroffene Schwester). Weiblichen Geschlechts waren 4 Patientinnen und männlichen Geschlechts 2 Patienten. Die Auswertung ist auf Grund der kleinen Stichprobe nur eingeschränkt aussagekräftig. Das Erstmanifestationsalter der CTX-Kohorte betrug im Mittel M= 31 Jahre (SD=8,2). Männer (n=2) erkrankten im Mittel im Alter von M=24,0 Jahre (SD=1,4) und Frauen (n=4) im Mittel mit M=34,5 Jahren (SD=7,9). Das Erstdiagnosealter der CTX-Kohorte betrug im Mittel M= 40,3 Jahre (SD=12,9). Männer erhielten die Diagnose mit M=30,0 Jahren (SD=4,2) und die weiblichen Patienten (n=4) im Mittel mit M=45,5 Jahren (SD=12,8). Der Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose der CTX-Kohorte betrug im Mittel 9,3 Jahre, wobei eine Spannbreite von 2-30 Jahren zu beobachten war. Bei den Patienten mit der ID 44 und 43 handelt es sich um Geschwister, dementsprechend erfolgte die Diagnosestellung simultan zum gleichen Zeitpunkt.

Tabelle 15: Überblick CTX-Kohorte Alter Erstmanifestation und Erstdiagnose nach Geschlecht

Pat.-ID	Geschlecht	Alter EM	Alter ED	Jahre zwischen EM und ED
55	m	23	33	10
51	m	25	27	2
54	f	26	29	3
49	f	30	60	30
44	f	39	45	6
43	f	43	48	5

Bildgebend leukencephalopathische Veränderungen im cMRT zeigten sich bei 4 Patienten. Nicht vorliegend waren die extern erfolgten cMRT-Befunde von 2 Patienten. Bei 3 Patienten der Kohorte waren weitere Familienangehörige betroffen. Die Pat. ID 43 und 44 sind betroffene Geschwister. Weitere klinische Auffälligkeiten bestanden nicht. Eine Konsanguinität der Eltern (Cousin und Cousine) zeigte sich in 1 Fall. Zur molekulardiagnostischen Sicherung erfolgte bei allen CTX- Patienten eine Einzelgenanalyse. Panel, WES oder WGS wurden nicht durchgeführt. In 1 Fall war der Befund bei externer Diagnosestellung nicht vorliegend.

Nachfolgend dargestellt ist ein Überblick bekannter gesichert pathogener Varianten des *CYP27A1-Gens* der CTX-Kohorte. Die Varianten wurden mit der aktuellen Datenbank „ClinVar des National Center for Biotechnology Information“ abgeglichen. In 4 von 5 Fällen lagen missense-Mutationen und in einem Fall eine Frameshift-Mutation vor.

Tabelle 16: Pathogene Varianten des CYP27A1-Gens der CTX-Kohorte

Patienten-ID	Variante	Exon	Molekulare Konsequenz	Pathogene Mutation nach National Center for Biotechnology Information ClinVar
43	c.C379T, p.Arg127Trp	2	missense	pathogen 6 Einreichungen
	c.C1016T, p.Thr339Met	5	missense	pathogen 16 Einreichungen
51	c.646G>C, p.Ala183Pro	3	missense	pathogen 9 Einreichungen
55	c.819delT, p.Asp273fs	4	Frameshift	pathogen 3 Einreichungen
	c.1183C>T p.Arg395Cys	6	missense	pathogen 18 Einreichungen
44	c.C1016T, p.Thr339Met	5	missense	Pathogen 16 Einreichungen
49	c1183C>A, p.Arg395Ser	6	missense	unklar 3 Einreichungen
	c.C1016T p.Thr339Met	5	missense	pathogen 16 Einreichungen

Die 6 CTX-Patienten erhielten alle nach Erstdiagnose eine Therapie mit Chenodesoxycholsäure. Bei einem Patienten kam es zur kurzzeitigen Therapieunterbrechung auf Grund fehlender Kostenübernahme durch die Krankenkasse.

Tabelle 17: Übersicht der Therapie (Beginn und laborchemische/klinische Effekte) mit Chenodesoxycholsäure in der CTX-Kohorte

Pat.-ID	Medikamentöse Therapie	Therapiebeginn	Effekt
43	Chenodesoxycholsäure 250 mg - 250 mg - 250 mg	Bei ED 2010; EM 2005 → 5 Jahre nach EM	Normalisierung der erhöhten Cholestanol-Werte Nach Beginn der Therapie 0,70 mg/dl (2012); 0,63 mg/dl (2020)
51	Chenodesoxycholsäure 250 mg - 0 mg - 0 mg	extern Regensburg	extern Regensburg Besserung der chronischen Durchfälle
54	Chenodesoxycholsäure 250 mg - 250 mg - 250 mg	Bei ED 2018, EM 2015 → 3 Jahre nach EM	Keine Verlaufsuntersuchung Cholestanolspiegel 0,71 mg/dl (05/18)
55	Chenodesoxycholsäure 250 mg - 250 mg - 250 mg (2005). Cholsäure 150 mg - 150mg - 100 mg (2019)	Bei ED 2003; EM 2003	Besserung der chronischen Durchfälle, Normalisierung der Cholestanolspiegel (2005) unter Therapie mit Chenodesoxycholsäure. Keine genauen Werte verfügbar. Unklares Zeitintervall der Pause (fehlende Kostenübernahme), anschließend Therapie mit Cholsäure statt Chenodesoxycholsäure, erneut Durchfälle
44	Chenodesoxycholsäure 250 mg - 250 mg - 250 mg	Bei ED 2010; EM 2004 → 6 Jahre nach EM	Besserung chronischen Durchfälle. Reduktion des Cholestanolspiegels von 2,23 mg/dl auf 0,56 mg/dl.
49	Chenodesoxycholsäure 250 mg - 250 mg - 250 mg	Bei ED 2015; EM 2005 → 10 Jahre nach EM	Reduktion des Cholestanolspiegels von 3,41 mg/dl auf 1,39 mg/dl. (innerhalb eines Jahres).

3.4.1 Phänotyp - CTX

Bei 83 % (n=5) Patienten der CTX-Kohorte war eine juvenile Katarakt nachweisbar. Kognitiver Abbau/Demenz 83% (n=5), cerebelläre Ataxie 83% (n=5), Pyramidenbahnschädigung 67% (n=4) sowie kindliche Diarrhöen 50% (n=3) sind bei der Mehrzahl der Patienten aufgetreten. Seltener konnten zudem Xanthomen, Depressionen und eine verminderte Pallästhesie 33% (n=2) beobachtet werden. Im Einzelfall sind extrapyramidal-motorische Störungen wie Rigor und Dystonie (n=1) aufgetreten. Insgesamt waren von den 13 klinischen Manifestationen, die bei allen Patienten der Gesamtkohorte untersucht wurden, 7 in der CTX-Kohorte vertreten. CTX-spezifisch wurden die nicht-neurologischen Merkmale chronische Diarrhö, Xanthome und juvenile Katarakt berücksichtigt. Im Median waren exklusive der CTX-spezifischen nicht neurologischen Merkmale 3,5 Merkmale $\{IQR = 2\}$ betroffen. Die Anzahl der betroffenen klinischen Manifestationen unterschied sich signifikant zwischen der Gesamtkohorte (Median= 2,0; IQR=2) und der CTX-Kohorte (Median=3,5; IQR=1,7), (Mann-Whitney-U-Test $U = 218,5$; $z = -1,970$; $p = 0,049$). Die Cerebelläre Ataxie trat signifikant häufiger in der CTX-Kohorte als in der Gesamtkohorte auf (Chi-Quadrat-Test $X^{2(1)} = 5,1$; $p = 0,024$; $\varphi = 0,191$). Bei erwarteten Zellhäufigkeiten <5 wurde der exakte Test nach Fischer angeschlossen ($p=0,035$)

Tabelle 18: Cerebelläre Ataxie in CTX-Kohorte signifikant häufiger ($p=0,035$) im Vergleich zur Gesamtkohorte

		Kohorte		Gesamt	p= 0,035
		CTX	gesamt		
cerebelläre Ataxie	0	1	84	85	
	1	5	50	55	
Gesamt		6	134	140	

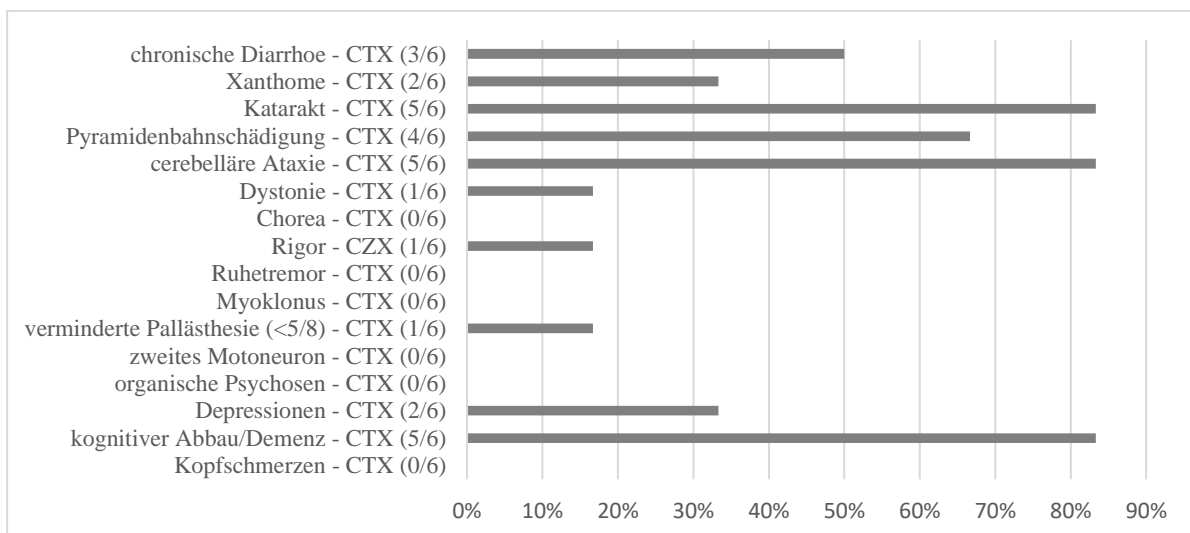


Abbildung 26: Phänotyp CTX- Frequenz klinischer Merkmale

Die Auswertung der CTX-Kohorte bezog sich hier sowohl auf Index als auch auf nicht-Indexpatienten. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 140 ausgewerteten Patienten.

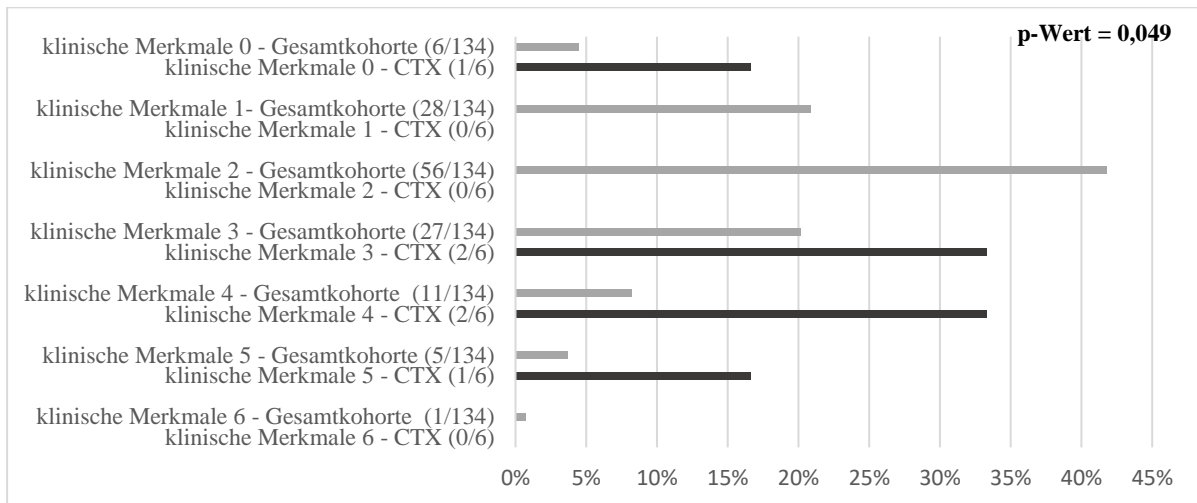


Abbildung 27: In der Kohorte der CTX-Patienten zeigten sich im Median 3,5 betroffene klinische Manifestationen und somit signifikant ($p=0,049$) mehr als in der Gesamtkohorte

3.4.2 Verlauf - CTX

In der CTX-Subkohorte ($n=6$ Patienten) stellte die cerebelläre Ataxie, die bei 5 Patienten zu beobachten war, die häufigste klinische Manifestation dar. Der klinische Verlauf wurde mittels SARA-Score objektiviert. Bei 3 Patienten waren ≥ 3 unterschiedliche Erhebungszeiträume zur Verlaufsbeurteilung verfügbar. Bei allen 3 Patienten konnte im zeitlichen Verlauf eine Zunahme der Punktzahl im SARA-Score aufgezeigt werden. Der SARA-Score der Pat.-ID 44 betrug bei Ersterhebung 15 Punkte. Nach einem zunächst konstanten Verlauf zeigte sich vier Jahre nach Ersterhebung ein deutlicher Sprung auf 32 Punkte. Die Patienten-ID 43 hatte zu Beginn der Erhebung einen Wert im SARA-Score von 10 Punkten, der ebenfalls über vier Jahre konstant blieb, um sprunghaft auf 23,5 Punkte anzusteigen, mit anschließend konstanten Verlauf über weitere 4 Jahre. Bei der Pat. ID-49 konnte lediglich eine klinisch milde Ataxie beobachtet werden, die selbst 6 Jahre nach Ersterhebung als konstant mit Werten im SARA-Score zwischen 7 und 9 Punkten einzuordnen war. Somit sind bei allen drei Patienten plateauhafte Stabilisierungen zu beobachten gewesen.

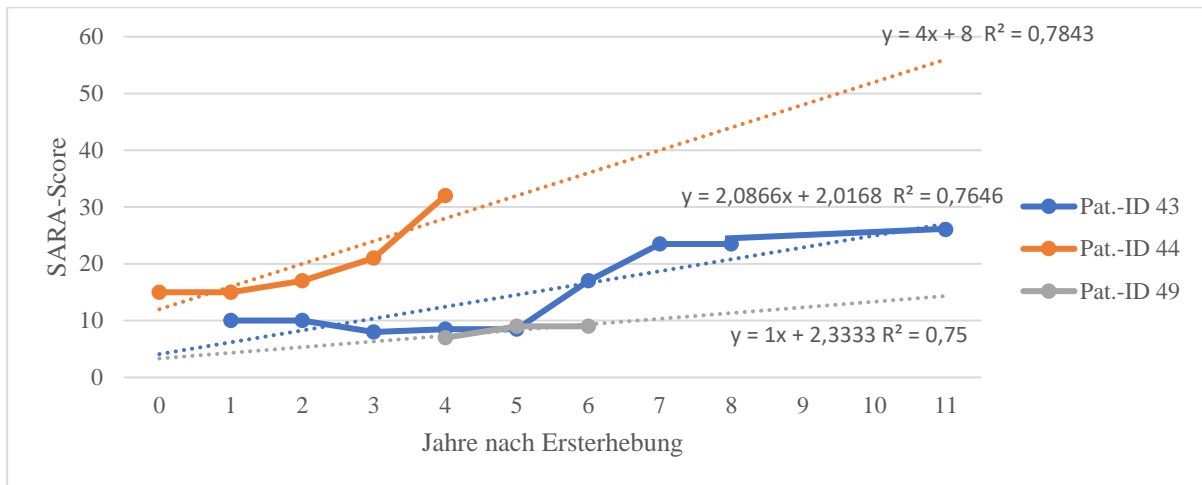


Abbildung 28: SARA-Score CTX-Kohorte im zeitlichen Verlauf mit linearen Regressionsgeraden

Tabelle 19: SARA-Score der CTX-Kohorte im zeitlichen Verlauf. Übersicht des Regressionskoeffizienten b in Hinblick auf die Patienten-ID.

Pat.-ID	Regressionskoeffizient b
43	4
44	2,0866
49	1

Es zeigte sich im Mittel eine erwartete Zunahme des Punktwerts im SARA-Score von $M=2,366$ Punkten ($SD=1,52$) pro Jahr nach Zeitpunkt der Ersterhebung. Bei der zahlenmäßig kleinen Kohorte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ersterhebungszeitpunkt und den Verlaufsuntersuchungen festgestellt werden.

Kognitive Defizite waren bei 5 CTX-Patienten vorhanden. ≥ 3 Erhebungszeitpunkte waren von 3 Patienten verfügbar. Die kognitiven Defizite wurden im Verlauf mittels Mini-Mental-Status-Test (MMST) quantifiziert.

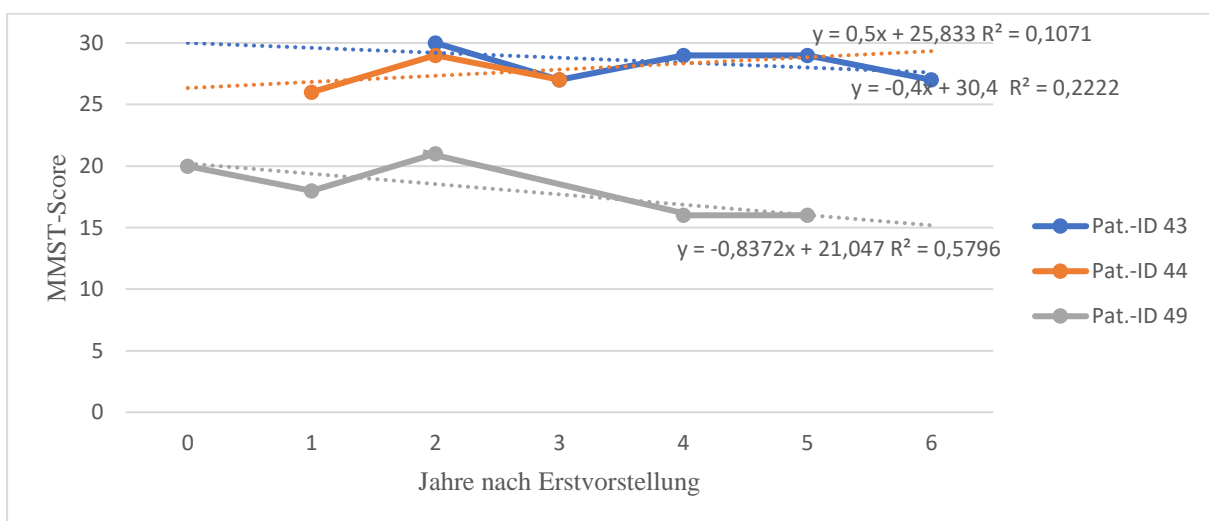


Abbildung 29: MMST-Score CTX-Kohorte im zeitlichen Verlauf

Tabelle 20: MMST-Score der CTX-Kohorte im zeitlichen Verlauf. Übersicht des Regressionskoeffizienten b in Hinblick auf die Patienten-ID.

Pat.-ID	Regressionskoeffizient b
43	0,5
44	-0,4
49	-0,8372

Es zeigte sich im Mittel eine erwartete Abnahme des Punktwerts im MMST-Score von $M=0,25$ Punkte ($SD=0,68$) pro Jahr nach Zeitpunkt der Ersterhebung und somit lediglich eine marginale Verschlechterung. Auf Grund der kleinen Kohortengröße konnte auch hier kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Bei der Pat.-ID 49 konnten bereits zu Beginn der Erhebung kognitive Einschränkungen mit einem Ausgangswert von 20/30 Punkten im MMST-Score objektiviert werden, die sich binnen der nächsten drei Jahre nochmals aggravierten und zu einem weiteren Abfall auf 15/30 Punkten führten. Die Pat. ID 44 und 43 zeigten milde kognitive Defizite, die sich im Erhebungszeitraum auf stabilem Niveau hielten. Von den übrigen Patienten war die notwendige Anzahl an Erhebungszeitpunkten nicht verfügbar. Für Pat.-ID 43 wurden additiv Werte des Barthel-Indexes erfasst. Sieben Jahre nach Erstvorstellung zeigte sich bereits ein Barthel-Index von 35/100 Punkten der nach weiteren vier Erkrankungsjahren auf 5/100 Punkte abgefallen war. Somit bestand bei dieser Patientin simultan eine Verschlechterung des Barthel-Indexes und des SARA-Scores im Erkrankungsverlauf.

3.5 CADASIL-Kohorte

Die Kohorte der CADASIL-Patienten bestand aus 10 Patienten. 80% (n=8) waren weiblichen und 20% (n=2) männlichen Geschlechts. Das Erstmanifestationsalter der CADASIL-Kohorte entsprach im Mittel $M=48,4$ Jahre ($SD=7,2$). Bei Frauen erkrankten im Mittel mit $M=47,2$ Jahre ($SD=8,6$) und Männer im Mittel mit $M=51,5$ Jahre ($SD=7,8$). Die Diagnose wurde in der CADASIL-Kohorte im Mittel mit $M=52,1$ Jahren ($SD=7,6$), bei Frauen im Mittel mit $M=52$ Jahren ($SD=8,3$) und bei Männern im Mittel mit $M=52$ Jahren ($SD=7,8$) gestellt. Nicht vorliegend war das Erstdiagnosealter von 2 Patienten. Zwischen Erstdiagnose und Erstmanifestation lagen im Mittel $M=3,9$ Jahre ($SD=4,5$).

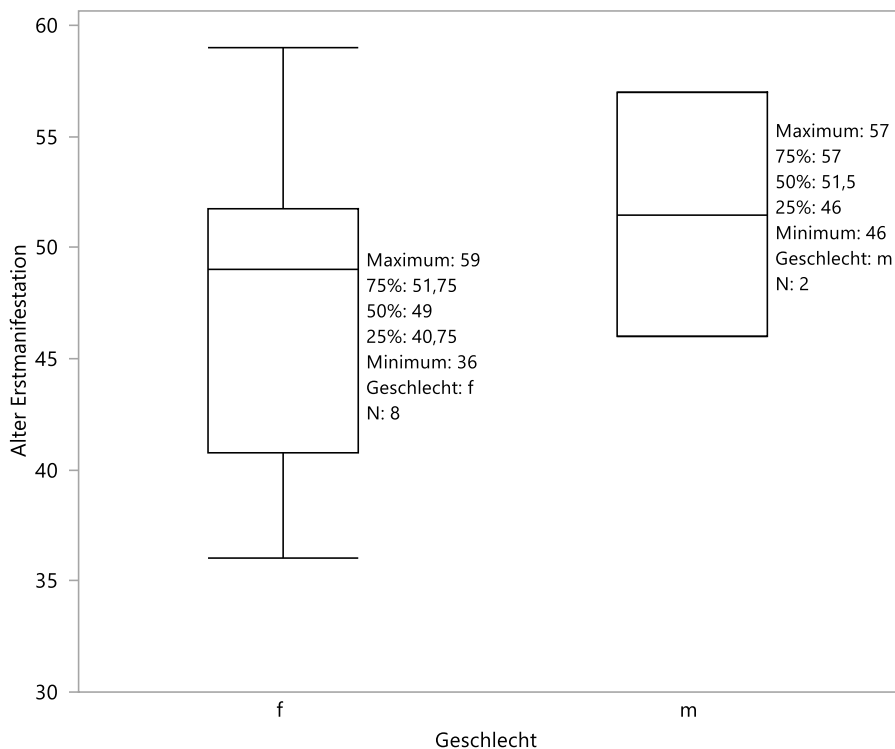


Abbildung 30: CADASIL-Kohorte Alter Erstmanifestation

Bei der letzten dokumentierten Untersuchung der klinischen Merkmale betrug das Alter der Patienten der CADASIL-Kohorte im Mittel $M=52,7$ Jahre ($SD=7,4$). Die älteste Patientin war zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung 63 und die jüngste Patientin 40 Jahre alt.

Laborchemisch zeigten sich keine auffälligen Befunde. Bei 60% (n=6) der Patienten waren weitere Familienangehörige betroffen. Bildgebend (cMRT) konnten bei 100% (n=10) der Kohorte leukencephalopathische Veränderungen nachgewiesen werden. Die molekulardiagnostische Diagnosesicherung erfolgte zu 40% (n=4) mittels Leukodystrophie-Panels, 20% (n=2) konnten durch eine WES und 10% (n=1) durch Einzelgensequenzierung gesichert werden. Bei 30% (n=3) der Patienten waren keine Angaben zur eingesetzten genetischen Untersuchungstechnik verfügbar.

Nachfolgend ein Überblick über pathogene Varianten des *NOTCH3-Gens*. Daten waren vorliegend von n=8 Patienten. In allen Fällen lagen missense-Mutationen vor.

Tabelle 21: Pathogene Varianten des *NOTCH3-Gens* der CADASIL-Kohorte

Patienten-ID	Variante	Exon	Molekulare Konsequenz	Pathogene Mutation nach National Center for Biotechnology Information ClinVar
75	c.1261C>T, p.Arg421Cys	8	missense	Pathogen, 2 Einreichungen
69	c.1630C>T; p.Arg544Cys	11	missense	Pathogen, 9 Einreichungen
72	c.1819C>T, p.Arg607Cys	11	missense	Pathogen, 4 Einreichungen
71	c.194G>C; p.Cys65Ser	2	missense	Pathogen, 3 Einreichungen
73	c.2953C>T, p.Arg985Cys	18	missense	Pathogen, 1 Einreichung
83	c.3691C>T, p.Arg1231Cys	22	missense	Unklar, 10 Einreichungen
85	c.3893G>T, p.Cys1298Phe	24	missense	Wahrscheinlich, 1 Einreichung

3.5.1 Phänotyp - CADASIL

Bei 90% (n=9) der Patienten sind ischämische Ereignisse oder transitorisch ischämische Attacken aufgetreten. Am zweithäufigsten waren Kopfschmerzen 40% (n=4), seltener Apathie (n=2), Depressionen (n=2), kognitiver Abbau/Demenz (n=1), Pyramidenbahnschädigung (n=1) und verminderter Pallästhesie (n=1). Von den in der Gesamtkohorte überprüften 13 klinischen Merkmalen waren 5 in der CADASIL-Gruppe vertreten. TIA/Stroke und Apathie wurden als CADASIL-typische Merkmale ergänzend ausgewertet. Im Median waren 1,0 klinische Merkmale {IQR = 1} betroffen. Die Anzahl der betroffenen klinischen Manifestationen unterschied sich signifikant zwischen der Gesamtkohorte (Median= 2,0; IQR=2,0) und der CADASIL-Kohorte (Median=1,0; IQR=1,0) (U= 1098,5; z= 3,861; p = <0,001). Der Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Kohorte der CADASIL-Patienten und der klinischen Manifestation Kopfschmerzen. Kopfschmerzen traten im Verhältnis häufiger in der CADASIL-Kohorte als in der Gesamtkohorte auf. $X^2(1) = 6,3; p = 0,012; \varphi = 0,213$ Bei erwarteten Zellhäufigkeiten <5 wurde der exakte Test nach Fischer angeschlossen (p=0,031)

Tabelle 22: Verteilung des klinischen Merkmals Kopfschmerzen über die CADASIL-Kohorte und die Gesamtkohorte

		CADASIL	gesamt	Gesamt	p= 0,031
Kopfschmerzen	0	6	114	120	
	1	4	15	19	
Gesamt		10	129	139	

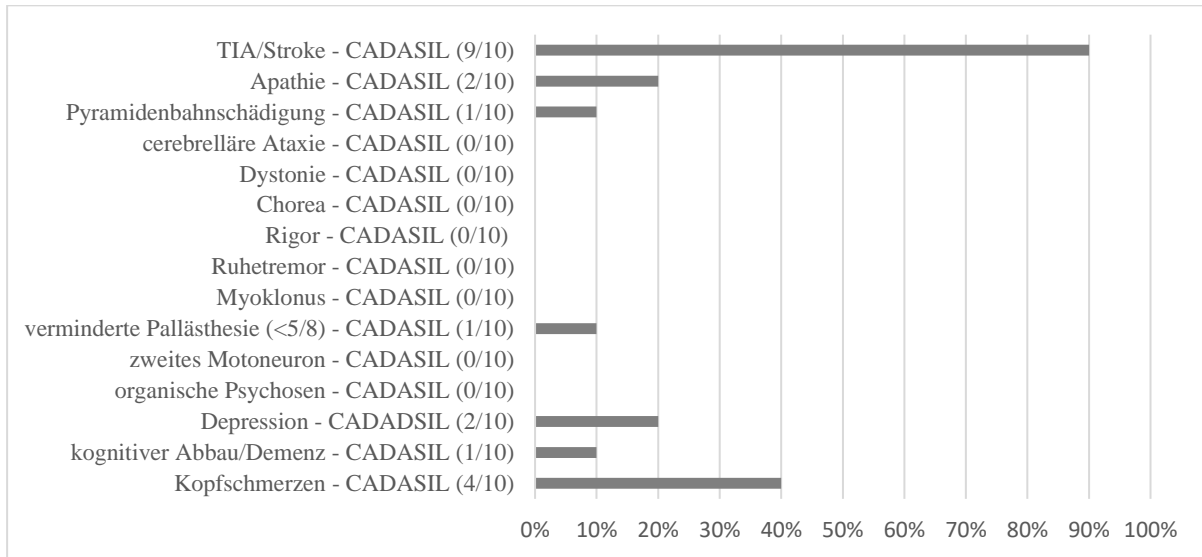


Abbildung 31: Phänotyp CADASIL – Frequenz klinischer Merkmale

3.5.2 Verlauf - CADASIL

Nur 3 Patienten stellten sich zur Verlaufsuntersuchung vor. Es wurden keine Verlaufsparemeter zu mehreren Untersuchungszeitpunkten dokumentiert. Eine kognitive Testung wurde nicht regelmäßig durchgeführt, da klinisch nur bei einem Patienten eine kognitive Einschränkung zeigte. Somit konnte über den klinischen Verlauf der CADASIL-Kohorte keine Aussage getroffen werden. Die Häufigkeit der Kopfschmerzepisoden wurde nicht erfasst. Eine Quantifizierung des Depressionsgrades mittels BDI wurde nicht systematisch durchgeführt.

4. Diskussion

4.1 Rekrutierung der Kohorte

Die Ursachen leukencephalopathischer Veränderungen sind heterogen. Neben einer hereditären Genese sind auch toxische, entzündliche, vaskuläre oder neoplastische Schädigungen denkbar (Schöls et al. 2017). Kernelement dieser Dissertationsschrift war die Untersuchung hereditärer Leukencephalopathien. Mittels der in Kap. 2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien sollte die Wahrscheinlichkeit des Einschlusses nicht hereditär-bedingter Leukencephalopathien in der Kohorte der genetisch nicht-gelösten Patienten reduziert werden. Die häufigste Ursache hyperintenser T2-Marklagerläsionen im cMRT sind mikroangiopathische Veränderungen. Wichtigster Risikofaktor ist eine langjährige arterielle Hypertonie. In gewissem Maße sind mikroangiopathische Veränderungen je nach Alter als physiologisch/altersentsprechend zu werten. Bei 15% der 60-jährigen und bei 80% der 80-jährigen Patienten sind mikroangiopathische Veränderungen der weißen Substanz zu erwarten (Haller et al. 2013). Im Falle eines jungen Patientenalters, unpassendem kardiovaskulären Risikoprofil oder untypischen bildgebenden Befunden sind jedoch andere Ursachen in Betracht zu ziehen (Gschwendtner und Dichgans 2012). Hinsichtlich der Minimierung des Risikofaktors „Alter“ wurde das Erstmanifestationsalter auf höchstens 65 Jahre festgesetzt. Auf Grund möglicherweise mikroangiopathisch-bedingter Leukencephalopathien in der Kohorte der genetisch nicht gesicherten Patienten und deren Zunahme mit steigendem Lebensalter untersuchten wir potenzielle Unterschiede des Erstmanifestationsalters sowie des kardiovaskulären Risikoprofils zwischen den Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch nicht gesicherten Patienten. Ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil diente nicht als Ausschlusskriterium. Entzündliche ZNS-Erkrankungen wie beispielsweise die Encephalomyelitis disseminata, die mit einer Demyelinisierung der weißen Substanz einhergehen und sich im cMRT als herdförmige T2-Hyperintensitäten zeigen, sind eine wichtige Differenzialdiagnose hereditärer Leukencephalopathien (Martinez-Altarriba et al. 2015). Bei chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen sind in der Regel charakteristische entzündliche Liquorbefunde nachweisbar. Dementsprechend wurden Patienten mit einer Zellzahl >6 Zellen/ μ l und/oder positiven OKBs ausgeschlossen. Toxische oder neoplastische Einflussfaktoren waren den Briefen nicht zu entnehmen. Grundsätzlich ist es trotz aller Sorgfalt bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien möglich, dass gegebenenfalls hereditäre Leukencephalopathien ausgeschlossen und sekundär-bedingte eingeschlossen wurden.

4.1.1 Geschlechterverteilung - Gesamtkohorte

In der untersuchten Gesamtkohorte war der Anteil weiblicher Patientinnen höher als der Anteil männlicher Patienten. Schlüter et al. beschreiben eine inverse Häufigkeitsverteilung von 40% Frauen und 60% Männern (Schlüter et al. 2022). Die Geschlechterverteilung gilt es in größeren Kohortenstudien, beispielsweise im Rahmen multizentrischer Studien ggf. mit Registererfassung zu überprüfen.

4.2 Genetische und biochemische Diagnostik

Die Diagnosestellung genetisch bedingter Leukencephalopathien erfolgt in Zusammenschau der klinischen Untersuchung, bildgebenden Befunden, biochemischen Markern und einer molekulardiagnostischen Untersuchung. Etablierte biochemische Marker sind beispielsweise lysosomale Enzyme, VLCFAs oder Stoffwechselprodukte wie Cholestanol (Vgl. Tabelle 16). Im Rahmen der Datenerhebung wurde die zeitliche Reihenfolge der diagnostischen Schritte (laborchemisch oder molekulargenetisch) nicht gesondert erfasst. Dementsprechend sind folgende Vorgehensweisen denkbar:

- Einleitung einer gezielten molekulardiagnostischen Untersuchung nach auffälliger laborchemischer Untersuchung
- Simultan eingeleitete biochemische und molekulardiagnostische Untersuchung

4.2.1 Genetische Diagnostikstrategie

Innerhalb des Datenerhebungszeitraumes änderte sich mit Etablierung der Next-Generation-Sequenzierungsverfahren das Procedere hinsichtlich der primär angewandten molekulargenetischen Diagnostik. Die Methode wurde nach best-practise zum jeweiligen Zeitpunkt durchgeführt. Zur Verfügung standen die Einzelgensequenzierung, Panel-Sequenzierung, WES und WGS. Im Falle einer stattgehabten genetischen Stufendiagnostik, wurde das zuletzt erfolgte Verfahren dokumentiert. In der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten wurde am häufigsten eine Einzelgenanalyse (n=30), gefolgt von Paneldiagnostik (n=16) und WES (n=11) angewandt. Eine WGS (n=1) erfolgte nur im Einzelfall. In der Literatur wird mit Einführung der WES eine Verbesserung der Diagnoserate bei genetisch bedingten Leukencephalopathien von bis zu 20%-30% beschrieben (van der Knaap et al. 2019; Schlüter et al. 2022). Die Next-Generation-Sequenzierung ist im Verhältnis kostengünstiger als die bis dahin durchgeführte Stufendiagnostik. Eine zusätzliche Steigerung der Diagnoserate lässt sich durch jährliche Reevaluation der NGS-Befunde erreichen (Schlüter et al. 2022). Bis vor kurzem standen WGS nur auf wissenschaftlicher Basis und nicht im klinischen Alltag zur

Verfügung (van der Knaap et al. 2019). In der untersuchten Kohorte ist die Anzahl der stattgehabten Einzelgenuntersuchungen vergleichsweise hoch. Ursächlich könnte der hohe Anteil von 24% der ALD-Kohorte an der Gesamtkohorte sein. Ein nicht unerheblicher Anteil an Diagnosen wurde vor Etablierung der NGS-Verfahren gestellt. So dürfte die routinemäßige laborchemischen Bestimmung der VLCFA bei Patienten mit klinisch führender Paraspastik eine gezielte ABCD1-Untersuchung ermöglicht haben. Auch klassische MRT-Veränderungen wie bei beispielsweise bei CADASIL könnten zu einer gezielten Einzelgendiagnostik geführt haben. Vor Etablierung der NGS wurde anhand des Phänotyps die Auswahl potenzieller Gene zur molekulargenetischen Einzelgensequenzierung eingeschränkt. Insbesondere in frühen Erkrankungsstadien und in Abwesenheit wegweisender klinischer Befunde stellte dies in Anbetracht der Vielzahl möglicher Erkrankungen eine Herausforderung dar. Mit Etablierung der NGS ist die umgekehrte Phänotypisierung nach früher genetischer Diagnosesicherung möglich. Das bietet insbesondere im Hinblick auf rasche therapeutische Interventionen neue Möglichkeiten (Fernandez-Marmiesse et al. 2018). In der Tübinger Leukodystrophie-Spezialambulanz werden seit 2021 standardmäßig WGS durchgeführt, sodass bei zukünftigen Auswertungen der Anteil anderer molekulargenetischer Diagnoseverfahren deutlich rückläufig sein wird.

4.2.2 Biochemische Diagnostik

Die biochemische Diagnostik ermöglicht eine sinnvolle Ergänzung zur molekulargenetischen Untersuchung durch funktionelle Bestätigung genetischer Befunde. Die Elevation der VLCFAs, genauer der C26:0, C24:0 und C22:0 im Plasma bei x-ALD-Patienten dient sowohl der Identifikation von hemizygoten Erkrankten als auch von heterozygoten Carriern (Moser et al. 1981), wobei die Elevation der VLCFAs alleine nicht beweisend ist (Rattay et al. 2020) und normwertige Ergebnisse die Diagnose nicht sicher ausschließen (Berger et al. 2014). Berger et al. beschreiben für 85% der Anlageträgerinnen erhöhte VLCFAs. In der Tübinger Kohorte waren die VLCFAs allerdings bei 100% der weiblichen und männlichen Erkrankten der Tübinger Kohorte erhöht.

Bei CTX lassen sich elevierte Cholestanolkonzentration in verschiedenen Geweben, Xanthomen, Serum und Gehirn nachweisen (Salen 1971). Außerdem finden sich erhöhte Gallenalkohole in Urin, Plasma und Galle (Vaz und Ferdinandusse 2017). Die Chenodesoxycholsäure ist kaum messbar (Salen 1971). In der Tübinger CTX-Kohorte wurde Cholestanol im Serum untersucht und war bei allen (unbehandelten) CTX-Patienten erhöht.

Bei der Metachromatischen Leukodystrophie einer autosomal rezessiven lysosomalen Erkrankung, führt die erniedrigte Aktivität der Arylsulfatase A zur Akkumulation von Sulfatiden im Nervensystem mit folgender Demyelinisierung. Eine Restaktivität des Enzyms von 10-15% ist ausreichend für eine adäquate Spaltung der Sulfatide (van Rappard et al. 2015). Bei allen MLD-Patienten 11 der Tübinger Kohorte zeigte sich eine erniedrigte Aktivität der Arylsulfatase A. Bei einer Patientin (Pat.-ID 142) der Kohorte erfolgte eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) mit konsekutiver Normalisierung der Arylsulfatase A-Aktivität im Blut. Bei einem anderen Patienten (Pat.-ID 143) wurde in repetitiven Messungen eine Restaktivität der ASA von 35%-42,5% gemessen. Sowohl klinisch als auch bildgebend zeigten sich jedoch klassische Befunde einer MLD. Die Diagnose konnte zudem molekulargenetisch gesichert werden. Die Hypothese einer ausreichenden Restaktivität von 10-15% wie von Rappard et al. postuliert gilt es in größeren Kohorten/weiteren Untersuchungen zu überprüfen.

Tabelle 23: Restenzymaktivität der Arylsulfatase A bei metachromatischer Leukodystrophie

Pat.-ID	Arylsulfatase A E/10 ⁶ Zellen (Norm > 0,4)	Restaktivität in %
126	0,01	2,5
132	0,02	5
137	Externer Befund nicht vorliegend, laut Brief erniedrigt	
141	0,03	7,5
142	0,03 Seit HSCT 2010 Normalisierung 1,21	7,5
143	0,14 und 0,17	35 und 42,5
144	0,02	5
148	0,03	7,5
150	0,04	10
151	0,03	7,5
152	0,03	7,5

Ergebnisse biochemischer Marker sind in der Regel schneller verfügbar und simpler zu interpretieren als NGS-Befunde für die eine hohe fachliche Expertise notwendig ist (Schöls et al. 2017). Sie bieten einen funktionellen Nutzen beispielsweise bei der Einordnung unklarer genetischer Varianten als pathogen oder benigne (van der Knaap et al. 2019). Weiterhin können sie zur Monitorierung therapeutischer Effekte genutzt werden. Bei CTX-Patienten ist eine Objektivierung der Therapieadhärenz möglich, da unter regelmäßiger Therapie mit Chenodesoxycholsäure eine Normalisierung der Cholestanol-Werte zu erwarten wäre (Berginer et al. 2009). Dies kann allerdings bis zu drei Jahredauern (van Heijst et al. 1998).

Tabelle 24: Übersicht wichtiger biochemischer Marker adulter genetisch bedingter Leukencephalopathien. Quelle eigene Darstellung modifiziert nach (Schöls et. al 2017)

Genotyp	Enzym/Biochemischer Marker
ALD/AMN	VLCFA
CTX	Cholestanol
MLD	Arylsulfatase A, Urinsulfatide
GM1-Gangliosidose	Betagalaktosidase,
Morbus Tay Sachs	Betahexosaminidase A
Morbus Sandhoff	Gesamt-Betahexosaminidase
Morbus Krabbe	Beta-Galaktocerebrosidase
Morbus Fabry	Alphagalactosidase
Morbus Gaucher	Beta-Glucocerebrosidase
MTHFR-Mangel	Plasmaamino­säuren

4.2.3 Genetische Diagnoserate

Die Anzahl genetisch gesicherter Diagnosen der untersuchten Kohorte betrug 65% (n=91). Die Angaben in der Literatur hinsichtlich der Diagnoseraten bei hereditären Leukencephalopathien werden zwischen 50% und 72% angegeben. Köhler et al. beschreiben den Anteil ungelöster adulter hereditärer Leukencephalopathien mit annähernd 50% (Köhler et al. 2018). Wobei Schlüter et al. in 72% bei insgesamt 126 untersuchten Patienten eine molekulargenetische Diagnose stellen konnten (Schlüter et al. 2022). Allerdings handelt es sich bei Kohorte von Schlüter et al. bei lediglich 20% der Fälle um einen adulten und in 80% der Fälle um einen kindlichen Onset. Dementsprechend sind die Altersstrukturen im Vergleich zur Tübinger Kohorte divergent. Eine weitere Limitation in der Vergleichbarkeit der Untersuchungen ist die angewandte molekulargenetische Diagnostik. In der Kohorte von Schlüter et al. wurde bei allen Patienten eine WES oder eine WGS durchgeführt (Schlüter et al. 2022). Die Auswahl der molekulardiagnostischen Methode der Tübinger Kohorte erfolgte nach best-practise zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Spezialambulanz. Bonkowsky et al. untersuchten 122 kaukasische Kinder mit wahrscheinlich genetisch bedingten Leukencephalopathien. Die Diagnoserate betrug wie auch von Köhler et al beschrieben 50% (Bonkowsky et al. 2010). Bei der Sequenzierungstechnik der Kohorte von Bonkowsky et al dürfte es sich 2010 vor Etablierung des NGS in den überwiegenden Fällen um Einzelgensequenzierungen gehandelt haben. Auch die Altersstruktur unterschied sich von der Tübinger Kohorte. Insgesamt ist die molekulargenetische Diagnoserate in der Tübinger Kohorte vergleichend mit ähnlichen Kohorten in der Literatur als relativ hoch einzuschätzen.

4.2.4 Erbgänge bei adulten Leukodystrophien

Konsanguinität ist definiert als Ehe zwischen Blutsverwandten, meistens Cousin und Cousine zweiten Grades oder näheren Familienangehörigen. Nahezu 20% der Bevölkerung weltweit praktizieren und präferieren Verwandtenehen. Beträchtliche Unterschiede sind je nach geographischer Lage, Ethnie, Religion und Kultur zu finden (Bhinder et al. 2019). Bei Nachkommen konsanguiner Eltern finden sich doppelt so häufig autosomal-rezessive Erkrankungen wie bei Kindern nicht-konsanguiner Eltern. Ursächlich ist eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Anlageträgerschaft von heterozygoten Mutationen in denselben Genen innerhalb einer Familie (Tadmouri et al. 2009). In der Tübinger Kohorte der genetisch gesicherten Patienten bestand in vier Fällen eine Konsanguinität der Eltern. In allen vier Fällen handelte es sich bei der Erkrankung der Kinder um eine autosomal-rezessiv vererbte Leukencephalopathie. In einem Fall mit bekannter Konsanguinität der Eltern konnte die molekulargenetische Diagnose bisher nicht gesichert werden. In der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten wurde die Erkrankung am häufigsten autosomal rezessiv (37 Patienten, 41%), gefolgt von autosomal dominant (31 Patienten, 34%) und x-chromosomal rezessiv (23 Patienten, 25%) vererbt. In der Kohorte der genetisch unklaren Patienten konnte lediglich in 7 Fällen (15%) eine positive Familienanamnese eruiert werden. In der Literatur stehen nur wenige Daten meist kindlicher Kohorten als Referenzwerte zur Verfügung. In der gemischt kindlich-adulten Kohorte von Schlueter et al. wurde die Erkrankung in 60 Fällen (66%) rezessiv vererbt, wovon 16 Familien konsanguin waren. In 22 Fällen (24%) folgte die Erkrankung einem dominanten Vererbungsmodus (wovon 12 Varianten de novo entstanden). Ein x-chromosomaler Erbgang konnte bei 7 Fällen (8%) gezeigt werden (Schlüter et al. 2022). Ursächlich für den höheren Anteil autosomal rezessiv vererbter Genotypen in der Kohorte von Schlueter et al. könnte die im Verhältnis höhere Konsanguinitätsrate innerhalb der Kohorte sein. Da es sich bei der Tübinger Kohorte um eine rein adulte Kohorte handelt und die ALD/AMN die häufigste Leukencephalopathie mit Beginn im Erwachsenenalter darstellt (Berger et al. 2014), wohingegen x-chromosomale Erbgänge bei genetisch bedingten Leukencephalopathien im Allgemeinen selten vorkommen, war der vergleichsweise hohe Anteil x-chromosomaler Erbgänge der Tübinger Kohorte erwartbar. Die Mehrzahl der bekannten Leukencephalopathiegene wird autosomal rezessiv vererbt (Schöls et al. 2017). HDLS (*CSF1R*) und CADASIL (*NOTCH3*) sind auf das Erwachsenenalter begrenzte und in der Tübinger Kohorte häufig repräsentierte Genotypen und somit erklärend für den im Vergleich zur kindlich-adulten Kohorte höheren Anteil autosomal dominanter Erbgänge.

Tabelle 25: Übersicht der Vererbungsmodi und Gene, die mit einer erblichen Leukencephalopathie und adultem Beginn assoziiert sind. Tabelle eigene Darstellung, Daten aus (Schöls et. al 2017)

autosomal rezessiv (n=59)	autosomal dominant (n=9)	x-chromosomal (n=3)
<i>ACP5, ADAR, DDX58, IFIH1, ISG15, PSMB8, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, TMEM173, TREX1, CYP27A1, AARS2, GALC, CLCN2, DARS2, MLC1, HEPACAM, ARSA, GJC2, GBE1, POLR3A, POLR3B, POLR1C, SLC17A5, ALDH3A2, EIF2B1 – 5, FA2H, FUCA1, GLB1, HEXA, HEXB, GBA, CBS, MTHFR, MAN2B1, MANBA, MCOLN1, NPC1, NPC2, GCDH, L2HGA, AUH, HMGCL, PHYH, PEX7, HTRA1, TREM2 TYROBP, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CTSD, CTSF, MFSD8, PPT1, GAN</i>	<i>GFAP, LMNB1, CSF1R, TUBB4A, NOTCH3, COL4A1, COL4A2, TREX1, DNAJC5</i>	<i>ABCD1, PLP1, GLA</i>

4.2.5 Latenz der genetischen Diagnosestellung

Die Latenz der genetischen Diagnosestellung betrug im Median 7 Jahre. In Deutschland dauert die Diagnosestellung einer seltenen Erkrankung im Mittel 6 Jahre, verbunden mit einer beschwerlichen Zeit für die Patienten und zahlreichen unterschiedlichen Facharztbesuchen (Blöß et al. 2017). In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn weniger als 5/10.000 erkrankt sind (vgl. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (2000), Präambel Abs. 5). Schätzungsweise sind 10% der Bevölkerung von einer seltenen Erkrankung betroffen. Die Anzahl der seltenen Erkrankungen wird in der Literatur mit 5.000-10.000 angegeben (Haendel et al. 2020). Zur Verbesserung der Versorgung und schnelleren Diagnosestellung wurden unterschiedliche Projekte eingeleitet. Am Universitätsklinikum Tübingen gibt es seit 2010 das „Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen“ (ZSNE), welches insbesondere für Patienten mit familiär gehäuften neurologischen Erkrankungen oder Bewegungsstörungen eine Anlaufstelle bietet (ZSNE | Universitätsklinikum Tübingen (uni-tuebingen.de, abgerufen am 04.04.2022)). Das Bundesgesundheitsministerium fördert aktuell (2022) ein Projekt (Leuko-Expert-Projekt) zur „KI-basierten Diagnoseunterstützung bei seltenen Erkrankungen am Beispiel der Leukodystrophien“. Ziel ist es mittels maschinellen Lernens aus bereits erhobenen Daten (cMRT, klinische und genetische Befunde) die behandelnden Ärzte bei einer schnelleren Diagnosestellung zu unterstützen (Bundesgesundheitsministerium 2022). Ursächlich für Verzögerungen der Diagnosestellung könnte die Zeit bis zur Vorstellung der Patienten in den entsprechenden Spezialambulanzen sein. Es gilt in Zukunft die Vernetzung des ambulanten Sektors mit den entsprechenden Spezialambulanzen zu stärken, wie aktuell bereits im Rahmen

des Leuko-Expert-Projekt angestrebt, um Patienten zeitnah an die entsprechenden Zentren weiterzuleiten zu können.

4.3 Risikofaktoren einer mikroangiopathischen Genese

In der Kohorte der genetisch nicht gesicherten Patienten lagen signifikant mehr CVRF vor als in der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten. Allerdings wurden die CVRF in der Spezialambulanz nicht systematisch erfasst. Die Exploration potenziell sekundären Ursachen in der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten erfolgte mutmaßlich weniger dezidiert als in der Kohorte der genetisch unklaren Patienten. Eine höhere Anzahl CVRF könnte ein Indiz für das Vorliegen einer mikroangiopathischen Ätiologie der ungelösten Leukencephalopathie sein, wengleich das in den Einschlusskriterien festgelegte maximale Erstmanifestationsalter von 65 Jahren und die in den Ergebnissen dargestellte Altersstruktur eine mikroangiopathische Genese, deren Prävalenz bekanntermaßen mit steigenden Lebensalter zunimmt, weniger wahrscheinlich erscheinen lässt. Zukünftig könnte die standardisierte Erfassung CVRF in der Spezialambulanz erfolgen.

4.4 Adulte Leukencephalopathien

Die genetisch gesicherten Leukencephalopathien waren im Erwachsenenalter sehr heterogen. Es konnten 23 verschiedene Genotypen nachgewiesen werden (Vgl. Abb. 12). 12 Genotypen waren lediglich als Einzelfälle in der Kohorte repräsentiert. Die vier häufigsten Genotypen ALD (24%), HDLS (14%), MLD (12%) und CADASIL (11%) hatten einen kumulativen Anteil von >60% an der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten (Vgl. Abb. 34)

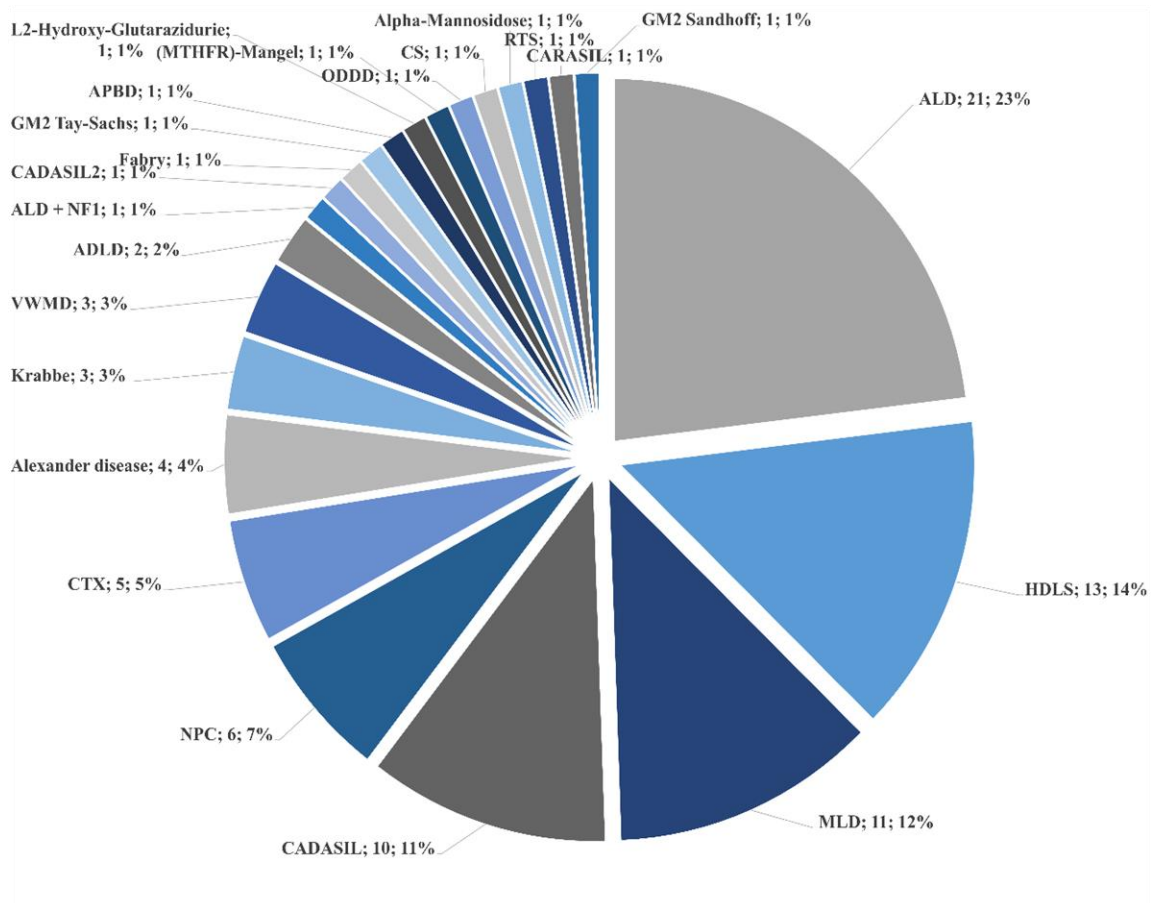


Abbildung 32: In der Tübinger Kohorte entfallen 50% der hereditären adulten Leukencephalopathien auf die Genotypen ALD, HDLS und MLD

In der Literatur sind mehr als 50 verschiedene hereditäre Leukencephalopathien beschrieben, deren Prävalenz im Allgemeinen mit 1:50000-1:7500 angegeben wird. Die Prävalenz adulter Verlaufsformen ist wegen der geringen Fallzahlen selten eindeutig zu klären. Für einige Genotypen sind bislang nur Einzelfälle beschrieben (Ahmed et al. 2014), sodass der Anteil adulter hereditärer Leukencephalopathien im Vergleich zu Leukencephalopathien mit Beginn im Kindesalter als deutlich geringer einzuschätzen ist (Köhler et al. 2018). In Reviews beschreiben Köhler et al. 20 verschiedene (Köhler et al. 2018) und Ahmed et al. (Ahmed et al. 2014) knapp 30 verschiedene in der Literatur dokumentierte hereditäre adulte Leukencephalopathien. Die Tübinger Kohorte der Leukodystrophieambulanz des Zentrums für seltene neurologische Erkrankungen ist nach eingehender Literaturrecherche (Köhler et al. 2018; Vanderver et al. 2012; Schlüter et al. 2022; Ahmed et al. 2014; Bonkowsky et al. 2010; vom Müller Hagen et al. 2014; Schlüter et al. 2022) somit eine der bisher größten und heterogensten Kohorten adulter hereditärer Leukencephalopathien.

4.4.1 Häufigste Subtypen

24% der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten waren an einer ALD erkrankt. Die x-ALD ist die häufigste monogenetische Leukencephalopathie (Berger et al. 2014). Sie kann im Erwachsenenalter ohne eindeutig bildgebende leukencephalopathische Veränderungen oder sehr diskreten Marklagerveränderungen verlaufen, weswegen sie möglicherweise häufig primär nicht als Leukodystrophie identifiziert wird. Mutmaßlich könnte dementsprechend die Prävalenz sogar unterschätzt werden.

Die zweithäufigste Erkrankung stellte die HDLS mit einem Anteil von 14% (n=13). Laut Karle und Lynch et al. entfallen 10-25% aller hereditären adulten Leukencephalopathien auf eine HDLS-Erkrankung (Lynch et al. 2016; Karle et al. 2013). Die HDLS ist eine auf das Erwachsenenalter beschränkte Leukencephalopathie. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der 4. Lebensdekade, auch späte Manifestationen bis zur 8. Lebensdekade sind beschrieben (Sundal und Wszolek 1993b). Es gibt keine Manifestationsformen im Kindesalter. Die Tübinger Leukodystrophieambulanz hat einen besonderen Schwerpunkt in der Diagnosestellung und Weiterbetreuung von HDLS-Patienten, sodass es zu einem Bias zu Gunsten einer höheren Anzahl an HDLS-Patienten gekommen sein könnte.

Die MLD bildete mit einem Anteil von 12% (n=11) die drittgrößte Subkohorte innerhalb der genetisch gesicherten Patienten. Auch hier besteht durch die Kooperation mit der Neuropädiatrie ein Schwerpunkt in Tübingen, der zu einer Überrepräsentation dieser Leukodystrophie geführt haben könnte. Die Prävalenz der MLD wird allgemein mit 1,4-1,8/100000 angegeben, wovon 10-20% im Erwachsenenalter erkranken (Biffi et al. 2008). Die MLD lässt sich in die spät-infantile (EM vor dem 2,5. Lebensjahr), früh-juvenile (EM zwischen 2,5. und 6. Lebensjahr), spät-juvenile (EM zwischen dem 6. und 16. Lebensjahr) und adulte (EM nach dem 16. Lebensjahr) Verlaufsform einteilen. In der Kohorte von Kehrer et al., die eine der größten bisher beschriebenen MLD-Kohorten darstellt, erkrankten lediglich 6% an einer adulten Verlaufsform (Kehrer et al. 2021).

Die Prävalenz der CADASIL-Erkrankung (n=10; 11%) beträgt laut Bianchi et al. 2-5/100.000 und wäre somit häufiger als die adulte Verlaufsform der MLD (Bianchi et al. 2015). Dennoch waren beide Erkrankungen nahezu gleich häufig in der Tübinger Kohorte vertreten. Die Verteilung der Genotypen der Tübinger Kohorte deckte sich in der Mehrzahl der Fälle mit den in der Literatur angegebenen Prävalenzen (Ahmed et al. 2014; Biffi et al. 2008; Berger et al. 2014; Lynch et al. 2016; Köhler et al. 2018; Vanderver et al. 2012; Bianchi et al. 2015). Unterschiede konnten im Hinblick auf die CADASIL-Kohorte gezeigt werden, die im

Verhältnis unterrepräsentiert war. Ursächlich hierfür könnte die ausbleibende Vorstellung in einer entsprechenden Spezialambulanz, im Falle klinisch milder Symptome oder eines protrahierten Verlaufs sein. CADASIL verursacht im Mittel erst nach 25 Jahren eine zunehmende Morbidität und Bettlägerigkeit (Chabriat et al. 2009). Die dargestellte Verteilung der Genotypen stellt somit mutmaßlich eine Verzerrung zu Gunsten klinisch schwerer und rascher verlaufender Erkrankungen dar.

4.4.2 Unterschiede der genotypischen Verteilung adulter und kindlicher Leukencephalopathien

Die häufigen Genotypen der adulten hereditären Leukencephalopathien der Tübinger Kohorte werden im Folgenden mit zwei Untersuchungen kindlicher Kohorten verglichen. Mahdieh et al. untersuchten 152 Kinder im Iran mit Erstmanifestation zwischen dem 1. und 15. Lebensjahr. In 114 Fällen konnte eine genetische Diagnose gesichert werden. Bonkowsky et al. untersuchten 122 Kinder. Die Diagnose konnte bei 60 Kindern genetisch gesichert werden.

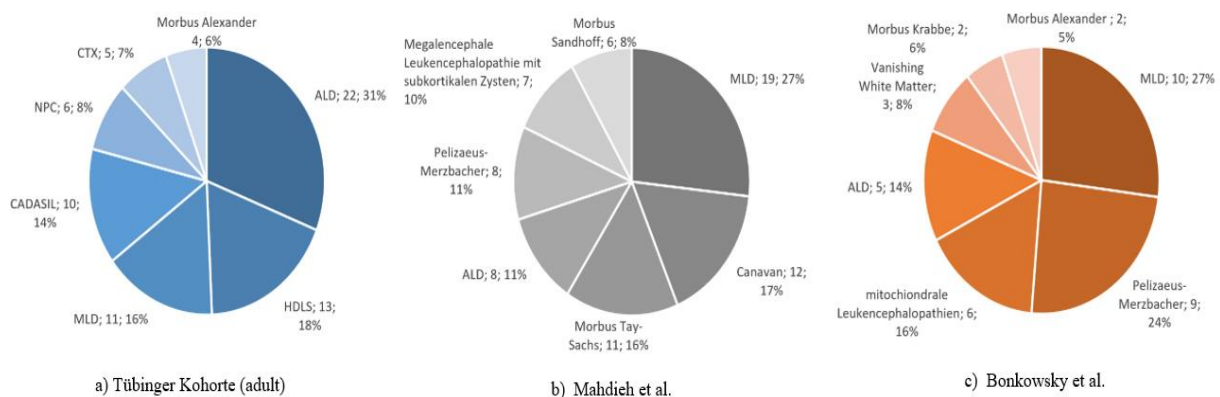


Abbildung 33: Genotypische Verteilung hereditärer Leukencephalopathien. Vergleich der sechs häufigsten Genotypen der adulten Tübinger Kohorte mit zwei Untersuchungen kindlicher Kohorten. Quelle: Eigene Darstellung, Daten aus (Bonkowsky et al. 2010; Mahdieh et al. 2021)

In beiden Kohorten mit kindlichem Erkrankungsbeginn war die MLD mit 27% der Fälle der häufigste Genotyp, während in der adulten Kohorte nur 16% der molekulargenetisch gesicherten Fälle einer MLD zugeordnet werden konnten. Die Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung (PMD) (Bonkowsky et al. = 24% und Mahdieh et al. = 11%) gehörte ebenfalls zu den häufigsten Leukencephalopathien der beiden pädiatrischen Kohorten. In der adulten Kohorte waren erwartungsgemäß, bei Erstmanifestation typischerweise im Säuglingsalter und Tod in der frühen Adoleszenz, keine PMD-Fälle vertreten. HDLS und CADASIL die zusammen einen Anteil von 32% aller adulten Leukencephalopathien bilden sind Erkrankungen des Erwachsenenalters und dementsprechend in den kindlichen Kohorten nicht vertreten (Chabriat et al. 2009; Sundal und Wszolek 1993a). Die Entwicklung von CTX-Erkrankten

verläuft in der Regel bis zur Pubertät ebenfalls uneingeschränkt (Federico et al. 2016). Die zweithäufigste genotypische Manifestation in der Kohorte von Mahdieh et al. war die CANAVAN-Erkrankung. Es lässt sich eine epidemiologische Häufung in Ländern mit unmittelbarer geographischer Nachbarschaft zum Iran finden. Limitierender Faktor für den Vergleich mit der Tübinger Kohorte ist die hohe Konsanguinitätsrate von 82,5% (Mahdieh et al. 2021), während in der Tübinger Kohorte lediglich 3,6% der Patienten konsanguine Eltern aufwiesen. Somit könnten insbesondere autosomal rezessive Erkrankungen in der Kohorte von Mahdieh et al. überrepräsentiert sein.

Zusammenfassend scheinen sowohl das Alter der Erstmanifestation, ethnische Einflussfaktoren als auch die Konsanguinitätsrate die genotypische Verteilung zu beeinflussen (Zayed 2015). Somit sind kindliche und adulte Kohorten hinsichtlich des genotypischen Spektrums nicht direkt vergleichbar. Zukünftige multizentrische Studien könnten näheren Aufschluss über die Epidemiologie adulter Leukencephalopathien geben.

4.4.3 Phänotyp adulter Leukencephalopathien

Hinsichtlich der phänotypischen Präsentation wurde die Kohorte auf das Vorliegen insgesamt 13 klinischer Manifestation untersucht. Es zeigte sich erwartungsgemäß ein variables Erscheinungsbild der hereditären Leukencephalopathien. Passend zu den in der Literatur beschriebenen Kohorten (Beispielhaft Schlueter et al. siehe Abb. 34) fanden sich häufig kognitive Defizite, die zu Beginn der Erkrankung mild ausgeprägt sein können, gefolgt von motorischen Symptomen im Sinne einer Pyramidenbahnstörung oder einer cerebellären Ataxie, während extrapyramidal-motorische Störungen, eine Beteiligung des zweiten Motoneurons oder organische Psychosen nur bei einer Minderheit der Patienten auftraten. (Köhler et al. 2018; Schlüter et al. 2022).

Das phänotypisch variable Erscheinungsbild der Leukencephalopathien und die Vielzahl an genetischen und nicht-genetischen Ursachen erschweren die Diagnosestellung (Lynch et al. 2017).

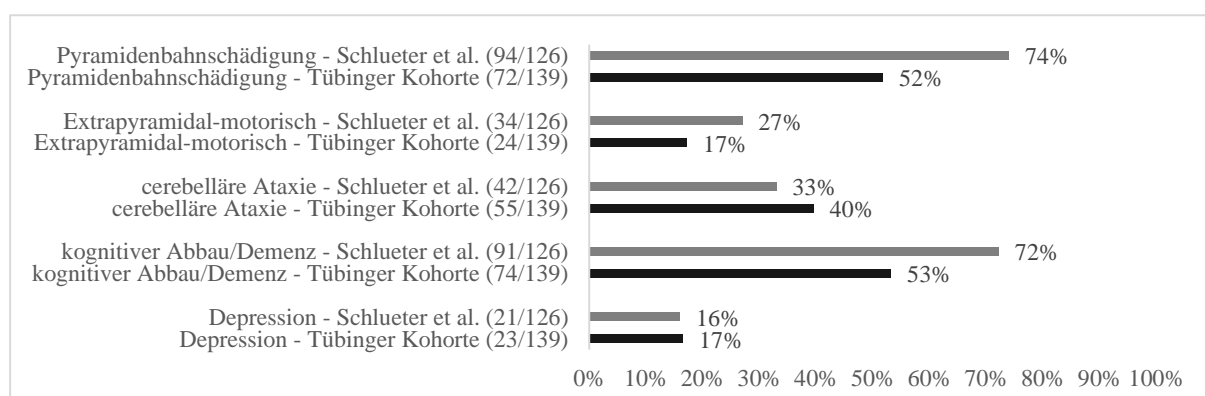


Abbildung 34: Vergleich der phänotypischen Manifestation der Tübinger Kohorte mit der Kohorte von Schlueter et al. Eigene Darstellung, Daten aus (Schlüter et al. 2022)

Es stehen keine größeren adulten Kohorten in der Literatur für Vergleiche hinsichtlich der klinischen Manifestation zur Verfügung. Die Kohorte von Schlüter et al. repräsentiert wie o.g. eine gemischt kindlich-adulte Kohorte. Die Häufigkeitsverteilung klinischer Merkmale unterscheidet sich zwischen den Kohorten von Schlüter et al. und der Tübinger Kohorte allerdings interessanterweise nicht wesentlich. (Schlüter et al. 2022). Extrapyramidal-motorische Manifestationen traten bei CTX, Morbus Alexander, HDLS, MLD, NPC, Morbus Tay-Sachs, L2-Hydroxy-Glutarazidurie und Cockayne-Syndrom III auf. Eine Beteiligung des 2. Motoneurons konnte lediglich bei Morbus Tay-Sachs und Morbus Sandhoff festgestellt werden.

Tabelle 26: Extrapyramidal-motorische Manifestationen der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten, *=bisher nicht in der Literatur beschrieben

Diagnose	Dystonie	Rigor	Ruhetremor	Chorea	Myoklonus
CTX	Ja	Ja			
Morbus Alexander				Ja*	
HDLS	Ja	Ja			Ja
MLD	Ja	Ja*			
NPC	Ja		Ja		Ja
Morbus Tay-Sachs	Ja				
Cockayne-Syndrom III	Ja*				
L2-Hydroxy-Glutarazidurie	Ja				

Nachfolgend werden die klinischen Manifestationen extrapyramidal-motorischer Störungen bei o.g. Genotypen mit der Literatur verglichen. Für die HDLS werden passend zu den untersuchten Merkmalen früh im Krankheitsverlauf kognitive Defizite mit Störungen der Exekutivfunktion und höheren kortikalen Funktionen, Pyramidenbahnschädigungen, cerebelläre Zeichen, extrapyramidal-motorische Störungen (Bradykinese, Rigor, Tremor, posturale Instabilität, Hypomimie, gelegentlich Dystonie, Myoklonus, Dyskinesien und Akathisie), Sensibilitätsdefizite und epileptische Anfälle beschrieben (Sundal und Wszolek 2017; Zhuang et al. 2020). Als klassische Symptome der MLD sind in der Literatur kognitive Defizite/Demenz, Verhaltensänderungen, organische Psychosen, Neuropathien und epileptische Anfälle gelistet (Mahmood et al. 2010). Auch motorische Störungen mit Pyramidenbahnschädigungen und cerebellären Zeichen sind dokumentiert sowie in seltenen Fällen dystone Bewegungsstörungen (Baumann et al. 2002). Rigor der bei MLD-Patienten der Tübinger Kohorte objektiviert werden konnten, wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Extrapyramidal-motorische Systemmanifestationen können auch als Nebenwirkung einer

Neuroleptika-Therapie auftreten, die bei MLD-Patienten im Rahmen einer Psychose, Teil des Therapiekonzeptes sein könnten. Dennoch konnte bei einem Patienten eine extrapyramidale Beteiligung mit Rigor ohne jegliche begleitend medikamentöse/neuroleptische Therapie beobachtet werden. Der klinische Befund konnte zudem in Verlaufsuntersuchungen reproduziert werden. Rigor könnte somit ein motorisches Symptom der adulten MLD sein. Zur Überprüfung der Hypothese sind weitere klinische Daten größerer Kohorten notwendig. Für die adulte Verlaufsform des Niemann-Pick-Typ C ist ebenfalls ein breites Spektrum klinischer Symptome beschrieben, wie Pyramidenbahnstörungen, cerebelläre Ataxie, vertikale Blickparese, extrapyramidal-motorische Störungen (Dystonie, Tremor, Chorea oder Myoklonus), kognitive Defizite, organische Psychosen und nicht-neurologische Merkmale wie eine Hepatosplenomegalie (Schicks et al. 2013; Patterson et al. 2017). Morbus Tay-Sachs (Beta-Hexosaminidase-A-Mangel) ist im Erwachsenenalter durch eine Störung des 2. Motoneurons mit zunehmender Schwäche insbesondere der proximalen unteren Extremität gekennzeichnet. Eine cerebelläre Ataxie (mit teils ausgeprägter cerebellärer Atrophie), Pyramidenbahnschädigungen, extrapyramidal-motorische Störungen (Dystonie, Choreoathetose), kognitive Defizite und Psychosen sind ebenfalls zu beobachten (Oates et al. 1986; Parnes et al. 1985; Mitsumoto et al. 1985; Masingue et al. 2020). Für das Cockayne-Syndrom (CS) sind hinsichtlich der adulten Verlaufsformen nur Einzelfallberichte dokumentiert. Genannt werden kognitive Einschränkungen, cerebelläre Ataxie, Hörverlust und Lichtempfindlichkeit (Natale 2011; Laugel 2019; Baez et al. 2013). Die Patientin der Tübinger-Kohorte wies darüber hinaus auch eine Pyramidenbahnschädigung und extrapyramidal-motorische Störungen im Sinne einer Dystonie auf. Für die L2-Hydroxy-Glutarazidurie sind ebenfalls nur sehr wenige adulte Verläufe beschrieben, die durch kognitive Defizite, cerebelläre Ataxie, Pyramidenbahnschädigung und Dystonie klinisch manifest wurden (Fujitake et al. 1999).

4.5 Häufige Leukencephalopathien des Erwachsenenalters

4.5.1 Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie (X-ALD/AMN)

Die Penetranz der x-ALD wird mit 100% bei Männern und 65% bei heterozygoten weiblichen Anlageträgerinnen bis zu einem Alter von 65 Jahren angegeben (Berger et al. 2014). Bei 20 % der Anlageträgerinnen kommt es zu milden Ausprägungen der AMN. Ursächlich ist die Möglichkeit einer X-Inaktivierung zu Gunsten des Wildtyps oder des mutierten Alles. Fällt die verzernte Inaktivierung eher zu Gunsten des mutierten Alles aus kann es zur Manifestation klinischer Auffälligkeiten kommen (Maier et al. 2002). Der Anteil symptomatischer weiblicher Anlageträgerinnen der Tübinger Kohorte war allerdings höher als zu erwarten. Mögliche

Ursachen werden in 4.4.1.3 diskutiert. Aubourg et al. beschreiben für ca. die Hälfte der AMN erkrankten Männer milde bildgebende Veränderungen, wie moderate T2- oder Flair-Signalalterationen der Pyramidenbahn, im Bereich des Hirnstamms, der Brücke und der Capsula interna (Aubourg et al. 1992). Dies entspricht in etwa dem Anteil der AMN erkrankten Männer der Tübinger Kohorte 6 Patienten (42 %). Überraschenderweise wurde bei einer heterozygoten Anlageträgerin symmetrische T2-Signalalterationen der Pons und im Bereich der pontocerebellären Fasern dokumentiert. Bislang finden sich lediglich Einzelfallberichte einer cerebralen Affektion bei einer weiblich heterozygoten Genträgerin mit infratentoriellen T2-Signalalterationen im Bereich des Cerebellums (Jung et al. 2007).

4.5.1.1 Erstmanifestationsalter – ALD

Das Erstmanifestationsalter der Tübinger ALD-Kohorte betrug im Mittel 38,3 Jahre und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern. In der Literatur wird das Erstmanifestationsalter einer AMN bei Männern in der Regel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr angegeben, während Frauen in der Regel erst zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr symptomatisch werden (Berger et al. 2014). Die männliche Kohorte der Tübinger ALD-Patienten wies im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Fällen ein im Mittel deutlich späteres Erstmanifestationsalter auf, während die weiblichen Anlageträgerinnen im Vergleich zur Literatur früher erkrankten.

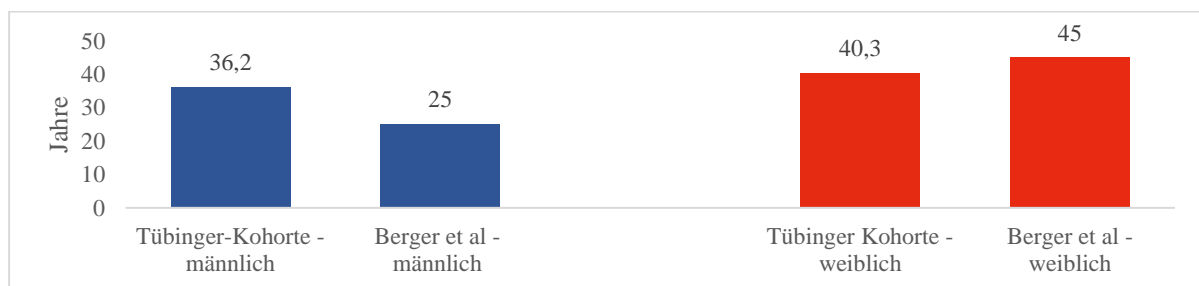


Abbildung 35: Mittleres Erstmanifestationsalter der männlichen ALD-Kohorte höher als in der Literatur beschrieben

Die Tübinger ALD-Kohorte unterscheidet sich hinsichtlich der Prävalenz der Geschlechter und des Erstmanifestationsalter zu den in der Literatur beschriebenen Kohorten. Es ist anzunehmen, dass bei subklinisch oder klinisch geringgradig betroffenen Frauen ohne relevante Alltagsbeeinträchtigungen und negativer Familienanamnese in der Regel keine Vorstellung in einer Spezialambulanz erfolgt, ebenso wenig wie eine molekulargenetische Diagnostik. Jungen mit cerebraler Verlaufsformen werden im Kindesalter symptomatisch und erreichen in der Regel die Adoleszenz nicht. Adulte cerebrale Verlaufsformen sind sehr selten (Berger et al. 2014). Eine Verzerrung zu Gunsten phänotypisch leichtgradig betroffenen Männer mit spätem Erstmanifestationsalter und phänotypisch ungewöhnlich schwer betroffenen Frauen, die sich

auf Grund von alltagsrelevanten Beeinträchtigungen in der Spezialambulanz vorstellen ist denkbar.

4.5.1.2 Phänotyp - ALD

Von 13 untersuchten klinischen Merkmalen waren 5 in der ALD-Kohorte vertreten: Bei allen 22 Patienten konnte eine Pyramidenbahnstörung nachgewiesen werden. Häufig war auch eine verminderte Pallästhesie, seltener cerebelläre Ataxie, kognitiver Abbau und Depressionen.

Tabelle 27: Phänotyp der ALD-Kohorte

Klinisches Merkmal	Anzahl (n)	Prozent %
Pyramidenbahnstörung	22	100
Verminderte Pallästhesie	16	73
Cerebelläre Ataxie	7	32
Kognitiver Abbau	3	14
Depressionen	2	9
ALD-typisch		
Nebennierenrindeninsuffizienz	8	36

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-Insuffizienz) wurde in 8 Fällen (36%) berichtet. Alle Patienten mit NNR-Insuffizienz waren männlichen Geschlechts. Bei reiner Betrachtung des männlichen Geschlechtes waren 57% von einer NNR-Insuffizienz betroffen. In der Literatur wird der Anteil der von einer NNR-Insuffizienz betroffenen Erkrankten mit bis zu 70% angegeben (Engelen et al. 2012a). Von 4 Patienten waren die Befunde der endokrinologischen Diagnostik nicht vorliegend. Teilweise wurde diese nicht in domo durchgeführt, sodass der Anteil wenigstens subklinischer Störungen in der Tübinger Kohorte höher sein könnte. In der Literatur sind bisher nur Einzelfallberichte von heterozygoten Anlageträgerinnen mit Nebennierenrindeninsuffizienz beschrieben. Bei drei Anlageträgerinnen ist ein isolierter Mineralkortikoid-Mangel aufgetreten (el-Deiry et al. 1997).

4.5.1.3 Erkrankungsverlauf - ALD

Bis dato gibt es keinen spezifischen klinischen Score zur Verlaufsbeurteilung der äußerst heterogenen klinischen Manifestation hereditärer Leukencephalopathien. Deswegen wurden zur Quantifizierung und Schweregradeinteilung klinischer Merkmale im Verlauf verschiedene bereits etablierte Scores oder Skalen wie der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) für Ataxien oder die Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) für hereditäre spastische Spinalparalysen verwendet. Die Alltagsbeeinträchtigungen wurden über den Barthel-Score abgebildet. Die Einordnung der Krankheitsschwere erfolgte über die Modified Rankin Scale (mRS). Kognitive Beeinträchtigungen wurden über den MoCA- oder MMST-Test abgebildet.

Eine systematische Erfassung bei sämtlichen Verlaufskontrollen hat nicht stattgefunden. Zum besseren Verständnis klinischer Verläufe könnte in Zukunft die standardisierte und systematische Erfassung der jeweiligen Scores im Rahmen der jährlichen Verlaufsuntersuchungen in der Leukodystrophieambulanz erfolgen. Verlaufsparemeter waren von 7 Erkrankten vorliegend. Im Mittel konnte eine klinische Erkrankungsprogredienz gezeigt werden. Interessanterweise zeigten sich sowohl im Verlauf als auch hinsichtlich der Ausgangswerte bei Erstuntersuchung, keine Tendenz höherer Punktwerte zu Gunsten der männlichen Erkrankten im Vergleich zu den heterozygoten weiblichen Anlageträgerinnen. Die Verlaufskurven suggerieren ähnliche Verläufe bei männlichen und weiblichen Erkrankten. Dieses Ergebnis unterstützt nochmals die in 4.4.1.1 diskutierte Hypothese eines Bias der Spezialambulanz zu Gunsten schwerer betroffener weiblicher Anlageträgerinnen und milder betroffener Männer.

4.5.1.3.1 Konversion in cerebrale Form

Im Verlauf des Erhebungszeitraumes ist es bei einem 63.-jährigen Patienten zur Progression einer AMN in eine cerebrale Verlaufsform der ALD mit ausgedehnten von dorsal nach rostral konfluierender Leukodystrophie, der Pyramidenbahn und beidseits bis in die Medulla oblongata gekommen. (Vgl. Abb. 36)

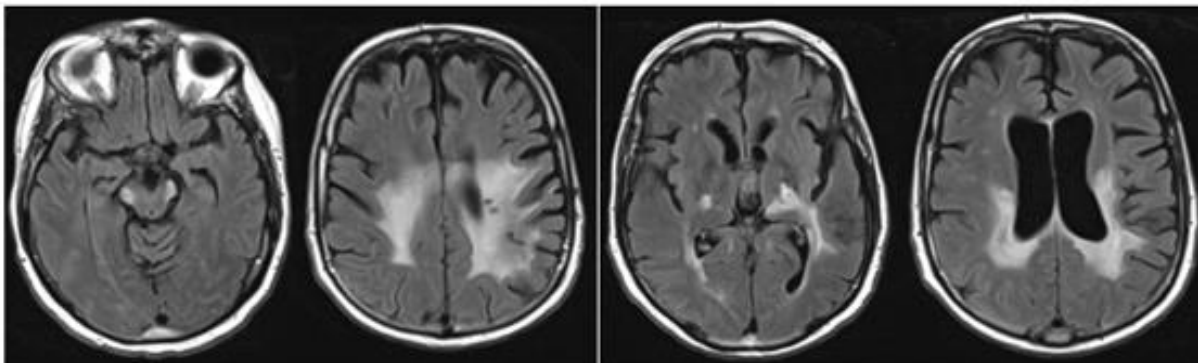


Abbildung 36: cMRT T2 Flair eines 63.-jährigen Patienten mit cerebraler adulter ALD. Quelle: Leukodystrophie-Ambulanz Zentrum für seltene Erkrankungen Tübingen

Die AMN wurde bei diesem Patienten erst im 55. Lebensjahr manifest. Klinisch präsentierte sich der Patient initial mit einer spastischen Gangstörung, Tiefensensibilitätsstörung und Polyneuropathie. Laborchemisch waren die VLCFAs erhöht. Molekulargenetisch konnte eine pathogene Variante im *ABCD1-Gen* (c.411G>T, p.Trp137Cys) gesichert werden. Eine Nebenniereninsuffizienz bestand nicht. Bereits drei Jahre nach Erkrankungsbeginn war das freie Gehen nicht mehr möglich und eine Hilfsmittelversorgung mittels Rollstuhls notwendig. Vier Jahre später war eine deutliche klinische Verschlechterung mit spastischer Tetraparese, ausgeprägter pseudobullbärer Dysarthrie, Dysphagie und kognitiven Defiziten zu konstatieren.

Bildgebend zeigte sich die Konversion in eine cerebrale Verlaufsform. Es gibt keine genotypische oder phänotypische Korrelation der x-ALD. Vorhersagen über den Krankheitsverlauf sind deswegen nur schwer zu treffen (Kemp et al. 2016). Meist kommt es zu einer progredienten Verschlechterung über Jahre oder Jahrzehnte. Der Verlust der Gehfähigkeit trat in retrospektiven Studien um das 60. Lebensjahr auf (Engelen et al. 2012a). Eine Konversion in die zerebrale Verlaufsform kann in jedem Alter auftreten und ist wahrscheinlich der Interaktion der ABCD1-Mutation, anderen Varianten und epigenetischen Faktoren geschuldet (Kemp et al. 2016). Unbehandelte cerebrale Verlaufsformen führen im Mittel binnen 2 Jahren zum Tod. Es sind Fälle der spontanen Stabilisierung beschrieben (Korenke et al. 1996).

4.5.2 Cerebrotendinosis xanthomatosa (CTX)

Die CTX-Kohorte umfasste 6 Patienten, wovon 4 weiblichen Geschlechts und 2 männlichen Geschlechts waren. Die Patienten erkrankten im Mittel im Alter von 31 Jahren. Das Erstmanifestationsalter wird in der Literatur zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade angegeben (Moghadasian 2004). Die Ergebnisse der Tübinger Kohorte sind somit kongruent aber eher spät im Vergleich zu den Angaben in der Literatur. Die Diagnosestellung erfolgte im Mittel im Alter von 40,3 Jahren. Die mittlere Latenz bis zur Diagnosestellung betrug somit 9 Jahre. Verrips et al. beobachteten eine mittlere Latenz bis Diagnosestellung von 17 Jahren an einer Serie von 32 CTX-Patienten. Ursächlich könnte neben der Seltenheit der Erkrankung die heterogene Präsentation klinischer Manifestationen bei CTX-Erkrankten sein (Varman et al. 2016; Verrips et al. 2000). Bei einem Patienten der Tübinger Kohorte betrug die Zeit zwischen klinischer Erstmanifestation und Diagnose sogar 30 Jahre. Eine frühzeitige Diagnose und somit ein rascher Therapiebeginn kann bei CTX-Patienten prognoseentscheidend sein (Yahalom et al. 2013). Mignarri et al. entwickelten diesbezüglich einen Risikoscore zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CTX-Erkrankung (vgl. Tabelle 27) (Mignarri et al. 2014).

Tabelle 28: Risikoscore die aufgezählten Items werden je nach Risikoindikator mit entsprechender Punktzahl addiert. Bei einem Score ≥ 100 Punkten wurde eine CTX als möglich und ≥ 200 Punkten als wahrscheinlich angesehen. Quelle: eigene Darstellung modifiziert nach (Mignarri et al. 2014)

Indikator	Neurologische Manifestationen	Bildgebend (cMRT)	Systemische Manifestationen	Familien-anamnese
Sehr wahrscheinlich (100 Punkte)			Xanthome	Verwandte mit CTX
Wahrscheinlich (50 Punkte)	- Ataxie und/oder Spastische Paraparese - Psychosen und/oder Kognitive Defizite	T2-Signalalterationen Ncl. Dentatus	- Juvenile Katarakt - Kindliche chronische Diarrhöen - Prolongierter Neugeborenenikterus	Konsanguine Eltern
Mäßig wahrscheinlich (25 Punkte)	- Parkinsonismus - PNP - Epilepsie		- Frühzeitige Osteoporose	

Bei CTX handelt es sich um einen autosomal-rezessiven Erbgang mit mindestens 86 wahrscheinlich pathogenen und pathogenen Variante des *CYP27A1-Gen*. (Lorincz et al. 2005; Appadurai et al. 2015). In der Tübinger Kohorte war die häufigste pathogene Variante c.C1016T, p.Thr339Met bei 3 Patienten. Es besteht keine geno-phänotypische-Korrelation (Nie et al. 2014).

4.5.2.1 Phänotyp - CTX

Phänotypisch war in der CTX-Kohorte im Vergleich zur Gesamtkohorte eine signifikant höhere Anzahl betroffener klinische Merkmale nachzuweisen. Dabei wurden CTX-spezifische Merkmale wie kindlich-chronische Diarrhöen, Xanthome und juvenile Katarakt hinsichtlich der Anzahl klinischer Merkmale vergleichend zur Gesamtkohorte nicht berücksichtigt. Unsere Beobachtungen sind kongruent zu dem von Köhler et al. beschriebenen Phänotyp mit führend cerebellärer Ataxie, Pyramidenbahnschädigung, kognitiven Defiziten, extrapyramidal-motorischen Störungen, Polyneuropathie und Krampfanfällen (Köhler et al. 2018). Die Ergebnisse decken sich auch hinsichtlich der nicht-neurologischen Symptome weitestgehend mit einer von Verrips et al. beschriebenen Serie die 32 CTX-Patienten umfasste. Hier traten bei 97% der Fälle eine Katarakt und in $> 50\%$ chronisch-juvenile Diarrhöen auf, während Xanthome bei jungen Patienten fehlen oder später an Größe zunehmen können (Verrips et al. 2000).

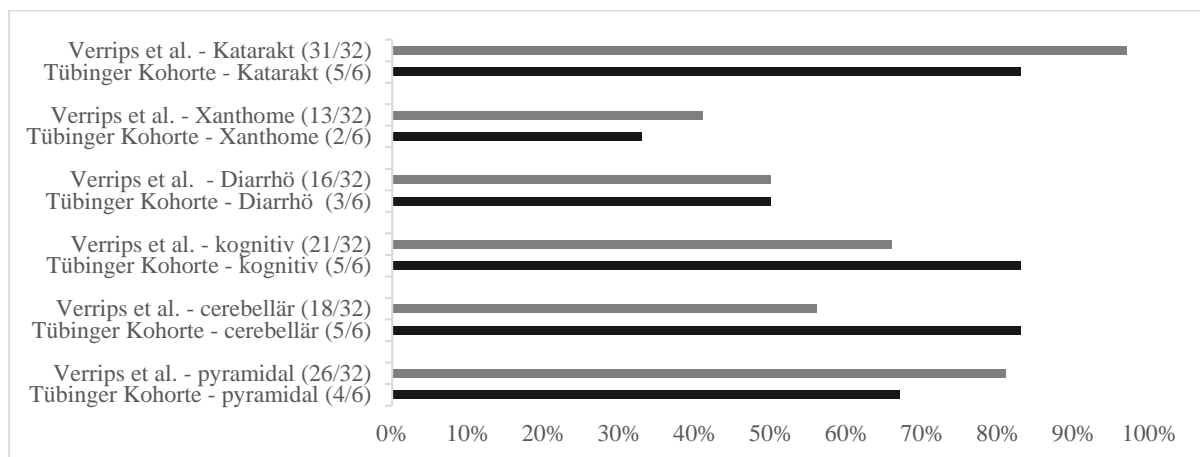


Abbildung 37: Vergleich klinischer Manifestationen bei CTX-Patienten der Tübinger Kohorte und einer größeren Kohorte von Verrips et al. Eigene Darstellung, Daten aus (Verrips et al. 2000)

Zur Quantifizierung klinischer Verlaufsparemeter wurden der SARA-Score zur Beurteilung der Ataxie und der MMST-Test zur Evaluation der kognitiven Fähigkeiten genutzt. Verlaufsdaten standen von 3 Patienten zur Verfügung. Überraschenderweise zeigte der SARA-Score bei allen Patienten (n=3) der CTX-Kohorte in den ersten Jahren nach Ersterhebung einen stabilen Verlauf. Die subjektiv empfundenen kognitiven Einschränkungen (Konzentrationsstörungen und Vergesslichkeit), die bei allen (n=3) Patienten berichtet wurden, konnten lediglich bei einem Patienten im Rahmen der Erstvorstellung objektiviert werden. Die zwei übrigen Patienten hatten zu Beginn normwertige Ergebnisse im MMST. Bei allen 3 Patienten ist im Verlauf von 3-5 Jahren eine messbare Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten aufgetreten. Die Ergebnisse suggerieren einen möglicherweise stabilen Verlauf der Erkrankung über mehrere Jahre. In einer Serie von 194 CTX-Patienten konnten eine Manifestation kognitiver Defizite eher bei längerer Krankheitsdauer gezeigt werden (Wong et al. 2018). Dies könnte ursächlich für die im Allgemeinen guten kognitiven Testungen der Patienten der Tübingen-Kohorte sein, die binnen der ersten 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn erfolgten. Hier gilt es im Rahmen prospektiver Studien detaillierte Daten auch hinsichtlich möglicher Interferenzen unter Therapie zu generieren. Alle Patienten der CTX-Kohorte erhielten unmittelbar nach Erstdiagnose eine Therapie mit Chenodesoxycholsäure. Es konnte eine Reduktion der Cholestanol-Werte und eine deutliche Verbesserung der chronischen Diarrhöen, bis zum vollständigen Sistieren eben dieser gezeigt werden.

4.5.3 CADASIL

In der Tübingen Kohorte der CADASIL-Erkrankten zeigte sich im Unterschied zu einer großen Kohorte mit 378 CADASIL-Patienten aus Paris und München (58% weiblichen Geschlechts), eine Asymmetrie zu Gunsten des weiblichen Geschlechts (n=8 Patienten; 80%) (Guey et al. 2016). Hinsichtlich der CADASIL-typischen Manifestation wird in der Literatur eine

geschlechterabhängige Prävalenz von Migräne mit Aura bei Frauen und ischämischen Ereignissen bei Männern berichtet. Die unterschiedlichen Prävalenzen für ischämische Ereignisse scheinen sich nach der Menopause anzugleichen (Gunda et al. 2012). Denkbar wäre, dass es sich bei der Tübinger Kohorte um eine eher früh im Erkrankungsverlauf befindliche Kohorte handelt. Migräne mit Aura kann eine der ersten klinischen Manifestationen einer CADASIL-Erkrankung sein, die im Zuge der bildgebenden Ausschlussdiagnostik sekundärer Kopfschmerzursachen einen potenziell inzidentellen Nachweis bildgebender T2-Signalhyperintensitäten ermöglicht. Dies wäre insofern passend, da bildgebende Veränderungen Jahrzehnte vor Stroke, Apathie oder Demenz auftreten können (Liem et al. 2008). Dementsprechend könnten zwischen Erstmanifestation einer Migräne und vaskulären Ereignissen die Diagnosestellung eher bei Frauen erfolgen. In späteren Phasen der Krankheitsmanifestation sind keine sicheren Geschlechterunterschiede beschrieben. Entgegen dieser Annahme sind bei 9 Patienten (90%) der Tübinger Kohorte bereits vaskuläre Ereignisse aufgetreten, wohingegen Kopfschmerzen nur bei 40% der Patienten festzustellen waren. Letztendlich bleiben die Unterschiede der von der Literatur abweichenden Geschlechterprävalenzen unklar.

4.5.3.1 Erstmanifestationsalter - CADASIL

Das Erkrankungsalter der CADASIL-Kohorte betrug im Mittel 48,4 Jahre und ist somit kongruent zu den in der Literatur beschriebenen Erstmanifestationen zwischen dem 45. bis 50. Lebensjahr (Chabriat et al. 2009). Dichgans et al. beschreiben ein mittleres Erstmanifestationsalter für vaskuläre Ereignisse in Abwesenheit klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren von 46 Jahren (Dichgans et al. 2008).

4.5.3.2 Phänotyp - CADASIL

Im Median waren in der CADASIL-Kohorte signifikant weniger klinische Merkmale betroffen als in der Gesamtkohorte, während Kopfschmerzen signifikant häufiger bei CADASIL-Erkrankten auftraten. Chabriat et al. beschreiben als häufigste klinische Manifestation bei CADASIL in bis zu 85% der Erkrankten transitorisch ischämische Attacken oder lakunäre Infarkte und bei 30% der Patienten eine Migräne mit Aura (Chabriat et al. 2009). Depressive Symptome wurden in der Tübinger Kohorte und bei Chabriat et al in 20% der Fälle gleich häufig beobachtet. Die Daten der Tübinger Kohorte und der Ergebnisse von Chabriat et al. sind bezüglich der Häufigkeiten von ischämischen Ereignissen, Kopfschmerzen und Depressionen kongruent. Diskrepant zeigten sich die Daten beider Kohorten in Bezug auf kognitive Defizite. Ursächlich könnte das eher späte Auftreten manifester dementieller Entwicklungen im Krankheitsverlauf sein. Im Mittel tritt eine manifeste Demenz bei CADASIL-Patienten

zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf. Mildere kognitive Störungen die zumeist exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis betreffen, können bereits im 35.-40. Lebensjahr vorhanden sein (Chabriat et al. 2009). Das Alter der CADASIL-Patienten der Tübinger Kohorte betrug zum Zeitpunkt der letztmaligen Erfassung der klinischen Merkmale im Mittel 52,7 Jahre. Die älteste Patientin war 63 Jahre alt und bereits an einer Demenz erkrankt. Das untermauert wiederum die in 4.3.3 diskutierte Annahme, einer mutmaßlich frühen Kohorte in der prädementiellen Phase.

4.6 Ungeklärte Leukencephalopathien im Erwachsenenalter

Trotz ausführlicher klinischer, bildgebender, laborchemischer und molekulargenetischer Diagnostik verblieb bei 49 Patienten (35%) die Diagnose unklar. Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Kohorten der genetisch gesicherten und der genetisch nicht gesicherten Patienten werden im Folgenden diskutiert.

4.6.1 Altersverteilung

Das Erstmanifestationsalter neurologischer Symptome unterschied sich bei genetisch gesicherten (Median 38 Jahre) nicht signifikant von genetisch unklaren Patienten (Median 42 Jahre). Die Kohorten waren somit hinsichtlich der Altersstruktur vergleichbar. Dementsprechend dürfte auch der Anteil sekundär mikroangiopathisch-bedingter Leukencephalopathien, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt, in der Kohorte der genetisch nicht gesicherten Patienten nicht überrepräsentiert sein.

4.6.2 Phänotypische Unterschiede im Vergleich zur Kohorte der genetisch gesicherten Leukencephalopathien

In der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten war die Pyramidenbahnstörung signifikant häufiger als in der Kohorte der genetisch nicht gesicherten Patienten. Ursächlich hierfür könnte der vergleichsweise hohe Anteil (24%) der ALD/AMN-Patienten an der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten gewesen sein, bei denen in 100% der Fälle eine Pyramidenbahnaffektion bestand. Kopfschmerzen waren signifikant häufiger in der Kohorte der genetisch nicht gesicherten Patienten. Hier sind inzidentelle Befunde im Rahmen des bildgebenden Ausschlusses sekundärer Ursachen Kopfschmerzen denkbar. Phänotypisch zeigte sich ansonsten eine homogene Verteilung der klinischen Merkmale in beiden Kohorten. Auch die Anzahl simultan betroffener klinischer Merkmale unterschied sich nicht signifikant.

4.6.3 Genetische Diagnostik

In der Kohorte der genetisch unklaren Patienten erfolgten signifikant häufiger NGS-Verfahren. Vor Implementierung der standartmäßigen Durchführung einer WES oder WGS-Untersuchung (WGS als Standardmethode seit 2021) ist von einer Stufendiagnostik im Sinne einer primär stattgehabten Einzelgensequenzierungen oder Panel-Untersuchungen auszugehen. Schlüter et al. beschreiben in einer Kohorte wahrscheinlich hereditär bedingter Leukencephalopathien nach Erstanalyse mittels WES eine Diagnoserate von 57%. Diese verbesserte sich im Zuge jährlicher Reevaluation der Exombefunde auf 68% und nach Ergänzung einer WGS auf 72% (Schlüter et al. 2022). Falls die Ergebnisse von Schlüter et al. auf die Tübinger Leukodystrophie-Spezialambulanz übertragbar wären, ist mit einem Anstieg der Diagnoserate ab 2021 zu rechnen.

4.6.4 Mögliche Ursachen ungeklärter Leukencephalopathien

Erkrankungen der weißen Substanz können wie bereits diskutiert durch eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen bedingt sein. Neben mikroangiopathischen, entzündlichen, paraneoplastischen und toxischen Ursachen sind mehr als 50 verschiedene krankheitsverursachende Gene mit steigender Tendenz bekannt (Schöls et al. 2017). Die Diagnosestellung ist durch das äußerst heterogene Spektrum möglicher klinischer Manifestationen und bildgebender Veränderungen, sowie überlappenden klinisch-bildgebenden Befunden unterschiedlicher Leukencephalopathien erschwert (Lynch et al. 2019). Komplizierend ist zudem die breite Spanne des Erstmanifestationsalters genetisch-bedingter Leukencephalopathien vom frühen Säuglingsalter bis in das hohe Erwachsenenalter sowie die hohe Variabilität des phänotypischen Schweregrades inter- und innerfamiliär Erkrankter (Lynch et al. 2019). Das Risiko einer sekundär mikroangiopathischen Genese steigt mit zunehmendem Lebensalter und Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren (Gschwendtner und Dichgans 2012). Das Erstmanifestationsalter unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Kohorten (Vgl. Tabelle 27), sodass eine mikroangiopathische Genese, der in dieser Dissertationsschrift untersuchten Kohorte ungeklärter Leukencephalopathien als wenig wahrscheinlich anzusehen ist. Die Kohorten der genetisch gesicherten Patienten und der genetisch nicht gesicherten Patienten wurde additiv auf die Anzahl der vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren als mögliches Indiz einer mikroangiopathischen Genese untersucht (Siehe 4.5.4.2). Weitere Erklärungen einer bislang nicht geglückten Diagnosestellung könnten neben sekundär mikroangiopathischen/entzündlichen Ursachen, Lücken der genetischen Diagnostik (siehe 4.5.4.1) oder bisher unbekannte nicht mit einer Leukencephalopathie assoziierte Gene sein. Allein in den Jahren zwischen 2007 und 2017

verdoppelte sich die Anzahl neuer, mit seltenen Erkrankungen assoziierten Genen (Fernandez-Marmiesse et al. 2018). Ein strukturiertes und standardisiertes diagnostisches Prozedere ist insbesondere relevant, um potenziell reversible behandelbare Ursachen einer Leukencephalopathie nicht zu übersehen (Lynch et al. 2019).

Tabelle 29: Ausschluss potenziell reversibler oder sekundärer Ursachen einer Leukencephalopathie. Eigene Darstellung, Daten aus (Lynch et al. 2019; Schöls et al. 2017; Filley et al. 2017; Weidauer et al. 2014)

infektiös	HIV, CMV, Syphilis, Hepatitis B / C und Tuberkulose, HSV1, HHV6, Syphilis, JC-Virus (PML)
neoplastisch	ZNS-Lymphome, Tumore (Gliomatosis cerebri)
toxisch	Heroin, Methanol, Kokain, Amphetamine, Arsen, Pestizide, Metronidazol, Chemotherapeutika, Immunsuppressiva (Tacrolimus), Amphotericin B,
autoimmun	MS, Lupus erythematoses, Sjogren-Syndroms, Antiphospholipid-Syndroms, ADEM, Schilddrüsenfunktionsstörung, Vaskulitis, Zöliakie,
metabolisch	Amino- und Organoazidurien, Störungen im Harnstoffzyklus, B12-Mangel, Kupferstoffwechselstörungen, hepatische Encephalopathie
sonstige	posteriore reversible Leukoencephalopathie (PRES)

4.6.4.1 "Lücken" der genetischen Diagnostik

Die Next-Generation-Sequenzierung (NGS) ist eine Technologie der Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung, die innerhalb kürzester Zeit die Untersuchung des gesamten Genoms ermöglicht. Die Analyse kann bestimmte krankheitsassoziierte Gene (Panel), alle proteincodierenden Regionen (Exom) oder das gesamte Genom abdecken (Di Resta et al. 2021). Die Exom-Sequenzierung beinhaltet die codierenden Regionen des Genoms und somit 85% aller bisher bekannten krankheitsverursachenden Varianten. Aktuell ist von einer Lokalisation in nicht-codierenden Regionen von bis zu 15% der mendelschen Störungen auszugehen. Beispielhaft zu nennen sind hier die *RFC1*-Repeaterkrankung ursächlich für die CANVAS-Erkrankung (King et al. 2022) und eine lange nicht identifizierte tief-intronische *FGF14*-Expansion, assoziiert mit einer spätbeginnenden cerebellären Ataxie (Pellerin et al. 2023). Diese würden bei einer WES nicht detektiert werden (Di Resta et al. 2021). Limitierend könnte außerdem die Aktualität der Datenbanken sein, die zur Detektion bereits bekannter Varianten genutzt werden. Schlueter et al. konnten zeigen, dass durch jährliche Reevaluation der Befunde, die Diagnoserate nochmals gesteigert werden konnte (Schlüter et al. 2022). Guanin- und Cytosin-reiche Regionen können teilweise eine schlechtere Anreicherung aufweisen und zu Anreicherungsartefakten in den betroffenen Regionen führen (Di Resta et al. 2021). Eine höhere Diagnoserate ist durch WGS zu erreichen. Mittels WGS können Deletionen oder Duplikationen, sowie tiefe intronische Varianten nachgewiesen werden. Es ist allerdings mit

einer deutlich größeren Anzahl an unklaren Varianten zu rechnen als bei der WES. Somit ist die Herstellung der Kausalität einer unklaren Variante zu einem assoziierten Phänotyp herausfordernd, insbesondere bei intronischen Varianten (Di Resta et al. 2021). Durch somatische Mosaik verursachte Erkrankungen sind teilweise auch mittels NGS schwierig zu detektieren, der Nachweis gelingt nur, wenn das Mosaik im untersuchten Gewebe vorliegend ist (Fernandez-Marmiesse et al. 2018). Mosaik bedeutet, dass in einem Individuum zwei verschiedene Zellpopulationen existieren. Poduri et al. konnten in der 4. bis 24. Schwangerschaftswoche auf Grund der hohen Proliferationsrate ein erhöhtes Risiko für Mutationen in Neuronen zeigen (Poduri et al. 2013). Eine Lücke der molekulargenetischen Diagnostik bilden Erkrankungen, die auf polygene Interaktionen unterschiedlicher Varianten zurückzuführen sind und somit keiner monogenen Störung zuzuordnen sind (Fernandez-Marmiesse et al. 2018).

5. Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurden 140 adulte Patienten der Tübinger Spezialambulanz für hereditäre Leukencephalopathien als Teil des Zentrums für Seltene neurologische Erkrankungen mit molekulargenetisch gesicherten und ätiologisch unklaren Leukencephalopathien retrospektiv hinsichtlich der geno- und phänotypischen Verteilung sowie deren klinischen Verlauf untersucht. Die Datenerhebung erfolgte anhand von Arztbriefen und Akten über die Software SAP-ISH in eine kennwortgeschützte Access Datenbank nach vorab festgelegten Kriterien. Unter den 91 molekulargenetisch gesicherten Patienten konnten 23 verschiedene Genotypen identifiziert werden. Die vier häufigsten Genotypen ALD, HDLS, MLD und CADASIL hatten einen kumulativen Anteil von etwas mehr als 60%. 12 Genotypen waren nur durch Einzelfälle in der Kohorte vertreten, was nochmals die Seltenheit der Erkrankungen unterstreicht. Es zeigten sich deutliche Unterschiede der genotypischen Verteilung hinsichtlich Literaturvergleichen mit kindlichen Kohorten. Auch Ethnien-spezifische Unterschiede konnten dargestellt werden. Insgesamt stimmte die Kohorte in Bezug auf epidemiologische Daten weitestgehend mit der Literatur überein. Unsere Kohorte ist eine der größten und heterogensten bisher publizierten Kohorten adulter Leukencephalopathien.

Im Unterschied zur Literatur erkrankten Frauen im Mittel häufiger als Männer. Im Rahmen der Subkohorten-Auswertung der an CADASIL-Erkrankten stellte sich eine deutliche Verschiebung zu Gunsten des weiblichen Geschlechts unklarer Ursache dar. Am häufigsten waren autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen, gefolgt von autosomal-dominanten und x-chromosomal. Allerdings ist die x-ALD sowohl in unserer Kohorte als auch in der Literatur die häufigste monogenetisch adulte Leukencephalopathie. Bekanntermaßen sind autosomal-rezessive Erkrankungen häufiger im Falle einer Konsanguinität zu beobachten. Passenderweise konnte in unserer Kohorte in allen Fällen mit konsanguinen Eltern ein autosomal rezessiver Vererbungsmodus nachgewiesen werden. Im Median betrug die Latenz zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung 7 Jahre. Dies deckt sich mit Literaturangaben und stellt eine gravierende Limitation für eine rechtzeitige Therapieeinleitung dar. Erschwert wird die Diagnosestellung durch die heterogene phänotypische Präsentation adulter Leukencephalopathien. Häufig waren kognitive Defizite, Pyramidenbahnstörungen und cerebelläre Ataxie ebenso wie eine verminderte Pallhypästhesie, Depressionen und Kopfschmerzen, während extrapyramidal-motorische Störungen, eine Beteiligung des zweiten Motoneurons oder organische Psychosen nur selten zu beobachten waren. Dies deckt sich mit den publizierten Kohorten, die primär Bewegungsstörungen und kognitive Defizite beschrieben. Eine Beteiligung des 2. Motoneurons konnte lediglich bei Morbus Tay-Sachs und

Morbus Sandhoff nachgewiesen werden. In der ALD-Kohorte zeigte sich überraschenderweise ein ähnlicher Erkrankungsverlauf bei Männern und heterozygoten Frauen. Heterozygote Anlageträgerinnen erkrankten bekannterweise jedoch im Mittel später und weisen mildere klinische Symptome auf. Unsere Kohorte unterschied sich somit hinsichtlich der klinischen Verläufe weiblicher Anlageträgerinnen von den in der Literatur beschriebenen Fällen. Dieses Phänomen ist möglicherweise durch einen Bias (Vorstellung schwerer betroffener weiblicher Anlageträgerinnen) der Spezialambulanz bedingt. Bei in etwa der Hälfte der Männer konnte eine Nebenniereninsuffizienz festgestellt werden. Frauen waren indes nicht von einer Nebennierenrindeninsuffizienz betroffen. Bei einem Patienten ist es zu einer Progression der AMN in einer cerebralen Form der ALD gekommen. In der CTX-Kohorte zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl klinischer betroffener Systeme im Vergleich zur Gesamtkohorte. Was wiederum die breite phänotypische Präsentation der Erkrankung unterstreicht. Chronische Diarrhöen im Kindesalter und juvenile Katarakt waren häufig frühe Zeichen einer CTX-Erkrankung. Xanthome konnten, obwohl sie namensgebend für die Erkrankung sind, nur bei 30% der Patienten nachgewiesen werden.

Durch Etablierung von NGS erfolgte eine Änderung der molekulargenetischen Diagnosestrategie während des Erhebungszeitraumes nach best-practise von Einzelgensequenzierung über Panel- und Exomdiagnostik bis zur standardmäßigen Durchführung von Whole-Genom-Sequenzierung seit dem Jahr 2021. Mit einer Diagnoserate von insgesamt 65% gelang in unserer Kohorte im Vergleich zur Literatur überdurchschnittlich häufig eine molekulargenetische Diagnosesicherung

Die Kohorten der molekulargenetisch gelösten und der molekulargenetisch ungelösten Leukencephalopathie-Patienten unterschieden sich nicht merklich hinsichtlich des phänotypischen Spektrums und wiesen eine vergleichbare Altersstruktur bei Erstmanifestation auf. Differenzialdiagnostisch spricht dies gegen das übermäßige Vorliegen, einer gehäuft in zunehmenden Lebensalter auftretenden Mikroangiopathie, als Ätiologie der Marklagerlagerveränderungen der ungelösten Patienten. Phänotypisch präsentierten sich die Kohorten hinsichtlich Anzahl und Verteilung der klinischen Merkmale homogen, wenngleich Kopfschmerzen signifikant häufiger in der Kohorte der ungelösten Patienten waren und Pyramidenbahnstörungen bei den genetisch gelösten Fällen häufiger waren. Bei ungelösten Patienten war häufiger ein WES oder WGS erfolgt, während in der Kohorte der gelösten Patienten häufiger Einzelgensequenzierungen durchgeführt wurden.

6. Literaturverzeichnis

- Abou Al-Shaar, Hussam; Qadi, Najeeb; Al-Hamed, Mohamed H.; Meyer, Brian F.; Bohlega, Saeed (2016): Phenotypic comparison of individuals with homozygous or heterozygous mutation of NOTCH3 in a large CADASIL family. In: *Journal of the Neurological Sciences* 367, S. 239–243. DOI: 10.1016/j.jns.2016.05.061.
- Ahmed, R. M.; Murphy, E.; Davagnanam, I.; Parton, M.; Schott, J. M.; Mummery, C. J. et al. (2014): A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85 (7), S. 770–781. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305888.
- Ali, Zulfqar; Bhaskar, S. Bala (2016): Basic statistical tools in research and data analysis. In: *Indian Journal of Anaesthesia* 60 (9), S. 662–669. DOI: 10.4103/0019-5049.190623.
- Andreou, Anna P.; Fuccaro, Matteo; Lambru, Giorgio (2020): The role of erenumab in the treatment of migraine. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 13, 1756286420927119. DOI: 10.1177/1756286420927119.
- Appadurai, Vivek; DeBarber, Andrea; Chiang, Pei-Wen; Patel, Shailendra B.; Steiner, Robert D.; Tyler, Charles; Bonnen, Penelope E. (2015): Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. In: *Molecular genetics and metabolism* 116 (4), S. 298–304. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.10.010.
- Atul Mehta; Derralyann A Hughes (2022): Fabry Disease. In: Atul Mehta und Derralyann A. Hughes (Hg.): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.
- Aubourg, P.; Adamsbaum, C.; Lavallard-rousseau, M. C.; Lemaitre, A.; Boureau, F.; Mayer, M.; Kalifa, G. (1992): Brain MRI and electrophysiologic abnormalities in preclinical and clinical adrenomyeloneuropathy, 1992. Online verfügbar unter https://cancerres.unboundmedicine.com/medline/citation/1734328/Brain_MRI_and_electrophysiologic_abnormalities_in_preclinical_and_clinical_adrenomyeloneuropathy_, zuletzt geprüft am 14.12.2021.
- Aubourg, P.; Adamsbaum, C.; Lavallard-rousseau, M. C.; Rocchiccioli, F.; Cartier, N.; Jambaqué, I. et al. (1993): A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. In: *The New England journal of medicine* 329 (11), S. 745–752. DOI: 10.1056/NEJM199309093291101.
- Ayaki, Takashi; Shinohara, Miho; Tatsumi, Shinsui; Namekawa, Michito; Yamamoto, Toru (2010): A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81 (11), S. 1292–1293. DOI: 10.1136/jnnp.2009.178079.
- Baez, Sandra; Couto, Blas; Herrera, Eduar; Bocanegra, Yamile; Trujillo-Orrego, Natalia; Madrigal-Zapata, Lucia et al. (2013): Tracking the Cognitive, Social, and Neuroanatomical Profile in Early Neurodegeneration: Type III Cockayne Syndrome. In: *Frontiers in aging neuroscience* 5, S. 80. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00080.
- Balbi, Pietro; Seri, Marco; Ceccherini, Isabella; Uggetti, Carla; Casale, Roberto; Fundarò, Cira et al. (2008): Adult-onset Alexander disease : report on a family. In: *J Neurol* 255 (1), S. 24–30. DOI: 10.1007/s00415-007-0654-0.
- Baumann, Nicole; Turpin, Jean-Claude; Lefevre, Mireille; Colsch, Benoit (2002): Motor and psycho-cognitive clinical types in adult metachromatic leukodystrophy: genotype/phenotype

relationships? In: *Journal of physiology, Paris* 96 (3-4), S. 301–306. DOI: 10.1016/s0928-4257(02)00019-0.

Berger, J.; Forss-Petter, S.; Eichler, F. S. (2014): Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. In: *Biochimie* 98, S. 135–142. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.11.023.

Berginer, V. M.; Salen, G.; Shefer, S. (1984): Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. In: *The New England journal of medicine* 311 (26), S. 1649–1652. DOI: 10.1056/NEJM198412273112601.

Berginer, Vladimir M.; Gross, Bella; Morad, Khayat; Kfir, Nechama; Morkos, Siman; Aaref, Salameh; Falik-Zaccai, Tzipora C. (2009): Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. In: *Pediatrics* 123 (1), S. 143–147. DOI: 10.1542/peds.2008-0192.

Bersano, Anna; Bedini, Gloria; Oskam, Joshua; Mariotti, Caterina; Taroni, Franco; Baratta, Silvia; Parati, Eugenio Agostino (2017): CADASIL: Treatment and Management Options. In: *Current treatment options in neurology* 19 (9), S. 31. DOI: 10.1007/s11940-017-0468-z.

Bhinder, Munir Ahmad; Sadia, Haleema; Mahmood, Nasir; Qasim, Muhammad; Hussain, Zawar; Rashid, Muhammad Mudassar et al. (2019): Consanguinity: A blessing or menace at population level? In: *Annals of Human Genetics* 83 (4), S. 214–219. DOI: 10.1111/ahg.12308.

Bianchi, Silvia; Zicari, Enza; Carluccio, Alessandra; Di Donato, Ilaria; Pescini, Francesca; Nannucci, Serena et al. (2015): CADASIL in central Italy: a retrospective clinical and genetic study in 229 patients. In: *J Neurol* 262 (1), S. 134–141. DOI: 10.1007/s00415-014-7533-2.

Biffi, A.; Lucchini, G.; Rovelli, A.; Sessa, M. (2008): Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments. In: *Bone Marrow Transplant* 42 Suppl 2 (2), S2-6. DOI: 10.1038/bmt.2008.275.

Björkhem, I.; Andersson, O.; Diczfalusy, U.; Sevastik, B.; Xiu, R. J.; Duan, C.; Lund, E. (1994): Atherosclerosis and sterol 27-hydroxylase: evidence for a role of this enzyme in elimination of cholesterol from human macrophages. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (18), S. 8592–8596. DOI: 10.1073/pnas.91.18.8592.

Björkhem, I.; Skrede, S.; Buchmann, M. S.; East, C.; Grundy, S. (1987): Accumulation of 7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one and cholesta-4,6-dien-3-one in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: effect of treatment with chenodeoxycholic acid. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 7 (2), S. 266–271. DOI: 10.1002/hep.1840070210.

Blöß, Susanne; Klemann, Christian; Rother, Ann-Katrin; Mehmecke, Sandra; Schumacher, Ulrike; Mücke, Urs et al. (2017): Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. In: *PloS one* 12 (2), e0172532. DOI: 10.1371/journal.pone.0172532.

Boer, Irene de; MaassenVanDenBrink, Antoinette; Terwindt, Gisela M. (2020): The potential danger of blocking CGRP for treating migraine in CADASIL patients. In: *Cephalalgia* 40 (14), S. 1676–1678. DOI: 10.1177/0333102420941814.

Bonkowsky, J. L.; Nelson, C.; Kingston, J. L.; Filloux, F. M.; Mundorff, M. B.; Srivastava, R. (2010): The burden of inherited leukodystrophies in children. In: *Neurology* 75 (8), S. 718–725. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ee46b.

Brienza, M.; Fiermonte, G.; Cambieri, C.; Mignarri, A.; Dotti, M. T.; Fiorelli, M. (2015): Enlarging brain xanthomas in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. In: *J Inherit Metab Dis* 38 (5), S. 981–982. DOI: 10.1007/s10545-014-9805-5.

- Brown, F. R.; van Duyn, M. A.; Moser, A. B.; Schulman, J. D.; Rizzo, W. B.; Snyder, R. D. et al. (1982): Adrenoleukodystrophy: effects of dietary restriction of very long chain fatty acids and of administration of carnitine and clofibrate on clinical status and plasma fatty acids. In: *The Johns Hopkins medical journal* 151 (4), S. 164–172. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7120720/>.
- Bruening, R.; Dichgans, M.; Berchtenbreiter, C.; Yousry, T.; Seelos, K. C.; Wu, R. H. et al. (2001): Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: decrease in regional cerebral blood volume in hyperintense subcortical lesions inversely correlates with disability and cognitive performance. In: *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 22 (7), S. 1268–1274.
- Bundesgesundheitsministerium (2022): KI-basierte Diagnoseunterstützung bei Seltenen Erkrankungen am Beispiel der Seltenen Erkrankung Leukodystrophie (Leuko-Expert) - Bundesgesundheitsministerium. Online verfügbar unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung-1/handlungsfelder/forschungsschwerpunkte/digitale-innovation/modul-3-smarte-algorithmen-und-expertensysteme/leuko-expert.html>, zuletzt aktualisiert am 04.04.2022, zuletzt geprüft am 04.04.2022.
- Calabrese, Pasquale (2013): Neuropsychometrische Diagnostik von Demenzen - Tests und Screeningverfahren zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit. In: *Kliniker* 42 (05/06), S. 220–225. DOI: 10.1055/s-0033-1347102.
- Cali, J. J.; Hsieh, C. L.; Francke, U.; Russell, D. W. (1991): Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. In: *The Journal of biological chemistry* 266 (12), S. 7779–7783.
- Cartier, Nathalie; Hacein-Bey-Abina, Salima; Bartholomae, Cynthia C.; Veres, Gabor; Schmidt, Manfred; Kutschera, Ina et al. (2009): Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. In: *Science (New York, N.Y.)* 326 (5954), S. 818–823. DOI: 10.1126/science.1171242.
- Chabriat, Hugues; Joutel, Anne; Dichgans, Martin; Tournier-Lasserre, Elizabeth; Bousser, Marie-Germaine (2009): CADASIL. In: *The Lancet. Neurology* 8 (7), S. 643–653. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9.
- Chiang, J. Y.; Kimmel, R.; Weinberger, C.; Stroup, D. (2000): Farnesoid X receptor responds to bile acids and represses cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. In: *The Journal of biological chemistry* 275 (15), S. 10918–10924. DOI: 10.1074/jbc.275.15.10918.
- Clayton, P. T.; Verrips, A.; Sijm, A.; Mann, A.; Mieli-Vergani, G.; Wevers, R. (2002): Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. In: *J Inher Metab Dis* 25 (6), S. 501–513. DOI: 10.1023/A:1021211520034.
- Coto, E.; Menéndez, M.; Navarro, R.; García-Castro, M.; Alvarez, V. (2006): A new de novo Notch3 mutation causing CADASIL. In: *European journal of neurology* 13 (6), S. 628–631. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01337.x.
- Cumurciuc, Rodica; Henry, Patrick; Gobron, Claire; Vicaut, Eric; Bousser, Marie-Germaine; Chabriat, Hugues; Vahedi, Katayoun (2006): Electrocardiogram in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients without any clinical evidence of coronary artery disease: a case-control study. In: *Stroke* 37 (4), S. 1100–1102. DOI: 10.1161/01.STR.0000209242.68844.20.

- DeBarber, Andrea E.; Luo, Jenny; Giugliani, Roberto; Souza, Carolina F. M.; Chiang, John Pei-Wen; Merkens, Louise S. et al. (2014): A useful multi-analyte blood test for cerebrotendinous xanthomatosis. In: *Clinical biochemistry* 47 (9), S. 860–863. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.04.017.
- Desmond, D. W.; Moroney, J. T.; Lynch, T.; Chan, S.; Chin, S. S.; Mohr, J. P. (1999): The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. In: *Stroke* 30 (6), S. 1230–1233. DOI: 10.1161/01.str.30.6.1230.
- Di Donato, Ilaria; Bianchi, Silvia; Stefano, Nicola de; Dichgans, Martin; Dotti, Maria Teresa; Duering, Marco et al. (2017): Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. In: *BMC Medicine* 15 (1), S. 41. DOI: 10.1186/s12916-017-0778-8.
- Di Resta, Chiara; Pipitone, Giovanni Battista; Carrera, Paola; Ferrari, Maurizio (2021): Current scenario of the genetic testing for rare neurological disorders exploiting next generation sequencing. In: *Neural Regeneration Research* 16 (3), S. 475–481. DOI: 10.4103/1673-5374.293135.
- Dichgans, M.; Mayer, M.; Uttner, I.; Brüning, R.; Müller-Höcker, J.; Rungger, G. et al. (1998): The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. In: *Annals of neurology* 44 (5), S. 731–739. DOI: 10.1002/ana.410440506.
- Dichgans, Martin; Holtmannspötter, Markus; Herzog, Jürgen; Peters, Nils; Bergmann, Michael; Yousry, Tarek A. (2002): Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. In: *Stroke* 33 (1), S. 67–71. DOI: 10.1161/hs0102.100885.
- Dichgans, Martin; Markus, Hugh S.; Salloway, Stephen; Verkkoniemi, Auli; Moline, Margaret; Wang, Qin et al. (2008): Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. In: *The Lancet Neurology* 7 (4), S. 310–318. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70046-2.
- Dinu, Ilie Robert; Firu, Ștefan George (2021): Fabry disease - current data and therapeutic approaches. In: *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 62 (1), S. 5–11. DOI: 10.47162/RJME.62.1.01.
- Donnini, Ida; Nannucci, Serena; Valenti, Raffaella; Pescini, Francesca; Bianchi, Silvia; Inzitari, Domenico; Pantoni, Leonardo (2012): Acetazolamide for the prophylaxis of migraine in CADASIL: a preliminary experience. In: *The Journal of Headache and Pain* 13 (4), S. 299–302. DOI: 10.1007/s10194-012-0426-9.
- Dubey, Prachi; Fatemi, Ali; Huang, Hao; Nagae-Poetscher, Lidia; Wakana, Setsu; Barker, Peter B. et al. (2005): Diffusion tensor-based imaging reveals occult abnormalities in adrenomyeloneuropathy. In: *Annals of neurology* 58 (5), S. 758–766. DOI: 10.1002/ana.20643.
- Eichler, Florian; Duncan, Christine; Musolino, Patricia L.; Orchard, Paul J.; Oliveira, Satiro de; Thrasher, Adrian J. et al. (2017): Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. In: *The New England journal of medicine* 377 (17), S. 1630–1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1700554.
- el-Deiry, S. S.; Naidu, S.; Blevins, L. S.; Ladenson, P. W. (1997): Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82 (3), S. 856–860. DOI: 10.1210/jcem.82.3.3802.

- Engelen, Marc; Kemp, Stephan; Visser, Marianne de; van Geel, Björn M.; Wanders, Ronald J. A.; Aubourg, Patrick; Poll-The, Bwee Tien (2012a): X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. In: *Orphanet J Rare Dis* 7 (1), S. 51. DOI: 10.1186/1750-1172-7-51.
- Engelen, Marc; Ofman, Rob; Dijkgraaf, Marcel G. W.; Hijzen, Michiel; van der Wardt, Lucinda A.; van Geel, Bjorn M. et al. (2010): Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. In: *The New England journal of medicine* 362 (3), S. 276–277. DOI: 10.1056/NEJMc0907735.
- Engelen, Marc; Schackmann, Martin J. A.; Ofman, Rob; Sanders, Robert-Jan; Dijkstra, Inge M. E.; Houten, Sander M. et al. (2012b): Bezafibrate lowers very long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts by inhibiting fatty acid elongation. In: *Journal of inherited metabolic disease* 35 (6), S. 1137–1145. DOI: 10.1007/s10545-012-9471-4.
- Engelen, Marc; Tran, Luc; Ofman, Rob; Brennecke, Josephine; Moser, Ann B.; Dijkstra, Inge M. E. et al. (2012c): Bezafibrate for X-linked adrenoleukodystrophy. In: *PloS one* 7 (7), e41013. DOI: 10.1371/journal.pone.0041013.
- Federico, A.; Dotti, M. T. (1994): Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. In: *Neurology* 44 (11), S. 2218. DOI: 10.1212/wnl.44.11.2218.
- Federico, Antonio; Dotti, Maria Teresa; Gallus, Gian Nicola (Hg.) (2016): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle.
- Federico, Antonio; Dotti, Maria Teresa; Loré, Fausto; Nuti, Ranuccio (1993): Cerebrotendinous xanthomatosis: pathophysiological study on bone metabolism. In: *Journal of the Neurological Sciences* 115 (1), S. 67–70. DOI: 10.1016/0022-510x(93)90068-a.
- Fernandez-Marmiesse, Ana; Gouveia, Sofia; Couce, Maria L. (2018): NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research, Diagnosis and Treatment. In: *Current medicinal chemistry* 25 (3), S. 404–432. DOI: 10.2174/0929867324666170718101946.
- Filley, Christopher M.; McConnell, Brice V.; Anderson, C. Alan (2017): The Expanding Prominence of Toxic Leukoencephalopathy. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 29 (4), S. 308–318. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.17010006.
- Forteza, A. M.; Brozman, B.; Rabinstein, A. A.; Romano, J. G.; Bradley, W. G. (2001): Acetazolamide for the treatment of migraine with aura in CADASIL. In: *Neurology* 57 (11), S. 2144–2145. DOI: 10.1212/wnl.57.11.2144.
- Fujitake, J.; Ishikawa, Y.; Fujii, H.; Nishimura, K.; Hayakawa, K.; Inoue, F. et al. (1999): L-2-hydroxyglutaric aciduria: two Japanese adult cases in one family. In: *J Neurol* 246 (5), S. 378–382. DOI: 10.1007/s004150050367.
- Fukutake, Toshio (2011): Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. In: *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 20 (2), S. 85–93. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.11.008.
- Ghasemi, Asghar; Zahediasl, Saleh (2012): Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. In: *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 10 (2), S. 486–489. DOI: 10.5812/ijem.3505.
- Gieselmann, V.; Krägeloh-Mann, I. (2010): Metachromatic leukodystrophy--an update. In: *Neuropediatrics* 41 (1), S. 1–6. DOI: 10.1055/s-0030-1253412.

- Goadsby, P. J.; Edvinsson, L. (1993): The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. In: *Annals of neurology* 33 (1), S. 48–56. DOI: 10.1002/ana.410330109.
- Goldstein, Eric D.; Badi, Mohammed K.; Meschia, James F. (2019): Treating chronic migraine in CADASIL with calcitonin gene-related peptide receptor antagonism. In: *Neurology: Clinical Practice* 9 (3), S. 277–278. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000651.
- Groeschel, Samuel; Kühl, Jörn-Sven; Bley, Annette E.; Kehrer, Christiane; Weschke, Bernhard; Döring, Michaela et al. (2016): Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. In: *JAMA neurology* 73 (9), S. 1133–1140. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2067.
- Gschwendtner, Andreas; Dichgans, Martin (2012): Mikroangiopathien und Leukodystrophien als Differenzialdiagnosen. In: *InFo Neurologie* 14 (12), S. 46–55. DOI: 10.1007/s15005-012-0543-7.
- Guey, Stephanie; Mawet, Jérôme; Hervé, Dominique; Duering, Marco; Godin, Ophelia; Jouvent, Eric et al. (2016): Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. In: *Cephalalgia : an international journal of headache* 36 (11), S. 1038–1047. DOI: 10.1177/0333102415620909.
- Gunda, Bence; Hervé, Dominique; Godin, Ophelia; Bruno, Martina; Reyes, Sonia; Alili, Nassira et al. (2012): Effects of gender on the phenotype of CADASIL. In: *Stroke* 43 (1), S. 137–141. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.631028.
- Hack, Remco J.; Rutten, Julie; Oberstein, Saskia AJ Lesnik (Hg.) (2019): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle.
- Haendel, Melissa; Vasilevsky, Nicole; Unni, Deepak; Bologna, Cristian; Harris, Nomi; Rehm, Heidi et al. (2020): How many rare diseases are there? In: *Nature reviews. Drug discovery* 19 (2), S. 77–78. DOI: 10.1038/d41573-019-00180-y.
- Haller, Sven; Kövari, Enikő; Herrmann, François R.; Cuvinciuc, Victor; Tomm, Ann-Marie; Zulian, Gilbert B. et al. (2013): Do brain T2/FLAIR white matter hyperintensities correspond to myelin loss in normal aging? A radiologic-neuropathologic correlation study. In: *Acta Neuropathologica Communications* 1, S. 14. DOI: 10.1186/2051-5960-1-14.
- Hansson, M.; Olin, M.; Floren, C-H; Bahr, S. von; van't Hooft, F.; Meaney, S. et al. (2007): Unique patient with cerebrotendinous xanthomatosis. Evidence for presence of a defect in a gene that is not identical to sterol 27-hydroxylase. In: *Journal of internal medicine* 261 (5), S. 504–510. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01782.x.
- Heller, R.; Grau, A. J.; Schäbitz, W. R.; Schwaninger, M. (2002): Zerebrotendinöse Xanthomatose. Eine behandelbare Stoffwechselerkrankung. In: *Der Nervenarzt* 73 (12), S. 1160–1166. DOI: 10.1007/s00115-002-1404-2.
- Holtmannspötter, M.; Peters, N.; Opherk, C.; Martin, D.; Herzog, J.; Brückmann, H. et al. (2005): Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL - A two-year follow-up study. In: *Stroke* 36 (12), S. 2559–2565. Online verfügbar unter https://pure.mpg.de/pubman/faces/ViewItemFullPage.jsp?itemId=item_1641655.
- Joutel, A.; Corpechot, C.; Ducros, A.; Vahedi, K.; Chabriat, H.; Mouton, P. et al. (1996): Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. In: *Nature* 383 (6602), S. 707–710. DOI: 10.1038/383707a0.

Joutel, Anne; Vahedi, Katayoun; Corpechot, Christophe; Troesch, Alain; Chabriat, Hugues; Vayssière, Céline et al. (1997): Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. In: *Lancet (London, England)* 350 (9090), S. 1511–1515. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)08083-5.

Julie Pallant (2020): *SPSS Survival Manual : A Step by Step Guide to Data Analysis Using IBM SPSS*: Routledge. Online verfügbar unter <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9781003117452/spss-survival-manual-julie-pallant>.

Jung, H. H.; Wimplinger, I.; Jung, S.; Landau, K.; Gal, A.; Heppner, F. L. (2007): Phenotypes of female adrenoleukodystrophy. In: *Neurology* 68 (12), S. 960–961. DOI: 10.1212/01.wnl.0000257129.51273.73.

Kalimo, Hannu; Ruchoux, Marie-Magdaleine; Viitanen, Matti; Kalaria, Raj N. (2002): CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. In: *Brain Pathology* 12 (3), S. 371–384. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2002.tb00451.x.

Karle, Kathrin N.; Biskup, Saskia; Schüle, Rebecca; Schweitzer, Katherine J.; Krüger, Rejko; Bauer, Peter et al. (2013): De novo mutations in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS). In: *Neurology* 81 (23), S. 2039–2044. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436945.01023.ac.

Kawabata, M.; Kuriyama, M.; Mori, S.; Sakashita, I.; Osame, M. (1998): Pulmonary manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. In: *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 37 (11), S. 922–926. DOI: 10.2169/internalmedicine.37.922.

Kehrer, Christiane; Elgün, Saskia; Raabe, Christa; Böhringer, Judith; Beck-Wödl, Stefanie; Bevo, Andrea et al. (2021): Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. In: *Neurology* 96 (2), e255–e266. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011047.

Kemp, Stephan; Huffnagel, Irene C.; Linthorst, Gabor E.; Wanders, Ronald J.; Engelen, Marc (2016): Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. In: *Nat Rev Endocrinol* 12 (10), S. 606–615. DOI: 10.1038/nrendo.2016.90.

Kemp, Stephan; Theodoulou, Frederica L.; Wanders, Ronald J. A. (2011): Mammalian peroxisomal ABC transporters: from endogenous substrates to pathology and clinical significance. In: *British journal of pharmacology* 164 (7), S. 1753–1766. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01435.x.

Keverne, Jessica S.; Low, Wee Chuang R.; Ziabreva, Iryna; Court, Jenny A.; Oakley, Arthur E.; Kalaria, Raj N. (2007): Cholinergic neuronal deficits in CADASIL. In: *Stroke* 38 (1), S. 188–191. DOI: 10.1161/01.STR.0000251787.90695.05.

King, Katherine Abell; Wegner, Daniel J.; Bucelli, Robert C.; Shapiro, Jessica; Paul, Alexander J.; Dickson, Patricia I.; Wambach, Jennifer A. (2022): Whole-Genome and Long-Read Sequencing Identify a Novel Mechanism in RFC1 Resulting in CANVAS Syndrome. In: *Neurology. Genetics* 8 (6), e200036. DOI: 10.1212/NXG.000000000000200036.

Köhler, Wolfgang; Curiel, Julian; Vanderver, Adeline (2018): Adulthood leukodystrophies. In: *Nature reviews. Neurology* 14 (2), S. 94–105. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.175.

Kohlschütter, Alfried (2013): Chapter 164 - Lysosomal leukodystrophies: Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy. In: Olivier Dulac, Maryse Lasseonde und Harvey B. Sarnat (Hg.): *Handbook of Clinical Neurology : Pediatric Neurology Part III*, Bd. 113: Elsevier, S. 1611–1618. Online verfügbar unter <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444595652000290>.

- Korenke, G.Christoph; Pouwels, Petra J.W.; Frahm, Jens; Hunneman, Donald H.; Stoeckler, Sylvia; Krasemann, Ernst et al. (1996): Arrested cerebral adrenoleukodystrophy: A clinical and proton magnetic resonance spectroscopy study in three patients. In: *Pediatric Neurology* 15 (2), S. 103–107. DOI: 10.1016/0887-8994(95)00156-5.
- Kuriyama, Masaru; Tokimura, Yoshika; Fujiyama, Jiro; Utatsu, Yasuhiko; Osame, Mitsuhiro (1994): Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. In: *Journal of the Neurological Sciences* 125 (1), S. 22–28. DOI: 10.1016/0022-510x(94)90237-2.
- Laugel, Vincent (Hg.) (2019): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle.
- Lesnik Oberstein, Saskia A. J.; Jukema, J. Wouter; van Duinen, Sjoerd G.; Macfarlane, Peter W.; van Houwelingen, Hans C.; Breuning, Martijn H. et al. (2003): Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). In: *Medicine* 82 (4), S. 251–256. DOI: 10.1097/01.md.0000085054.63483.40.
- Liem, Michael K.; Lesnik Oberstein, Saskia A. J.; Haan, Joost; van der Neut, Inge L.; van den Boom, Rivka; Ferrari, Michel D. et al. (2008): Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MR abnormalities in prospective 7-year follow-up study. In: *Radiology* 249 (3), S. 964–971. DOI: 10.1148/radiol.2492080357.
- Liu, Xiao-Yun; Gonzalez-Toledo, Maria E.; Fagan, Austin; Duan, Wei-Ming; Liu, Yanying; Zhang, Siyuan et al. (2015): Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor exhibit therapeutic effects in a mouse model of CADASIL. In: *Neurobiology of disease* 73, S. 189–203. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.09.006.
- Loes, D. J.; Hite, S.; Moser, H.; Stillman, A. E.; Shapiro, E.; Lockman, L. et al. (1994): Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. In: *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 15 (9), S. 1761–1766.
- Lorbek, Gregor; Lewinska, Monika; Rozman, Damjana (2012): Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids--from mouse models to human diseases. In: *The FEBS Journal* 279 (9), S. 1516–1533. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08432.x.
- Lorincz, Matthew T.; Rainier, Shirley; Thomas, Donald; Fink, John K. (2005): Cerebrotendinous xanthomatosis: possible higher prevalence than previously recognized. In: *Archives of Neurology* 62 (9), S. 1459–1463. DOI: 10.1001/archneur.62.9.1459.
- Lynch, David S.; Jaunmuktane, Zane; Sheerin, Una-Marie; Phadke, Rahul; Brandner, Sebastian; Milonas, Ionnis et al. (2016): Hereditary leukoencephalopathy with axonal spheroids: a spectrum of phenotypes from CNS vasculitis to parkinsonism in an adult onset leukodystrophy series. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 87 (5), S. 512–519. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310788.
- Lynch, David S.; Rodrigues Brandão de Paiva, Anderson; Zhang, Wei Jia; Bugiardini, Enrico; Freua, Fernando; Tavares Lucato, Leandro et al. (2017): Clinical and genetic characterization of leukoencephalopathies in adults. In: *Brain : a journal of neurology* 140 (5), S. 1204–1211. DOI: 10.1093/brain/awx045.
- Lynch, David S.; Wade, Charles; Paiva, Anderson Rodrigues Brandão de; John, Nevin; Kinsella, Justin A.; Merwick, Áine et al. (2019): Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 90 (5), S. 543–554. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319481.
- Maegawa, Gustavo H. B.; Stockley, Tracy; Tropak, Michael; Banwell, Brenda; Blaser, Susan; Kok, Fernando et al. (2006): The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis:

21 new cases and literature review of 134 previously reported. In: *Pediatrics* 118 (5), e1550-62. DOI: 10.1542/peds.2006-0588.

Mahdieh, Nejat; Soveizi, Mahdieh; Tavasoli, Ali Reza; Rabbani, Ali; Ashrafi, Mahmoud Reza; Kohlschütter, Alfried; Rabbani, Bahareh (2021): Genetic testing of leukodystrophies unraveling extensive heterogeneity in a large cohort and report of five common diseases and 38 novel variants. In: *Scientific reports* 11 (1), S. 3231. DOI: 10.1038/s41598-021-82778-0.

Mahmood, Asif; Berry, Jay; Wenger, David A.; Escolar, Maria; Sobeih, Magdi; Raymond, Gerald; Eichler, Florian S. (2010): Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. In: *Journal of child neurology* 25 (5), S. 572–580. DOI: 10.1177/0883073809341669.

MAHONEY, F. I.; BARTHEL, D. W. (1965): FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. In: *Maryland state medical journal* 14, S. 61–65.

Maier, Esther M.; Kammerer, Stefan; Muntau, Ania C.; Wichers, Maria; Braun, Andreas; Roscher, Adelbert A. (2002): Symptoms in carriers of adrenoleukodystrophy relate to skewed X inactivation. In: *Annals of neurology* 52 (5), S. 683–688. DOI: 10.1002/ana.10376.

Marble, Michael; Voeller, Kytja S.; May, Melanie M.; Stevenson, Roger E.; Schwartz, Charles E.; Simensen, Richard J. (2007): Pelizaeus-Merzbacher syndrome: neurocognitive function in a family with carrier manifestations. In: *American journal of medical genetics. Part A* 143A (13), S. 1442–1447. DOI: 10.1002/ajmg.a.31804.

Martinez-Altarriba, M. C.; Ramos-Campoy, O.; Luna-Calcaño, I. M.; Arrieta-Antón, E. (2015): Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. In: *Semergen* 41 (6), S. 324–328. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.07.011.

Martini, Giuseppe; Mignarri, Andrea; Ruvio, Martina; Valenti, Roberto; Franci, Beatrice; Del Puppo, Marina et al. (2013): Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. In: *Calcified tissue international* 92 (3), S. 282–286. DOI: 10.1007/s00223-012-9677-3.

Masingue, Marion; Dufour, Louis; Lenglet, Timothée; Saleille, Lisa; Goizet, Cyril; Ayrygnac, Xavier et al. (2020): Natural History of Adult Patients with GM2 Gangliosidosis. In: *Annals of neurology* 87 (4), S. 609–617. DOI: 10.1002/ana.25689.

McCrum-Gardner, Evie (2008): Which is the correct statistical test to use? In: *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 46 (1), S. 38–41. DOI: 10.1016/j.bjoms.2007.09.002.

Mehta, Atul; Beck, Michael; Sunder-Plassmann, Gere; Mehta, Atul B.; Aractingi, Sélim (Hg.) (2006): Fabry disease. Perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis. Oxford: PharmaGenesis.

Meikle, P. J.; Hopwood, J. J.; Clague, A. E.; Carey, W. F. (1999): Prevalence of lysosomal storage disorders. In: *JAMA* 281 (3), S. 249–254. DOI: 10.1001/jama.281.3.249.

Mignarri, Andrea; Falcini, Mario; Vella, Alessandra; Giorgio, Antonio; Gallus, Gian Nicola; Del Puppo, Marina et al. (2012): Parkinsonism as neurological presentation of late-onset cerebrotendinous xanthomatosis. In: *Parkinsonism & related disorders* 18 (1), S. 99–101. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.06.004.

Mignarri, Andrea; Gallus, Gian Nicola; Dotti, Maria Teresa; Federico, Antonio (2014): A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. In: *J Inherit Metab Dis* 37 (3), S. 421–429. DOI: 10.1007/s10545-013-9674-3.

Mini-Mental-Status-Test. Deutsche Fassung (1990).

- Mitsumoto, H.; Sliman, R. J.; Schafer, I. A.; Sternick, C. S.; Kaufman, B.; Wilbourn, A.; Horwitz, S. J. (1985): Motor neuron disease and adult hexosaminidase A deficiency in two families: evidence for multisystem degeneration. In: *Annals of neurology* 17 (4), S. 378–385. DOI: 10.1002/ana.410170413.
- Moghadasian, Mohammed H. (2004): Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. In: *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 27 (1), S. 42–50. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15061585/>.
- Moghadasian, Mohammed H.; Salen, Gerald; Frohlich, Jiri J.; Scudamore, Charles H. (2002): Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. In: *Arch Neurol* 59 (4), S. 527–529. DOI: 10.1001/archneur.59.4.527.
- Moser, A. B.; Borel, J.; Odone, A.; Naidu, S.; Cornblath, D.; Sanders, D. B.; Moser, H. W. (1987): A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. In: *Annals of neurology* 21 (3), S. 240–249. DOI: 10.1002/ana.410210305.
- Moser, H. W.; Moser, A. B.; Frayer, K. K.; Chen, W.; Schulman, J. D.; O'Neill, B. P.; Kishimoto, Y. (1981): Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. In: *Neurology* 31 (10), S. 1241–1249. DOI: 10.1212/wnl.31.10.1241.
- Moser, Hugo W.; Mahmood, Asif; Raymond, Gerald V. (2007): X-linked adrenoleukodystrophy. In: *Nature clinical practice. Neurology* 3 (3), S. 140–151. DOI: 10.1038/ncpneuro0421.
- Moser, Hugo W.; Raymond, Gerald V.; Lu, Shou-En; Muenz, Larry R.; Moser, Ann B.; Xu, Jiahong et al. (2005): Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. In: *Archives of Neurology* 62 (7), S. 1073–1080. DOI: 10.1001/archneur.62.7.1073.
- Mosser, J.; Douar, A. M.; Sarde, C. O.; Kioschis, P.; Feil, R.; Moser, H. et al. (1993): Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. In: *Nature* 361 (6414), S. 726–730. DOI: 10.1038/361726a0.
- Nannucci, Serena; Rinnoci, Valentina; Pracucci, Giovanni; MacKinnon, Andrew D.; Pescini, Francesca; Adib-Samii, Poneh et al. (2018): Location, number and factors associated with cerebral microbleeds in an Italian-British cohort of CADASIL patients. In: *PloS one* 13 (1), e0190878. DOI: 10.1371/journal.pone.0190878.
- Nasreddine, Ziad S.; Phillips, Natalie A.; Bédirian, Valérie; Charbonneau, Simon; Whitehead, Victor; Collin, Isabelle et al. (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4), S. 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Natale, Valerie (2011): A comprehensive description of the severity groups in Cockayne syndrome. In: *American Journal of Medical Genetics Part A* 155A (5), S. 1081–1095. DOI: 10.1002/ajmg.a.33933.
- Nie, Shuke; Chen, Guiqin; Cao, Xuebing; Zhang, Yunjian (2014): Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. In: *Orphanet J Rare Dis* 9, S. 179. DOI: 10.1186/s13023-014-0179-4.
- Oates, C. E.; Bosch, E. P.; Hart, M. N. (1986): Movement disorders associated with chronic GM2 gangliosidosis. Case report and review of the literature. In: *European neurology* 25 (2), S. 154–159. DOI: 10.1159/000116100.

- Ofman, Rob; Dijkstra, Inge M. E.; van Roermund, Carlo W. T.; Burger, Nena; Turkenburg, Marjolein; van Cruchten, Arno et al. (2010): The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy. In: *EMBO Molecular Medicine* 2 (3), S. 90–97. DOI: 10.1002/emmm.201000061.
- Opherk, Christian; Peters, Nils; Herzog, Jürgen; Luedtke, Rainer; Dichgans, Martin (2004): Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. In: *Brain : a journal of neurology* 127 (Pt 11), S. 2533–2539. DOI: 10.1093/brain/awh282.
- O'Sullivan, M.; Jarosz, J. M.; Martin, R. J.; Deasy, N.; Powell, J. F.; Markus, H. S. (2001): MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. In: *Neurology* 56 (5), S. 628–634. DOI: 10.1212/wnl.56.5.628.
- Pareyson, Davide; Fancellu, Roberto; Mariotti, Caterina; Romano, Silvia; Salmaggi, Andrea; Carella, Francesco et al. (2008): Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. In: *Brain : a journal of neurology* 131 (Pt 9), S. 2321–2331. DOI: 10.1093/brain/awn178.
- Parikh, Sumit; Bernard, Geneviève; Leventer, Richard J.; van der Knaap, Marjo S.; van Hove, Johan; Pizzino, Amy et al. (2015): A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. In: *Molecular genetics and metabolism* 114 (4), S. 501–515. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.12.434.
- Park, Soon-Ah; Yang, Chung-Yong; Choi, See-Sung; Kim, Woo Hyoung (2011): Assessment of cerebral hemodynamics to acetazolamide using brain perfusion SPECT in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. In: *Clinical nuclear medicine* 36 (2), S. 158–159. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182073c0f.
- Parnes, S.; Karpati, G.; Carpenter, S.; Kin, N. M.; Wolfe, L. S.; Suranyi, L. (1985): Hexosaminidase-A deficiency presenting as atypical juvenile-onset spinal muscular atrophy. In: *Arch Neurol* 42 (12), S. 1176–1180. DOI: 10.1001/archneur.1985.04060110058016.
- Patterson, Marc C.; Clayton, Peter; Gissen, Paul; Anheim, Mathieu; Bauer, Peter; Bonnot, Olivier et al. (2017): Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. In: *Neurology: Clinical Practice* 7 (6), S. 499–511. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000399.
- Pellerin, David; Danzi, Matt C.; Wilke, Carlo; Renaud, Mathilde; Fazal, Sarah; Dicaire, Marie-Josée et al. (2023): Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. In: *The New England journal of medicine* 388 (2), S. 128–141. DOI: 10.1056/NEJMoa2207406.
- Peters, Nils; Freilinger, Tobias; Opherk, Christian; Pfefferkorn, Thomas; Dichgans, Martin (2007): Effects of short term atorvastatin treatment on cerebral hemodynamics in CADASIL. In: *Journal of the Neurological Sciences* 260 (1-2), S. 100–105. DOI: 10.1016/j.jns.2007.04.015.
- Pfeffer, Gerald; Abegg, Mathias; Vertinsky, A. Talia; Ceccherini, Isabella; Caroli, Francesco; Barton, Jason J. S. (2011): The ocular motor features of adult-onset alexander disease: a case and review of the literature. In: *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 31 (2), S. 155–159. DOI: 10.1097/WNO.0b013e31820ecb28.
- Pfefferkorn, T.; Stuckrad-Barre, S. von; Herzog, J.; Gasser, T.; Hamann, G. F.; Dichgans, M. (2001): Reduced cerebrovascular CO₂ reactivity in CADASIL: A transcranial Doppler sonography study. In: *Stroke* 32 (1), S. 17–21. DOI: 10.1161/01.str.32.1.17.

- Platt, Frances M.; d'Azzo, Alessandra; Davidson, Beverly L.; Neufeld, Elizabeth F.; Tifft, Cynthia J. (2018): Lysosomal storage diseases. In: *Nature reviews. Disease primers* 4 (1), S. 27. DOI: 10.1038/s41572-018-0025-4.
- Poduri, Annapurna; Evrony, Gilad D.; Cai, Xuyu; Walsh, Christopher A. (2013): Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. In: *Science (New York, N.Y.)* 341 (6141), S. 1237758. DOI: 10.1126/science.1237758.
- Poll-The, Bwee Tien; Engelen, Marc (2012): Peroxisomal leukoencephalopathy. In: *Seminars in neurology* 32 (1), S. 42–50. DOI: 10.1055/s-0032-1306385.
- Poorthuis, B. J.; Wevers, R. A.; Kleijer, W. J.; Groener, J. E.; Jong, J. G. de; van Weely, S. et al. (1999): The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. In: *Human genetics* 105 (1-2), S. 151–156. DOI: 10.1007/s004399900075.
- Poupetová, Helena; Ledvinová, Jana; Berná, Linda; Dvoráková, Lenka; Kozich, Viktor; Elleder, Milan (2010): The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. In: *J Inherit Metab Dis* 33 (4), S. 387–396. DOI: 10.1007/s10545-010-9093-7.
- Pulzer, A.; Burger-Stritt, S.; Hahner, S. (2016): Morbus Addison : Primäre Nebenniereninsuffizienz. In: *Der Internist* 57 (5), S. 457–469. DOI: 10.1007/s00108-016-0054-6.
- Rahman, M. Mahibbur; Govindarajulu, Z. (1997): A modification of the test of Shapiro and Wilk for normality. In: *Journal of Applied Statistics* 24 (2), S. 219–236. DOI: 10.1080/02664769723828.
- Raili Raininko; Michael Gosky; Quasar S Padiath (2021): LMNB1-Related Autosomal Dominant Leukodystrophy. In: Raili Raininko, Michael Gosky und Quasar S. Padiath (Hg.): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338165/>.
- Rasmussen, M.; Moser, A. B.; Borel, J.; Khangoora, S.; Moser, H. W. (1994): Brain, liver, and adipose tissue erucic and very long chain fatty acid levels in adrenoleukodystrophy patients treated with glyceryl trierucate and trioleate oils (Lorenzo's oil). In: *Neurochemical research* 19 (8), S. 1073–1082. DOI: 10.1007/BF00968719.
- Rattay, Tim W.; Rautenberg, Maren; Söhn, Anne S.; Hengel, Holger; Traschütz, Andreas; Röben, Benjamin et al. (2020): Defining diagnostic cutoffs in neurological patients for serum very long chain fatty acids (VLCFA) in genetically confirmed X-Adrenoleukodystrophy. In: *Scientific reports* 10 (1), S. 15093. DOI: 10.1038/s41598-020-71248-8.
- Ratti, Stefano; Rusciano, Isabella; Mongiorgi, Sara; Neri, Irene; Cappellini, Alessandra; Cortelli, Pietro et al. (2021): Lamin B1 Accumulation's Effects on Autosomal Dominant Leukodystrophy (ADLD): Induction of Reactivity in the Astrocytes. In: *Cells* 10 (10). DOI: 10.3390/cells10102566.
- Razvi, S. S. M.; Davidson, R.; Bone, I.; Muir, K. W. (2005): The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76 (5), S. 739–741. DOI: 10.1136/jnnp.2004.051847.
- Regier, Debra S.; Tifft, Cynthia J.; Rothermel, Caroline E. (Hg.) (2021): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle.
- Remco J Hack; Julie Rutten; Saskia AJ Lesnik Oberstein (2019): CADASIL. In: Remco J. Hack, Julie Rutten und Saskia AJ Lesnik Oberstein (Hg.): GeneReviews® [Internet]:

University of Washington, Seattle. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1500/>.

Renier, W. O.; Gabreëls, F. J.; Hustinx, T. W.; Jaspar, H. H.; Geelen, J. A.; van Haelst, U. J. et al. (1981): Connatal Pelizaeus-Merzbacher disease with congenital stridor in two maternal cousins. In: *Acta Neuropathol* 54 (1), S. 11–17. DOI: 10.1007/BF00691328.

Reyes, S.; Viswanathan, A.; Godin, O.; Dufouil, C.; Benisty, S.; Hernandez, K. et al. (2009): Apathy: a major symptom in CADASIL. In: *Neurology* 72 (10), S. 905–910. DOI: 10.1212/01.wnl.0000344166.03470.f8.

Rutten, Julie W.; Dauwerse, Hans G.; Gravesteijn, Gido; van Belzen, Martine J.; van der Grond, Jeroen; Polke, James M. et al. (2016): Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL. In: *Annals of clinical and translational neurology* 3 (11), S. 844–853. DOI: 10.1002/acn3.344.

Rutten, Julie W.; van Eijnsden, Bastian J.; Duering, Marco; Jouvent, Eric; Opherck, Christian; Pantoni, Leonardo et al. (2019): The effect of NOTCH3 pathogenic variant position on CADASIL disease severity: NOTCH3 EGFr 1-6 pathogenic variant are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7-34 pathogenic variant. In: *Genetics in Medicine* 21 (3), S. 676–682. DOI: 10.1038/s41436-018-0088-3.

Salen, G. (1971): Cholestanol deposition in cerebrotendinous xanthomatosis. A possible mechanism. In: *Annals of internal medicine* 75 (6), S. 843–851. DOI: 10.7326/0003-4819-75-6-843.

Salen, G.; Berginer, V.; Shore, V.; Horak, I.; Horak, E.; Tint, G. S.; Shefer, S. (1987): Increased concentrations of cholestanol and apolipoprotein B in the cerebrospinal fluid of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. Effect of chenodeoxycholic acid. In: *The New England journal of medicine* 316 (20), S. 1233–1238. DOI: 10.1056/NEJM198705143162002.

Salen, Gerald; Meriwether, T. W.; Nicolau, G. (1975): Chenodeoxycholic acid inhibits increased cholesterol and cholestanol synthesis in patients with cerebrotendinous Xanthomatosis. In: *Biochemical Medicine* 14 (1), S. 57–74. DOI: 10.1016/0006-2944(75)90020-4.

Salen, Gerald; Steiner, Robert D. (2017): Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). In: *Journal of inherited metabolic disease* 40 (6), S. 771–781. DOI: 10.1007/s10545-017-0093-8.

Sango, K.; Yamanaka, S.; Hoffmann, A.; Okuda, Y.; Grinberg, A.; Westphal, H. et al. (1995): Mouse models of Tay-Sachs and Sandhoff diseases differ in neurologic phenotype and ganglioside metabolism. In: *Nature genetics* 11 (2), S. 170–176. DOI: 10.1038/ng1095-170.

Saute, Jonas Alex; Giugliani, Roberto; Merkens, Louise S.; Chiang, John Pei-Wen; DeBarber, Andrea E.; Souza, Carolina Fischinger Moura de (2015): Look carefully to the heels! A potentially treatable cause of spastic paraplegia. In: *J Inherit Metab Dis* 38 (2), S. 363–364. DOI: 10.1007/s10545-014-9745-0.

Schicks, Julia; vom Müller Hagen, Jennifer; Bauer, Peter; Beck-Wödl, Stefanie; Biskup, Saskia; Krägeloh-Mann, Ingeborg et al. (2013): Niemann-Pick type C is frequent in adult ataxia with cognitive decline and vertical gaze palsy. In: *Neurology* 80 (12), S. 1169–1170. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828869f9.

Schlüter, Agatha; Rodríguez-Palmero, Agustí; Verdura, Edgard; Vélez-Santamaría, Valentina; Ruiz, Montserrat; Fourcade, Stéphane et al. (2022): Diagnosis of Genetic White Matter Disorders by Singleton Whole-Exome and Genome Sequencing Using Interactome-

Driven Prioritization. In: *Neurology* 98 (9), e912-e923. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013278.

Schmitz-Hübsch, T.; Du Montcel, S. Tezenas; Baliko, L.; Berciano, J.; Boesch, S.; Depondt, C. et al. (2006): Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. In: *Neurology* 66 (11), S. 1717–1720. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92.

Schöls et. al (2017): S1-Leitlinie Leukodystrophien und hereditäre Leukoencephalopathien im Erwachsenenalter. Hg. v. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter https://dgn.org/wp-content/uploads/2017/05/030-118_LL_Leukodystrophien_2017_verlaengert.pdf.

Schouten, Jan P.; McElgunn, Cathal J.; Waaijer, Raymond; Zwijnenburg, Danny; Diepvens, Filip; Pals, Gerard (2002): Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. In: *Nucleic Acids Research* 30 (12), e57. DOI: 10.1093/nar/gnf056.

Schüle, R.; Holland-Letz, T.; Klimpe, S.; Kassubek, J.; Klopstock, T.; Mall, V. et al. (2006): The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. In: *Neurology* 67 (3), S. 430–434. DOI: 10.1212/01.wnl.0000228242.53336.90.

Schwankhaus, J. D.; Parisi, J. E.; Gullledge, W. R.; Chin, L.; Currier, R. D. (1995): Hereditary adult-onset Alexander's disease with palatal myoclonus, spastic paraparesis, and cerebellar ataxia. In: *Neurology* 45 (12), S. 2266–2271. DOI: 10.1212/wnl.45.12.2266.

Setchell, Kenneth D. R.; Heubi, James E. (2006): Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 43 Suppl 1, S17-22. DOI: 10.1097/01.mpg.0000226386.79483.7b.

Sévin, Mathieu; Lesca, Gaëtan; Baumann, Nicole; Millat, Gilles; Lyon-Caen, Olivier; Vanier, Marie T.; Sedel, Frédéric (2007): The adult form of Niemann-Pick disease type C. In: *Brain : a journal of neurology* 130 (Pt 1), S. 120–133. DOI: 10.1093/brain/awl260.

Shulman, Kenneth I.; Herrmann, Nathan; Brodaty, Henry; Chiu, Helen; Lawlor, Brian; Ritchie, Karen; Scanlan, James M. (2006): IPA survey of brief cognitive screening instruments. In: *International psychogeriatrics* 18 (2), S. 281–294. DOI: 10.1017/S1041610205002693.

Siddharth Srivastava; Amy Waldman; Sakkubai Naidu (2020): Alexander Disease. In: Siddharth Srivastava, Amy Waldman und Sakkubai Naidu (Hg.): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1172/>.

Singh, I.; Khan, M.; Key, L.; Pai, S. (1998): Lovastatin for X-linked adrenoleukodystrophy. In: *The New England journal of medicine* 339 (10), S. 702–703. DOI: 10.1056/NEJM199809033391012.

Singhal, Sumeet; Bevan, Steve; Barrick, Tom; Rich, Philip; Markus, Hugh S. (2004): The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. In: *Brain : a journal of neurology* 127 (Pt 9), S. 2031–2038. DOI: 10.1093/brain/awh223.

Singhal, Sumeet; Rich, Philip; Markus, Hugh S. (2005): The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 26 (10), S. 2481–2487. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286388/>.

Srivastava, Siddharth; Waldman, Amy; Naidu, Sakkubai (Hg.) (2020): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle.

- Steenweg, Marjan E.; Jakobs, Cornelis; Errami, Abdellatif; van Dooren, Silvy J. M.; Adeva Bartolomé, Maria T.; Aerssens, Peter et al. (2010): An overview of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene (L2HGDH) variants: a genotype-phenotype study. In: *Human mutation* 31 (4), S. 380–390. DOI: 10.1002/humu.21197.
- Stefano, N. de; Dotti, M. T.; Mortilla, M.; Federico, A. (2001): Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. In: *Brain : a journal of neurology* 124 (Pt 1), S. 121–131. DOI: 10.1093/brain/124.1.121.
- Stelten, Bianca M. L.; Bonnot, Olivier; Huidekoper, Hidde H.; van Spronsen, Francjan J.; van Hasselt, Peter M.; Kluijtmans, Leo A. J. et al. (2018): Autism spectrum disorder: an early and frequent feature in cerebrotendinous xanthomatosis. In: *J Inherit Metab Dis* 41 (4), S. 641–646. DOI: 10.1007/s10545-017-0086-7.
- Stumpf, Erika; Masson, Hélène; Duquette, Antoine; Berthelet, France; McNabb, Julia; Lortie, Anne et al. (2003): Adult Alexander disease with autosomal dominant transmission: a distinct entity caused by mutation in the glial fibrillary acid protein gene. In: *Arch Neurol* 60 (9), S. 1307–1312. DOI: 10.1001/archneur.60.9.1307.
- Subramony, Sub H. (2007): SARA--a new clinical scale for the assessment and rating of ataxia. In: *Nature clinical practice. Neurology* 3 (3), S. 136–137. DOI: 10.1038/ncpneuro0426.
- Sundal, Christina; Wszolek, Zbigniew K. (1993a): GeneReviews®. CSF1R-Related Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22934315/>.
- Sundal, Christina; Wszolek, Zbigniew K. (1993b): GeneReviews®. CSF1R-Related Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. Hg. v. Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora J. H. Bean, Karen W. Gripp, et al. Seattle (WA).
- Sundal, Christina; Wszolek, Zbigniew K. (Hg.) (2017): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle.
- Suzuki, K. (1984): Biochemical pathogenesis of genetic leukodystrophies: comparison of metachromatic leukodystrophy and globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease). In: *Neuropediatrics* 15 Suppl, S. 32–36. DOI: 10.1055/s-2008-1052380.
- Tadmouri, Ghazi O.; Nair, Pratibha; Obeid, Tasneem; Al Ali, Mahmoud T.; Al Khaja, Najib; Hamamy, Hanan A. (2009): Consanguinity and reproductive health among Arabs. In: *Reproductive health* 6, S. 17. DOI: 10.1186/1742-4755-6-17.
- Taillia, H.; Chabriat, H.; Kurtz, A.; Verin, M.; Levy, C.; Vahedi, K. et al. (1998): Cognitive alterations in non-demented CADASIL patients. In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 8 (2), S. 97–101. DOI: 10.1159/000015825.
- Tan, Rhea Yan Ying; Markus, Hugh Stephen (2016): CADASIL: Migraine, Encephalopathy, Stroke and Their Inter-Relationships. In: *PloS one* 11 (6), e0157613. DOI: 10.1371/journal.pone.0157613.
- Tikka, Saara; Mykkänen, Kati; Ruchoux, Marie-Magdeleine; Bergholm, Robert; Junna, Maija; Pöyhönen, Minna et al. (2009): Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. In: *Brain : a journal of neurology* 132 (Pt 4), S. 933–939. DOI: 10.1093/brain/awn364.
- Tsuji, S.; Sano, T.; Ariga, T.; Miyatake, T. (1981): Increased synthesis of hexacosanoic acid (C23:0) by cultured skin fibroblasts from patients with adrenoleukodystrophy (ALD) and

adrenomyeloneuropathy (AMN). In: *Journal of biochemistry* 90 (4), S. 1233–1236. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133578.

Turk, Bela R.; Theda, Christiane; Fatemi, Ali; Moser, Ann B. (2020): X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. In: *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 80 (1), S. 52–72. DOI: 10.1002/jdn.10003.

van der Knaap, Marjo S.; Schiffmann, Raphael; Mochel, Fanny; Wolf, Nicole I. (2019): Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. In: *The Lancet Neurology* 18 (10), S. 962–972. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30143-7.

van der Knaap, Marjo S.; Valk, Jaap (2005): *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*. Third Edition. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (SpringerLink Bücher).

van Geel, B. M.; Assies, J.; Haverkort, E. B.; Koelman, J. H.; Verbeeten, B.; Wanders, R. J.; Barth, P. G. (1999): Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 67 (3), S. 290–299. DOI: 10.1136/jnnp.67.3.290.

van Geel, B. M.; Assies, J.; Wanders, R. J.; Barth, P. G. (1997): X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 63 (1), S. 4–14. DOI: 10.1136/jnnp.63.1.4.

van Heijst, A. F.; Verrips, A.; Wevers, R. A.; Cruysberg, J. R.; Renier, W. O.; Tolboom, J. J. (1998): Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. In: *European journal of pediatrics* 157 (4), S. 313–316. DOI: 10.1007/s004310050818.

van Rappard, Diane F.; Boelens, Jaap Jan; Wolf, Nicole I. (2015): Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 29 (2), S. 261–273. DOI: 10.1016/j.beem.2014.10.001.

Vanderver, Adeline; Hussey, Heather; Schmidt, Johanna L.; Pastor, William; Hoffman, Heather J. (2012): Relative incidence of inherited white matter disorders in childhood to acquired pediatric demyelinating disorders. In: *Seminars in pediatric neurology* 19 (4), S. 219–223. DOI: 10.1016/j.spn.2012.10.001.

Vanderver, Adeline; Prust, Morgan; Tonduti, Davide; Mochel, Fanny; Hussey, Heather M.; Helman, Guy et al. (2015): Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. In: *Molecular genetics and metabolism* 114 (4), S. 494–500. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.01.006.

Vanier, Marie T. (2010): Niemann-Pick disease type C. In: *Orphanet J Rare Dis* 5, S. 16. DOI: 10.1186/1750-1172-5-16.

Varman, Katherine Marie; Dunbar, Kristen; Usifo, Katrin; Stevens, Cathy A. (2016): Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Treatable Genetic Disease Not to Be Missed. In: *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 22 (2), S. 92–93. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000367.

Vaz, Frédéric M.; Ferdinandusse, Sacha (2017): Bile acid analysis in human disorders of bile acid biosynthesis. In: *Molecular aspects of medicine* 56, S. 10–24. DOI: 10.1016/j.mam.2017.03.003.

- Verrips, A.; van Engelen, B. G.; Wevers, R. A.; van Geel, B. M.; Cruysberg, J. R.; van den Heuvel, L. P. et al. (2000): Presence of diarrhea and absence of tendon xanthomas in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. In: *Archives of Neurology* 57 (4), S. 520–524. DOI: 10.1001/archneur.57.4.520.
- vom Müller Hagen, J.; Karle, K. N.; Schüle, R.; Krägeloh-Mann, I.; Schöls, L. (2014): Leukodystrophies underlying cryptic spastic paraparesis: frequency and phenotype in 76 patients. In: *European journal of neurology* 21 (7), S. 983–988. DOI: 10.1111/ene.12423.
- Weidauer, S.; Nichtweiss, M.; Hattingen, E. (2014): Differential diagnosis of white matter lesions: Nonvascular causes-Part II. In: *Clinical neuroradiology* 24 (2), S. 93–110. DOI: 10.1007/s00062-013-0267-1.
- Weingärtner, Oliver; Laufs, Ulrich; Böhm, Michael; Lütjohann, Dieter (2010): An alternative pathway of reverse cholesterol transport: the oxysterol 27-hydroxycholesterol. In: *Atherosclerosis* 209 (1), S. 39–41. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.015.
- Wiesinger, Christoph; Eichler, Florian S.; Berger, Johannes (2015): The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. In: *The application of clinical genetics* 8, S. 109–121. DOI: 10.2147/TACG.S49590.
- Wolf, Nicole I.; van Spaendonk, Rosalina M. L.; Hobson, Grace M.; Kamholz, John (Hg.) (2019): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle.
- Wolfgang Köhler (2017): Leukodystrophien des Erwachsenenalters. In: *Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature*, 21.09.2017. Online verfügbar unter https://www.springermedizin.de/emedpedia/klinische-neurologie/leukodystrophien-des-erwachsenenalters?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-44768-0_162, zuletzt geprüft am 27.07.2021.
- Wong, Janice C.; Walsh, Kailey; Hayden, Douglas; Eichler, Florian S. (2018): Natural history of neurological abnormalities in cerebrotendinous xanthomatosis. In: *J Inherit Metab Dis* 41 (4), S. 647–656. DOI: 10.1007/s10545-018-0152-9.
- Wong, Lee-Jun C. (2012): Mitochondrial syndromes with leukoencephalopathies. In: *Seminars in neurology* 32 (1), S. 55–61. DOI: 10.1055/s-0032-1306387.
- Yahalom, Gilad; Tsabari, Rakefet; Molshatzki, Noa; Ephraty, Lilach; Cohen, Hofit; Hassin-Baer, Sharon (2013): Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. In: *Clinical neuropharmacology* 36 (3), S. 78–83. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318288076a.
- Yoshida, Tomokatsu; Sasaki, Masayuki; Yoshida, Mari; Namekawa, Michito; Okamoto, Yuji; Tsujino, Seiichi et al. (2011): Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. In: *J Neurol* 258 (11), S. 1998–2008. DOI: 10.1007/s00415-011-6056-3.
- Zayed, Hatem (2015): Canavan disease: an Arab scenario. In: *Gene* 560 (1), S. 9–14. DOI: 10.1016/j.gene.2015.02.009.
- Zech, Michael; Wagner, Matias; Schormair, Barbara; Oexle, Konrad; Winkelmann, Juliane (2019): Exomdiagnostik in der Neurologie. In: *Nervenarzt* 90 (2), S. 131–137. DOI: 10.1007/s00115-018-0667-1.
- Zhuang, Lv-Ping; Liu, Chang-Yun; Li, Yuan-Xiao; Huang, Hua-Ping; Zou, Zhang-Yu (2020): Clinical features and genetic characteristics of hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids due to CSF1R mutation: a case report and literature review. In: *Annals of translational medicine* 8 (1), S. 11. DOI: 10.21037/atm.2019.12.17.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stammbaum X-chromosomal rezessiver Erbgang	12
Abbildung 2: cMRT T2 Flair eines 31.-jährigen Patienten mit Adrenomyeloneuropathie	13
Abbildung 3: autosomal rezessiver Erbgang.....	17
Abbildung 4: CTX-Patientin mit Xanthomen der Achillessehne.....	18
Abbildung 5: cMRT T2-Flair-Wichtung einer 45-jährigen Patientin mit CTX.....	19
Abbildung 6: autosomal dominanter Erbgang	22
Abbildung 7: prozentuale Häufigkeitsverteilung der fünf wichtigsten klinischen Manifestationen bei symptomatisch CADASIL-Erkrankten	22
Abbildung 8: cMRT T2-Flair einer 70-jährigen Patientin mit CADASIL.....	24
Abbildung 9: cMRT T2* der 70-jährigen Patientin mit CADASIL	24
Abbildung 10: Ausschnitt der Eingabemaske der Access-Datenbank	30
Abbildung 11: Genotyp-Verteilung innerhalb der Gesamtkohorte 139 Indexpatienten	39
Abbildung 12: Box-Plot das Erstmanifestationsalter der Kohorte der genetisch gesicherten und der genetisch nicht gesicherten Patienten.....	41
Abbildung 13: Geschlechterverteilung innerhalb der Gesamtkohorte und Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten.....	42
Abbildung 14: Boxplot Alter Erstmanifestation nach Geschlecht	42
Abbildung 15: Vererbungsmodi in der Kohorte der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten	43
Abbildung 16: Anzahl CVRF in der Kohorte der genetisch unklaren Patienten im Vergleich zur Kohorte der genetisch gesicherten Patienten.	44
Abbildung 17: genetische Diagnostik Kohorten der genetisch unklaren und genetisch gesicherten Patienten.....	45
Abbildung 18: Frequenz klinischer Merkmale der gesamten Kohorte der Indexpatienten	48
Abbildung 19: Frequenz klinischer Merkmale innerhalb der Kohorte der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Indexpatienten	49
Abbildung 20: Anzahl der betroffenen klinischen Merkmale bei last-visit	
Abbildung 21: Box-Plot Alter der Erstmanifestation/Geschlecht ALD-Kohorte	52
Abbildung 22: cMRT T2 Flair eines 63.-jährigen Patienten mit cerebraler adulter ALD.	53
Abbildung 23: Phänotyp ALD- Frequenz klinischer Merkmale	54
Abbildung 24: SPRS -Score ALD-Kohorte im zeitlichen Verlauf	55
Abbildung 25: SPRS-Score ALD-Kohorte im zeitlichen Verlauf - lineare Regression	56
Abbildung 26: Phänotyp CTX- Frequenz klinischer Merkmale	60
Abbildung 27: CTX-Patienten klinische Manifestationen	61
Abbildung 28: SARA-Score CTX-Kohorte im zeitlichen Verlauf mit linearen Regressionsgeraden	62
Abbildung 29: MMST-Score CTX-Kohorte im zeitlichen Verlauf	62
Abbildung 30: CADASIL-Kohorte Alter Erstmanifestation	64
Abbildung 31: Phänotyp CADASIL – Frequenz klinischer Merkmale	66
Abbildung 32: In der Tübinger Kohorte entfallen 50% der hereditären adulten Leukencephalopathien auf die Genotypen ALD, HDLS und MLD.....	75
Abbildung 33: Genotypische Verteilung hereditärer Leukencephalopathien. Vergleich mit zwei Untersuchungen kindlicher Kohorten	77
Abbildung 34: Vergleich der phänotypischen Manifestation der Tübinger Kohorte mit der Kohorte von Schlueter et al.	79
Abbildung 35: Mittleres Erstmanifestationsalter der männlichen ALD-Kohorte.....	81
Abbildung 36: cMRT T2 Flair eines 63.-jährigen Patienten mit cerebraler adulter ALD.	83
Abbildung 37: klinische Manifestationen bei CTX-Patienten und Kohorte von Verrips et al.	86

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahl hereditärer Leukencephalopathien in alphabetischer Reihenfolge	9
Tabelle 2: Verteilungsanalyse mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung.....	36
Tabelle 3: Übersicht der Nicht-Indexpatienten	38
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der genetisch gesicherten Leukencephalopathien	40
Tabelle 5: Familienanamnesen der Kohorte der genetisch unklaren Patienten	43
Tabelle 6: Kreuztabelle - Anzahl der CVRF.....	44
Tabelle 7: Kreuztabelle genetische Diagnostik	45
<i>Tabelle 8: Die Kohorten der genetisch gesicherten und genetisch unklaren Patienten unterschieden sich signifikant in der Anzahl der CVRF und in der durchgeführten genetischen Diagnostik</i>	<i>46</i>
Tabelle 9: Anzahl betroffener neurologischer Merkmale Gesamtkohorte (n=139).....	47
Tabelle 10: Anzahl der klinischen Manifestation in der Kohorte der genetisch gesicherten und der Kohorte der genetisch unklaren Patienten.....	50
Tabelle 11: Phänotypisches Spektrum der unterschiedlichen Genotypen	51
Tabelle 12: Pathogene Varianten des ABCD-1 Gens der ALD-Kohorte.....	53
Tabelle 13: Überblick der von einer Nebenniereninsuffizienz betroffenen Patienten nach Geschlecht in der ALD-Kohorte.	55
Tabelle 14: Übersicht der Regressionskoeffizienten des SPRS-Punktwerts der ALD-Kohorte nach Geschlecht.....	56
Tabelle 15: Überblick CTX-Kohorte Alter Erstmanifestation und Erstdiagnose nach Geschlecht	58
Tabelle 16: Pathogene Varianten des CYP27A1-Gens der CTX-Kohorte	59
Tabelle 17: Übersicht der Therapie mit Chenodesoxycholsäure in der CTX-Kohorte.....	59
Tabelle 18: Cerebelläre Ataxie in CTX-Kohorte	60
Tabelle 19: SARA-Score der CTX-Kohorte im zeitlichen Verlauf..	62
Tabelle 20: MMST-Score der CTX-Kohorte im zeitlichen Verlauf.	63
Tabelle 21: Pathogene Varianten des NOTCH3-Gens der CADASIL-Kohorte.....	65
Tabelle 22: Verteilung des klinischen Merkmals Kopfschmerzen über die CADASIL-Kohorte und die Gesamtkohorte.....	65
Tabelle 23: Restenzymaktivität der ASA bei metachromatischer Leukodystrophie	70
Tabelle 24: Übersicht wichtiger biochemischer Marker adulter genetisch bedingter Leukencephalopathien.....	71
Tabelle 25: Übersicht der Vererbungsmodi und Gene.....	73
Tabelle 26: Extrapyramidal-motorische Manifestationen der Kohorte der genetisch gesicherten Patienten.....	79
Tabelle 27: Phänotyp der ALD-Kohorte.....	82
Tabelle 28: Risikoscore CTX.....	85
Tabelle 29: Ausschluss potenziell reversibler oder sekundärer Ursachen einer Leukencephalopathie.....	90

9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Zentrum für Neurologie des Hertie Instituts für klinische Hirnforschung, in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt mit Neurodegenerative Erkrankungen Sektion Klinische Neurogenetik unter Betreuung von Herrn Prof. Ludger Schöls und Herrn Dr. Holger Hengel durchgeführt. Die Konzeption erfolgte durch mich (Nadine Weißert) in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Ludger Schöls und Herrn Dr. Hengel. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 10.05.2023

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Allen meinen herzlichen Dank aussprechen ohne deren stetiges Zutun das Gelingen dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders Danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Ludger Schöls für die Überlassung des Themas, das entgegengebrachte Vertrauen, die außergewöhnlich gute Betreuung, tatkräftige Unterstützung bei wissenschaftlichen und klinischen Fragestellungen, die zahlreichen Ratschläge und Anregungen, die ansteckende Begeisterung für die seltenen Erkrankungen im Allgemeinen und nicht zuletzt für die Möglichkeit, die im Rahmen dieser Dissertation gewonnen Einblicke als wissenschaftliche Mitarbeiterin/Assistenzärztin in seiner Arbeitsgruppe zu vertiefen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Falko Fend für die Zeit, die hilfreichen Anmerkungen und die Durchsicht des Manuskriptes.

Ebenso möchte mich ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Holger Hengel für die außerordentlich motivierenden, wertschätzenden und sehr bereichernden Dialoge, spannenden Hospitationen in der Leukodystrophieambulanz, die Durchsicht des Manuskriptes, die Unterstützung bei diversen Fragestellungen sowie die allzeit kurzfristige Erreichbarkeit und Geduld bedanken.

Mein tiefer Dank gilt meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern und meinen Freunden für das Vertrauen, die unermüdliche vorbehaltlose Unterstützung, stetige Bekräftigung, kontinuierliche Motivation, Freude und Rückendeckung dank derer ich immer neue Ressourcen/Kraft mobilisieren konnte. Ohne Euch wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.

Zum Abschluss danke ich meinen Kollegen, ehemaligen Kommilitonen und Wegbegleitern für die Unterstützung und den bereichernden fachlichen Austausch.