

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. L. Schöls, Tübingen

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie



## Version

Vollständig überarbeitet: 30. November 2016

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 9. Juni 2017

Gültig bis: 31. Dezember 2018

Kapitel: Verschiedenes

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

## Zitierhinweis

Schöls L. et al. S1-Leitlinie Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[Ludger.Schoels@uni-tuebingen.de](mailto:Ludger.Schoels@uni-tuebingen.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

## Was gibt es Neues?

- [ Zahlreiche neue Gene wurden als Ursache für hereditäre Leukencephalopathien identifiziert.
- [ Migalastat ist als neue orale Therapieoption für bestimmte Missense-Mutationen bei M. Fabry zugelassen.
- [ Eine größere Fallserie belegt die allogene Knochenmarkstransplantation als Therapieoption für die cerebrale Verlaufsform der Adrenoleukodystrophie.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [ Charakteristisch für Leukodystrophien im Erwachsenenalter ist die Kombination von hirnorganischen 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 Marklagerläsionen. 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/Leukencephalopathie-Genen.
- [ „Next generation sequencing“-Verfahren wie Gen-Panel- und Exomdiagnostik sind breit verfügbar und erleichtern die genetische Diagnostik. Die Interpretation der Befunde erfordert aber in der Regel spezialisierte klinische und genetische Kenntnisse.
- [ Die Therapie ist vorwiegend symptomatisch bzw. supportiv.
- [ Für einzelne Leukodystrophien stehen Substratreduktions- oder Enzyersatztherapien zur Verfügung.
- [ Eine Vorstellung der Patienten in spezialisierten Zentren wird empfohlen, z.B. um Fragen von nicht standardmäßig eingesetzten Therapien wie der hämatopoetischen Stammzelltransplantation zu erwägen.

## Einführung

Leukodystrophien sind genetisch determinierte, in der Regel progrediente Erkrankungen, die vorrangig das Myelin des zentralen Nervensystems betreffen. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit variablem pathogenetischem Hintergrund, klinischem Verlauf und paraklinischem Befundmuster. Sie treten meist im Kindes- und Jugendalter auf. Die selteneren adulten Verlaufsformen sind noch wenig bekannt. Hierdurch kommt es zu Verzögerungen in der Diagnosestellung, vielfältigen nicht zielführenden Untersuchungen und frustrierten individuellen Therapieversuchen.

## Definition

### Begriffsdefinition

**Leukodystrophien** sind genetisch bedingte Erkrankungen der weißen Substanz, die Veränderungen von Gliazellen oder Myelinscheiden aufweisen und neuropathologisch eine primäre Affektion von Oligodendrozyten, Astrozyten oder anderen nicht neuronalen Zelltypen zeigen. Bei den Leukodystrophien werden hypomyelinisierende Formen mit einer primären Bildungsstörung des Myelins und primär demyelinisierende Formen unterschieden. Von den Leukodystrophien abgegrenzt werden **hereditäre Leukencephalopathien**, die eine primär neuronale Affektion oder prominente systemische Manifestation zeigen, denen gegenüber die Marklagerveränderungen in den Hintergrund treten [1]. Hier werden hereditäre Vaskulopathien, erbliche Stoffwechselstörungen und weitere hereditäre Leukencephalopathien unterschieden.

Die Zahl der Leukodystrophien wird auf über 30 geschätzt und die der hereditären Leukencephalopathien auf über 60. Diese Leitlinie beschränkt sich auf Erkrankungen mit Beginn oder signifikanter Prävalenz im Erwachsenenalter.

## Diagnostik

Leitsymptome für Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter sind:

- [ organische Psychosyndrome und Psychosen
- [ kognitiver Abbau und Demenzentwicklung
- [ chronisch progrediente spastisch-ataktische Syndrome
- [ vorwiegend demyelinisierende sensomotorische Neuropathie
- [ Mitbeteiligung anderer Organsysteme, z.B. Hepatosplenomegalie, Nebennierenrindeninsuffizienz
- [ selten: extrapyramidalmotorische Störungen und Epilepsie

- [ Signalveränderung der weißen Substanz im MRT mit häufig charakteristischem Muster (diese sind jedoch nicht obligat)

Insbesondere die Kombination einer neuropsychiatrischen Symptomatik mit einer spastisch-ataktischen Gangstörung sollte an eine Leukodystrophie bzw. hereditäre Leukencephalopathie denken lassen.

## Allgemeine Diagnostik

Wesentliche Hinweise auf eine zugrunde liegende Leukodystrophie bzw. hereditäre Leukencephalopathie ergeben sich aus folgenden Untersuchungen [2, 3]:

- [ 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)
- [ Bildgebung: Methode der Wahl zur Darstellung von Schädigungen der weißen Substanz ist die zerebrale MRT. Für die meisten Leukodystrophien (► Tab. 1) und hereditären Leukencephalopathie (► Tab. 2) sind recht charakteristische Schädigungsmuster beschrieben. Eine Mustererkennung, wie sie in ► Tab. 3 zusammengestellt ist, hat sich bei der diagnostischen Einordnung von MRT- Auffälligkeiten bewährt [4, 5]. 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.

**Tabelle 1**

**Leukodystrophien des Erwachsenenalters: Genetik, Biochemie, Leitsymptome und radiologische Befunde**

Erkrankung	Gen/Biochemischer Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Adrenoleukodystrophie, X-chromosomal (X-ALD) [ Adrenomyeloneuropathie (AMN) [ Adulte zerebrale Form (ACER)	<i>ABCD1</i> / X  Überlangkettige Fettsäuren (VLCFA) ↑ (S, F)	AMN: Spastische Paraparese, PNP, querschnittsartige sensible Störungen, neurogen Blasenstörungen, sexuelle Funktionsstörungen  ACER: Psychose, dementielles Syndrom, später: neurolog. Störungen wie bei AMN, Bulbärsyndrom, Erblindung  Nebennierenunterfunktion (50–70%)	AMN: Initial bei >50% normales cMRT, bilaterale Pyramidenbahnläsionen, in 50% zusätzlich flächig-konfluierende Demyelinisierung bevorzugt parieto-okzipital. sMRT: thorakal betonte Spinalmarkatrophy.  ACER: Demyelinisierung des Splenium corporis callosum und der angrenzenden parieto-okzipitalen weißen Substanz (80%) oder des Genu corporis callosum und der angrenzenden frontalen weißen Substanz (20%), randständiges KM-Enhancement
Aicardi-Goutieres Syndrom  (Typ I Interferonopathien)	<i>ACPS5, ADAR, DDX58, IFIH1, ISG15, PSMB8, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, TMEM173, TREX1</i> / ar	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 <b>Alexander</b>	<i>GFAP</i> / AD, de novo  GFAP ↑ (L)	Progrediente spastische Paresen, Ataxie, Pseudobulbärparalyse, Gaumensegel-Myoklonus	T2-Signalanhebung der Marklager (frontal betont), und im Hirnstamm. Kontrastmittelanreicherungen periventriculär ependymal, Basalganglien (fleckig), Ncl. dentatus, Thalamus und Hirnstamm.
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
Cerebrotendinöse 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 den Pedunculi cerebelli. Kalzifikationen

Erkrankung	Gen/Biochemischer Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Hereditäre diffuse Leukencephalopathie mit axonalen Sphäroiden (HDLS)	<i>CSF1R</i> / AD  <i>AARS2</i> / ar	Demenz, Psychose, Depression, Apraxie. Ataxie, Spastik, Parkinsonismus, Inkontinenz, Epilepsie	Multifokal-konfluierende, frontal und in der Zentralregion betonte Marklagerläsionen. T2-Signalanhebung des Corpus callosum und der Pyramidenbahnen. Später: Globale Atrophie
Familiäre pigmentöse orthochromatische Leukodystrophie (POLD)	Keine Labormarker		Punktförmige, monatelang persistierende Diffusionsstörungen
Hypomyelinisierung mit Atrophie der Basalganglien und des Cerebellum (H-ABC)	<i>TUBB4A</i> / 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, Nucleus caudatus und des Cerebellum
Morbus <b>Krabbe</b>	<i>GALC</i> / ar	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, Cerebellum (besonders Ncl. dentatus)
Globoidzell-Leukodystrophie	β-Galaktosidase (E, F)		
Leukencephalopathie mit Ataxie (LKPAT)	<i>CLCN2</i> / ar  Keine Labormarker	Cerebelläre Ataxie, Kopfschmerzen. Optikusneuropathie und kognitive Defizite nicht obligat	Signalanhebungen der Capsula interna, Pyramidenbahn und mittleren Kleinhirnstiele. ADC-Signalabsenkung. Mikrovakuolen des Myelins.
Leukencephalopathie 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 Trigeminasfasern im Hirnstamm. Laktatnachweis spektroskopisch
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).

Erkrankung	Gen/Biochemischer Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Metachromatische Leukodystrophie	ARSA / ar  Arylsulfatase A ↓ (E, F)  Sulfatide ↑ (U)	Psychose, dementielles 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.
Pelizaeus-Merzbacher Erkrankung (PMD)	PLP1 / 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	Klassisch: Globale Hypomyelinisierung, die unverändert auf T2 bestehen bleibt, T1w variabel  HEMS: Hypomyelinisierung Hirnstamm, Thalamus, Sehstrahlung (besser im Verlauf)  SPG2: milde Myelinierungsdefizite des zentralen Marklagers
Pelizaeus-Merzbacher-ähnliche Erkrankung (PMLD)	GJC2 / ar  Keine Labormarker	Primäre Entwicklungsstörung. Gute rezeptive Sprache, aber Dysarthrie. Nystagmus. Leichte PNP.	Entsprechend PMD
Adulte <b>Polyglucosankörperchen</b> -Erkrankung (APBD)	GBE1 / ar  Keine Labormarker	Spastische Paraparese, Polyneuropathie. Blasenstörungen. Später: kognitive Störungen, Ataxie	T2-Signalanhebungen im periventrikulären Marklager (U-Fasern und Corpus callosum anfangs nicht betroffen), Cerebellum und Hirnstamm, später: ausgeprägte spinale und cerebrale Atrophie



Erkrankung	Gen/Biochemischer Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Polymerase III-assoziierte Erkrankungen (4H-Syndrom)	POLR3A / ar  POLR3B / ar  POLR1C/ ar  Keine Labormarker	Hypodontie, hypogonadotroper Hypogonadismus. Ataxie, Spastik, Dystonie. Milde kognitive Defizite	Hypomyelinisierung. Dünnes Marklager. Cerebrale und cerebelläre Atrophie.
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 Disease (VWMD)	EIF2B1 – 5 / ar  Keine Labormarker	Häufig Symptombeginn nach Bagateltrauma: Psychosynndrome, 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 Sequenzen. Geschwollene, später atrophische Gyri. U-Fasern anfangs erhalten, Basalganglien und Hirnstamm weniger betroffen.

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**

**Leukodystrophien des Erwachsenenalters: Genetik, Biochemie, Leitsymptome und radiologische Befunde**

Erkrankung	Gen/ Biochemischer Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
<b>Erbliche Stoffwechselstörungen mit Marklagerläsionen</b>			
Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration/ Spastische Spinalparalyse Typ 35 (SPG35)	<i>FA2H</i> / ar  Keine Labormarker	Spastische Paraparese, Parkinsonismus, Dystonie, Dysarthrie, Optikusatrophie, kognitive Defizite	Periventrikuläre Marklagerläsionen. Dünnes Corpus callosum. Cerebelläre Atrophie. Signalabsenkung im Globus pallidus in T2*.
Fucosidose	<i>FUCA1</i> / ar  $\alpha$ -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
GM1-Gangliosidose	<i>GLB1</i> / ar  $\beta$ -Galaktosidase (E, S, F)	Extrapyramidalmotorische Störungen, bes. faziale Dystonie, Dysarthrie, kognitive Störung.	Bei adulten Verlaufsformen cerebellär betonte Hirnatrophie im Vordergrund. Bei frühem Beginn T2-Signalanhebung im Ncl caudatus und putamen, T2-Absenkung im Globus pallidus. Bilateral, flau T2-Signalanhebung im Marklager
GM2-Gangliosidose [ Tay-Sachs-Erkrankung [ Morbus Sandhoff	<i>HEXA</i> / ar <i>HEXB</i> / 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	Tay-Sachs: Bei adulten Verlaufsformen cerebellär betonte Hirnatrophie im Vordergrund  Sandhoff: T2-Hyperintensitäten periventrikulär und im Ncl dentatus. Bei adulten Formen mäßige cerebelläre Atrophie
Morbus <b>Gaucher</b>	<i>GBA</i> / ar  Glucocerebrosidase (E, F)	Demenz, Epilepsie, Myoklonien, Supranukleäre Blickparese, Ataxie, Spastik	Unauffällige MRT oder globale Hirnatrophie

Erkrankung	Gen/ Biochemischer Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Hyperhomozysteinämien	<i>CBS</i> / ar <i>MTHFR</i> / ar  Homocystein, Methionin, Methylmalonsäure (S, U)	Psychosen und passagere hirnorganische Psychosyndrome, dementielle Syndrome, spastische Paraparese, Polyneuropathie, Schlaganfall	Periventrikulär flächige T2-Signalanhebung mit posteriorer Betonung. Infarktmuster, auch multifokale Läsionen (DD MS). Spinale T2-Signalanhebung (Seiten- und Hinterstränge)
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, Brachycephalie, Kalottenverdickung
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
Niemann-Pick Typ C Erkrankung	<i>NPC1</i> / ar <i>NPC2</i> / ar  Cholestan-3β,5α,6β-triol (C-triol) ↑ (S) Filipin-Test (F)	Psychose, Demenz, vertikale Blickparese, Ataxie, Dysarthrie, Dystonie, Hepatosplenomegalie	Frontal betonte corticale und zerebelläre Atrophie, milchglasartige diffuse T2 Hyperintensität des zentralen Marklagers
Organoazidopathien Glutaracidurie Typ I L-2-OH-Glutaracidurie 3-Methylglutacon Acidurie, 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, dementielle Syndrome, Ataxie, Spastik, Epilepsie	Diffuse T2-Signalanhebung der Marklager einschließlich U-Fasern (besonders L-2-OH-Glutarazidurie) und Basalganglien

Erkrankung	Gen/ Biochemischer Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
Morbus <b>Refsum</b>	<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
<b>Hereditäre Gefäßerkrankungen mit Marklageraffektion</b>			
Cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL)	<i>NOTCH3</i> / AD  Osmophile Granula in der Basalmembran von Arteriolen (Elektronen-Mikroskopie Hautbiopsie)	Schlaganfall-ähnliche Ereignisse, affektive Störungen, subkortikale Demenz. Akute (reversible) Bewußtseinstörungen. Migraine-Anamnese.	Multifokale, fleckig-konfluierende T2-Signalanhebungen im subkortikalen Marklager mit temporaler Betonung, Basalganglien, Capsula externa und Hirnstamm. Lakunäre Defekte in T1 und FLAIR. Mikroblutungen in T2*, kleinfleckige Diffusionsstörungen.
Cerebrale autosomal rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CARASIL)	<i>HTRA1</i> / ar  Keine Labormarker	Spastische Gangstörung. Demenz, Apathie, Irritabilität. Schlaganfall-ähnliche Ereignisse. Spondylosis deformans. Alopezie	T2-Signalanhebungen im subkortikalen Marklager mit periventrikulärer und temporaler Betonung aber auch Capsula externa, Cerbeillum und Hirnstamm.
COL4A-bedingte Leukencephalopathie	<i>COL4A1</i> / AD, de novo <i>COL4A2</i> / AD  CK ↑ (nicht obligat) (S)	Infantile Hemiparese, Stroke, Epilepsie, kognitive Defizite, Dystonie, Migraine. Kongenitale Katarakt. Nephropathie. Muskelkrämpfe	Porencephalie. Periventrikuläre Leukencephalopathie, lakunäre Infarkte, intracerebrale Blutungen und Verkalkungen, intracerebrale Aneurysmata.
Morbus <b>Fabry</b>	<i>GLA</i> / 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 hämorrhagischen Läsionen Bild einer atypischen MS mit konfluierenden Signalstörungen.
Retinale Vaskulopathie mit cerebraler Leukodystrophie (RVCL)	<i>TREX1</i> / AD  Keine Labormarker	Visusminderung. Schlaganfall-ähnliche Ereignisse. Migraine. Kognitive Defizite. Persönlichkeitsveränderung, Depression. Z.T. systemische Manifestationen: Raynaud-Syndrom, Nephro- und Hepatopathie	Multifokale Marklagerläsionen z.T. mit Umwandlung in Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen mit Ödem (Pseudotumor)
Polycystische lipomembranöse Osteodysplasie mit	<i>TREM2</i> / ar <i>TYROBP</i> / ar	Frontale Demenz. Apathie. Später: Spastik, Choreoathetose.	Basalganglienverkalkungen (CT). Putaminale Signalabsenkung (T2, MRT).

Erkrankung	Gen/ Biochemischer Marker	Leitsymptome	Radiologische Befunde
sklerosierender Leukencephalopathie (PLOSL)	Keine Labormarker	Knochenzysten und Frakturen	Frontal und periventrikulär betonte Marklagerläsionen und Atrophie
<b>Weitere hereditäre Leukencephalopathien</b>			
Neuronale Ceroidlipofuszinose  Autosomal dominante Variante mit adultem Beginn	<i>CLN3, CLN5, CLN6, CLN8,</i>  <i>CTSD, CTSF, MFSD8, PPT1 / ar</i>  <i>DNAJC5 / AD</i>  Lymphocytenvakuolen im Blutaussstrich (unspezifisch)	Demenz, Retinitis pigmentosa, Epilepsie, Myoklonien, Parkinsonismus	Cerebrale und/oder cerebelläre Atrophie, milde T2-Hyperintensität des tiefen Marklagers
Giant axon neuropathy	<i>GAN / ar</i>  Keine Labormarker	Sensomotorische Neuropathie, Ataxie, Optikusatrophy, kognitive Defizite, ‚kinky hair‘	Variabel ausgeprägte T2 Hyperintensität des zentralen und cerebellären Marklagers sowie N. dentatus

AD: Autosomal dominant  
ar: autosomal rezessiv  
E: EDTA-Blut  
F: Fibroblasten  
L: Liquor  
S: Serum  
U: Urin  
X: X-chromosomal

## Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch sind Schädigungen der weißen Substanz anderer Ätiologie abzugrenzen:

- [ Vaskulär, z.B. vaskuläre Enzephalopathie
- [ Entzündlich, z.B. MS (Liquor)
- [ Neurodegenerativ, z.B. fragiles X assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom FXTAS (Genetik)
- [ Neoplastisch
- [ Toxisch
- [ Metabolisch:
  - [ Mitochondriopathien (Liquorlaktat, Molekulargenetik, Muskelbiopsie)
  - [ Amino- und Organoazidurien (Amino- und organische Säuren im Urin)
  - [ Störungen im Harnstoffzyklus (Ammoniak)
  - [ Vitamin-B12-Mangel
  - [ Kupferstoffwechselstörungen (Coeruloplasmin im Serum, Kupferausscheidung im Sammelurin)

## Diagnosesicherung

Biochemische und genetische Diagnostik stellen in der Regel sich ergänzende Befunde dar, die methodisch bedingte Fehldiagnosen z.B. durch Pseudodefizienzen auf der einen Seite und Fehlbeurteilung von genetischen Varianten auf der anderen Seite vermeiden helfen. 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 den ► Tab. 1 und 2 aufgeführt.

**Tabelle 3**

**Typische MRT-Muster bei Leukodystrophien und hereditären Leukencephalopathien im Erwachsenenalter (modifiziert nach [1, 2])**

MRT-Befund	Leukodystrophie/Hereditäre Leukencephalopathie
<p><b>Hypomyelinisierung</b> (T2↑, T1↑, → oder (↓) relativ zur grauen Substanz)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Polymerase III-assoziierte Erkrankungen, z.B. Hypomyelinisierung mit Atrophie der Basalganglien und des Cerebellum (H-ABC)</li> <li>[ Pelizaeus Merzbacher Erkrankung (PMD)</li> <li>[ Pelizaeus Merzbacher-ähnliche Erkrankung (PMLD)</li> <li>[ Polymerase III-assoziierte Erkrankungen (4H-Syndrom)</li> <li>[ Sialurie (Salla Erkrankung)</li> </ul>
<p><b>Demyelinisierung</b> (T2↑, T1↓ relativ zur grauen Substanz)</p>	
<p><b>Diffus cerebral</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Vanishing white matter disease (VWM)</li> <li>[ Megalenzephalie zystische Leukenzephalopathie (MLC)</li> <li>[ Endstadium vieler demyelinisierender Leukodystrophien</li> </ul>
<p><b>Periventrikuläre Betonung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Metachromatische Leukodystrophie</li> <li>[ Morbus Krabbe (Globoidzell-Leukodystrophie)</li> <li>[ Leukencephalopathie mit Hirnstamm und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat (LBSL)</li> <li>[ Sjögren-Larssen Syndrom</li> <li>[ Adulte Polyglucosan Körperchen Erkrankung</li> <li>[ Fatty acid hydroxylase-associated disorders</li> </ul>
<p><b>Große asymmetrische Läsionen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Hereditäre diffuse Leukencephalopathie mit axonalen Sphäroiden (HDLS)</li> <li>[ Cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) im Spätstadium</li> <li>[ Cerebrale autosomal rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CARASIL) im Spätstadium</li> </ul>

<b>Parieto-occipitale Betonung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Adrenoleukodystrophie</li> <li>[ Metachromatische Leukodystrophie</li> <li>[ Morbus Krabbe (Globoidzell-Leukodystrophie)</li> <li>[ Adulte Polyglucosan Körperchen Erkrankung</li> </ul>
<b>Temporale Betonung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Aicardi-Goutières Syndrom</li> <li>[ Adulte Polyglucosan Körperchen Erkrankung</li> </ul>
<b>Cerebellum und/oder Affektion des mittleren Kleinhirnstiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Cerebrotendinöse Xanthomatose (Nucleus dentatus)</li> <li>[ Adrenoleukodystrophie</li> <li>[ Morbus Alexander</li> <li>[ Autosomal dominante Leukodystrophie mit Beginn im Erwachsenenalter (ADLD)</li> <li>[ Leukenzephalopathie mit Hirnstamm und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat (LBSL)</li> </ul>
<b>Hirnstamm-beteiligung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Leukenzephalopathie mit Hirnstamm und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat (LBSL)</li> <li>[ Autosomal dominante Leukodystrophie mit Beginn im Erwachsenenalter (ADLD)</li> <li>[ Adulte Polyglucosan Körperchen Erkrankung</li> <li>[ Morbus Alexander</li> </ul>
<b>Multifokale Läsionen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Hereditäre diffuse Leukenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden (HDLS)</li> <li>[ Adulte Polyglucosan Körperchen Erkrankung</li> <li>[ Leukenzephalopathie mit Hirnstamm und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat (LBSL)</li> <li>[ Sjögren-Larssen Syndrom</li> <li>[ Cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL)</li> <li>[ Cerebrale autosomal rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CARASIL)</li> </ul>
<b>Zystische Läsionen (FLAIR Sequenz)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Vanishing white matter disease (VWM)</li> <li>[ Megalenzephalie zystische Leukenzephalopathie (MLC)</li> </ul>
<b>Kontrastmittelaufnahme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Morbus Alexander</li> <li>[ Adrenoleukodystrophie</li> <li>[ Retinale Vasculopathie mit cerebraler Leukodystrophie</li> </ul>



<b>Signalanhebung langer Bahnen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Adrenomyeloneuropathie</li> <li>[ Morbus Krabbe (Globoidzell-Leukodystrophie)</li> <li>[ Leukencephalopathie mit Hirnstamm und Rückenmarksbeteiligung und erhöhtem Laktat (LBSL)</li> <li>[ Leukencephalopathie mit Ataxie (LKPAT)</li> </ul>
<b>Spinale Atrophie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Adrenomyeloneuropathie</li> <li>[ Adulte Polyglucosan Körperchen Erkrankung</li> </ul>
<b>Verkalkungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ Aicardi-Goutières Syndrom</li> <li>[ Cerebrotendinosis xanthomatosa (Dentatus)</li> </ul>

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.

## Genetische Diagnostik

Eine genetische Diagnostik ist für alle Leukodystrophien (► Tab.1) und hereditären Leukencephalopathien (► Tab.2) 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 Leukencephalopathien ist eine Einzelgendiagnostik nur noch in konkreten Verdachtsfällen indiziert. Sonst sind breite genetische Ansätze mittels eines Leukencephalopathie-Gen-Panels oder einer Exomsequenzierung das zeit- und kosteneffektive Diagnostikum der Wahl.

Die meisten Leukodystrophien und hereditären Leukencephalopathien werden autosomal-rezessiv vererbt. Autosomal-dominant vererbt werden die hereditäre diffuse Leukencephalopathie mit axonalen Sphäroiden (HDLS), die autosomal-dominante Leukodystrophie mit Duplikation im Lamin-B1-Gen (ADLD), die cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL), die retinale Vaskulopathie mit cerebraler Leukodystrophie (RVCL), die COL4A-bedingte Leukencephalopathie und der Morbus Alexander, bei dem der dominante Charakter allerdings oft durch das Auftreten von Neumutationen maskiert wird. X-chromosomal vererbte Leukodystrophien sind die Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie (ALD/AMN), der Morbus Fabry und die Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung. Diese betreffen klassischerweise (hemizygot) Männer, aber auch heterozygote Überträgerinnen können erkranken, wenn die Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms in anfälligen Geweben ungünstig ausfällt (Lyonisationseffekt).

## Praktisches Vorgehen für genetische Diagnostik:

- [ Aufklärung und schriftliches Einverständnis des Patienten einholen (Formulare auf den Webseiten der genetischen Institute)
- [ 2 Röhrchen EDTA-Blut (können mit normaler Post versandt werden)
- [ Abrechnung über rot-weißen Laborschein Muster 10 (geht nicht zu Lasten des Praxisbudgets) mit Anforderung einer „Leukencephalopathie-Gen-Panel-Diagnostik“

## Therapie

### Symptomatische Therapie

Viele Symptome von Leukodystrophien sind einer symptomatischen Therapie zugänglich z.B. mit Antiepileptika, Antispastika, Spasmolytika oder Botulinum-Toxin 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 [6].

### Enzymersatz- und Chaperontherapie

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

Morbus Fabry: Die Enzymersatztherapie mit  $\alpha$ -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 [7, 8]; inwieweit Schlaganfallrezidive verhindert werden, ist derzeit noch unklar. Die Kosten einer Enzymersatztherapie 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 268 Mutationen im GLA-Gen nachgewiesen. 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 Globotriaosylsphingosin Spiegel im Plasma nachgewiesen [9]. Klinische Daten zu Langzeiteffekten gibt es noch nicht. Auch diese

Therapie ist sehr kostenintensiv und sollte daher nur in ausgewiesenen und erfahrenen Zentren unter Monitoring des Erkrankungsverlaufs erfolgen.

## Substitutions-, Substratrestriktions- und Enzyminhibitionstherapie

Cerebrotendinosis xanthomatosa: Chenodeoxycholsäure (CDCA) kann in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht pro Tag verteilt auf drei Einzeldosen den Mangel an primären Gallensäuren substituieren und zu einer Normalisierung des Stoffwechsels, Stabilisierung des Krankheitsbildes und partiellen Rückbildung der Symptome führen [10].

Morbus Refsum: Phytansäurearme Diät kann die Plasmakonzentration von Phytansäure senken und zur Stabilisierung des Krankheitsbildes helfen. Plasma-Separationsverfahren wie Lipidapherese stellen Alternativen bei diätrefraktären Patienten dar [11, 12].

Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie (ALD/AMN): Eine C26:0-arme Diät in Kombination mit den kürzerkettigen, einfach ungesättigten Fettsäuren Glycerol-Trioleat und Glycerol-Trierucat (in 4:1 Mischung als Lorenzo's Öl) führt über eine Blockade der endogenen De-novo-Synthese zu einer Normalisierung der ansonsten pathologisch erhöhten gesättigten überlangkettigen Fettsäuren im Serum und zu verlangsamter Krankheitsprogression bei AMN [13].

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 200mg/d die Sakkadengeschwindigkeit als Progressionsmarker der Erkrankung sowie weitere Parameter signifikant gegenüber einer supportiven Therapie verbessern [14]. Nebenwirkung 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.

## Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)

Die Therapie zielt einerseits darauf ab, über die Einwanderung von Enzym-kompetenten Stammzellen 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 im sehr frühen klinischen Stadium der zerebralen Verlaufsform [15]. Eine größere Fallserie konnte eine Stabilisierung auch bei adulten Patienten nachweisen, wenn Erwachsene bei ersten Zeichen einer zerebralen Manifestation transplantiert werden [16].

- [ Metachromatische Leukodystrophie: Mehrere Fallserien zeigen eine Stabilisierung bei juvenilen Verlaufsformen der Erkrankung, wenn die Transplantation früh im Verlauf vorgenommen wird [17, 18]. Bei adulten MLD-Patienten besteht bisher nur geringe Erfahrung mit der HSZT [19].
- [ Morbus Krabbe: Eine Transplantation im präklinischen Stadium kann im Kindesalter zu einer Verzögerung (eventuell auch Vermeidung) des Krankheitsausbruchs und Verbesserung des Krankheitsverlaufs führen [20]. Für die Transplantation im Erwachsenenalter liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, so dass die Entscheidung im Einzelfall getroffen werden muss.
- [ GM2-Gangliosidose: Positive Einzelberichte zur HSZT früh im Krankheitsverlauf liegen vor. Erfahrungen mit HSZT bei adulten Verlaufsformen bestehen nicht.

In Anbetracht der begrenzten Erfahrung mit Knochenmarkstransplantationen bei erwachsenen Patienten mit Leukodystrophien und hereditären Leukencephalopathien sollten solche Stammzellbasierte Therapieansätze spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben und nur unter striktem Monitoring des Erkrankungsverlaufs erfolgen.

## Redaktionskomitee

PD Dr. Sylvia Bösch, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Innsbruck  
Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann, Neuropädiatrie, Universität Tübingen  
Wolfgang Köhler, Fachkrankenhaus Hubertusburg, Wermisdorf  
Prof. Dr. Ludger Schöls, Neurologische Klinik, Universität Tübingen  
Prof. Dr. Maja Steinlin, Neuropädiatrie, Inselspital Bern

### **Federführend**

Prof. Dr. L. Schöls, Neurologische Klinik und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung,  
Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen  
E-Mail: Ludger.Schoels@uni-tuebingen.de

**Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1**

## Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle Mitwirkenden der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mit dem Formular der AWMF rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator eingereicht (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016).

Alle Interessenerklärungen wurden geprüft und durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle

thematisch relevante Interessenkonflikte begutachtet. Danach liegen keine die Objektivität der Beiträge einschränkenden Interessenkonflikte vor.

Daher wurde auch die 50%-Regel der DGN, d.h. mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, eingehalten.

Die dargelegten Interessen der 5 Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang Seiten 23 bis 25) aufgeführt.

## Finanzierung der Leitlinie

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

## Methodik der Leitlinienentwicklung

### **Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen**

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

### **Als Vertreter der deutschen Neurologie waren beteiligt:**

Wolfgang Köhler, Fachkrankenhaus Hubertusburg, Wernsdorf, Wolfgang.Koehler@kh-hubertusburg.de

Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann, Neuropädiatrie, Universität Tübingen, Ingeborg.Kraegeloh-mann@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Ludger Schöls, Neurologische Klinik, Universität Tübingen, Ludger.Schoels@uni-tuebingen.de

### **Als Vertreter der österreichischen und Schweizer Neurologie waren beteiligt:**

PD Dr. Sylvia Bösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich, Sylvia.Boesch@i-med.ac.at

Prof. Dr. Maja Steinlin, Neuropädiatrie, Inselspital, Bern, Schweiz, Maja.Steinlin@insel.ch

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie benannte Frau Prof. Krägeloh-Mann als Vertreterin. Als Vertreter für die Interessen der Patienten wurden von der Patientenorganisation Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophien (ELA, [www.elaev.de](http://www.elaev.de)) Herr Tobias Mentzel und Herr Achim Kaisinger ([info@elaev.de](mailto:info@elaev.de)) und Myelin Projekt Deutschland ([www.myelin.de](http://www.myelin.de)) Frau Katja Wuttke ([info@myelin.de](mailto:info@myelin.de)) benannt.

### **Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege**

Bei der Literatursauswahl wurde soweit möglich auf aktuelle Reviews als Quellen mit

systematischer Aufbereitung Evidenz zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden insbesondere für die Diagnose- und Therapieempfehlungen wichtige Originalarbeiten zitiert.

**Verfahren zur Konsensfindung**

Die Konsensbildung erfolgte über E-Mail-Korrespondenz und Telefonkonferenzen. Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

# Anhang

## Erklärungen von Interessen: Tabellarische Zusammenfassung

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator / Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen müssen alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, angegeben werden.

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessensverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen*	Arbeitgeber	Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme
<b>Ludger Schöls (Koordinator)</b>	nein	Nein	Desitin	nein	nein	nein	Medizinischer Beirat der Deutschen Heredoataxie Gesellschaft	Ataxien, Hereditäre spastische Spinalparalysen, Leukodystrophien, Mitochondriopathien, erbliche Bewegungsstörungen, Neurogenetik	nein	nein	Universität Tübingen	Keine Interessen im thematischen Zusammenhang mit der Leitlinie
<b>Sylvia Boesch (A)</b>	nein	Abbvie, Grünenthal	Abbvie, Ipsen, Allergan	nein	EFACTS	nein	Österreichische Parkinson-Gesellschaft, Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Movement Disorders Society, Society of Neurosciences	Ataxien, seltene Bewegungsstörungen, erbliche Bewegungsstörungen, Parkinson, atypische Parkinsonsyndrome; klinische Neurologie, Bewegungsstörungen und Ataxien	nein	nein	Tirol Kliniken Medizinische Universität Innsbruck	Keine Interessen im thematischen Zusammenhang mit der Leitlinie

Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter

<b>Wolfgang Köhler</b>	Bayer, Biogen, Genzyme, MedDay, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, TEVA	Deutsche MS Gesellschaft, European Leukodystrophy Association, Myelin Project, United Leukodystrophy Foundation, Bayer, Biogen, MedDay, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, TEVA	Bayer, Biogen, MedDay, Merck, Novartis, TEVA	Multiple wiss. Publikationen und Buchkapitel	Multiple klinische Studien bei Multipler Sklerose und Schlaganfall, Klinische Studie bei X-ALD	nein	DGN	Multiple Sklerose und Leukodystrophie; Multiple Sklerose und Leukodystrophie	nein	nein	Fachkrankenhaus Hubertusburg Klinik für Neurologie und neurologische Intensivmedizin	Geringe themenbezogene Interessen bei der klinischen Studie X-ALD
<b>Ingeborg Krägeloh-Mann</b>	nein	Nein	Alexion	nein	Alexion (Synageva)	nein	GNP (Vorstandsmitglied), DGKJ (Vorstandsmitglied und Vizepräsidentin)	Leukodystrophien, insbesondere MLD, Krabbe Neuroplastizität des kindlichen Gehirns; Neurologie des Kindes- und Jugendalters in ambulanter und stationärer Betreuung; „Therapies of lysosomal storage disorders targeting the brain“ in The Lancet (2016), „Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in juvenile Metachromatic Leukodystrophy: Long-term outcome in comparison to a non-transplanted cohort“ in JAMA Neurology (2016), „The second report of a new hypomyelinating disease due to a defect in the VPS11 gene discloses a massive lysosomal involvement“ in J Inher Metabolic Disease (2016)	2015 nationales Symposium in Tübingen, MR in der Neuropädiatrie 2017 ECMRN in Tübingen Ausbildungsabteilung für Schwerpunkt Neuropädiatrie	nein	Universität Tübingen bzw. Land BW	Geringe themenbezogene Interessen für die Firma Alexion bzw. Alexion (Synageva)



Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter

---

<b>Maja Steinlin (CH)</b>	nein	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Universität Bern	Frau Steinlin gibt an, keine Interessen in Bezug auf diese Leitlinie zu haben.
---------------------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------------------	--

Gesamtbewertung der Leitlinien-Gruppe in Bezug auf die 50%-Regel der DGN:  
 Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder geringe themenbezogene, für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.

\* zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft als Partner oder Verwandter 1. Grades

## Literatur

1. Vanderver, A., et al., Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*, 2015. 114(4): p. 494-500.
2. Vanderver, A., Tools for diagnosis of leukodystrophies and other disorders presenting with white matter disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005. 5(2): p. 110-8.
3. Wenger, D.A., S. Coppola, and S.L. Liu, Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Arch Neurol*, 2003. 60(3): p. 322-8.
4. 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.
5. Steenweg, M.E., et al., Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain*, 2010. 133(10): p. 2971-82.
6. Sevin, C., P. Aubourg, and N. Cartier, Enzyme, cell and gene-based therapies for metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*, 2007. 30(2): p. 175-83.
7. Hughes, D.A., et al., Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*, 2008. 94(2): p. 153-8.
8. Schiffmann, R., et al., Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001. 285(21): p. 2743-9.
9. Germain, D.P., et al., Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*, 2016. 375(6): p. 545-55.
10. Berginer, V.M., G. Salen, and S. Shefer, Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*, 1984. 311(26): p. 1649-52.
11. Gutsche, H.U., J.B. Siegmund, and I. Hoppmann, Lipapheresis: an immunoglobulin-sparing treatment for Refsum's disease. *Acta Neurol Scand*, 1996. 94(3): p. 190-3.
12. Kohlschütter, A., et al., A child with night blindness: preventing serious symptoms of Refsum disease. *J Child Neurol*, 2012. 27(5): p. 654-6.
13. Moser, H.W., et al., "Lorenzo's oil" therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: rationale and current assessment of efficacy. *J Mol Neurosci*, 2007. 33(1): p. 105-13.
14. Patterson, M.C., et al., Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol*, 2007. 6(9): p. 765-72.
15. Mahmood, A., et al., Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol*, 2007. 6(8): p. 687-92.
16. Kuhl, J.S., et al., Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*, 2017. 140(4): p. 953-966.
17. Boucher, A.A., et al., Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*, 2015. 10: p. 94.
18. Groeschel, S., et al., Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol*, 2016. 73(9): p. 1133-40.

- 19.** Hosson, L.D., et al., Adult metachromatic leukodystrophy treated by allo-SCT and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant*, 2011. 46(8): p. 1071-6.
- 20.** Escolar, M.L., et al., Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*, 2005. 352(20): p. 2069-81.



## Impressum

© 2017 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

### Kommission Leitlinien der DGN

#### **Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

#### **Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

#### **Mitglieder (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick, Heidelberg

### Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen;  
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25, 80538 München;  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt  
Kontakt: leitlinien@dgn.org