

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Leukodystrophien und hereditäre Leukenzephalopathien im Erwachsenenalter

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Ludger Schöls, Tübingen

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärztinnen/Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärztinnen/Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten/der Patientin und seiner/ihrer Erkrankungen vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbeziehung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

AWMF-Versionsnr.: 4.0

Vollständig überarbeitet: 9. Oktober 2022

Gültig bis: 31. Dezember 2024

Kapitel: Verschiedenes

Zitierhinweis

Schöls L. et al., Leukodystrophien und hereditäre Leukenzephalopathien im Erwachsenenalter, S1-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

ludger.schoels@uni-tuebingen.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)

Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- PD Dr. Sylvia Bösch, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Innsbruck (ÖGN)
- Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann, Neuropädiatrie, Universität Tübingen (GNP)
- Dr. Wolfgang Köhler, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universität Leipzig
- Prof. Dr. Ludger Schöls, Neurologische Klinik, Universität Tübingen
- Prof. Dr. Maja Steinlin, Neuropädiatrie, Inselspital Bern (SNG)
- Prof. Dr. Nicole Wolf, Kinderneurologie, UMC Amsterdam

Federführend:

Prof. Dr. Ludger Schöls, Neurologische Klinik und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung,
Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen

E-Mail: ludger.schoels@uni-tuebingen.de

Was gibt es Neues?

- Zahlreiche neue Gene wurden als Ursache für hereditäre Leukenzephalopathien identifiziert.
- Migalastat ist als neue orale Therapieoption für bestimmte Missense-Mutationen bei M. Fabry zugelassen.
- Eine größere Fallserie belegt die allogene Knochenmarktransplantation als Therapieoption für die zerebrale Verlaufsform der Adrenoleukodystrophie.
- Libmeldy ist für die virale Transfektion von hämatopoetischen Stammzellen zur präsymptomatischen und fröhsymptomatischen Behandlung von Kindern mit metachromatischer Leukodystrophie zugelassen.
- Für immer mehr Leukodystrophien laufen klinische Studien, meist in nur wenigen spezialisierten Zentren.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Charakteristisch für Leukodystrophien im Erwachsenenalter ist die Kombination von hirnnorganischen Psychosyndromen (kognitiver Störung, Verhaltens- und Wesensänderungen, Psychose) und Bewegungsstörungen (Ataxie, Spastik, Dystonie, Neuropathie). Häufig sind weitere Organe (Leber, Nebenniere, Augen, Knochen, Haut) mitbeteiligt.
- Hinweisend auf die Diagnose ist die MRT mit meist charakteristischen Marklagerveränderungen. Fehlende Signalanhebungen im Marklager schließen eine Leukodystrophie jedoch nicht aus.
- Die definitive Diagnosestellung gelingt in der Mehrzahl der Fälle über die biochemische Bestimmung der zugrunde liegenden metabolischen Störung und/oder den molekulargenetischen Nachweis von Mutationen in bekannten Leukodystrophie-/Leukenzephalopathie-Genen.
- Für die genetische Diagnostik sollte, wenn kein hochgradiger Verdacht für eine spezifische genetische Diagnose besteht, primär eine Exom- oder Genomsequenzierung erfolgen. Die Interpretation der Befunde erfordert oft spezialisierte klinische und genetische Kenntnisse.
- Die Therapie ist vorwiegend symptomatisch bzw. supportiv.
- Für einzelne Leukodystrophien sind Substratreduktions- oder Enzyersatztherapien oder ein viraler Gentransfer zugelassen, die jedoch jeweils spezifischer Kenntnisse bedürfen.
- Eine Vorstellung der Patientinnen/Patienten in spezialisierten Zentren wird empfohlen, z. B. um Fragen zu nicht standardmäßig eingesetzten Therapien wie der hämatopoetischen Stammzelltransplantation und zu Möglichkeiten, an Studien teilzunehmen, zu erwägen.

Inhalt

1	Einführung.....	6
2	Definition	6
2.1	Begriffsdefinition	6
3	Diagnostik.....	6
3.1	Allgemeine Diagnostik.....	7
3.2	Differenzialdiagnostik.....	7
3.3	Diagnosesicherung	8
4	Therapie	25
4.1	Symptomatische Therapie	25
4.2	Enzymersatz- und Chaperontherapie	25
4.3	Substitutions-, Substratrestriktions- und Enzyminhibitionstherapie	26
4.4	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)	26
4.5	Viraler Gentransfer (Ex-vivo-Gentherapie):	27
5	Finanzierung der Leitlinie	28
6	Methodik der Leitlinienentwicklung	28
6.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	28
6.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	29
6.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	29
6.4	Erklärung und Prüfung von Interessen.....	29
	Literatur.....	30

1 Einführung

Leukodystrophien und hereditäre Leukenzephalopathien sind genetisch determinierte, in der Regel progrediente Erkrankungen, die vorrangig die weiße Substanz des zentralen Nervensystems betreffen. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit variablem pathogenetischem Hintergrund, klinischem Verlauf und paraklinischem Befundmuster. Viele Leukodystrophien im Erwachsenenalter haben bereits im Kindes- und Jugendalter begonnen, andere treten typischerweise erst im Erwachsenenalter auf. Die selteneren adulten Verlaufsformen sind noch wenig bekannt. Sie stellen jedoch eine wichtige Differenzialdiagnose zu erworbenen Leukenzephalopathien dar wie etwa der Multiplen Sklerose oder vaskulären Enzephalopathien.

2 Definition

2.1 Begriffsdefinition

Leukodystrophien sind genetisch bedingte Erkrankungen, die primär Gliazellen oder Myelinscheiden betreffen. Aus neuropathologischer Sicht können dabei primäre Myelinerkrankungen von Leukodystrophien mit Beteiligung der Blutgefäße, Leukodystrophien mit früher axonaler Mitbeteiligung, Astrozytopathien und Mikroglipathien unterschieden werden [1]. Andere **hereditäre Leukenzephalopathien** werden hingegen durch genetische Vaskulopathien oder angeborene Stoffwechselstörungen verursacht, die eine primäre vaskuläre, neuronale Affektion oder prominente systemische Manifestation zeigen. Eine scharfe Trennung zwischen Leukodystrophien und anderen hereditären Leukenzephalopathien ist schwierig, sodass beide Gruppen hier gemeinsam behandelt werden. Die Zahl der hereditären Leukodystrophien und Leukenzephalopathien beläuft sich derzeit auf etwa 100. Diese Leitlinie beschränkt sich auf Erkrankungen mit Beginn oder signifikanter Prävalenz im Erwachsenenalter.

3 Diagnostik

Leitsymptome für Leukodystrophien und hereditäre Leukenzephalopathien im Erwachsenenalter sind:

- kognitiver Abbau und Demenz
- organische Psychosyndrome und Psychosen
- chronisch progrediente spastisch-ataktische Syndrome
- vorwiegend demyelinisierende sensomotorische Neuropathie
- seltener: extrapyramidalmotorische Störungen und Epilepsie
- Mitbeteiligung anderer Organsysteme, z. B. Hepatosplenomegalie, Nebennierenrindeninsuffizienz, frühe Menopause (Ovarialinsuffizienz)

- Signalveränderung der weißen Substanz im MRT mit häufig charakteristischem Muster, allerdings sind diese Veränderungen oft weniger typisch als bei Kindern.
- Insbesondere die Kombination einer neuropsychiatrischen Symptomatik mit einer spastisch-ataktischen Gangstörung sollte im Erwachsenenalter an eine Leukodystrophie bzw. hereditäre Leukenzephalopathie denken lassen.

3.1 Allgemeine Diagnostik

Wesentliche Hinweise auf eine zugrunde liegende Leukodystrophie bzw. hereditäre Leukenzephalopathie ergeben sich aus folgenden Untersuchungen [2–4]:

- Anamnese und Krankheitsverlauf: Entwicklungsstörung, Verlust erworbener Fähigkeiten, progredienter Erkrankungsverlauf, positive Familienanamnese
- körperliche Untersuchung: progrediente spastisch-ataktische Syndrome, Neuropathie, hirnorganische Psychosyndrome (s. o.), extrazerebrale Manifestationen (z. B. Hepatosplenomegalie, Nephropathie, adrenale Dysfunktion, Ovarialinsuffizienz)
- Bildgebung: Methode der Wahl zur Darstellung von Schädigungen der weißen Substanz ist die zerebrale MRT. Für die meisten Leukodystrophien und hereditären Leukenzephalopathien (Tab. 1) sind recht charakteristische Schädigungsmuster beschrieben. Eine Mustererkennung, wie sie in Tab. 2 zusammengestellt ist, hat sich bei der diagnostischen Einordnung von MRT-Auffälligkeiten bewährt [5, 6]. Ergänzende spinale MRT-Untersuchungen sind bei bestimmten Fragestellungen sinnvoll (z. B. spinale Atrophie bei Adrenomyeloneuropathie, langstreckige T2W-Signalanhebungen bei LSBL). Die MR-Spektroskopie kann durch Untersuchung von metabolischen Parametern wie Laktat, Cholin und Kreatin weitergehende Hinweise auf Stoffwechselveränderungen geben.

3.2 Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch sind Schädigungen der weißen Substanz anderer Ätiologie abzugrenzen:

- vaskulär, z. B. vaskuläre Enzephalopathie
- entzündlich, z. B. Encephalomyelitis disseminata (ED)
- infektiös, z. B. progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- neoplastisch, z. B. Gliomatose
- neurodegenerativ, z. B. fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom FXTAS (Genetik)
- toxisch, z. B. nach Chemo- und/oder Strahlentherapie
- metabolisch:
 - Vitamin-B12-Mangel
 - Kupferstoffwechselstörungen (Kupfer und Coeruloplasmin im Serum, Kupferausscheidung im Sammelurin)

3.3 Diagnosesicherung

Biochemische und genetische Diagnostik stellen sich ergänzende Befunde dar, die methodisch bedingte Fehldiagnosen vermeiden helfen, z. B. durch Pseudodefizienzen auf der einen Seite und Fehlbeurteilung von genetischen Varianten auf der anderen Seite. Wo möglich, sollte ein biochemischer Befund durch eine genetische Diagnostik bestätigt werden und umgekehrt.

Biochemische Untersuchungen

Für viele Leukodystrophien kann der zugrunde liegende metabolische Defekt durch gezielte biochemische Untersuchungen nachgewiesen werden; diese sind in Tab. 1 aufgeführt.

Genetische Diagnostik

Eine genetische Diagnostik ist für alle Leukodystrophien und hereditären Leukenzephalopathien (Tab. 1) verfügbar. Sie kann bei konkretem Verdacht bereits in der primären Diagnostik eingesetzt werden und ist für die Bestimmung von Anlageträgern und die genetische Beratung der Familien erforderlich. Aufgrund der großen Zahl von hereditären Leukenzephalopathien ist eine Einzelgendiagnostik nur noch in konkreten Verdachtsfällen indiziert. Sonst sind breite genetische Ansätze mittels eines Leukenzephalopathie-Gen-Panels oder einer Exom- bzw. Genomsequenzierung das zeit- und kosteneffektive Diagnostikum der Wahl.

Die meisten Leukodystrophien und hereditären Leukenzephalopathien werden autosomal-rezessiv vererbt. Autosomal-dominant vererbt werden die CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie (früher: hereditäre diffuse Leukenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden/adulte Leukenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden und pigmentierter Glia (HDLS/ALSP)), die autosomal-dominante Leukodystrophie mit Duplikation im Lamin-B1-Gen (ADLD), die zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL Typ 1 und 2), die retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie (RVCL), die COL4A-bedingte Leukenzephalopathie, die Oculodentodigitale Dysplasie (ODDD), Hypomyelinisierung und Atrophie von Basalganglien und Cerebellum (HABC) und der Morbus Alexander. Der dominante Erbgang ist in der Familienanamnese jedoch nicht immer erkennbar, zum Beispiel durch Auftreten von Neumutationen. X-chromosomal vererbte Leukodystrophien sind die Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie (ALD/AMN), der Morbus Fabry und die Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung (PLP1). Diese betreffen klassischerweise (hemizygote) Männer, aber auch heterozygote Überträgerinnen können in bis zu 70 % der Fälle klinisch relevante Symptome aufweisen.

Praktisches Vorgehen für genetische Diagnostik:

- Aufklärung und schriftliches Einverständnis des Patienten/der Patientin einholen (Formulare auf den Webseiten der genetischen Institute)
- 2 Röhrchen EDTA-Blut (können mit normaler Post ohne Kühlung versandt werden)
- Für Deutschland gilt: Abrechnung über rot-weißen Laborschein Muster 10 (geht nicht zulasten des Praxisbudgets) mit Anforderung einer „Leukenzephalopathie-Gen-Panel-Diagnostik“
- In der Schweiz muss in der Regel eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse angefordert

werden. Gendiagnostik wird vor allem dann übernommen, wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben.

- In Österreich wird die weiterführende genetische Diagnostik mit länderspezifischen Unterschieden vom Facharzt/von der Fachärztin für Humanmedizin oder vom Facharzt/von der Fachärztin der entsprechenden Fachdisziplin (z. B. FA für Pädiatrie oder FA für Neurologie) angeordnet bzw. durchgeführt.

Tabelle 1. Leukodystrophien und hereditäre Leukenzephalopathien des Erwachsenenalters (in alphabetischer Reihenfolge). Genetik, Biochemie, Leitsymptome und radiologische Befunde

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Adrenoleukodystrophie, X-chromosomal (X-ALD) <ul style="list-style-type: none"> Adrenomyeloneuropathie (AMN), betrifft alle Männer und ca. 70 % der weiblichen Genträgerinnen Adulte zerebrale ALD (ACALD), betrifft nur Männer 	<i>ABCD1</i> / X Überlangkettige Fettsäuren (VLCFA) ↑ (S, F)	AMN: spastische Paraparese, Ataxie, PNP, querschnittsartige sensible Störungen, neurogene Blasenstörungen, sexuelle Funktionsstörungen ACALD: Kognitionsstörungen, später Demenz, Verhaltensauffälligkeiten, nachrangig: Psychose, später: neurolog. Störungen wie bei AMN, Bulbärsyndrom, Erblindung Nebennierenunterfunktion (50–70 %)	AMN: initial bei > 50 % normales cMRT, bilaterale Pyramidenbahnläsionen (ohne KM-Aufnahme), sMRT: thorakal betonte Spinalmarkatrophy ACALD: flächig konfluierende T2-Signalanhebungen des Splenium corporis callosi und der angrenzenden parieto-okzipitalen weißen Substanz (80 %) oder des Genu corporis callosi und der angrenzenden frontalen weißen Substanz (20 %), randständiges KM-Enhancement
Aicardi-Goutières-Syndrom (Typ-I-Interferonopathien)	<i>ACP5, ADAR, DDX58, IFIH1, ISG15, PSMB8, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, TMEM173, TREX1</i> / ar / AD / de novo	Klassische Form: primäre, bzw. frühe Störung der Entwicklung mit Progredienz, spastisch-dyskinetische Bewegungsstörung, Mikrozephalie. Bei späterem Beginn spastische Paraparese	Progrediente Veränderungen des supratentoriellen Marklagers (T2-hyperintens); progrediente Verkalkungen (Basalganglien und Marklager); fehlend beim HSP-Phänotyp
Morbus Alexander	<i>GFAP</i> / AD, de novo GFAP ↑ (L)	Progrediente spastisch-ataktische Gangstörungen, Pseudobulbärparalyse, okuläre Störungen, Dysarthrie, Dysphonie, Dysphagie, Gaumensegel-Myoklonus, autonome Störungen	Im Kindesalter T2-Signalanhebung der Marklager (frontal betont). Bei adulter Form stehen spinale und infratentorielle Veränderungen im Vordergrund. KM-Anreicherungen meist nur bei kindlichen Formen

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Autosomal-dominante Leukodystrophie mit autonomer Störung und Beginn im Erwachsenenalter (ADLD)	<i>LMNB1-Duplikation</i> / AD Keine Labormarker	Initial häufig autonome Störungen (Blasen-, Mastdarmstörungen, sexuelle Funktionsstörung, Orthostase, Schweißsekretionsstörungen), Ataxie, extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen, später: kognitive Störungen	Multifokal fleckige „MS-ähnliche“, aber auch flächig konfluierende T2-Signalanhebung der Marklager, Hirnstamm (Bahnen), Kleinhirnstiele und im Spinalmark. Sekundäre spinale Atrophie
Autosomal-rezessive Ataxie mit Leukenzephalopathie (ARSAL)	<i>MARS2</i> / ar	Progrediente spastische Paraparese und Ataxie, Dysarthrie, Dystonie und neurogene Blasenstörung. Beginn 1.–59. LJ, Mittel 15. LJ	Atrophie des Kleinhirns und Corpus callosum. Periventrikulär betonte T2-Signalanhebung (ca. 50 %)
Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL)	<i>NOTCH3</i> / AD Osmophile Granula in der Basalmembran von Arteriolen (Elektronenmikroskopie, Hautbiopsie)	Schlaganfallähnliche Ereignisse, affektive Störungen, subkortikale Demenz. Akute (reversible) Bewusstseinsstörungen. Migräne-Anamnese	Multifokale, fleckig konfluierende T2-Signalanhebungen im subkortikalen Marklager mit temporaler Betonung, in Basalganglien, Capsula externa und Hirnstamm. Lakunäre Defekte in T1 und FLAIR. Mikroblutungen in T2*, kleinfleckige Diffusionsstörungen
Zerebrale autosomal-rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CARASIL)	<i>HTRA1</i> / ar Keine Labormarker	Spastische Gangstörung. Demenz, Apathie, Irritabilität. Schlaganfallähnliche Ereignisse. Spondylosis deformans. Alopezie	T2-Signalanhebungen im subkortikalen Marklager mit periventrikulärer und temporaler Betonung, aber auch Capsula externa, Cerebellum und Hirnstamm
Zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	<i>CYP27A1</i> / ar Cholestanol und Gallenalkohole ↑ (S)	Ataxie, Spastik, Demenz. Katarakt, Xanthome an der Achillessehne, Durchfälle	T2-Signalanhebungen im Cerebellum (besonders Ncl. dentatus) und in den Pedunculi cerebelli. Kalzifikationen

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Neuronale Ceroidlipofuszinose Autosomal-dominante Variante mit adultem Beginn	<i>CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CTSD, CTSF, GRN, KCTD7, MFSD8, PPT1</i> / ar <i>DNAJC5</i> / AD Lymphozytenvakuolen im Blutaussstrich (unspezifisch)	Demenz, Retinitis pigmentosa, Epilepsie, Myoklonien, Parkinsonismus	Zerebrale und/oder zerebelläre Atrophie, milde T2-Hyperintensität des tiefen Marklagers
COL4A-bedingte Leukenzephalopathie	<i>COL4A1</i> / AD, de novo <i>COL4A2</i> / AD CK ↑ (nicht obligat) (S)	Infantile Hemiparese, Stroke, Epilepsie, kognitive Defizite, Dystonie, Migräne. Kongenitale Katarakt. Nephropathie. Muskelkrämpfe	Porenzephalie. Periventrikuläre Leukenzephalopathie, lakunäre Infarkte, intrazerebrale Blutungen und Verkalkungen, intrazerebrale Aneurysmata
CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie Hereditäre diffuse Leukenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden (HDLS) Adulte Leukenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden und pigmentierter Glia (ALSP)	<i>CSF1R</i> / AD NfL ↑↑ und Chitotriosidase ↑ (S, L)	Frühe Demenz, Psychose, Depression, Apraxie. Ataxie, Spastik, Parkinsonismus, Inkontinenz, Epilepsie	Multifokal-konfluierende, frontal und in der Zentralregion betonte Marklagerläsionen. T2-Signalanhebung und Atrophie des Corpus callosum und der Pyramidenbahnen. Später: globale Atrophie Punktförmige, monatelang persistierende Diffusionsstörungen Punktförmige Mikroverkalkungen periventrikulär und frontal betont
Kongenitale Taubheit und progrediente Leukenzephalopathie im Erwachsenenalter (DEAPLE)	<i>KARS</i> / ar	Kongenitale Taubheit und (milde) Ataxie, im jungen Erwachsenenalter progressive neurologische Symptome (Ataxie, pyramidale und extrapyramidale Bewegungsstörung) und kognitiver Abbau	Diffuse, konfluierende supratentorielle Veränderungen, auch Thalamus, Hirnstamm und zerebelläre weiße Substanz können betroffen sein. Multifokale Diffusionsrestriktion ist möglich. Spektroskopisch ist Laktat erhöht

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Morbus Fabry	GLA / X α-Galaktosidase A (E, S, F)	Ischämische Hirninfarkte, Demenz, neuropathischer Schmerz, Hypohydrose, Angiokeratome, Cornea verticillata, Kardiomyopathie, Nephropathie	T1-Signalanhebung und T2*-Signalabsenkung im Pulvinar thalami. Multifokale lakunäre Ischämien, selten hämorrhagische Läsionen. Bild einer atypischen MS mit konfluierenden Signalstörungen
Fatty acid hydroxylase- associated neurodegeneration / spastische Spinalparalyse Typ 35 (SPG35)	FA2H / ar Keine Labormarker	Spastische Paraparese, Parkinsonismus, Dystonie, Dysarthrie, Optikusatrophie, kognitive Defizite	Periventrikuläre Marklagerläsionen. Dünnes Corpus callosum. Zerebelläre Atrophie. Signalabsenkung im Globus pallidus in T2*
Fucosidose	FUCA1 / ar α-L-Fucosidase (F)	Mentale Retardierung, Epilepsie, Tetraspastik, Hepatosplenomegalie, Skelettveränderungen, Angiokeratome, vergrößerte Gesichtszüge	Generalisierte diffuse Signalanhebung des Marklagers einschl. U- Fasern und Capsula int. in T1 und T2 (Hypomyelinisierung), später auch Demyelinisierung, Signalabsenkung in T2 im Thalamus, Globus pallidus und Substantia nigra. Globale Atrophie. MRS: abnorme Peaks bei 3,8–3,9 ppm und 1,2 ppm
Hypomyelinisierung mit Atrophie der Basalganglien und des Cerebellum (H-ABC)	TUBB4A / AD, de novo Keine Labormarker	Beginn infantil bis juvenil mit Regression, dyskinetischer Bewegungsstörung, Spastik, Ataxie und kognitivem Defizit, ggf. Epilepsie	Hypomyelinisierung, Atrophie insbes. des Globus pallidus, des Nucleus caudatus und des Cerebellum
Morbus Gaucher	GBA / ar Glucocerebrosidase (E, F)	Demenz, Epilepsie, Myoklonien, supranukleäre horizontale Blickparese, Ataxie, Spastik	Unauffällige MRT oder globale Hirnatrophie
Giant axon neuropathy	GAN / ar Keine Labormarker	Sensomotorische Neuropathie, Ataxie, Optikusatrophy, kognitive Defizite, „kinky hair“	Variabel ausgeprägte T2- Hyperintensität des zentralen und zerebellären Marklagers sowie Ncl. dentatus

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
GM1-Gangliosidose	GLB1 / ar β-Galaktosidase (E, S, F)	Extrapyramidalmotorische Störungen, bes. faziale Dystonie, Dysarthrie, kognitive Störung	Bei adulten Verlaufsformen zerebellär betonte Hirnatrophie im Vordergrund. Bei frühem Beginn T2-Signalanhebung im Ncl. caudatus und Putamen, T2-Absenkung im Globus pallidus. Bilateral, flauere T2-Signalanhebung im Marklager
GM2-Gangliosidose <ul style="list-style-type: none"> Tay-Sachs-Erkrankung Morbus Sandhoff 	HEXA / ar HEXB / ar Hexosamidase A, B (E, S, F)	Ataxie, Demenz, Psychose bei M. Tay-Sachs SMA- oder ALS-ähnliche Symptomatik bei M. Sandhoff, selten: Ophthalmoplegie, sensible Polyneuropathie	Bei adulten Verlaufsformen zerebellär betonte Hirnatrophie im Vordergrund. Bei frühen, rasch progredienten Formen Basalganglienschwellung und Signalveränderungen der Sehstrahlung charakteristisch
Hyperhomozysteinämien	CBS / ar MTHFR / ar Homozystein, Methionin, Methylmalonsäure (S, U)	Psychosen und passagere hirnorganische Psychosyndrome, demenzielle Syndrome, spastische Paraparese, Polyneuropathie, Schlaganfall	Periventrikulär flächige T2-Signalanhebung mit posteriorer Betonung. Infarktmuster, auch multifokale Läsionen (DD MS). Spinale T2-Signalanhebung (Seiten- und Hinterstränge)
Morbus Krabbe Globoidzell- Leukodystrophie	GALC / ar β-Galaktosidase (E, F)	Sehr heterogen, Kombination zentraler Symptome (Paraspastik, Ataxie, Dystonie) und PNP. Spät: bulbäre Symptome, Epilepsie	Anfangs Normalbefunde möglich. Später T2-Signalanhebung in den Pyramidenbahnen (z. T. isoliert), Stammganglien, Capsula interna, Corona radiata, Corpus callosum, sym. parieto-okzipital. Zerebelläre Veränderungen (Marklager und Ncl. dentatus) treten nur bei den infantilen Formen auf

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Leukenzephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat (LBSL)	<i>DARS2</i> / ar Laktat ↑ (nicht obligat) (S, L)	Beinbetonte spastische Tetraparese, Ataxie, Epilepsie, leichte Polyneuropathie. Spät: leichte kognitive Störungen. Schubartige Verschlechterungen (bei Bagateltraumen) möglich	Teils flächige, teils multilokulär fleckige T2-Signalanhebungen im zerebralen und zerebellären Marklager, Corpus callosum und Hirnstamm. Signalanhebungen der langen Rückenmarksbahnen (spinale Bildgebung!) und Trigeminusfasern im Hirnstamm. Laktatnachweis spektroskopisch
Leukenzephalopathie mit zerebralen Verkalkungen und Zysten (LCC)	<i>SNORD118</i> / ar	Zerebrale Mikroangiopathie mit Beginn zwischen Kindheit und späterem Erwachsenenalter. Klinisch häufig Spastik, Hemiparese, Dystonie, Epilepsie und kognitive Defizite	Charakteristisches MRT mit Leukenzephalopathie, zerebralen Verkalkungen und zum Teil raumfordernden Zysten
Leukenzephalopathie, progressiv, mit Ovarialinsuffizienz (LKENP)	<i>AARS2</i> / ar Keine Labormarker	Beginn im jungen Erwachsenenalter, schnell progressive motorische Verschlechterung (Spastik, Ataxie, Verlust der Gehfähigkeit) und Demenz. Bei Frauen Ovarialinsuffizienz	Betroffen sind Rechts-links-Verbindungen und absteigende Bahnen, dazu zerebelläre Atrophie. Kann ähnlich aussehen wie CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie
Leukenzephalopathie mit Ataxie (LKPAT)	<i>CLCN2</i> / ar Keine Labormarker	Zerebelläre Ataxie, Kopfschmerzen. Optikusneuropathie und kognitive Defizite nicht obligat	Signalanhebungen der Capsula interna, Pyramidenbahn und mittleren Kleinhirnstiele. ADC-Signalabsenkung. Mikrovakuolen des Myelins

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Mannosidose (α,β)	<i>MAN2B1</i> / ar <i>MANBA</i> / ar α/β -Mannosidase (L, F)	Mentale Retardierung, Psychosen, Immunschwäche, Skelettdeformitäten (weniger bei Beginn > 10 LJ), Schwerhörigkeit	Parieto-okzipital betonte T2-Signalanhebung im zerebralen Marklager, zerebelläre Atrophie, Brachyzephalie, Kalottenverdrückung
Megalenzephalie zystische Leukenzephalopathie (MLC)	<i>MLC1 (Typ 1)</i> / ar <i>HEPACAM (Typ 2)</i> / ar Keine Labormarker	Makrozephalie. Langsam progrediente Ataxie, Spastik, Dysarthrie, Dysphagie, Epilepsie. Kognition lange erhalten	Diffus flächige T2- Signalanhebungen der Marklager, Marklagerschwellung, später subkortikale Atrophie mit starker Erweiterung der Ventrikel. Subkortikale Zystenbildung, anterior und temporal betont. Hirnrinde und Basalganglien unauffällig, gelegentlich geringe Hirnstammveränderungen (Pyramidenbahnen, Cerebellum)
Metachromatische Leukodystrophie (MLD)	<i>ARSA</i> / ar Arylsulfatase A ↓ (E, F) Sulfatide ↑ (U)	Psychose, demenzielles Syndrom, Ataxie, Paraspastik, PNP Spät: Epilepsie, bulbäre Symptome	Sym. periventrikuläre, parieto-okzipital und frontal betonte T2- Signalanhebung, radiäre Streifung. Corpus callosum früh betroffen, U-Fasern spät betroffen. Später sekundäre Atrophie. Keine Kontrastmittelaufnahme. Juvenile und adulte Formen zeigen Veränderungen regelhaft schon bei Krankheitsbeginn

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Mitochondriale Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden (MELAS)	<i>MTTL1</i> (häufigste Mutation c.3243A-G), <i>MTTQ</i> , <i>MTTH</i> , <i>MTTK</i> , <i>MTTC</i> , <i>MTTS1</i> , <i>MTND1</i> , <i>MTND5</i> , <i>MTND6</i> , <i>MTTS2</i> / mitochondrial	Mitochondriale Multisystemerkrankung mit Beginn meist in der 1. oder 2. Lebensdekade. Typische Manifestationen sind muskuläre Belastungsintoleranz, Migräne, Epilepsie und schlaganfallähnliche Episoden im Sinne von subakut sich entwickelnden enzephalopathischen Krisen mit Kopfschmerz, epileptischen Anfällen, visuellen Ausfällen, visuellen Halluzinationen, Agitation, Verhaltensstörung. Im Verlauf häufig Schwerhörigkeit, Diabetes mellitus, kardiale und gastrointestinale Beschwerden sowie Demenz	Meist okzipitale, nicht an Gefäßterritorien gebundene, kortikale Hyperintensitäten mit z. T. kompletter Rückbildung oder Entwicklung von laminären, kortikalen Nekrosen. Im Verlauf meist deutliche Hirnatrophie
Mitochondrialer Komplex-IV-Mangel, nukleärer Typ 17 (MC4DN17)	<i>APOPT1</i> Komplex-IV-Defekt in Muskelbiopsie	Beginn meist in der frühen Kindheit mit motorischen Problemen und Gangstörung mit Entwicklung einer spastischen Tetraparese, z. T. mit Verlust der Gehfähigkeit. Oft episodische Regression mit kognitiver Störung und Dysarthrie. Manchmal: Epilepsie und Neuropathie. Tendenziell Stabilisierung der Symptomatik über die Zeit	Leukenzephalopathie mit Bildung von kleinen Zysten und Beteiligung des Balkens. In akuten Phasen KM-Aufnahme und Diffusionsstörungen mit partieller Besserung nach Abklingen der akuten Phase. Affektion der langen Bahnen im Hirnstamm

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Mucopolipidose, Typ IV	<i>MCOLN1</i> / ar Erhöhte Gastrin-Spiegel (S), erniedrigtes Eisen (50 %) (S)	Langsam progrediente spastische Tetraparese, Demenz. Okuläre Symptome (Hornhauttrübung, Retinadegeneration)	Atrophie des Corpus callosum, T1-Signalanhebung im Marklager, T2*-Signalabsenkung (Ferritinablagerungen) in den Stammganglien, später: Hirnatrophie, inkl. Cerebellum
Neuronale intranukleäre Einschlusskörperchen-Erkrankung (NIID)	<i>NOTCH2NLC</i> / AD Eosinophile, hyaline, Ubiquitin-positive Einschlüsse (Hautbiopsie)	Demenz, pyramidale and extrapyramidale Symptome, zerebelläre Ataxie, Neuropathie, autonome Dysfunktion. Phasen von Bewusstseinsstörung	T2-Hyperintensitäten des Marklagers und Hirnstamms Bandförmige Diffusionsstörungen am kortiko-medullären Übergang Kontrastmittelaufnahme in geschwollenen Arealen
Niemann-Pick-Typ-C-Erkrankung	<i>NPC1</i> / ar <i>NPC2</i> / ar Cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol (C-triol) \uparrow (S) Filipin-Test (F)	Psychose, Demenz, vertikale Blickparese, Ataxie, Dysarthrie, Dystonie, Hepatosplenomegalie	Frontal betonte kortikale und zerebelläre Atrophie, milchglasartige diffuse T2-Hyperintensität des zentralen Marklagers
Oculodentodigitale Dysplasie	<i>GJA1</i> / AD	Ataxie, Spastik. Häufig Inkontinenz. Zahnveränderungen und dysmorphe Zeichen (Syndaktylie 4./5. Strahl) können fehlen	Hypomyelinisierung und typische T2-Signalanhebungen im hinteren Schenkel der Capsula int., Pons (Pyramidenbahnen, Lemniscus medialis, Raphe pontis) und Pedunculi cerebelli sowie T2-Signalabsenkung im Ncl. dentatus und dem Cortex Rolandii
Organoazidopathien Glutarazidurie Typ I L-2-OH-Glutarazidurie 3-Methylglutakon-Azidurie, 3-HMG-CoA-Lyase-Mangel	<i>GCDH</i> / ar <i>L2HGA</i> / ar <i>AUH</i> / ar <i>HMGCL</i> / ar Organische Säuren (U, S)	Wenig spezifisch: Blickparesen, demenzielle Syndrome, Ataxie, Spastik, Epilepsie	Diffuse T2-Signalanhebung der Marklager einschließlich U-Fasern (besonders L-2-OH-Glutarazidurie) und Basalganglien

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung (PMD)	<i>PLP1</i> / X Keine Labormarker	Verschiedene PLP1-Gendefekte führen zu unterschiedlichen Phänotypen: Klassische Form: primär verzögerte Entwicklung (variabel), Frühsymptom Nystagmus, Stridor, im Verlauf Ataxie, Spastik, Dyskinesie; kognitive Fähigkeiten vergleichsweise weniger betroffen HEMS: hypomyelination of early myelinating structures – komplizierte HSP mit primärer motorischer Entwicklungsstörung, Kognition normal oder leicht auffällig SPG2: spastische Spinalparalyse Trägerinnen milder PLP1-Varianten: Spastik, Inkontinenz, manchmal auch kognitive Probleme ab dem Alter von 30–40 Jahren	Klassisch: globale Hypomyelinisierung, die unverändert auf T2 bestehen bleibt, T1w variabel HEMS: Hypomyelinisierung Hirnstamm, Thalamus, Sehstrahlung (besser im Verlauf) SPG2: milde Myelinisierungsdefizite des zentralen Marklagers
Pelizaeus-Merzbacher-ähnliche Erkrankung (PMLD)	<i>GJC2</i> / ar Keine Labormarker	Primäre Entwicklungsstörung. Gute rezeptive Sprache, aber Dysarthrie. Nystagmus. Leichte PNP. Epilepsie häufig	Hypomyelinisierung mit prominenten Veränderungen im Stamm, Myelinisierung subkortikal kann deutlich besser sein
Perrault-Syndrom	<i>LARS2</i> / ar	Kongenitale Taubheit, Ovarialinsuffizienz, im jungen Erwachsenenalter progressive neurologische Symptome (Ataxie, pyramidale und extrapyramidale Bewegungsstörung) und kognitiver Abbau	Diffuse, konfluierende supratentorielle Veränderungen, auch Thalamus, Hirnstamm und zerebelläre weiße Substanz können betroffen sein. Multifokale Diffusionsrestriktion ist möglich. Spektroskopisch ist Laktat erhöht

Erkrankung	Gen / biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Adulte Polyglukosankörperchen- Erkrankung (APBD)	<i>GBE1</i> / ar Keine Labormarker	Spastische Paraparese, Polyneuropathie. Blasenstörungen. Später: kognitive Störungen, Ataxie	Multifokale T2- Signalanhebungen im periventrikulären Marklager (U-Fasern und Corpus callosum anfangs nicht betroffen), Cerebellum und Hirnstamm, später: ausgeprägte spinale und zerebrale Atrophie
Polymerase-III-assoziierte Erkrankungen (4H- Syndrom)	<i>POLR3A</i> / ar <i>POLR3B</i> / ar <i>POLR1C</i> / ar Keine Labormarker	Hypodontie, hypogonadotroper Hypogonadismus. Ataxie, Spastik, Dystonie. Milde kognitive Defizite	Hypomyelinisierung. Im Verlauf Verlust der weißen Substanz vor allem parieto-okzipital und dünner Balken. Zerebrale und zerebelläre Atrophie. Varianten ohne Hypomyelinisierung (vor allem <i>POLR3B</i>) beschrieben. Bestimmte Varianten in <i>POLR3A</i> führen zu einer Atrophie der Basalganglien, in der Regel hier Beginn im Kindesalter
Polyzystische lipomembranöse Osteodysplasie mit sklerosierender Leukenzephalopathie (PLOSL) Nasu-Hakola disease	<i>TREM2</i> / ar <i>TYROBP</i> / ar Keine Labormarker	Frontale Demenz. Aphasie. Später: Spastik, Choreoathetose. Knochenzysten und Frakturen	Basalganglienverkalkungen (CT). Putaminale Signalabsenkung (T2, MRT). Frontal und periventrikulär betonte Marklagerläsionen und Atrophie
Morbus Refsum	<i>PHYH</i> / ar <i>PEX7</i> / ar Phytansäure (S)	Retinitis pigmentosa, sensorineurale Schwerhörigkeit, Anosmie. Ataxie, Polyneuropathie. Kardiale Arrhythmie, Ichthyosis	Oft normales MRT, Signalveränderungen der tiefen weißen Substanz und im Hirnstamm beschrieben

Erkrankung	Gen / Biochemische Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie (RVCL)	TREX1 / AD Keine Labormarker	Visusminderung. Schlaganfallähnliche Ereignisse. Migräne. Kognitive Defizite. Persönlichkeitsveränderung, Depression. Z. T. systemische Manifestationen: Raynaud-Syndrom, Nephro- und Hepatopathie	Multifokale Marklagerläsionen z. T. mit Umwandlung in Kontrastmittelaufnehmende Läsionen mit Ödem (Pseudotumor)
Sialurie (Salla-Erkrankung)	SLC17A5 / ar N-Acetylneuraminsäure ↑ (S, F, L)	Demenz, Dysarthrie, progrediente Paraspastik (meist seit Kindheit), Athetose, Nystagmus	Hypomyelinisierung, Atrophie (global, intern betont, Corpus callosum), MRS: N-Acetylaspartat erhöht
Sjögren-Larsson-Syndrom	ALDH3A2 / ar FALDH ↓ (F), Leukotrien B4 (U)	Spastische Paraparese, mentale Retardierung, Makuladegeneration, Ichthyose	Periventrikuläre und pyramidale T2-Signalabhebung. MRS: Lipid-Peak bei 1,3 ppm
Vanishing White Matter (VWM)	EIF2B1 – 5 / ar Keine Labormarker	Häufig Symptombeginn nach Bagatelltrauma: Psychosyndrome, Psychosen, epileptische Anfälle, später: Demenz und zunehmende neurologische Symptome wie Ataxie und Spastik. Ovarien-Dysfunktion	Ausgedehnte T2-Signalanhebungen der zerebralen Marklager beidseits, zystische Degeneration (FLAIR, PD), streifiges Muster in FLAIR-Sequenz Bei Kindern: geschwollene, später atrophische Gyri. U-Fasern anfangs erhalten. Basalganglien und Hirnstamm in akuten Phasen betroffen; reversibel

AD: Autosomal-dominant

ar: autosomal-rezessiv

E: EDTA-Blut

F: Fibroblasten

L: Liquor

MRS: Magnetresonanz-Spektroskopie

PNP: Polyneuropathie

S: Serum

U: Urin

X: X-chromosomal

Tabelle 2. Typische MRT-Muster bei Leukodystrophien und hereditären Leukenzephalopathien im Erwachsenenalter (modifiziert nach [1–4])

MRT-Befund	Leukodystrophie / hereditäre Leukenzephalopathie
Hypomyelinisierung (T2↑, T1↑, → oder (↓) relativ zur grauen Substanz)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polymerase-III-assoziierte Erkrankungen (4H-Syndrom) ▪ Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung (PMD) ▪ Pelizaeus-Merzbacher-ähnliche Erkrankung (PMLD) ▪ Sialurie (Salla-Erkrankung) ▪ Oculodentodigitale Dysplasie (ODDD) ▪ Hypomyelinisierung mit Atrophie der Basalganglien und des Cerebellum (H-ABC)
De-/Dysmyelinisierung (T2↑, T1↓ relativ zur grauen Substanz)	
Diffus zerebral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vanishing White Matter Disease – VWM ▪ Megalenzephalie zystische Leukenzephalopathie – MLC ▪ Endstadium vieler demyelinisierender Leukodystrophien
Periventrikuläre Betonung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metachromatische Leukodystrophie ▪ Morbus Krabbe / Globoidzell-Leukodystrophie ▪ Leukenzephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat – LBSL ▪ Sjögren-Larssen-Syndrom ▪ Adulte Polyglukosankörperchen-Erkrankung ▪ Fatty acid hydroxylase 2-associated disorders ▪ Autosomal-rezessive Ataxie mit Leukenzephalopathie – ARSAL
Große asymmetrische Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie ▪ Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie – CADASIL (Spätstadium) ▪ Zerebrale autosomal-rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie – CARASIL (Spätstadium) ▪ Leukenzephalopathie mit zerebralen Verkalkungen und Zysten – LCC
Frontale Betonung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbus Alexander ▪ Metachromatische Leukodystrophie ▪ Adrenoleukodystrophie (frontale Variante) ▪ CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie ▪ Aicardi-Goutières-Syndrom
Parieto-okzipitale Betonung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adrenoleukodystrophie ▪ Metachromatische Leukodystrophie ▪ Morbus Krabbe / Globoidzell-Leukodystrophie ▪ Adulte Polyglukosankörperchen-Erkrankung ▪ Mitochondriale Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden – MELAS
Temporale Betonung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aicardi-Goutières-Syndrom ▪ Adulte Polyglukosankörperchen-Erkrankung

MRT-Befund	Leukodystrophie / hereditäre Leukenzephalopathie
Cerebellum und/oder Affektion des mittleren Kleinhirnstiels	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zerebrotendinöse Xanthomatose (Nucleus dentatus) ▪ Adrenoleukodystrophie ▪ Morbus Alexander ▪ Autosomal-dominante Leukodystrophie mit Beginn im Erwachsenenalter – ADLD ▪ Leukenzephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat – LBSL ▪ Autosomal-rezessive Ataxie mit Leukenzephalopathie (Atrophie) – ARSAL
Hirnstambbeteiligung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leukenzephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat – LBSL ▪ Autosomal-dominante Leukodystrophie mit Beginn im Erwachsenenalter – ADLD ▪ Adulte Polyglukosankörperchen-Erkrankung ▪ Morbus Alexander
Multifokale Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie ▪ Adulte Polyglukosankörperchen-Erkrankung ▪ Leukenzephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat – LBSL ▪ Sjögren-Larssen-Syndrom ▪ Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie – CADASIL ▪ Zerebrale autosomal-rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie – CARASIL
Weitere MRT-Merkmale	
Zystische Läsionen (FLAIR-Sequenz)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vanishing White Matter Disease – VWM ▪ Megalenzephalie zystische Leukenzephalopathie – MLC ▪ Mitochondrialer Komplex-IV-Mangel, nukleärer Typ 17 ▪ Leukenzephalopathie mit zerebralen Verkalkungen und Zysten – LCC
Verkalkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aicardi-Goutières-Syndrom ▪ Zerebrotendinöse Xanthomatose (Dentatus) ▪ COL4A-bedingte Leukenzephalopathie ▪ CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie (punktförmig) ▪ Polyzystische lipomembranöse Osteodysplasie mit sklerosierender Leukenzephalopathie – PLOSL (Basalganglien) ▪ Leukenzephalopathie mit zerebralen Verkalkungen und Zysten – LCC
Kontrastmittelaufnahme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbus Alexander ▪ Adrenoleukodystrophie ▪ Retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie ▪ Neuronale intranukleäre Einschlusskörperchen-Erkrankung – NIID ▪ Mitochondrialer Komplex-IV-Mangel, nukleärer Typ 17

MRT-Befund	• Leukodystrophie / hereditäre Leukenzephalopathie
Diffusionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie (oft über Monate persistierend) ▪ Neuronale intranukleäre Einschlusskörperchen-Erkrankung – NIID (charakteristischerweise am kortiko-medullären Übergang) ▪ Metachromatische Leukodystrophie ▪ Mitochondrialer Komplex-IV-Mangel, nukleärer Typ 17
Signalanhebung langer Bahnen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adrenomyeloneuropathie ▪ Morbus Krabbe / Globoidzell-Leukodystrophie ▪ Leukenzephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat – LBSL ▪ Hypomyelinisierung mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und Spastizität vor allem der Beine (HBSL) ▪ Leukenzephalopathie mit Ataxie – LKPAT ▪ Hyperhomozysteinämie ▪ Mitochondrialer Komplex-IV-Mangel, nukleärer Typ 17
Spinale Atrophie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adrenomyeloneuropathie ▪ Adulte Polyglukosankörperchen-Erkrankung ▪ Viele Leukodystrophien im fortgeschrittenen Stadium

1. Schiffmann, R. and M.S. van der Knaap, *Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders*. Neurology, 2009. **72**(8): p. 750-9.
2. Steenweg, M.E., et al., *Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders*. Brain, 2010. **133**(10): p. 2971-82.
3. Wolf, N.I., C. Ffrench-Constant, and M.S. van der Knaap, *Hypomyelinating leukodystrophies – unravelling myelin biology*. Nat Rev Neurol, 2021. **17**(2): p. 88-103.
4. van der Knaap, M.S., et al., *Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies*. Lancet Neurol, 2019. **18**(10): p. 962-972.

4 Therapie

4.1 Symptomatische Therapie

Viele Symptome von Leukodystrophien sind einer symptomatischen Therapie zugänglich, z. B. mit Antiepileptika, Antispastika, Spasmolytika oder Botulinumtoxin gemäß den entsprechenden Leitlinien. Wesentlicher Therapiebestandteil für alle Leukodystrophien sind die verschiedenen Formen der Physiotherapie, insbesondere Krankengymnastik, Ergotherapie und Logopädie. Daneben kommt sozialmedizinischen Aspekten wie Förderung durch Werkstätten und Hilfsmittelversorgung eine entscheidende Bedeutung zu [7].

4.2 Enzyersatz- und Chaperontherapie

Morbus Gaucher: Eine Enzyersatztherapie mit Glukozerebrosidase i.v. steht zur Verfügung. Wegen der eingeschränkten Blut-Hirn-Schrankengängigkeit ist die Wirksamkeit beim Morbus Gaucher auf die nicht neuronopathische Form (Typ 1) beschränkt. Hochdosistherapieansätze befinden sich für die adulte neuropathische Form in Erprobung. Bei der rasch progredienten infantilen neuropathischen Verlaufsform (Typ 2) und auch für den langsamer progressiven Typ 3 ist hinsichtlich der zerebralen Situation nicht mit einer Besserung zu rechnen. Die Kosten einer Enzyersatztherapie sind sehr hoch. Die Therapie sollte nur in ausgewiesenen und erfahrenen Zentren unter Monitoring des Erkrankungsverlaufs erfolgen.

Morbus Fabry: Die Enzyersatztherapie mit α -Galaktosidase A (0,2 mg/kg bzw. 1,0 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 14 Tage) führt zu einer Besserung neuropathischer Schmerzen, der Kardiomyopathie und der Nierenfunktion [8, 9]; inwieweit Schlaganfallrezidive verhindert werden, ist derzeit noch unklar. Die Kosten einer Enzyersatztherapie sind sehr hoch. Die Therapie sollte nur in ausgewiesenen und erfahrenen Zentren unter Monitoring des Erkrankungsverlaufs erfolgen.

Seit 2016 steht für bestimmte Missense-Mutationen eine Therapie mit dem pharmakologischen Chaperon Migalastat zur Verfügung. Derzeit ist eine Steigerung der Alpha-Galaktosidase-Aktivität für > 250 Mutationen im GLA-Gen nachgewiesen, die 35–50 % der Fabry-Patienten und -Patientinnen betreffen. Migalastat wird als Tablette in einer Dosierung von 123 mg alle 2 Tage oral eingenommen. In der Zulassungsstudie wurde neben der Steigerung der Enzymaktivität auch ein positiver Effekt auf Globotriaosylceramide-Inklusionen in der Niere und den Globotriaosylsphingosine-Spiegel im Plasma nachgewiesen [10]. Klinische Daten zu Langzeiteffekten gibt es bislang kaum. Auch diese Therapie ist sehr kostenintensiv und sollte daher nur in ausgewiesenen und erfahrenen Zentren unter Monitoring des Erkrankungsverlaufs erfolgen.

4.3 Substitutions-, Substratrestriktions- und Enzyminhibitionstherapie

Zerebrotendinöse Xanthomatose: Chenodeoxycholsäure (CDCA) kann in einer Dosierung von 15 mg/kg KG pro Tag, verteilt auf drei Einzeldosen, den Mangel an primären Gallensäuren substituieren und zu einer Normalisierung des Stoffwechsels führen. Eine Stabilisierung des Krankheitsbilds und bei einzelnen Patientinnen/Patienten auch die partielle Rückbildung von Symptomen wurde insbesondere bei Patientinnen/Patienten gesehen, die früh mit CDCA behandelt wurden [11, 12].

Morbus Refsum: Phytansäurearme Diät kann die Plasmakonzentration von Phytansäure senken und zur Stabilisierung des Krankheitsbilds beitragen. Plasma-Separationsverfahren wie Lipidapherese stellen Alternativen bei diätrefraktären Patientinnen/Patienten dar [13, 14].

Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie (ALD/AMN): Eine C26:0-arme Diät in Kombination mit den kürzerkettigen, einfach ungesättigten Fettsäuren Glyceroltrioleat und Glyceroltrierucat (in 4:1-Mischung als Lorenzos Öl) führt über eine Blockade der endogenen De-novo-Synthese zu einer Normalisierung der ansonsten pathologisch erhöhten gesättigten überlangkettigen Fettsäuren im Serum und soll die Krankheitsprogression bei AMN verlangsamen [15], wird aber international nicht überall angeraten.

Niemann-Pick-Krankheit Typ C: Miglustat inhibiert die Glykosphingolipidsynthese und damit die Glykosphingolipidsynthese. Der Iminozucker gelangt über die Blut-Hirn-Schranke und ist so auch zentral wirksam. In einer kontrollierten Studie konnte Miglustat in einer Dosierung von 3 x 200 mg/d die Sakkadengeschwindigkeit als Progressionsmarker der Erkrankung sowie weitere Parameter signifikant gegenüber einer supportiven Therapie verbessern [16]. Nebenwirkungen wie Durchfälle und Flatulenz können durch eine zuckerarme Diät reduziert werden. Inwieweit diese Therapie zu einer positiven Beeinflussung der Gesamtprognose beiträgt, ist unklar. Die Kosten dieser Enzyminhibitionstherapie sind sehr hoch. Die Therapie sollte nur in ausgewiesenen und erfahrenen Zentren unter Monitoring des Erkrankungsverlaufs erfolgen.

4.4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)

Die Therapie zielt einerseits darauf ab, über die Einwanderung von Enzym-kompetenten Zellen in das Gehirn eine Normalisierung des Stoffwechsels zu erzielen, und andererseits, entzündliche Komponenten bei der Demyelinisierung zu hemmen. Potenzielle Indikationen für eine HSZT sind:

- X-chromosomale Adrenoleukodystrophie: Eine HSZT kann im frühen klinischen Stadium der zerebralen Verlaufsform zu einer Stabilisierung führen [18, 19]. Eine größere Fallserie konnte eine Stabilisierung auch bei adulten Patientinnen und Patienten nachweisen, wenn Erwachsene bei ersten Zeichen einer zerebralen Manifestation transplantiert werden [20].
- Metachromatische Leukodystrophie: Mehrere Fallserien zeigen eine Stabilisierung bei juvenilen Verlaufsformen der Erkrankung, wenn die Transplantation früh im Verlauf vorgenommen wird [21–23]. Bei adulten MLD-Patientinnen und -Patienten besteht bisher nur geringe Erfahrung mit der HSZT [24].
- Morbus Krabbe: Eine Transplantation im präklinischen Stadium kann im Kindesalter zu einer Verzögerung (eventuell auch Vermeidung) des Krankheitsausbruchs und einer Verbesserung des

Krankheitsverläufe führen, allerdings nicht bei der häufigsten infantilen Form (hier hat die Behandlung nur einen gewissen Effekt, wenn sie in den ersten Lebenswochen durchgeführt wird [25]). Für die Transplantation im Erwachsenenalter liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, sodass die Entscheidung im Einzelfall getroffen werden muss.

- GM2-Gangliosidose: Positive Einzelfallberichte zur HSZT früh im Krankheitsverlauf liegen vor. Erfahrungen mit HSZT bei adulten Verlaufsformen bestehen nicht.
- CSF1R-vermittelte Leukenzephalopathie (früher: hereditäre diffuse Leukenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden/adulte Leukenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden und pigmentierter Glia (HDLS/ALSP)): In kleinen Fallserien wurde eine Stabilisierung von adulten Patientinnen und Patienten mit einer CSF1R-vermittelten Leukenzephalopathie berichtet, die zum Teil mit einer Normalisierung von MRT-Veränderungen einherging [26, 27].

In Anbetracht der begrenzten Erfahrung mit Knochenmarktransplantationen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Leukodystrophien und hereditären Leukenzephalopathien sollten solche stammzellbasierten Therapieansätze spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben und nur unter striktem Monitoring des Erkrankungsverlaufs erfolgen.

4.5 Viraler Gentransfer (Ex-vivo-Gentherapie)

Mittels lentiviraler Vektoren werden patienteneigene hämatopoetische Stammzellen ex vivo mit einer intakten Genkopie des Krankheitsgens transduziert. Diese dann mit einer funktionstüchtigen Genkopie ausgestatteten Stammzellen werden anschließend im Rahmen einer Knochenmarktransplantation den Patientinnen/Patienten zurückgegeben, sodass die Behandlung dann mit einer autologen anstelle einer allogenen Knochenmarktransplantation erfolgen kann.

- Metachromatische Leukodystrophie: Libmeldy ist eine individualisierte Gentherapie, bei der hämatopoetische Stammzellen eines Patienten/einer Patientin ex vivo mit einem lentiviralen Vektor behandelt werden, der eine intakte und überexprimierende Kopie des ARSA-Gens in die Stammzellen bringt. Diese gentherapeutisch veränderten Stammzellen werden dann als Therapeutikum dem Patienten/der Patientin im Rahmen einer autologen Knochenmarktransplantation zurückgegeben [28]. Libmeldy wurde in der EU für die Behandlung von Kindern mit spätinfantiler oder frühjuvener MLD zugelassen, die genetisch als Mutationsträger identifiziert wurden, aber noch keine Symptome zeigen. Außerdem wurde es für die Behandlung von Kindern mit einer frühjuvenilen MLD zugelassen, die zwar erste Symptome zeigen, aber weiter frei gehfähig sind und keine kognitiven Einschränkungen aufweisen. Erfahrungen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bestehen nicht.
- X-chromosomale Adrenoleukodystrophie: Elivaldogene-Autotemcel (Skysona®) ist eine individualisierte Gentherapie, bei der mittels eines lentiviralen Vektors eine intakte Kopie des ABCD1-Gens in hämatopoetische Stammzellen eines Patienten/einer Patientin transduziert wird [29]. Im Mai 2021 wurde Elivaldogene-Autotemcel (Skysona®) in der EU für die Behandlung der zerebralen Adrenoleukodystrophie im Jugendalter (< 18 Jahre) zugelassen, wenn kein HLA-kompatibler Spender/keine kompatible Spenderin verfügbar ist. Im August 2021 hat die Herstellerfirma sich aus dem europäischen Markt zurückgezogen, nachdem sie ihre Preisvorstellungen nicht durchsetzen konnte. Bislang stehen nur begrenzte Daten zu den

Langzeiteffekten der Therapie zur Verfügung [29, 30]. Erfahrungen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bestehen nicht.

5 Finanzierung der Leitlinie

Für die Erstellung der Leitlinie standen keine finanziellen Mittel zur Verfügung.

6 Methodik der Leitlinienentwicklung

6.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Auswahl der Leitliniengruppe erfolgte aufgrund klinischer Erfahrung in der Versorgung von Leukodystrophie-Patientinnen und -Patienten und der durch internationale Publikationen dokumentierten klinisch-wissenschaftlichen Expertise auf dem Gebiet der Leukodystrophien.

Als Vertreter/Vertreterin der deutschen Neurologie waren beteiligt:

- Dr. Wolfgang Köhler, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universität Leipzig, Wolfgang.Koehler@medizin.uni-leipzig.de
- Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann, Neuropädiatrie, Universität Tübingen, GNP, Ingeborg.Kraegeloh-Mann@uni-tuebingen.de
- Prof. Dr. Ludger Schöls, Neurologische Klinik, Universität Tübingen, Ludger.Schoels@uni-tuebingen.de

Als Vertreterinnen der niederländischen, österreichischen und Schweizer Neurologie waren beteiligt:

- PD Dr. Sylvia Bösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich, ÖGN, Sylvia.Boesch@i-med.ac.at
- Prof. Dr. Maja Steinlin, Neuropädiatrie, Inselspital, Bern, Schweiz, SNG, Maja.Steinlin@insel.ch
- Prof. Dr. Nicole Wolf, Kinderneurologie, UMC Amsterdam, Niederlande, n.wolf@amsterdamumc.nl

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) benannte Frau Prof. Krägeloh-Mann als Vertreterin.

Für die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG) war Frau Prof. Steinlin, für die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) Frau PD Dr. Bösch beteiligt.

Als Vertreter/Vertreterin für die Interessen der Patientinnen und Patienten wurde von der Patientenorganisation Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophien (ELA, www.elaev.de) Herr Dr. Tobias Mentzel (info@elaev.de) und für das Myelin Projekt Deutschland (www.myelin.de) Frau Katja Wuttke (info@myelin.de) benannt. Herr Dr. Mentzel und Frau Wuttke haben die aktualisierte Leitlinie zur kritischen Prüfung erhalten, sie haben keinen Einfluss auf den Inhalt der Leitlinie