

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Diabetologie,
Endokrinologie, Sozialpädiatrie)

**Morphometrische Gehirnanalyse
bei Morbus Niemann-Pick Typ C**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kienzle, Imke Maria

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. S. Gröschel

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Beschorner

Tag der Disputation: 20.08.2025

Inhalt

Inhalt.....	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung.....	7
1.1 Epidemiologie.....	7
1.2 Pathophysiologie.....	7
1.3 Klinische Symptomatik	9
1.3.1 Phänotypen - Kategorisierung der Betroffenen nach Onset.....	9
1.3.2 Klinische Symptome	9
1.3.3 Disability Score von Iturriaga et al.	11
1.3.4 Erkrankungsverlauf	11
1.4 Diagnostik.....	12
1.5 Therapeutische Optionen.....	15
1.6 Veränderungen in der MRT	16
1.7 Fragestellung	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Datenerhebung	19
2.1.1 NPC-Patienten	19
2.1.2 Kontrollpersonen.....	20
2.2 MRT-Analyse	20
2.2.1 Volumetrie.....	20
2.2.2 PMR (Pontine-to-Midbrain-Ratio).....	21
2.2.3 BCR (Bicaudate Ratio).....	22
2.2.4 Sagittale Hirnstammdurchmesser	23
2.3 Statistische Auswertung.....	24
2.3.1 Vergleich der MRT-Messwerte von Betroffenen und Kontrollpersonen	24
2.3.2 Korrelation der MRT-Messwerte mit klinischen Daten.....	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Demographische Charakterisierung der Kohorte	25
3.1.1 Gesamtes Patientenkollektiv.....	25
3.1.2 Früh-infantile Gruppe.....	25
3.1.3 Infantile Gruppe	26
3.1.4 Juvenile Gruppe.....	26
3.1.5 Adulte Gruppe	27

3.1.6 Kontrollgruppe	27
3.1.7 Übersicht	29
3.2 MRT-Parameter: NPC vs. Kontrolle	31
3.2.1 Gesamtes Gehirnvolumen.....	31
3.2.2 Supratentorielles Volumen	33
3.2.3 Volumen des Kleinhirns.....	35
3.2.4 Volumen des Hirnstammes	37
3.2.5 PMR (als Parameter für die infratentorielle Atrophie)	39
3.2.6 BCR (als Parameter für die supratentorielle Atrophie)	40
3.2.7 Sagittale Hirnstammdurchmesser	42
3.2.8 Übersicht über die Ergebnisse.....	46
3.3 Ergebnisse der Korrelationsanalyse	51
3.3.1 Korrelation der MRT-Parameter mit dem Disability Score	51
3.3.2 Korrelation der MRT-Parameter mit der Zeit seit Symptombeginn.....	52
3.3.3 Übersicht über die Korrelationen der MRT-Parameter mit Disability Score bzw. Zeit seit Symptombeginn bei NPC-Betroffenen	53
3.3.4 Korrelation der PMR mit dem Disability Score als Maß für die Erkrankungsschwere sowie der Zeit zwischen Symptombeginn und Scan als Maß für den Erkrankungsverlauf.	56
3.3.5 Korrelation der BCR mit dem supratentoriellen Volumen.....	56
3.3.6 Korrelation der Summe der sagittalen Hirnstammdurchmesser mit dem Volumen des Hirnstammes.....	57
4. Diskussion	59
4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.....	59
4.1.1 Volumina der Gehirnstrukturen	59
4.1.2 PMR	60
4.1.3 BCR	61
4.1.4 Sagittale Hirnstammdurchmesser	62
4.2 Einordnung in die bestehende Literatur	63
4.2.1 Volumina	63
4.2.2 PMR	64
4.2.3 BCR	65
4.3 Limitationen der Arbeit	65
4.4 Konklusion und Ausblick.....	67
5. Zusammenfassung	70
6. Literaturverzeichnis	72

7. Erklärung zum Eigenanteil	80
Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

A = adult

BCR = Bicaudate Ratio

DS = Disability Score

FI = früh-infantil

I = infantil

J = juvenil

Max. = Maximum

Min. = Minimum

ml = Milliliter

mm / mm² = Millimeter / Quadratmillimeter

MRS = Magnet-Resonanz-Spektroskopie

MRT/MRI = Magnetresonanztomographie / Magnetic Resonance Imaging

NGS = Next-Generation-Sequencing

NPC = Morbus Niemann-Pick Typ C

NPCCSS = NPC Clinical Severity Scale

NPC SI = NPC Suspicion Index

n.s. = nicht signifikant, $p \geq 0,05$

PMR = Pontine-to-Midbrain Ratio

PSP = progressive supranukleäre Blickparese

SD = Standardabweichung

VSGP = vertical supra-nuclear gaze palsy

WES = Whole-Exome-Sequencing

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Morbus Niemann Pick Typ C ist eine neurometabolische Erkrankung, die unabhängig von Geschlecht und Ethnizität auftritt (Wraith et al., 2009). Die Inzidenz der lysosomalen Speicherkrankheit beträgt nach Vanier & Millat etwa 1:120.000 bis 1:150.000 Lebendgeburten (Vanier and Millat, 2003). Wassif et al. vermuten eine höhere Inzidenz von ca. 1:89.000 laut Erkenntnissen beruhend auf genetischen Analysen (Wassif et al., 2016).

1.2 Pathophysiologie

NPC wird autosomal rezessiv vererbt über Mutationen im *NPC1*-Gen (ca. 95% der Fälle) auf Chromosom 18 bzw. im *NPC2*-Gen (ca. 5% der Fälle) auf Chromosom 14 (Mengel et al., 2021a, Bajwa and Azhar, 2022). Diese Gene kodieren für lysosomale Proteine, die am intrazellulären Lipidstoffwechsel beteiligt sind. Erkenntnissen von Wheeler et al. (Wheeler and Sillence, 2020) zufolge fungiert das NPC1-Protein u.a. als großer transmembranärer Transporter, der in der Membran der Lysosomen sitzt und lipophile Substanzen wie Cholesterin hinaus in das Zytoplasma schleust, während das kleinere lysosomale lösliche NPC2-Protein Cholesterin aus dem Lysosom binden und an das NPC1-Protein transferieren kann. Somit arbeiten beide Proteine zusammen am intrazellulären Cholesterinstoffwechsel. Auch wenn der genaue Mechanismus nicht endgültig geklärt ist, führen pathogene Varianten in den *NPC*-Genen aufgrund des gestörten Exportes zur Ansammlung von Cholesterin in den späten Endosomen und Lysosomen und damit zur Beeinträchtigung des Cholesterinmetabolismus (Wheeler and Sillence, 2020).

Auf Basis der aktuellen Datenlage scheinen neben den Lysosomen auch Mitochondrien am Pathomechanismus beteiligt zu sein (Wheeler et al., 2024). Des Weiteren werden noch andere Komponenten als beteiligte Bausteine diskutiert, darunter unter anderem Sphingolipide (Vanier, 2015); jedoch stellt Cholesterin wohl die Hauptursache dar (Erickson, 2013).

Pathologische Veränderungen auf zellulärer Ebene der Neurone umfassen Veränderungen der Morphologie sowohl von Axonen als auch von Dendriten, wie beispielsweise die Ausbildung von Megaaxonen, ektopische Axone und Schwellung der Axone und Dendriten (Vanier, 1999, Walterfang et al., 2020, Kim et al., 2023). Es kommt zur Bildung von Neurofibrillenbündeln, neuronaler Degeneration und aufgrund des gestörten axonalen Transportes von Cholesterin zu Demyelinisierung (Walterfang et al., 2006). Außerdem tritt in betroffenen Gehirnregionen durch die Mikroglia-Aktivierung eine Neuroinflammation auf (Walterfang et al., 2020).

Zu den von neuronaler Pathologie betroffenen Arealen im Gehirn zählen insbesondere Kleinhirn, Hirnstamm, Hippocampus, Thalamus und die Basalganglien (Walterfang et al., 2020, Walterfang et al., 2006). Im Kleinhirn kommt es dabei zum Verlust von Purkinje-Zellen (Pressey et al., 2012, Walterfang et al., 2020). Außerdem konnte in der genannten Studie von Pressey et al. nachgewiesen werden, dass es im Thalamus sowohl makroskopisch zu einer reaktiven Gliose einiger insbesondere sensorischer Kerngebiete als auch zu morphologischen Veränderungen bei Mikrogliazellen im Sinne einer Aktivierung kommt. Auch im Cortex wurde eine reaktive Gliose insbesondere in sensorischen Arealen beobachtet, wenn auch etwas geringer ausgeprägt als im Thalamus, sowie ebenfalls morphologisch veränderte Mikrogliazellen (Pressey et al., 2012).

Neben dem Gehirn kann der Cholesterinstoffwechsel auch in weiteren Organen wie Leber oder Milz beeinträchtigt sein (Vanier, 2015). Im Hippocampus konnten im Mausmodell einige Veränderungen auf Ebene des Proteoms beobachtet werden, wie beispielsweise bei einigen Proteinen des SNARE-Komplexes (Nguyen et al., 2024).

In experimentellen Studien mit im *NPC1*-Gen mutierten Mäusen wurde eine pathologische Veränderung der Nieren im Sinne eines fibrotischen Umbaus des Organs festgestellt (Guan et al., 2024). Durch eine auch dort erfolgende Akkumulation von Cholesterin in späten Endosomen / Lysosomen kommt es zu Vakuolisierung und Apoptose und damit zu einer Verminderung funktionaler Zellen (Guan et al., 2024).

1.3 Klinische Symptomatik

1.3.1 Phänotypen - Kategorisierung der Betroffenen nach Onset

Morbus Niemann-Pick Typ C kann anhand des Symptombeginns in vier Untergruppen kategorisiert werden (NP-C Guidelines Working Group, 2009): Die früh-infantile Gruppe umfasst Betroffene mit Symptombeginn vor dem zweiten Lebensjahr und die (spät-) infantile diejenigen mit Symptombeginn zwischen zweitem und sechstem Lebensjahr. Bei Symptombeginn zwischen dem sechsten und fünfzehnten Lebensjahr spricht man vom juvenilen Typ, wohingegen Erkrankte mit ersten Symptomen ab fünfzehn Jahren dem adulten Typ zugeordnet werden.

1.3.2 Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik bei NPC stellt sich sehr heterogen dar und lässt sich grob in neurologische, viszerale und psychiatrische Symptome gliedern (Vanier, 2010). Insgesamt wird sie jedoch als eher unspezifisch beschrieben (Gburek-Augustat et al., 2020).

Zu den neurologischen Symptomen zählen u.a. kognitive Probleme, die von leichten exekutiven Störungen über Gedächtnisstörungen bis hin zur progressiven Demenz reichen können. Dabei kann das Frontalhirnsyndrom auftreten (Sevin et al., 2007). Außerdem kann es zu Apraxie, Aphasie, Dysarthrie, Dysphagie und Kataplexie kommen (Sevin et al., 2007). Des Weiteren kann eine vertikale supranukleare Blickparese (VSGP = vertical supra-nuclear gaze palsy) vorliegen, welche wohl recht charakteristisch für NPC, jedoch schwierig zu diagnostizieren ist (Vanier, 2010). An potenziellen motorischen Problemen können eine zerebelläre Ataxie, Dystonie sowie das Vorliegen einer Spastik genannt werden (Gburek-Augustat et al., 2020). Auch epileptische Anfälle können auftreten und betreffen häufig die Erkrankten aus der infantilen oder juvenilen Gruppe (Sevin et al., 2007). Nach der Auswertung eines internationalen Patientenregisters mit klinischen Daten sind die häufigsten neurologischen Symptom eine Ataxie oder vertikale supranukleare Blickparese, die bei jeweils 70% der 138 in die Studie eingeschlossenen Betroffenen auftrat (Patterson et al., 2013). Danach folgen absteigend Dysarthrie mit 66%,

kognitive Beeinträchtigung mit 62%, Dysphagie mit 52%, Dystonie mit 46% sowie Krampfanfälle mit 33% und Kataplexie mit 26% (Patterson et al., 2013).

Die viszeralen Anzeichen schließen vor allem eine Hepatosplenomegalie und eine Lungenbeteiligung ein (Vanier, 2010). Die Hepatosplenomegalie ist insbesondere für junge Erkrankte schwerwiegend, während sie von Betroffenen mit späterem Symptombeginn klinisch besser toleriert wird und sich im Verlauf zurückbilden kann (Vanier, 2010). Bei Neugeborenen mit NPC kommt es bei knapp der Hälfte der Betroffenen zu einem anhaltenden Ikterus, der sich jedoch in den meisten Fällen spontan innerhalb der ersten vier Lebensmonate zurückbildet (Vanier, 2010). Der Ikterus geht in der Regel mit Hepatosplenomegalie einher, die länger als der Ikterus anhalten kann (Vanier, 2013). Bei etwa zehn Prozent der Kinder jedoch kommt es nicht zu einer Regredienz der ikterischen Symptomatik, sondern vielmehr zu einem Leberversagen, wodurch diese Kinder häufig innerhalb der ersten sechs Lebensmonate versterben (Vanier, 2013). Das Vorliegen einer Splenomegalie wird als „fluktuierend“ beschrieben und kann mit der Zeit eine Regredienz des Befundes zeigen (Vanier, 2013). Für die Lungenbeteiligung gehen Vanier et al. nur von einer geringen Häufigkeit in der Größenordnung von Einzelfällen aus (Vanier, 2010). Das Spektrum an Symptomen umfasst hier persistierenden Husten, bronchiale Sekretion und Komplikationen wie Infekte bis hin zur Aspirationspneumonie (Tirelli et al., 2024).

Psychiatrische Symptome betreffen häufig Betroffene mit spätem Erkrankungsbeginn (Vanier, 2010). Etwa ein Drittel der Erkrankten aus dieser Gruppe soll unter psychotischen Beschwerden leiden (Sitarska et al., 2021). Auch schizophrene Symptome wie Verfolgungswahn und akustische und visuelle Halluzinationen wurden beschrieben, genau wie depressive Episoden, bipolare Störungen und Zwangsstörungen (Walterfang et al., 2006, Sevin et al., 2007).

Die systemischen Symptome fehlen über alle Patientengruppen verteilt bei ca. 15% und bei etwa knapp der Hälfte der Personen mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter (Vanier, 2010). Bei den Betroffenen mit systemischen

Symptomen treten diese in der Regel vor den neurologischen Beschwerden auf (Vanier, 2010).

Nach Seker Yilmaz et al. (Seker Yilmaz et al., 2020) lässt sich NPC anhand des Beginns der neurologischen Symptomatik in drei Formen einteilen, die sich auch mit den unter 1.3.1 durch die NP-C Guidelines Working Group beschriebenen vier Kategorien nach Onset überlappen (NP-C Guidelines Working Group, 2009). Zunächst führt das Autorenteam die viszeral-neurodegenerative Form an, bei der die neurologische Symptomatik vor einem Alter von zwei Jahren einsetzt und die somit dem früh-infantilen Typ entspricht. Danach folgt die neurodegenerative Form mit neurologischem Symptombeginn zwischen zwei und 15 Jahren (entsprechend infantilem und juvenilem Typ) und als drittes die psychiatrisch-neurodegenerative Form, bei der die neurologischen Beschwerden erst ab dem 15. Lebensjahr starten und die somit mit dem adulten Typ überlappt.

1.3.3 Disability Score von Iturriaga et al.

Iturriaga et al. haben für NPC einen Disability Score entwickelt, um die Schwere der Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung besser einschätzen zu können (Iturriaga et al., 2006). Dieser Score umfasst die vier Kategorien Gangbild, Sprache, Motorik und das Schlucken, für welche jeweils ein Punktwert von 1-5 (Gangbild und Sprache) bzw. 1-4 (Motorik und Schlucken) vergeben werden kann. Dies resultiert in einer möglichen Spanne von insgesamt 4 bis 18, wobei die mildeste Ausprägung durch einen Disability Score von 4, die maximale durch einen Disability Score von 18 zum Ausdruck gebracht wird.

1.3.4 Erkrankungsverlauf

Die Lebenserwartung der Betroffenen ist ebenso wie die Bandbreite an Symptomen und Erkrankungszeitpunkten sehr variabel und kann von wenigen Tagen bis hin zu mehr als 60 Jahren reichen (Vanier, 2010, NP-C Guidelines Working Group, 2009). Ein Großteil der Erkrankten verstirbt in einem Alter von 10 bis 25 Jahren (Vanier, 2010).

Das Auftreten von epileptischen Anfällen ist mit einem rapideren Fortschreiten der Erkrankung assoziiert, insbesondere innerhalb der ersten beiden Jahre nach dem ersten epileptischen Ereignis (Stampfer et al., 2013).

In einer Studie durch Wraith et al wurde 2009 der Verlauf von NPC anhand klinischer Daten von 57 Betroffenen untersucht (Wraith et al., 2009). Insgesamt verschlechterten sich alle vier Parameter des Disability Scores kontinuierlich; bei keinem Parameter konnte eine Verbesserung beobachtet werden. Der Progress war umso schneller, je jünger die Betroffenen zum Zeitpunkt der ersten Symptome waren. Das schnelle Fortschreiten der Erkrankung sowie der frühe Tod bei Betroffenen aus der früh-infantilen Kohorte und einem langsamerem Verlauf für Erkrankte aus der juvenilen und adulten Gruppe hatte sich auch in früheren Studien mit Betroffenen aus Spanien und dem Vereinigten Königreich bereits gezeigt (Iturriaga et al., 2006, Imrie et al., 2007). Bei 86% der 42 Patientinnen und Patienten aus der Studie von Wraith et al., zu denen klinische Daten mindestens ein Jahr nach Diagnosestellung vorlagen, wurde die Symptomatik als progredient, bei den weiteren 14% (n=7) als stabil eingestuft. Jedoch stellen Wraith et al. die Existenz eines wirklich stabilen Zustandes infrage, da die sieben Betroffenen aus der genannten Studie generell jung und symptomfrei waren und der Follow-Up-Zeitraum in dieser Gruppe kürzer war als bei den anderen Betroffenen (2,9 Jahre bzw. 5,5 Jahre). Liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits neurologische Symptome vor bzw. erfolgt die Diagnose aufgrund dieser Symptome, scheint ein progredienter Verlauf sehr wahrscheinlich zu sein. Das am ehesten erreichbare Ziel stellt daher eine Stabilisierung der neurologischen Symptome dar (Wraith et al., 2009).

1.4 Diagnostik

Aufgrund der variablen möglichen Symptome, die oftmals auch nur einzeln auftreten können und dann oft als separates Krankheitsbild fehldiagnostiziert werden, dauert es oft eine lange Zeit bis zur Diagnose. Diese Latenz wird in der Literatur mit Zeitspannen von 4,1 Jahren (Pineda et al., 2019a) oder ca. sechs Jahren (Sevin et al., 2007) als durchschnittliche Angabe beschrieben. Auch

sehr späte Diagnosen bis hin in die siebte Lebensdekade sind möglich (NP-C Guidelines Working Group, 2009).

Zu den diagnostischen Tools zählen verschiedene Biomarker, genetische Analysen und klinische Scoring-Instrumente sowie die Bildgebung, die in Abschnitt 1.6 genauer beleuchtet wird. Ein Gesamtbild der Ergebnisse der unterschiedlichen genannten Methoden hat sich als effektivste Methode erwiesen, um neue NPC-Fälle zu erkennen (Sobrido et al., 2019).

Ein prinzipiell wichtiger Bestandteil der Diagnostik für NPC ist die Filipin-Färbung, mit der nicht-verestertes Cholesterin nachgewiesen werden kann. Für diese wird jedoch eine Hautbiopsie benötigt, weshalb das Verfahren nur von wenigen Laboren durchgeführt wird (Wassif et al., 2016).

Oxysterole sind im Plasma von NPC-Betroffenen häufig erhöht und können bereits früh zur Diagnose führen (Jiang et al., 2016, Jiang et al., 2011, Porter et al., 2010), weshalb sie zu den am besten etablierten Biomarkern für NPC zählen. Auch die Messung des Volumens des intrazellulären sauren Kompartiments, die auf der Vergrößerung des spät-endosomalen / lysosomalen Zellkompartiments basiert und mittels Fluoreszenz nachgewiesen werden kann (te Vruchte et al., 2014), wurde als Biomarker beschrieben. Dieser Parameter wurde an NPC erforscht, lässt sich aber generell auf die gesamte Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen übertragen, und ist besonders für die Beobachtung des Verlaufes sowie des Therapieansprechens geeignet. Außerdem eignet sich Lysosphingomyelin-509 als Biomarker zur frühen Diagnostik von NPC (Giese et al., 2015). Einige Gallensäuren (insbesondere 3 β , 5 α , 6 β -trihydroxy-cholanoyl-glycin) wurden auch in erhöhten Konzentrationen bei NPC-Patienten nachgewiesen (Jiang et al., 2016) und können somit bei der Diagnostik unterstützen.

Die genetische Analyse ist bei einem Verdacht auf NPC zentral zur Bestätigung der Diagnose. Nach einem Review-Artikel von 2017 existieren knapp 700 Varianten (ca. 400 davon pathogene Mutationen) für *NPC1* und 23 für *NPC2* (Patterson et al., 2017). Während die Sanger-Sequenzierung die am häufigsten

durchgeführte Methode darstellt, wird auch die Methode des Next-Generation-Sequencing (NGS) immer weiter verbreitet (Vanier et al., 2016). Zusätzlich stellen das Whole-Exome-Sequencing (WES) und spezifische Genpanelanalysen weitere diagnostische Optionen dar (Sobrido et al., 2019).

Es existieren mehrere klinische Scores, um einen Verdacht auf NPC zu erhärten. Der NPC Suspicion Index (NPC SI) wurde 2012 entwickelt und eignet sich für Patienten ab einem Mindestalter von vier Jahren (Wijburg et al., 2012). Dabei werden die hinweisenden Beschwerden in viszerale, neurologische und psychiatrische Symptome aufgeteilt. Jedoch fokussiert sich der NPC SI besonders stark auf NPC-typische Symptome wie VSGP und berücksichtigt unspezifischere - jedoch häufige - Symptome wie Störungen der Feinmotorik nur untergeordnet, weswegen einige tatsächlich NPC-Erkrankte fälschlicherweise nicht erkannt werden (Stampfer et al., 2013). Neben dem ursprünglichen NPC SI existieren mehrere abgewandelte Formen des NPC SI, um die Diagnostik auf spezifischere Untergruppen auszuweiten bzw. praktikabler einsetzbar zu machen. Als Beispiele dafür sollen der 2/7 Score, bei dem jeweils die Kombination aus zwei von sieben relevanten Symptomen den Verdacht auf NPC erhärtet (Hendriksz, 2015), der Early-Onset-NPC SI für die Diagnostik spezifisch bei früh-infantilem Onset (Pineda et al., 2016) sowie das sogenannte „2 out of 3 Tool“ („2/3“ SI) zur vereinfachten Bedside-Diagnostik (Synofzik et al., 2016) genannt werden. Die beste Vorhersagewahrscheinlichkeit hat jedoch der Refined NPC SI (Pineda et al., 2019b), der neben den bloßen individuellen Symptomen auch die Kombination aus jeweils zwei prädiktiven Items berücksichtigt (Hendriksz, 2015). Als weiteres Scoring-Instrument gibt es zur Verlaufskontrolle die NPC Clinical Severity Scale (NPCCSS), die im Original ursprünglich 17 Bereiche abdeckt, jedoch auch auf eine vereinfachte 5-Domain-NPCCSS mit den fünf Bereichen Gang, Feinmotorik, Schlucken, Kognition und Sprache heruntergebrochen wurde (Patterson et al., 2021).

1.5 Therapeutische Optionen

Seit 2009 ist mit Miglustat eine zielgerichtete Therapie gegen NPC in der EU zugelassen (Pineda et al., 2018). Das Medikament soll als Inhibitor der Glucosylceramid-Synthase wirken und ist somit gegen die Akkumulation von Glykosphingolipiden gerichtet (Newton et al., 2018). Die Therapie sollte generell bei Vorliegen neurologischer Symptome bzw. bei einer positiven familiären Vorgeschichte schon vor dem erwarteten Symptombeginn gestartet werden (NP-C Guidelines Working Group, 2009). Sie wirkt am besten bei den Subgruppen mit späterem Symptombeginn und bei frühzeitigem Therapiebeginn. Bis eine klinische Wirkung von Miglustat eintritt, können in der früh-infantilen Gruppe ein halbes bis ein Jahr verstreichen, für Gruppen mit späterem Onset auch zwei bis drei Jahre (NP-C Guidelines Working Group, 2009). In einer prospektiven Kohortenstudie wurde bei 70,5% der 172 Betroffenen, die mindestens zwölf Monate ohne Pause eine Miglustat-Therapie durchliefen, bei mindestens drei der vier Items des Disability Scores keine Verschlechterung gefunden, was auf einen stabilen Krankheitszustand hindeutet (Patterson et al., 2020). Es konnte sogar ein Überlebensvorteil herausgestellt werden, da Miglustat lebenswichtige Funktionen wie beispielsweise den Schluckvorgang stabilisiert (Pineda et al., 2018). Neben der lebensverlängernden Wirkung soll durch Miglustat nicht nur der Beginn der neurologischen Symptome verzögert sein, sondern auch insgesamt die Schwere der Symptome im Tiermodell vermindert sein (Newton et al., 2018). Laut der Studie von Pineda et al. (Pineda et al., 2018) sind in verschiedenen Studien in der MRS die Peaks für Cholin als Marker für die Neurodegeneration unter Therapie vermindert und in der MRT erfahren bestimmte Bereiche wie Zerebellum, Thalamus und Nucleus caudatus einen langsameren Volumenverlust durch die Miglustat-Therapie im Vergleich zu Betroffenen, die kein Miglustat erhalten haben.

Weitere Optionen stellen Cyclodextrine (Ottinger et al., 2014, Wu et al., 2024), Histon-Deacetylase-Inhibitoren (Helquist et al., 2013) und Arimocloamol (Mengel

et al., 2021b) dar. Auch Kombinationstherapien mit den genannten Medikamentengruppen zeigen Erfolge in Tierversuchen (Sitarska et al., 2021).

1.6 Veränderungen in der MRT

Bezüglich der Atrophie stellen Gburek-Augustat et al. fest, dass in der früh-infantilen sowie infantilen Gruppe diese insbesondere im supratentoriellen Bereich auffällt, während bei juveniler und adulter Gruppe sowohl infratentorielle als auch supratentorielle Bereiche davon betroffen sind (Gburek-Augustat et al., 2020). Die Atrophie betrifft insbesondere auch das Corpus callosum (Walterfang et al., 2011) und den Thalamus (Walterfang et al., 2020) sowie im Bereich des Kleinhirns den Vermis cerebelli (NP-C Guidelines Working Group, 2009). Die Veränderungen im Kleinhirn werden auch von Lau et al. an einer Kohorte von 35 Betroffenen im Alter von 1-21,9 Jahren beschrieben (Lau et al., 2016). Dabei stellt sich heraus, dass das verringerte Kleinhirnvolumen mit der Symptomschwere korreliert, die Symptomschwere sich unter Miglustat-Therapie jedoch wiederum geringer darstellt (Lau et al., 2016). Laut Gburek-Augustat et al. fällt bezüglich der Atrophie generell auf, dass sie sich bei den früher erkrankten Untergruppen erst im Verlauf entwickelt, während sie bei den später erkrankten Gruppen oft schon frühzeitig im Erkrankungsverlauf auftritt (Gburek-Augustat et al., 2020).

Nach einer Studie durch Walterfang et al. treten bei NPC die Auffälligkeiten für die graue Substanz fokal auf, während sie bei der weißen Substanz eher als global einzuordnen sind (Walterfang et al., 2010).

Veränderungen der weißen Substanz betreffen die meisten großen Nervenbahnen (Walterfang et al., 2010). In frühen Stadien der Erkrankung umfassen diese Pathologien insbesondere den okzipitalen und zentralen Bereich, wohingegen sie sich später ebenfalls auf den periventrikulären und frontalen Bereich erstrecken (Gburek-Augustat et al., 2020). Im Bereich des Centrum semiovale findet sich eine Signalintensivierung, was auf eine Demyelinisierung in diesem Bereich hindeutet (NP-C Guidelines Working Group, 2009).

Gburek-Augustat et al. haben aus ihren Erkenntnissen einen NPC-MRI-Score entwickelt, der zur Beschreibung der MRT-Bilder verwendet werden und als Werkzeug dienen kann, um bei auffälligen Befunden dann eine erweiterte Diagnostik einzuleiten sowie den MRT-Befund im Verlauf beschreiben zu können (Gburek-Augustat et al., 2020). Der Score umfasst die Veränderungen in der weißen Substanz sowie die Atrophie und reicht von einem Minimum von null Score-Punkten bei keiner Veränderung bis hin zu einem Maximum von zehn Score-Punkten bei maximal auffälligem MRT-Befund. Für die Veränderungen der weißen Substanz können maximal vier Score-Punkte vergeben werden; für die Ausprägung der Atrophie können sowohl für den supra- als auch den infratentoriellen Bereich jeweils maximal drei Score-Punkte vergeben werden (Gburek-Augustat et al., 2020).

Auch die MRS kann für die Diagnose sowie Verlaufskontrollen genutzt werden (NP-C Guidelines Working Group, 2009). So ist das Verhältnis von N-Acetyl-Aspartat zu Kreatinin im frontalen und parietalen Cortex sowie im Centrum semiovale und dem Nucleus caudatus signifikant reduziert, während das Verhältnis von Cholin zu Kreatinin im frontalen Cortex und dem Centrum semiovale erhöht ist (NP-C Guidelines Working Group, 2009).

1.7 Fragestellung

Wie beschrieben liegt bei NPC eine Atrophie einzelner Gehirn-Regionen vor, was sich volumetrisch quantifizieren und objektivieren lässt. Da die Erkrankung sehr selten ist, gibt es bisher jedoch insgesamt nur wenige Daten und wenige Studien, die sich mit den morphologischen und volumetrischen Veränderungen der Gehirne der NPC-Betroffenen beschäftigen. Diese Studien befassen sich zudem oft mit altersbezogenen eher homogenen Kollektiven an Erkrankten und stellen hier zumeist die Gruppen mit späterem Onset in den Vordergrund (Masingue et al., 2017, Bowman et al., 2015, Walterfang et al., 2020).

Ziel dieser Arbeit ist es daher, MRT-Bilder aller vier NPC-Untergruppen volumetrisch und morphologisch zu analysieren und die erhobenen Daten der Betroffenen mit Parametern für den Erkrankungsverlauf sowie die

Erkrankungsschwere über alle Altersgruppen hinweg zu vergleichen. Die erhobenen Daten aus der Gruppe der erkrankten Personen sollen des Weiteren mit den volumetrischen und morphologischen Ergebnissen der MRT-Bilder von 37 gematchten Kontrollpersonen verglichen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 NPC-Patienten

Analysiert wurde eine Kohorte von 19 Betroffenen, die bereits in einer Publikation von Gburek-Augustat et al. (Gburek-Augustat et al., 2020) beschrieben wurde und die heterogene Symptombeginne aufweist. Die Eltern der Betroffenen haben ihr Einverständnis zur Studie gegeben; ein positives Votum der Ethik-Kommission liegt unter der Nummer 216/2013B02 vor. Aus der publizierten Kohorte (Gburek-Augustat et al., 2020) wurden alle verfügbaren Standard-Sequenzen in T1- und T2-Wichtung verwendet, bei denen axiale und sagittale MRT-Bilder vorlagen. Diese MRT-Bilder wurden an Geräten mit hauptsächlich 1,5 Tesla, jedoch vereinzelt auch mit 1,0 und 3 Tesla, aufgenommen (Gburek-Augustat et al., 2020). Zusätzliche MRT-Aufnahmen im Vergleich zur damaligen Kohorte sind in der aktuellen Arbeit für die Auswertung nicht hinzugekommen. Von jeder Person außer einem männlichen Patienten aus der juvenilen Gruppe liegt mindestens ein kraniales MRT-Bild vor. Insgesamt umfasst die Kohorte sechs Betroffene mit früh-infantilem Onset, drei mit infantilem Onset, sowie vier mit juvenilem und sechs mit adultem Onset. Aus der früh-infantilen Gruppe standen sieben MRT-Bilder zur Verfügung, aus der infantilen fünf MRT-Bilder, aus der juvenilen ebenfalls fünf MRT-Bilder und aus der adulten Gruppe zehn MRT-Bilder. Von sechs Betroffenen liegen mehrere Scans vor, wodurch sich bei diesen Personen die Entwicklung im zeitlichen Verlauf darstellen lässt. So gibt es in der früh-infantilen Gruppe eine weibliche Patientin mit zwei Aufnahmen, in der spät-infantilen Gruppe zwei weibliche Patientinnen mit jeweils zwei Scans, in der juvenilen Gruppe einen männlichen Patienten mit drei MRT-Bildern und in der adulten Gruppe eine weibliche Patientin mit vier Aufnahmen (jedoch beim zweiten Scan ohne sagittale Aufnahme) und einen männlichen Patienten mit zwei Aufnahmen. Der Disability Score wurde aus der Publikation von Gburek-Augustat et al. (Gburek-Augustat et al., 2020) übernommen. In der damaligen Arbeit wurde anhand von medizinischen Daten und Fragebogenauswertungen zum Zeitpunkt des MRTs

der Disability Score von der Erstautorin erhoben. Bei den Betroffenen, bei denen zu mehreren Zeitpunkten klinische Daten in Form des Disability Scores vorliegen, ist bei allen im zeitlichen Verlauf eine Zunahme des Scores zu vermerken. Keine der 19 Betroffenen wurde zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahmen mit Miglustat behandelt (Gburek-Augustat et al., 2020).

2.1.2 Kontrollpersonen

Insgesamt 37 Kontrollpersonen wurden nach Alter und Geschlecht gematcht den NPC-Erkrankten gegenübergestellt, um Vergleiche zwischen den beiden Gruppen zu ermöglichen. Unter den Kontrollen finden sich 17 männliche sowie 20 weibliche Personen, deren Scans jeweils im Alter von zwei bis 30 Jahren angefertigt wurden. Die Daten der Kontrollgruppe stammen von Evans et al. (Evans et al., 2006) und wurden ergänzt durch Daten aus Groeschel et al. (Groeschel et al., 2016) sowie Dorn et al. (Dorn et al., 2014), um die Gruppen in Bezug auf Geschlechts- und Altersverteilung noch besser anzugleichen.

2.2 MRT-Analyse

Alle Ergebnisse wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

2.2.1 Volumetrie

Die Volumetrie wurde gemäß der Beschreibung durch Ekert et al. (Ekert et al., 2016) durchgeführt. Anhand dieser Studie kann die hervorragende Intra- sowie Inter-Rater-Reliabilität dieser Methodik gezeigt werden (Ekert et al., 2016). Die drei Bereiche des supratentoriellen Gehirns, des Kleinhirns sowie des Hirnstammes wurden separat voneinander volumetriert und die Summe der drei Strukturen als Volumen des gesamten Gehirnes verwendet. Je nach Vorliegen der Scans als komplett digitaler Datensatz oder als eingescannte Folien wurden dafür anfangs unterschiedliche Vorgehensweisen durchgeführt. Für die komplett digital vorliegenden Scans wurde die Software ITK SNAP (Yushkevich et al., 2006) für die Erstellung der Overlays und im Anschluss ImageJ (Schneider et al., 2012) für die weitere Auswertung verwendet. Im Unterschied dazu wurde bei den als einzelnen Folien vorliegenden Scans ImageJ (Schneider et al., 2012) für den gesamten Prozess genutzt, wobei aufgrund der

unterschiedlichen Graustufen der einzelnen eingescannten Folien jede solche separat ausgewertet wurde.

2.2.2 PMR (Pontine-to-Midbrain-Ratio)

Das Vorgehen für die Pontine-to-Midbrain-Ratio wurde bereits bei der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) (Quattrone et al., 2008, Oba et al., 2005) etabliert, um die PSP von weiteren Erkrankungen aus dem Parkinson-Syndromkreis zu unterscheiden. Bei der PSP zeigte sich in den genannten Studien im Vergleich zu Morbus Parkinson und der Multisystem-Atrophie eine erhöhte PMR aufgrund der Atrophie des Mesencephalons. Um die PMR zu berechnen, wird in der Medianebene die Fläche von Pons und Mesencephalon bestimmt und dann der Quotient aus den Flächen der beiden Strukturen bestimmt.

Walterfang et al. haben die PMR bei NPC untersucht (Walterfang et al., 2012) und konnten einen nicht-signifikanten Unterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen sowie NPC-Erkrankten darstellen. Die PMR letzterer lag in genannter Studie im Durchschnitt um 14% höher als die der nicht-erkrankten Vergleichsgruppe und die Fläche des Mesencephalons war bei NPC-Patienten 8% kleiner, während sich die Fläche des Pons kaum zwischen Erkrankten und Kontrollpersonen unterschied. Darüber hinaus konnte in derselben Publikation eine positive und stark ausgeprägte Korrelation zwischen PMR und Erkrankungsdauer sowie Erkrankungsschwere herausgearbeitet werden, die jeweils signifikant war. Die Autoren ordnen daher die Bedeutung der PMR auf Basis ihrer Daten als Marker für den Erkrankungsverlauf sowie die Erkrankungsschwere ein, weisen aber darauf hin, dass weitere longitudinale Studien erforderlich sind, um diese Aussage zu verifizieren. Für die Diagnose von NPC kann die PMR ihnen zufolge jedoch nicht verwendet werden, da die PMR bei anderen Erkrankungen wie der PSP noch höher liegt. Problematisch ist auch, dass bei vielen Patienten die Symptome vor einer erkennbaren Atrophie einsetzen, und diese Veränderungen gerade in frühen Stadien daher nicht von der Bildgebung erfasst werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Messung der Flächen von Pons und Mesencephalon mit den Programmen ImageJ (Schneider et al., 2012) und MRlcron umgesetzt.

2.2.3 BCR (Bicaudate Ratio)

Garbade et al. (Garbade et al., 2018) erklären in ihrer Publikation die Bicaudate Ratio (BCR) sowie deren Berechnung. Sie ordnen die BCR als linearen Ersatzparameter zur Einschätzung der supratentoriellen Atrophie ein. Dies ist beispielsweise bei seltenen neurometabolischen Erkrankungen von Bedeutung, bei denen zusätzlich zur sowieso subjektiv geprägten visuellen Auswertung die MRT-Bilder oft auch noch von unterschiedlichen Geräten kommen.

Die BCR wird laut oben zitierter Publikation im transversalen Bild bestimmt und bezeichnet den Quotienten aus dem minimalen Abstand zwischen den Köpfen der Nuclei caudati und dem Abstand zwischen den Innenseiten des Schädels in derselben Ebene. Somit werden sowohl Veränderungen von Gehirn und Ventrikeln als auch Veränderungen des Schädels einbezogen. Verwendet werden soll hierbei die transversale Ebene mit dem geringsten Abstand der Caudatus-Köpfe.

Garbade et al. veröffentlichten in ihrer Publikation Daten zur Entwicklung der BCR und ihrer beiden Bestandteile in der Normalpopulation als Kontrollwerte, die sich im Laufe des Lebens verändern. Nach ihren Erhebungen vermindert sich dieser geringste Abstand zwischen den Caudatus-Köpfen bei gesunden Kontrollpersonen physiologisch bis zur zweiten Hälfte der ersten Lebensdekade und steigt danach kontinuierlich an. Der Abstand der Innenseiten des Schädels hingegen steigt nach der Geburt zunächst steil an, bis die Steigung in der Kindheit abnimmt und während der Jugendzeit ein Plateau erreicht. Daraus ergeben sich zunächst ein Abfall der BCR mit einem Minimum zu Ende des ersten Lebensjahrzehntes und danach ein kontinuierlicher Anstieg. Da Männer ein etwas größeres Verhältnis des Gehirnvolumens im Vergleich zum Schädeldurchmesser haben, ist die BCR bei Frauen etwas geringer.

Butzkueven et al. zeigten anhand eines Kollektivs von Personen, die an Multipler Sklerose leiden, dass das Gehirnvolumen sich umgekehrt proportional zur BCR verhält, dass sich also die zunehmende Atrophie durch steigende BCR ausdrücken lässt (Butzkueven et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit wurde die BCR mittels ImageJ (Schneider et al., 2012) ermittelt.

2.2.4 Sagittale Hirnstammdurchmesser

Auch die Methodik für die Messung der sagittalen Hirnstammdurchmesser wurde durch Garbade et al. (Garbade et al., 2018) erläutert. Diese sollen als stellvertretende Marker für das Volumen der Hirnstammanteile Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata dienen. Die jeweils maximalen sagittalen antero-posterioren Durchmesser werden gemäß oben genannter Publikation in der Medianebene gemessen. Diese orientieren sich abhängig der Lage zu bestimmten Strukturen, nämlich beim Mesencephalon orthogonal zum Aquädukt, beim Pons orthogonal zum Boden des vierten Ventrikels sowie bei der Medulla oblongata orthogonal zur langen Achse und oberhalb des Obex, einer Verdickung am unteren Ende der Rautengrube.

Bei den in der Arbeit von Garbade et al. vermessenen Kontrollpersonen steigen alle Hirnstammdurchmesser in der ersten Lebensdekade zunächst steil an. Beim Pons und der Medulla oblongata erfolgt anschließend ein Übergang in ein Plateau sowie nach der sechsten Lebensdekade eine langsame Verminderung der Durchmesser, während sich beim Mesencephalon eine kürzere Plateauphase anschließt und die Reduktion des Durchmessers bereits nach der vierten Lebensdekade einsetzt. Bei Männern wird das größere Gehirnvolumen im Vergleich zu Frauen durch geringgradig höhere Hirnstammdurchmesser wiedergespiegelt.

Die Messungen erfolgten in der vorliegenden Arbeit mithilfe von ImageJ (Schneider et al., 2012). Zum Vergleich mit dem Volumen des Hirnstammes wurde die Summe der drei sagittalen Hirnstammdurchmesser gebildet.

2.3 Statistische Auswertung

Verwendet wurde das Statistik-Programm SPSS (Version 28.0.1.0).

2.3.1 Vergleich der MRT-Messwerte von Betroffenen und Kontrollpersonen

Für jeden der erhobenen Parameter wurden zur Veranschaulichung Boxplots erstellt, die die NPC-Erkrankten und die Kontrollpersonen nach Phänotyp bzw. Altersgruppe sortiert darstellen. Außerdem wurde jeweils der Unterschied zwischen der gesamten erkrankten und der gesunden Kohorte sowie auch zwischen den jeweiligen NPC-Phänotypen und ihren altersgematchten Vergleichs-Kontrollgruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests herausgearbeitet und auf Signifikanz überprüft.

2.3.2 Korrelation der MRT-Messwerte mit klinischen Daten

Die Ergebnisse der MRT-Analyse wurden mit der klinischen Symptomatik sowie dem Erkrankungsverlauf korreliert, um die Stärke eines möglichen Zusammenhangs herausfinden und bewerten zu können. Als objektivierbarer klinischer Parameter wurde hier der Disability-Score nach Iturriaga et al. (Iturriaga et al., 2006) verwendet und als Verlaufsparemeter die Zeit zwischen Symptombeginn und Scan. Mithilfe des Spearman-Rangkoeffizienten wurde die Korrelation sowohl für alle Betroffenen zusammen als auch für die einzelnen Phänotypen separat ermittelt. Die jeweiligen Ergebnisse werden nach der Beschreibung durch Cohen von 1988 in schwache Korrelationen ab einem Koeffizienten von 0,1, eine moderate Korrelation ab einem Koeffizienten von 0,3 oder in eine starke Korrelation ab einem Koeffizienten von 0,5 eingeteilt (Bakeman, 2023).

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Charakterisierung der Kohorte

3.1.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 19 an NPC erkrankte Personen eingeschlossen werden, davon sechs mit früh-infantilem, drei mit spät-infantilem, vier mit juvenilem und sechs mit adultem Onset. Von allen Betroffenen außer einem Jungen aus der juvenilen Gruppe liegt mindestens ein MRT-Scan vor. Elf der eingeschlossenen Personen sind weiblich und acht männlich. Der Symptombeginn bewegt sich zwischen einem Alter von etwa drei bis vier Monaten bis zu einem Alter von 33 Jahren und liegt im Durchschnitt bei zwölf Jahren und neun Monaten (SD: 11,09 Jahre). Die 28 zur Verfügung stehenden MRT-Bilder wurden im Alter von 0,62 und 44,71 Jahren aufgenommen (Mittelwert: 17,28 Jahre, SD: 13,52 Jahre). Fünf Scans davon liegen als Folie, die übrigen 23 digital vor. Der Abstand zwischen Onset und MRT-Scan beträgt 0,15 bis 16,53 Jahre (Mittelwert: 5,46 Jahre, SD: 4,72 Jahre). Die Disability Scores betragen über alle Betroffenen hinweg fünf bis 18 und liegen im Durchschnitt bei 10,15 (SD: 3,28).

3.1.2 Früh-infantile Gruppe

Die Gruppe mit früh-infantilem Onset umfasst sechs an NPC erkrankte Personen, darunter vier Mädchen und zwei Jungen. Da von einem der Mädchen zwei MRT-Scans vorliegen, konnten sieben MRTs dieser Gruppe analysiert werden. Das Alter bei Onset beträgt in dieser Gruppe zwischen null und zwei Jahren (Mittelwert: 1,43 Jahre, SD: 0,79 Jahre) und das Alter der MRT-Aufnahme liegt zwischen 0,62 und 6,18 Jahren (Mittelwert: 3,03 Jahre, SD: 1,87 Jahre). Zwischen Symptombeginn und MRT-Aufnahme liegen zwischen 0,37 und 4,18 Jahre (Mittelwert: 1,60 Jahre, SD: 1,44 Jahre). Zwei MRT-Bilder dieser Gruppe lagen als Folie, die anderen fünf digital vor. Die Disability Scores der früh-infantilen Kohorte liegen zwischen 6 und 18, mit einem Mittelwert von 12,83 und einer Standardabweichung von 4,58. Es wurden drei Betroffene für die vergleichende Datenanalyse ausgeschlossen, da

ihr Alter bei Scan mehr als eine Standardabweichung unter bzw. über dem durchschnittlichen Alter der Gruppe bei Scan entsprach. Besonders in diesem frühen Alter müssen nämlich aufgrund des physiologischen Gehirnwachstums hohe altersabhängige Volumenänderungen erwartet werden, weshalb die Streuung über das Alter minimal gehalten und die Altersgruppe mit schmaler Zeitspanne definiert werden sollte.

3.1.3 Infantile Gruppe

In der infantilen Gruppe konnten drei Personen rekrutiert werden, darunter zwei weibliche und eine männliche. Insgesamt fünf MRT-Aufnahmen liegen zur Beurteilung vor: jeweils zwei Scans der beiden Mädchen sowie ein Scan des Jungen; zwei Scans liegen als Folie, drei digital vor. Die Symptome trugen zum ersten Mal zwischen dem Alter von drei und fünf Jahren auf (Mittelwert: 3,67 Jahre, SD: 0,82 Jahre), während die Aufnahmen in einem Alter von 5,15 bis zehn Jahren (Mittelwert: 6,87 Jahre, SD: 2,03 Jahre) gemacht wurden, was einem Abstand zwischen Onset und MRT-Bild von 0,15 bis 6 Jahren (Mittelwert: 3,07 Jahre, SD: 2,14 Jahre) entspricht. Die Disability Scores reichen von fünf bis zehn Score-Punkten und liegen im Durchschnitt bei sieben Score-Punkten (SD: 2,65).

3.1.4 Juvenile Gruppe

Es konnten Daten zu vier an NPC erkrankten Personen der juvenilen Gruppe erhoben werden, von denen zwei weiblich und zwei männlich sind. Von den beiden weiblichen Betroffenen liegt jeweils eine MRT-Aufnahme vor und von einer der beiden männlichen Personen liegen drei Scans vor, wohingegen vom zweiten männlichen Erkrankten nur klinische Daten und kein MRT-Bild vorliegt. Insgesamt sind also fünf MRT-Bilder vorhanden, die allesamt in digitaler Form sind. Die Betroffenen erkrankten im Alter von neun bis elf Jahren (Mittelwert: 10,00 Jahre, SD: 0,63 Jahre) und waren zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme im Alter von 15,44 bis 26,53 Jahren (Mittelwert: 19,67 Jahre, SD: 4,29 Jahre). Seit Symptombeginn waren somit zum Zeitpunkt des Scans 5,44 bis 16,53 Jahre vergangen (Mittelwert: 9,47 Jahre, SD: 4,43 Jahre). Die erhobenen Disability

Scores umspannen Werte von sechs bis zwölf, im Mittelwert neun Score-Punkte (SD: 2,00).

3.1.5 Adulte Gruppe

In der adulten Gruppe sind sechs Betroffene, davon jeweils drei männlich und drei weiblich. Es liegen elf MRT-Scans vor; davon zehn in digitaler Form und eine Aufnahme auf Folien. Von einer Patientin stammen insgesamt vier Aufnahmen; vom zweiten Termin dieser Patientin liegt jedoch nur ein axiales, jedoch kein sagittales Bild vor. Von einer weiteren Patientin gibt es eine Aufnahme und von der letzten weiblichen Person einen MRT-Scan sowie weitere klinische Parameter von einem späteren Termin. Bei den männlichen Personen gibt es zwei Scans von ersten, einen Scan vom zweiten sowie zwei Scans und klinische Parameter eines dritten Termins bei dem dritten männlichen Patienten. Die Betroffenen dieser Gruppe erkrankten vom 18. bis zum 33. Lebensjahr (Mittelwert: 24,31 Jahre, SD: 7,25 Jahre), während die MRT-Aufnahmen im Alter von 19,35 bis 44,71 Jahre (Mittelwert: 29,99 Jahre, SD: 10,29 Jahre) angefertigt wurden. Die MRT-Bilder dieser Gruppe sind 1,35 bis 16,05 Jahre (Mittelwert: 7,17 Jahre, SD: 4,99 Jahre) nach Symptombeginn entstanden. Werte zwischen sieben und 13 (Mittelwert: 10,18, SD: 2,23) konnten als Disability Scores dieser Kohorte ermittelt werden.

3.1.6 Kontrollgruppe

Es konnten 37 MRT-Scans von nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollpersonen akquiriert werden, darunter 20 weibliche und 17 männliche Personen. Zum Zeitpunkt der Scans waren die Kontrollpersonen in einem Altersbereich zwischen zwei und 30 Jahren (Mittelwert 10,00 Jahre, SD: 7,94 Jahre).

Die Kontrollpersonen wurden je nach Alter zum Zeitpunkt des Scans in vier Gruppen eingeteilt, die dann entsprechend mit den verschiedenen vier NPC-Phänotypen verglichen werden konnten. Neun Kontrollpersonen, deren Scans alle im Alter von zwei Jahren aufgenommen wurden, wurden der früh-infantilen NPC-Gruppe gegenübergestellt; 15 Kontrollpersonen mit MRTs im Alter von

fünf bis zehn Jahren der infantilen Betroffenen-Gruppe. Der juvenilen Gruppe an Erkrankten wurden elf gesunde Personen entgegengesetzt, deren MRT-Bilder mit 15 bis 20 Jahren erstellt wurden und die adulten NPC-Betroffenen hatten zum Vergleich sechs Kontrollpersonen mit Aufnahmen im Alter von 20 bis 30 Jahren. Die vier Kontrollpersonen, deren Scans im Alter von 20 Jahren durchgeführt wurden, wurden sowohl mit den juvenilen als auch den adulten Betroffenen verglichen, um jeweils ein größeres Kontrollkollektiv zur Verfügung zu haben.

3.1.7 Übersicht

		Alle Personen	Früh-infantil	Infantil	Juvenil	Adult
Anzahl Personen (männlich / weiblich)	NPC- Betroffene	19 (8/11)	6 (2/4)	3 (1/2)	4 (2/2)	6 (3/3)
	<i>Kontroll- personen</i>	<i>37 (17/20)</i>	<i>9 (3/6)</i>	<i>15 (6/9)</i>	<i>11 (7/4)</i>	<i>6 (3/3)</i>
Anzahl vorliegender MRT-Scans	NPC- Betroffene	28	7	5	5	11
	<i>Kontroll- personen</i>	<i>37</i>	<i>9</i>	<i>15</i>	<i>11</i>	<i>6</i>
Alter bei Scan im Durchschnitt [Jahre]	NPC- Betroffene	17,28 SD 13,52 Min: 0,62 Max: 44,71	3,03 SD 1,87 Min: 0,62 Max: 6,18	6,87 SD 2,03 Min: 5,15 Max: 10,00	19,67 SD 4,29 Min: 15,44 Max: 26,53	29,99 SD 10,29 Min: 19,35 Max: 44,71
	<i>Kontroll- personen</i>	<i>10,00 SD: 7,94 Min: 2,00 Max: 30,00</i>	<i>2,00 SD 0,0 Min: 2,00 Max: 2,00</i>	<i>6,60 SD: 1,92 Min: 5,00 Max: 10,00</i>	<i>17,55 SD: 2,11 Min: 15,00 Max: 20,00</i>	<i>23,33 SD: 5,16 Min: 20,00 Max: 30,00</i>

Alter bei Symptombeginn im Durchschnitt [Jahre]	12,75 SD 11,09 Min: 0 Max: 33	1,43 SD 0,79 Min: 0 Max: 2	3,67 SD 0,82 Min: 3 Max: 5	10,00 SD 0,63 Min: 9 Max: 11	24,31 SD 7,25 Min: 18 Max: 33
Zeitspanne zwischen Symptombeginn und MRT im Durchschnitt [Jahre]	5,46 SD 4,72 Min: 0,15 Max: 16,53	1,60 SD 1,44 Min: 0,37 Max: 4,18	3,07 SD 2,14 Min: 0,15 Max: 6,00	9,47 SD 4,43 Min: 5,44 Max: 16,53	7,17 SD 4,99 Min: 1,35 Max: 16,05
Disability Score im Durchschnitt	10,15 SD 3,28 Min: 5 Max: 18	12,83 SD 4,58 Min: 6 Max: 18	7,00 SD 2,65 Min: 5 Max: 10	9,00 SD 2,00 Min: 6 Max: 12	10,18 SD: 2,23 Min: 7 Max: 13

Tabelle 1: Übersicht über die demographischen Charakteristika der verschiedenen Untergruppen, Betroffene in der jeweils oberen Zeile, Kontrollpersonen in der unteren Zeile sowie kursiv und grau

3.2 MRT-Parameter: NPC vs. Kontrolle

3.2.1 Gesamtes Gehirnvolumen

Der Mittelwert des Gehirnvolumens liegt in der Gruppe der früh-infantil erkrankten Personen bei 992,43 ml (SD: 182,56 ml), in der infantilen Gruppe bei 1137,80 ml (SD: 86,46 ml), in der juvenilen Gruppe bei 1185,29 ml (SD: 118,05 ml) und in der adulten Gruppe bei 1145,03 ml (127,39 ml). Die Spanne der Ergebnisse der einzelnen Personen liegt bei den früh-infantil Erkrankten zwischen 757,08 ml und 1291,00 ml, bei den infantil Erkrankten zwischen 1027,15 ml und 1260,78 ml, bei der juvenilen Gruppe zwischen 1025,23 ml und 1300,91 ml sowie bei der adulten Gruppe zwischen 1010,59 ml und 1363,13 ml.

Der Durchschnittswert aller Erkrankten liegt bei 1110,30 ml (SD: 149,06 ml), während er bei den gesunden Kontrollpersonen bei 1294,94 ml (SD: 221,55 ml) liegt. Unter den Kontrollen fanden sich Werte zwischen 931,49 ml und 1751,05 ml.

Für die komplette erfasste Kohorte ist der Unterschied zwischen Erkrankten und Kontrollen signifikant ($p < 0,01$), und auch in der infantilen ($p < 0,05$) sowie juvenilen ($p < 0,05$) Subgruppe ist ein signifikanter Unterschied anzutreffen.

Im Verlauf lässt sich bei den sechs Betroffenen mit mehreren Scans feststellen, dass das gesamte Gehirnvolumen im zeitlichen Verlauf konstant bleibt oder im Verlauf sogar abfällt.

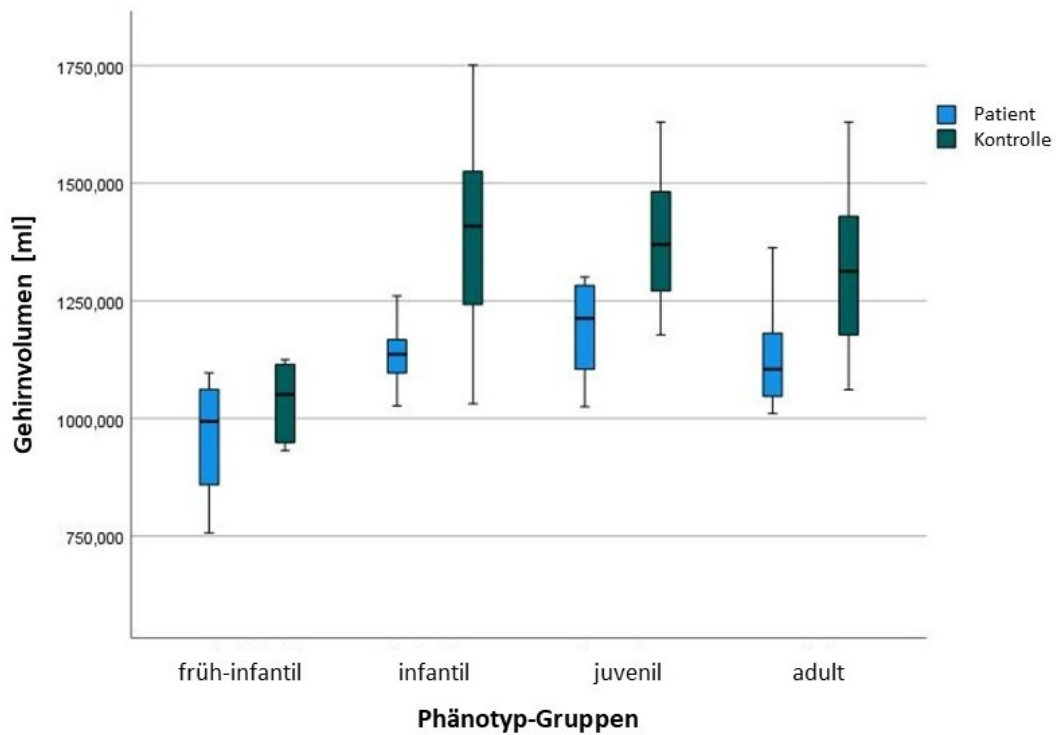


Abbildung 1: Boxplot über das gesamte Gehirnvolumen zum Vergleich von NPC-Erkrankten und Kontrollen in den verschiedenen Phänotyp-Gruppen

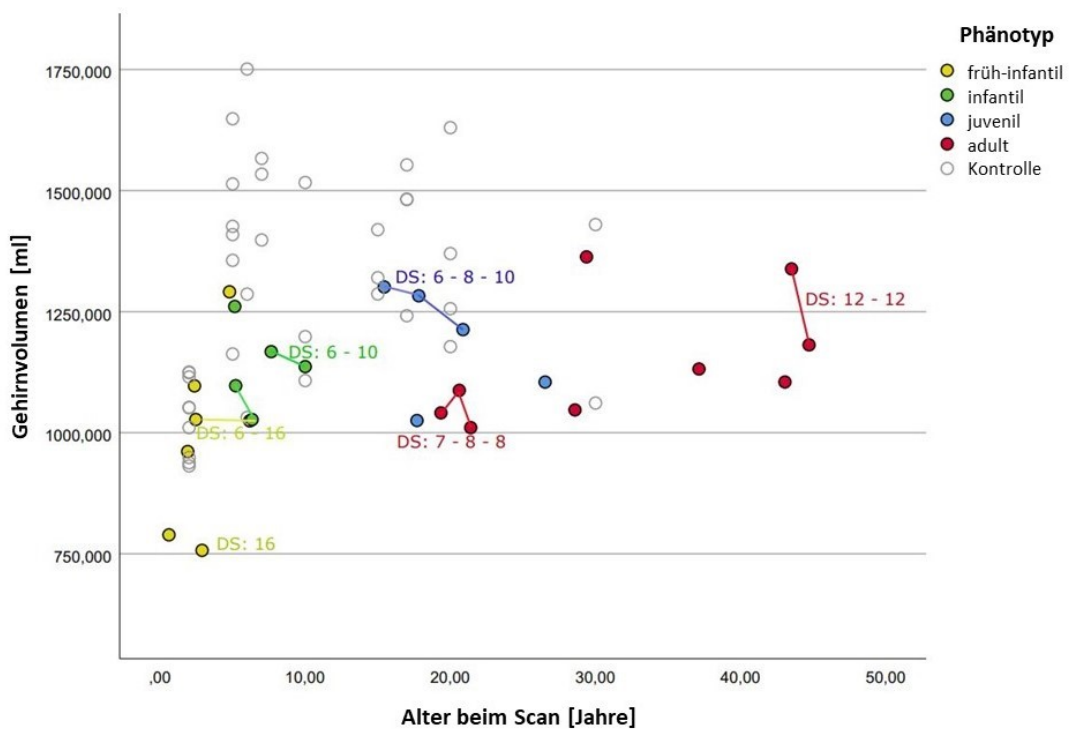


Abbildung 2: Scatterplot zum Vergleich des gesamten Gehirnvolumens von NPC-Erkrankten und Kontrollen, aufgetragen nach Alter beim Scan. Bei

mehreren Scans derselben Person sind die jeweiligen Werte miteinander verbunden. DS = Disability Score

3.2.2 Supratentorielles Volumen

Das durchschnittliche supratentorielle Volumen der früh-infantilen Kohorte liegt bei 845,39 ml (SD: 150,69 ml), gemessen wurden Werte zwischen 655,93 ml und 1103,97 ml. Bei der infantilen Gruppe beträgt der Mittelwert 984,27 ml (SD: 70,30 ml) und die Ergebnisse lagen in einem Bereich von 890,20 ml bis 1084,81 ml. Der Durchschnitt des supratentoriellen Volumens bei den Erkrankten der juvenilen Gruppe beträgt 1025,05 ml (SD: 102,32 ml, einzelne Messungen zwischen 885,99 ml und 1135,00 ml). 970,67 ml (SD: 118,79 ml) beträgt er bei der adulten Kohorte, bei der Werte zwischen 852,29 ml und 1184,47 ml erhoben werden können.

Insgesamt können somit Ergebnisse zwischen 655,93 ml und 1184,47 ml bestimmt werden und der Durchschnittswert aller erkrankten Personen beträgt 950,78 ml (SD: 130,05 ml). Bei den Kontrollpersonen liegt der Mittelwert des supratentoriellen Volumens bei 1126,54 ml (SD: 199,08 ml); in dieser Kohorte können Werte zwischen 800,98 ml und 1518,72 ml festgestellt werden.

Der Unterschied zwischen der erkrankten sowie der nicht-erkrankten Gruppe ist über alle erfassten Personen hinweg signifikant ($p < 0,01$) und innerhalb der einzelnen Phänotypen signifikant für die infantile Kohorte ($p < 0,05$).

Auch das supratentorielle Volumen nimmt bei den Betroffenen mit mehreren MRTs im Verlauf eher ab oder stagniert.

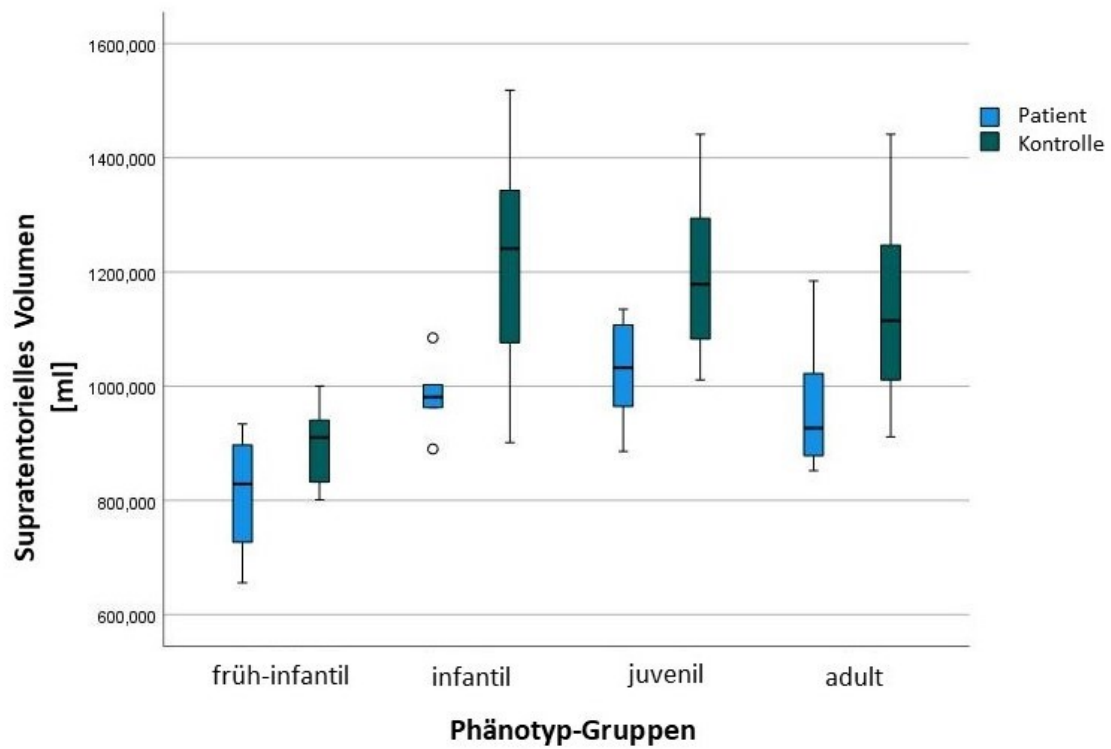


Abbildung 3: Boxplot über das supratentorielle Volumen zum Vergleich von NPC-Erkrankten und Kontrollen in den verschiedenen Phänotyp-Gruppen

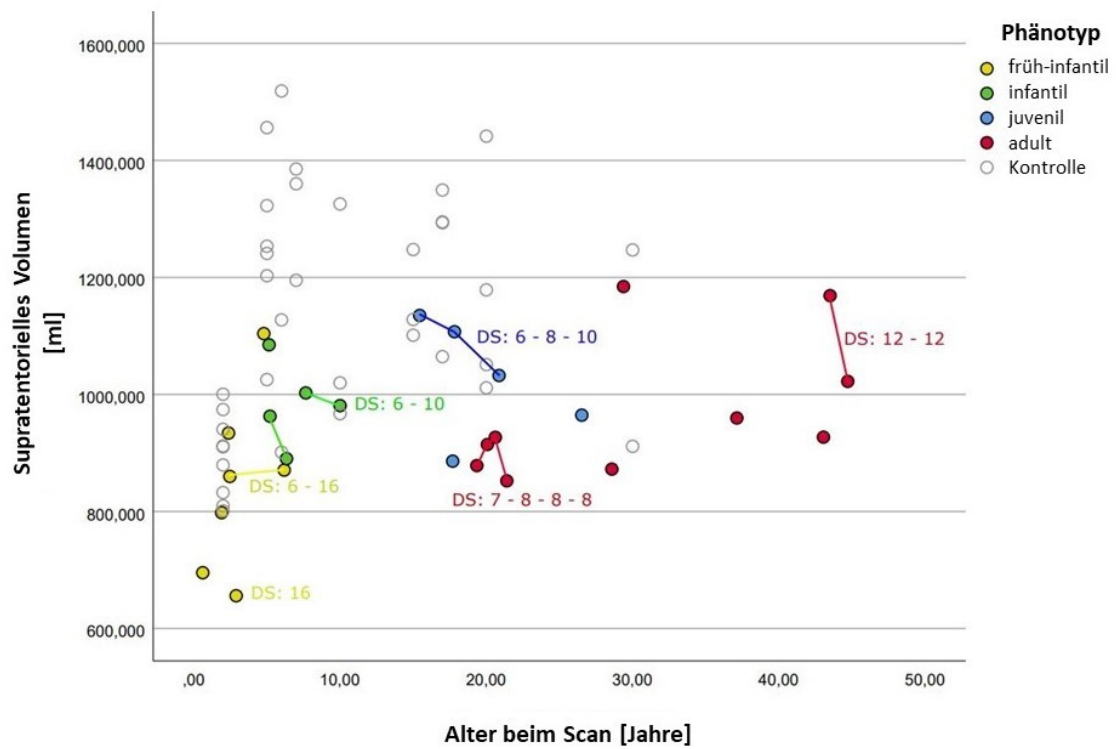


Abbildung 4: Scatterplot zum Vergleich des supratentoriellen Volumens von NPC-Erkrankten und Kontrollen, aufgetragen nach Alter beim Scan. Bei mehreren Scans derselben Person sind die jeweiligen Werte miteinander verbunden. DS = Disability Score

3.2.3 Volumen des Kleinhirns

Die Mittelwerte des Kleinhirnvolumens liegen für die früh-infantile Gruppe bei 123,99 ml (SD: 31,48 ml), für die infantile Gruppe bei 128,07 ml (SD: 15,76 ml), für die juvenile Gruppe bei 130,94 ml (SD: 17,73 ml) und für die adulte Gruppe bei 136,54 ml (SD: 6,64 ml). Die gemessenen Werte variieren in der früh-infantilen Gruppe zwischen 79,02 ml und 156,88 ml, in der infantilen Gruppe zwischen 112,55 ml und 149,75 ml, in der juvenilen Gruppe zwischen 110,16 ml und 146,55 ml sowie in der adulten Gruppe zwischen 125,41 ml und 145,81 ml. Der Durchschnitt aller erkrankten Personen beträgt 130,68 ml (SD: 18,89 ml). In der Kontrollkohorte konnten Werte zwischen 98,34 ml und 191,99 ml ermittelt werden; der Mittelwert liegt bei 139,69 ml (SD: 22,19 ml).

Nur in der juvenilen Subgruppe ist der Unterschied zwischen Erkrankten und Kontrollen signifikant ($p < 0,05$).

Das Volumen des Kleinhirns zeigt sich variabel im Krankheitsverlauf bei den NPC-Erkrankten mit mehreren MRTs: so verringert es sich bei vier von sechs Betroffenen im zeitlichen Verlauf, während es bei zweien etwas ansteigt.

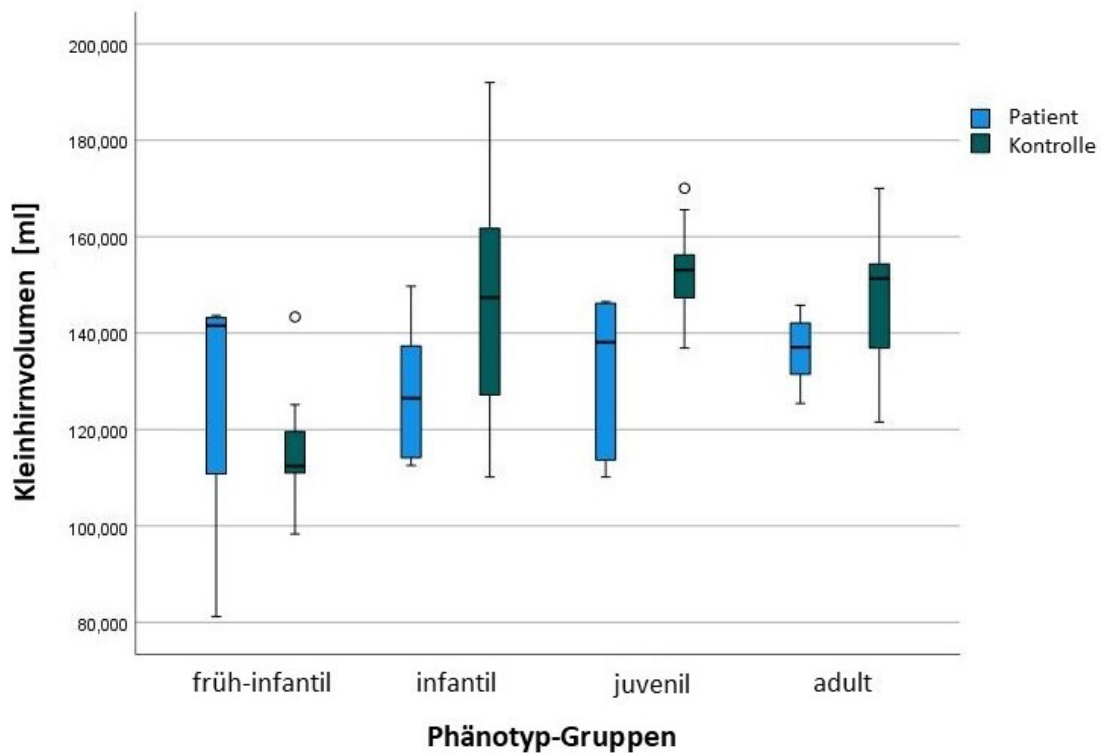


Abbildung 5: Boxplot über das Volumen des Kleinhirns zum Vergleich von NPC-Erkrankten und Kontrollen in den verschiedenen Phänotyp-Gruppen

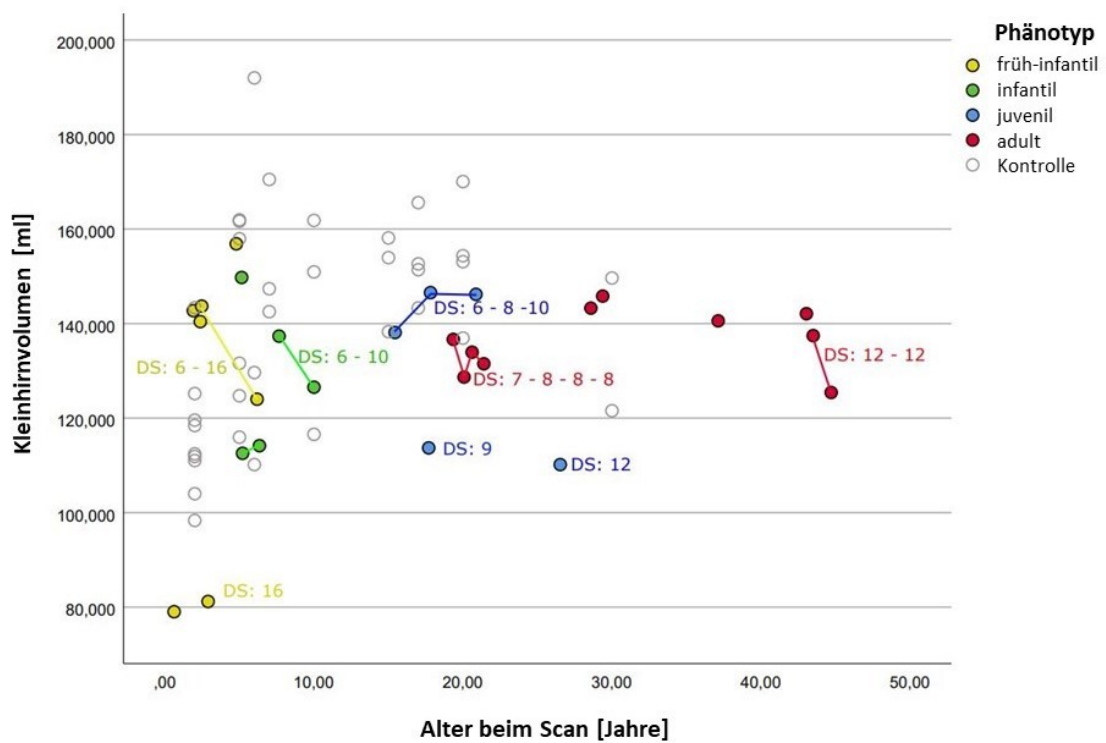


Abbildung 6: Scatterplot zum Vergleich des Volumens des Kleinhirns von NPC-Erkrankten und Kontrollen, aufgetragen nach Alter beim Scan. Bei mehreren

Scans derselben Person sind die jeweiligen Werte miteinander verbunden. DS = Disability Score

3.2.4 Volumen des Hirnstammes

Die Analyse der MRT-Bilder der früh-infantilen Kohorte ergibt einen Durchschnittswert für das Volumen des Hirnstammes von 23,04 ml (SD: 5,50 ml), während der Durchschnitt der infantilen Kohorte 25,46 ml (SD: 3,10 ml), der der juvenilen Kohorte 29,31 ml (SD: 3,24 ml) und der der adulten Kohorte 30,71 ml (SD: 3,41 ml) beträgt. Die erhobenen Ergebnisse bewegen sich in einer Range von 14,78 ml bis 30,15 ml für die früh-infantile Gruppe, von 21,76 ml und 29,09 ml für die infantile Gruppe, von 25,55 ml und 34,33 ml für die juvenile Gruppe und von 25,90 ml und 35,66 ml für die adulte Gruppe.

Im Durchschnitt liegt das Hirnstammvolumen bei den Betroffenen bei 27,36 ml (SD: 4,99 ml), während der Durchschnitt der Kontrollpersonen 28,71 ml (SD: 6,30 ml) beträgt. Bei diesen wurden Werte zwischen 17,23 ml und 40,35 ml erhoben.

Wie beim Kleinhirn ist auch für den Hirnstamm der Unterschied zwischen NPC-Betroffenen und Kontrollpersonen nur für die juvenilen Personen signifikant mit $p < 0,05$.

Im Gegensatz zu den anderen Volumina steigt das des Hirnstammes bei allen Betroffenen, von denen mehrere MRT-Aufnahmen vorliegen, im Verlauf an.

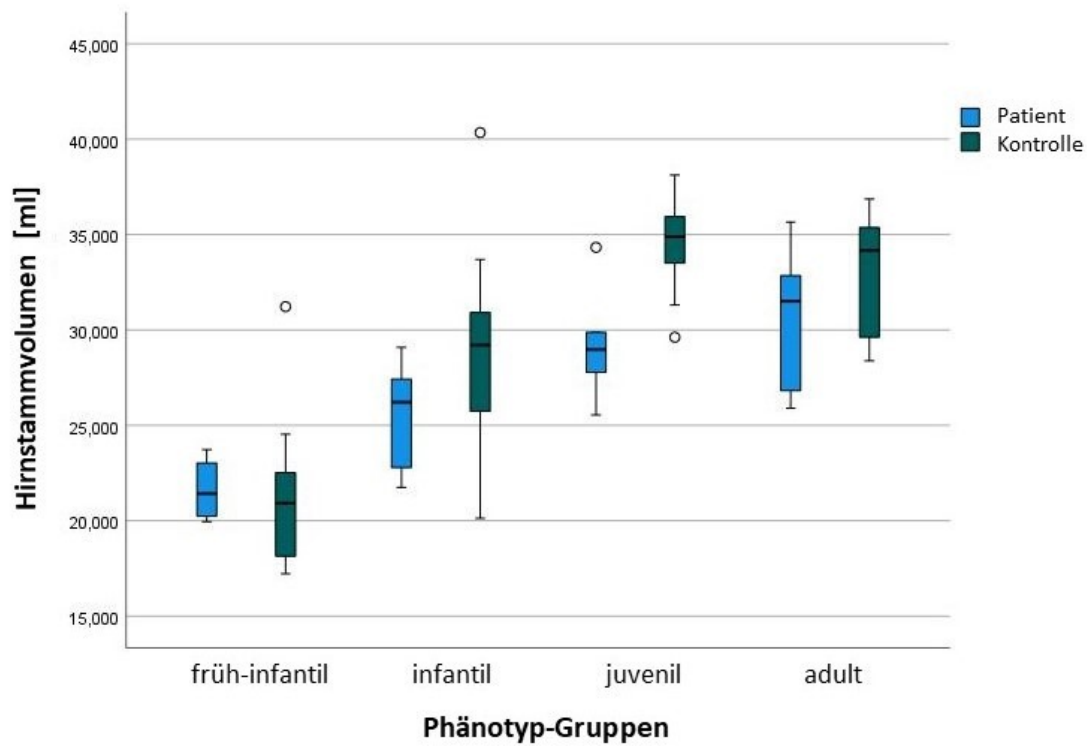


Abbildung 7: Boxplot über das Volumen des Hirnstammes zum Vergleich von NPC-Erkrankten und Kontrollen in den verschiedenen Phänotyp-Gruppen

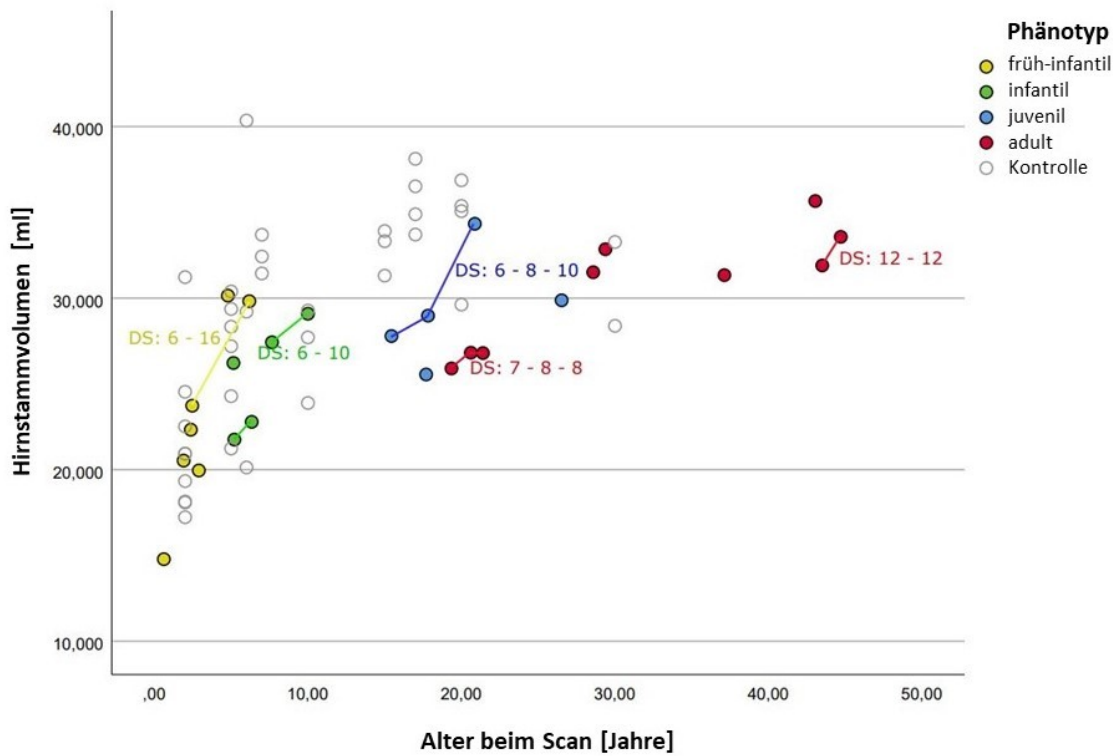


Abbildung 8: Scatterplot zum Vergleich des Volumens des Hirnstammes von NPC-Erkrankten und Kontrollen, aufgetragen nach Alter beim Scan. Bei mehreren Scans derselben Person sind die jeweiligen Werte miteinander verbunden. DS = Disability Score

3.2.5 PMR (als Parameter für die infratentorielle Atrophie)

Die ermittelten Werte für die PMR liegen bei den an NPC erkrankten Personen zwischen 1,37 und 3,38 und betragen im Durchschnitt 2,07 (SD: 0,45), während sie bei den Kontrollpersonen zwischen 1,19 und 3,46 variieren und im Mittelwert bei 1,96 (SD: 0,51) liegen. Bei den NPC-Erkrankten misst die Fläche des Pons im Durchschnitt 501,83 mm² (SD: 83,13 mm²), während sie bei den gesunden Personen im Mittel 510,12 mm² (SD: 88,08 mm²) misst. Die Fläche des Mesencephalons umfasst bei den erkrankten Personen durchschnittlich 251,34 mm² (SD: 61,90 mm²), bei den gesunden 269,58 mm² (SD: 48,56 mm²). Die einzelnen Mittelwerte für die PMR bei den unterschiedlichen NPC-Phänotypen liegen bei 2,07 (SD: 0,29) für die früh-infantile Kohorte (einzelne Werte zwischen 1,56 und 2,51), 2,11 (SD: 0,32) für die infantile Kohorte (einzelne Werte zwischen 1,79 und 2,49), 1,57 (SD: 0,24) für die juvenile Kohorte (einzelne Werte zwischen 1,37 und 1,87) sowie 2,32 (SD: 0,51) für die adulte Kohorte (einzelne Werte zwischen 1,63 und 3,38). Die durchschnittliche Fläche des Pons beträgt bei den früh-infantil betroffenen Personen 419,19 mm² (SD: 83,55 mm²), bei den infantil betroffenen 495,91 mm² (SD: 37,12 mm²), bei den juvenil betroffenen 523,43 mm² (SD: 44,41 mm²) und bei den adult betroffenen 557,40 mm² (SD: 70,17 mm²). Der Mittelwert der mesencephalen Fläche beläuft sich auf 203,23 mm² (SD: 35,78 mm²) in der früh-infantilen, 240,61 mm² (SD: 45,29 mm²) in der infantilen, 338,61 mm² (SD: 59,93 mm²) in der juvenilen und 246,24 mm² (SD: 36,11 mm²) in der adulten Gruppe.

Signifikante Unterschiede zwischen Erkrankten und Gesunden finden sich bei der PMR für die früh-infantile ($p < 0,05$) und juvenile ($p < 0,01$) Gruppe, bei der Pons-Fläche nur in der juvenilen Gruppe mit $p < 0,05$, und bei der Fläche des Mesencephalons in der früh-infantilen ($p < 0,05$) sowie juvenilen ($p < 0,01$) Kohorte.

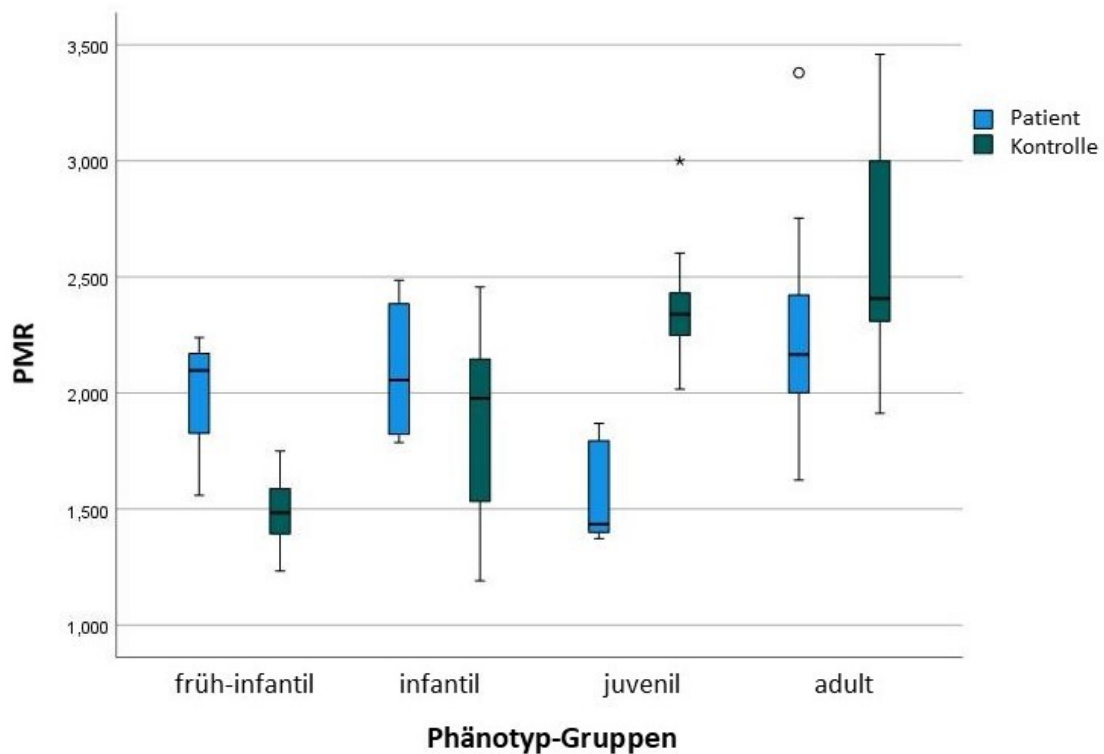


Abbildung 9: Boxplot über die PMR zum Vergleich von NPC-Erkrankten und Kontrollen in den verschiedenen Phänotyp-Gruppen

3.2.6 BCR (als Parameter für die supratentorielle Atrophie)

Der Mittelwert der BCR beträgt 0,12 (SD: 0,03) bei den an NPC erkrankten Personen und liegt somit über dem der gesunden Personen, bei denen der Mittelwert 0,08 (SD: 0,02) beträgt. In der Kontrollgruppe konnten Werte zwischen 0,06 und 0,12 ermittelt werden.

Die Ergebnisse der einzelnen Phänotypen unter den NPC-Erkrankten konnten mit zwischen 0,08 und 0,14 liegend (Mittelwert 0,10, SD: 0,02) in der früh-infantilen, zwischen 0,07 und 0,16 liegend (Mittelwert 0,11, SD: 0,04) in der infantilen, zwischen 0,08 und 0,13 liegend (Mittelwert 0,11, SD: 0,02) in der juvenilen und zwischen 0,10 und 0,16 liegend (Mittelwert 0,14, SD: 0,02) in der adulten Gruppe beschrieben werden.

Der minimale Abstand zwischen den Caudatus-Köpfen beträgt bei den von NPC Betroffenen im Mittel 12,71 mm (SD: 2,94 mm; Werte zwischen 7,74 mm und 18,27 mm) und bei den Kontrollpersonen im Mittel 9,53 (SD: 2,16 mm;

Werte zwischen 6,14 mm und 14,34 mm). Der transversale Abstand zwischen den Schädellinnenflächen lag bei den NPC-Betroffenen zwischen 102,42 mm und 134,46 mm (Mittelwert 109,17 mm, SD: 6,53 mm) und bei den Kontrollpersonen zwischen 97,40 mm und 128,24 mm (Mittelwert 111,87 mm, SD: 7,64 mm). Die einzelnen Werte der NPC-Phänotypen können Tabelle 2 entnommen werden.

Der Unterschied der BCR ist insgesamt über die Gesamtheit der NPC-Erkrankten hinweg signifikant ($p < 0,01$); innerhalb der einzelnen Untergruppen ist der Unterschied in der adulten Kohorte ebenfalls signifikant mit $p < 0,01$. Auch der Unterschied des minimalen Abstandes zwischen den Caudatusköpfen ist für das gesamte Kollektiv mit $p < 0,01$ signifikant und ebenso findet sich in der adulten Gruppe ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$), während der Unterschied zwischen Erkrankten und Kontrollen für den transversalen Abstand zwischen den Schädellinnenflächen in keiner der Kohorten signifikant ist.

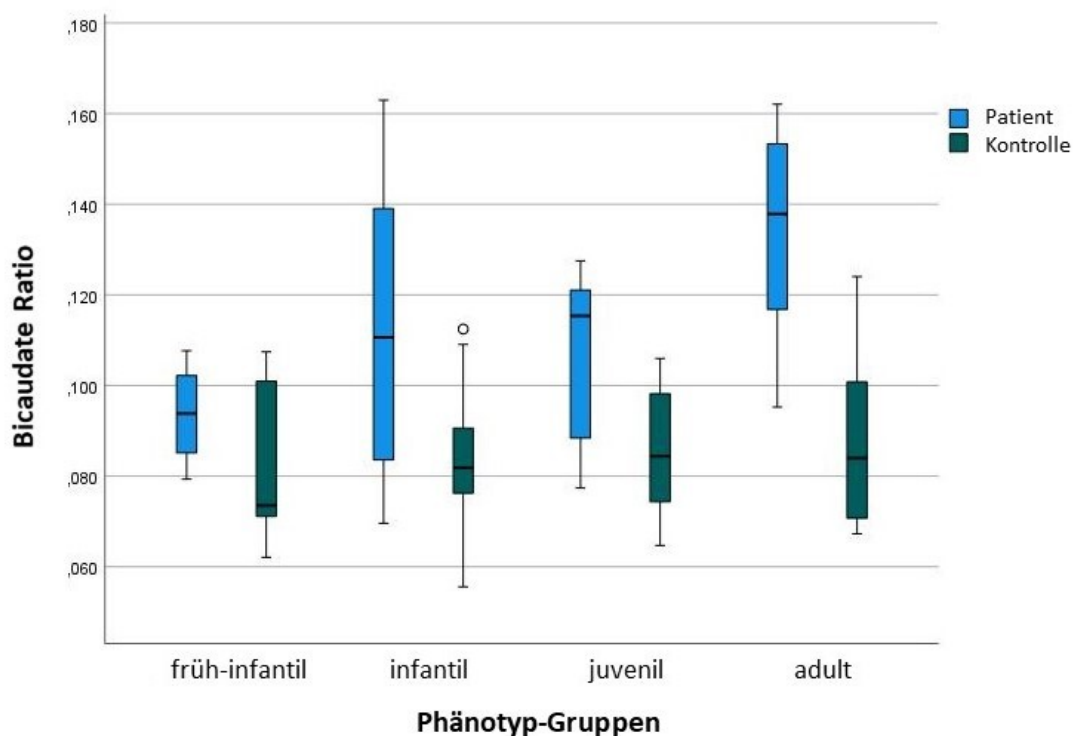


Abbildung 10: Boxplot über die BCR zum Vergleich von NPC-Erkrankten und Kontrollen in den verschiedenen Phänotyp-Gruppen

3.2.7 Sagittale Hirnstammdurchmesser

Der sagittale Durchmesser des Mesencephalons beträgt in der Kohorte der früh-infantilen NPC-Betroffenen durchschnittlich 15,80 mm (SD: 1,44 mm) mit erzielten Werten zwischen 13,34 mm und 17,40 mm. Für die infantilen NPC-Erkrankten liegen die Ergebnisse zwischen 14,67 mm und 18,61 mm und der durchschnittliche Wert bei 16,69 mm (SD: 1,81 mm). Durchschnittlich 17,35 mm (SD: 1,79 mm) weist der mesencephale Durchmesser bei der juvenilen Kohorte auf; der kleinste Durchmesser beträgt hier 15,48 mm, der größte 19,86 mm. In der adulten Gruppe reicht die Spanne an Ergebnissen zwischen 14,03 mm und 16,47 mm mit einem Durchschnitt von 15,38 mm (SD: 0,86 mm.) Insgesamt liegt der Durchschnitt des Mesencephalons bei den erkrankten Personen mit 16,13 mm (SD: 1,54 mm) unter dem der Kontrollgruppe mit 16,74 mm (SD: 1,46 mm), in der Längen von 13,54 mm bis 19,69 mm ermittelt werden können.

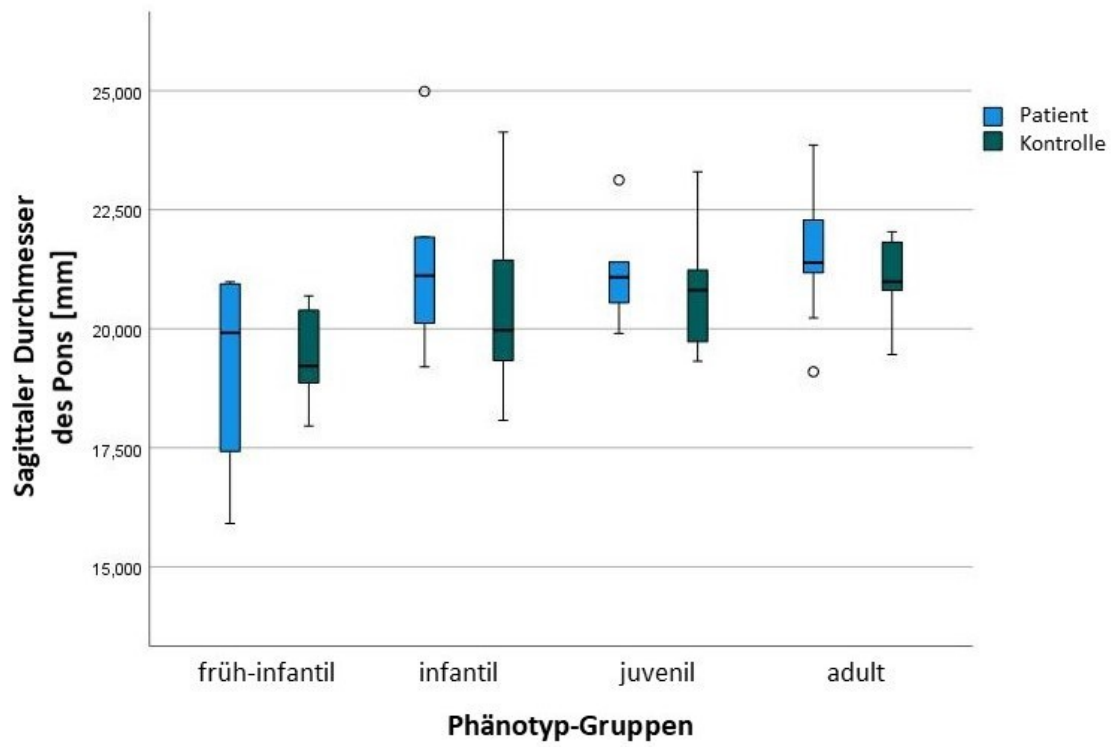
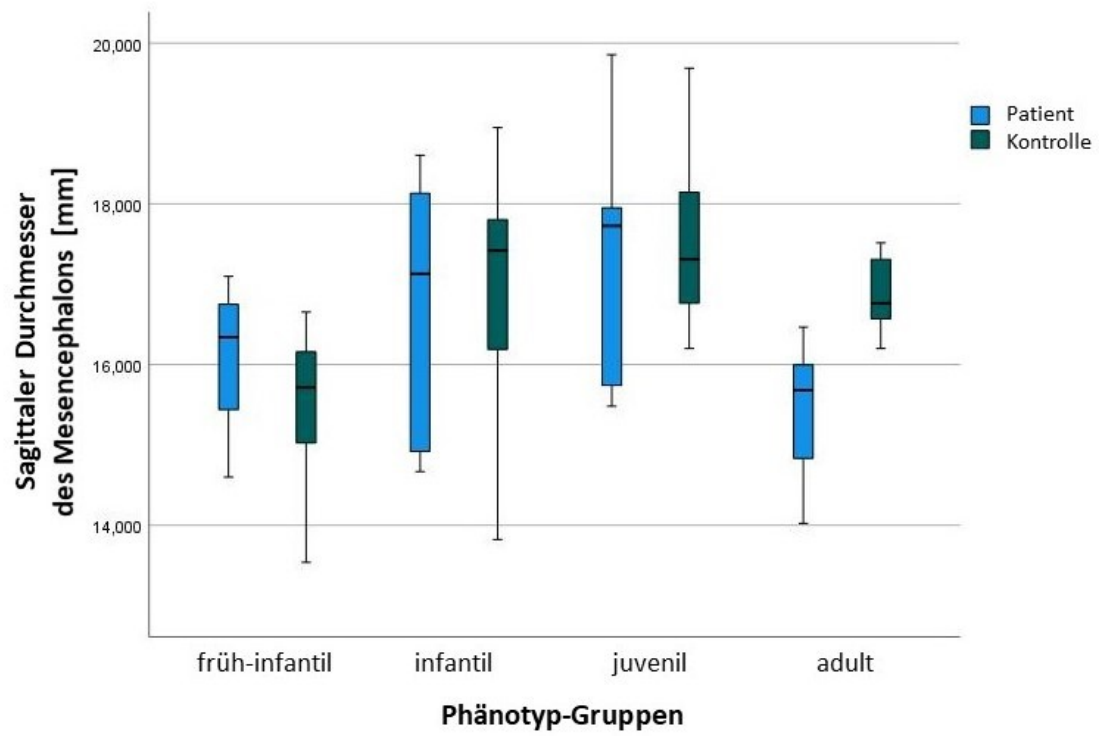
Für den Pons liegt die durchschnittliche sagittale Länge für die erkrankte Kohorte mit 20,98 mm (SD: 1,97 mm) über der der Kontrollgruppe, in der der Durchschnitt bei 20,34 mm (1,44 mm) und die ermittelten Längen zwischen 17,96 mm und 24,13 mm liegen. In der erkrankten Kohorte liegen die durchschnittlichen Werte für die früh-infantil Erkrankten bei 19,77 mm (SD: 2,65 mm), für die infantilen Personen bei 21,47 mm (SD: 2,22 mm), bei den juvenilen bei 21,21 mm (SD: 1,21 mm) und für die adulte Kohorte bei 21,50 mm (SD: 1,38 mm). Die jeweils gemessenen Werte reichen für die früh-infantile Gruppe von 15,91 mm bis 22,96 mm, für die infantilen von 19,20 mm bis 24,99 mm, in der juvenilen Kohorte von 19,90 mm bis 23,13 mm sowie für die adulten Erkrankten von 19,10 mm bis 23,86 mm.

Die sagittale Länge der Medulla oblongata ist wiederum im Durchschnitt bei den erkrankten Personen mit 12,01 mm (SD: 1,41 mm) geringgradig kleiner als bei den Kontrollen mit 12,04 mm (SD: 1,23 mm), in deren Gruppe die Spanne an Ergebnissen von 9,70 mm bis 14,21 mm reicht. Bei den erkrankten Personen beträgt die durchschnittliche Länge in der früh-infantilen Gruppe 11,36 mm (SD: 1,53 mm) bei Werten von 9,12 mm bis 13,50 mm. Durchschnittlich 11,97 mm

(SD: 1,24 mm) misst die Medulla oblongata in der infantilen Gruppe mit Ergebnissen von 10,55 mm bis 13,28 mm. Die gemittelte Länge beträgt in der juvenilen Gruppe 11,91 mm (SD: 1,69 mm) und es werden Werte zwischen 10,22 mm und 14,11 mm gemessen. Zwischen 10,62 mm und 14,63 mm wiederum liegen die Werte in der adulten Kohorte, deren Durchschnitt 12,59 mm (SD: 1,23 mm) beträgt.

Die Summe der drei Hirnstammdurchmesser beträgt über alle NPC-Untergruppen hinweg im Durchschnitt 49,11 mm (SD 4,10 mm). In den einzelnen Subgruppen liegen die Werte zwischen 39,63 mm und 52,34 mm (Durchschnitt 46,94 mm; SD: 5,18 mm) in der früh-infantilen Gruppe, zwischen 44,42 mm und 56,88 mm (Durchschnitt 50,14 mm; SD: 5,00 mm) in der infantilen Gruppe, zwischen 46,51 mm und 55,38 mm (Durchschnitt 50,48 mm; SD: 3,91) in der juvenilen Gruppe und zwischen 46,14 mm und 52,60 mm (Durchschnitt 49,48 mm; SD: 2,47 mm) in der adulten Gruppe. Bei den Kontrollen reichen die Ergebnisse von 43,49 mm bis zu 57,20 mm und betragen im Durchschnitt 49,12 mm (SD 3,20 mm).

Einen signifikanten Unterschied zwischen NPC-Betroffenen und Kontrollen lässt sich innerhalb der sagittalen Hirnstammdurchmesser nur in der adulten Gruppe für die Länge des Mesencephalons ($p < 0,01$) sowie für das gesamte Kollektiv für die Länge des Pons ($p < 0,05$) finden, die anderen Differenzen zwischen NPC-Betroffenen und Kontrollpersonen sind nicht signifikant.



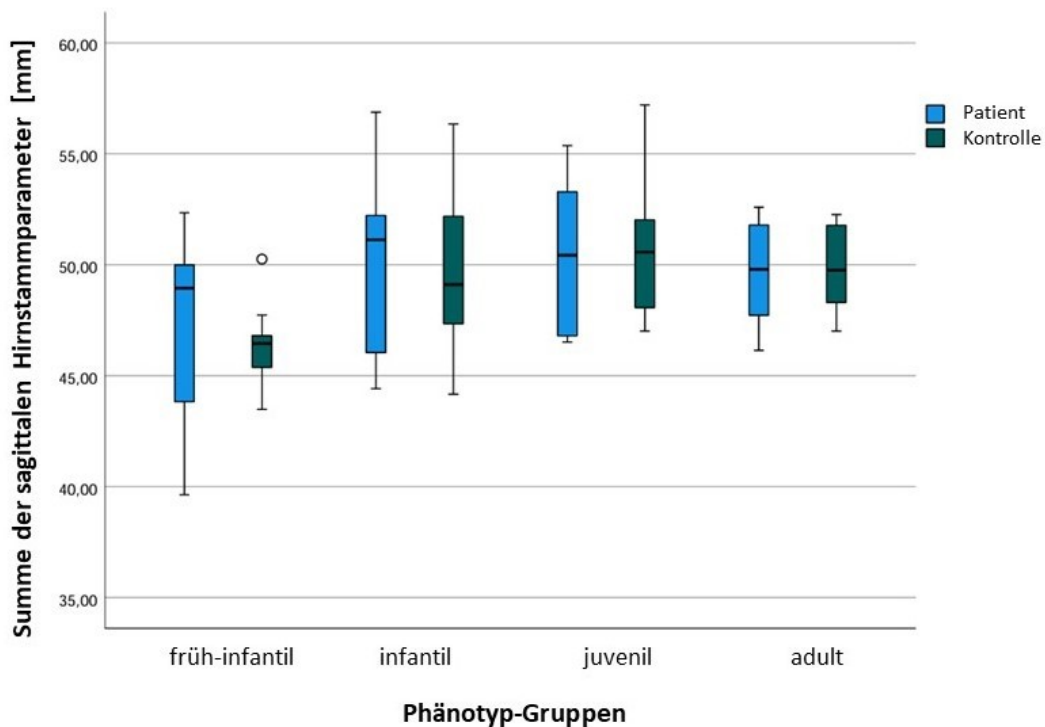
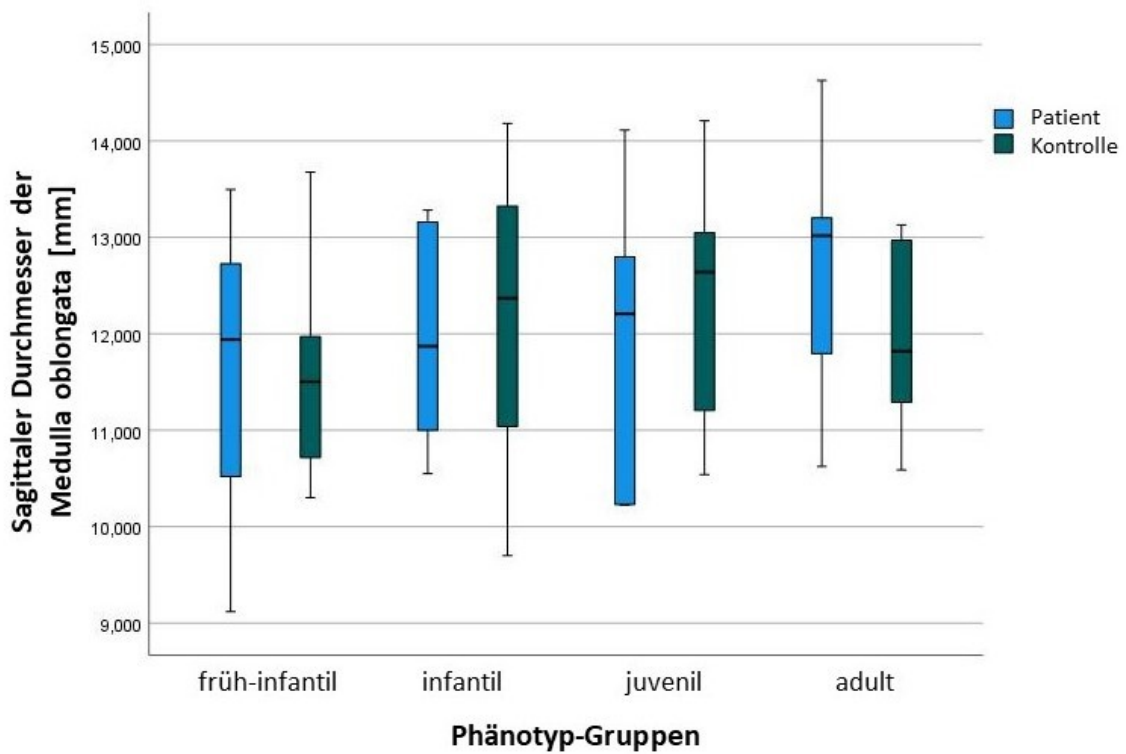


Abbildung 11 - 14: Boxplots über die drei sagittalen Hirnstammdurchmesser (Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata) und die Gesamtsumme der sagittalen Hirnstammdurchmesser zum Vergleich von NPC-Erkrankten und Kontrollen in den verschiedenen Phänotyp-Gruppen

3.2.8 Übersicht über die Ergebnisse

		Früh-infantil		Infantil		Juvenil		Adult		Alle Personen	
		Mean (SD) n	p-Wert *	Mean (SD) n	p-Wert *	Mean (SD) n	p-Wert *	Mean (SD) n	p-Wert *	Mean (SD) n	p-Wert *
Volumina											
Supra- tento- rielles Volumen [ml]	NPC- Betroffene	845,39 (150,69) n = 7	> 0,05	984,27 (70,30) n = 5	< 0,05	1025,05 (102,32) n = 5	> 0,05	970,67 (118,79) n = 10	> 0,05	950,78 (130,05) n = 27	<0,01
	<i>Kontroll- personen</i>	<i>895,54 (70,95) n = 9</i>	n.s.	<i>1220,13 (182,85) n = 15</i>		<i>1196,54 (138,58) n = 11</i>	n. s.	<i>1140,13 (190,06) n = 6</i>	n.s.	<i>1126,54 (199,08) n = 37</i>	
Kleinhirn- Volumen [ml]	NPC- Betroffene	123,99 (31,48) n = 7	> 0,05	128,07 (15,76) n = 5	> 0,05	130,94 (17,73) n = 5	< 0,05	136,54 (6,64) n = 10	> 0,05	130,68 (18,89) n = 27	> 0,05
	<i>Kontroll- personen</i>	<i>116,02 (13,05) n = 9</i>	n. s.	<i>145,02 (23,32) n = 15</i>	n. s.	<i>152,52 (10,24) n = 11</i>		<i>147,61 (16,59) n = 6</i>	n. s.	<i>139,69 (22,19) n = 37</i>	n. s.

Hirn- stamm- Volumen [ml]	NPC- Betroffene	23,04 (5,50) n = 7	> 0,05	25,46 (3,10) n = 5	> 0,05	29,31 (3,24) n = 5	< 0,05	30,71 (3,41) n = 9	> 0,05	27,36 (4,99) n = 26	> 0,05
	<i>Kontroll- personen</i>	21,44 (4,35) n = 9	n.s.	28,60 (5,08) n = 15	n.s.	34,43 (2,46) n = 11		33,10 (3,40) n = 6	n.s.	28,71 (6,30) n = 37	n.s.
Gesamtes Gehirn- volumen [ml]	NPC- Betroffene	992,43 (182,56) n = 7	> 0,05	1137,80 (86,46) n = 5	< 0,05	1185,29 (118,05) n = 5	< 0,05	1145,03 (127,39) n = 9	> 0,05	1110,30 (149,06) n = 26	< 0,01
	<i>Kontroll- personen</i>	1033,00 (79,99) n = 9	n. s.	1393,75 (205,36) n = 15		1383,49 (142,27) n = 11		1320,84 (200,93) n = 6	n. s.	1294,94 (221,55) n = 37	
PMR											
PMR	NPC- Betroffene	2,07 (0,29) n = 7	< 0,05	2,11 (0,32) n = 5	> 0,05	1,57 (0,24) n = 5	< 0,01	2,32 (0,51) n = 9	> 0,05	2,07 (0,45) n = 26	> 0,05
	<i>Kontroll- personen</i>	1,49 (0,16) n = 9		1,84 (0,40) n = 15	n. s.	2,37 (0,27) n = 11		2,58 (0,55) n = 6	n. s.	1,96 (0,51) n = 37	n. s.

Fläche Pons [mm²]	NPC-Betroffene	419,19 (83,55) n = 7	> 0,05	495,91 (37,12) n = 5	> 0,05	523,43 (44,41) n = 5	< 0,05	557,40 (70,17) n = 9	> 0,05	501,83 (83,13) n = 26	> 0,05
	<i>Kontrollpersonen</i>	424,67 (36,22) n = 9	n. s.	485,10 (62,89) n = 15	n. s.	605,55 (47,17) n = 11		577,83 (69,53) n = 6	n. s.	510,12 (88,08) n = 37	n. s.
Fläche Mesencephalon [mm²]	NPC-Betroffene	203,23 (35,78) n = 7	< 0,05	240,61 (45,29) n = 5	> 0,05	338,61 (59,93) n = 5	< 0,01	246,24 (36,11) n = 9	> 0,05	251,34 (61,90) n = 26	> 0,05
	<i>Kontrollpersonen</i>	289,33 (51,29) n = 9		273,10 (52,22) n = 15	n. s.	258,09 (35,67) n = 11		228,17 (29,60) n = 6	n. s.	269,58 (48,56) n = 37	n. s.
BCR											
BCR	NPC-Betroffene	0,10 (0,02) n = 7	> 0,05	0,11 (0,04) n = 5	> 0,05	0,11 (0,02) n = 5	> 0,05	0,14 (0,02) n = 10	< 0,01	0,12 (0,03) n = 27	< 0,01
	<i>Kontrollpersonen</i>	0,08 (0,02) n = 9	n. s.	0,08 (0,02) n = 15	n. s.	0,09 (0,01) n = 11	n. s.	0,09 (0,02) n = 6		0,08 (0,02) n = 37	

minimaler Abstand zw. Caudatusköpfen [mm]	NPC-Betroffene	10,82 (1,89) n = 7	> 0,05	12,83 (4,45) n = 5	> 0,05	11,26 (2,36) n = 5	> 0,05	14,68 (1,74) n = 10	< 0,01	12,71 (2,94) n = 27	< 0,01
	<i>Kontrollpersonen</i>	8,85 (2,19) n = 9	n. s.	9,68 (2,08) n = 15	n. s.	9,70 (1,83) n = 11	n. s.	9,91 (2,83) n = 6		9,53 (2,16) n = 37	
transversaler Schädelabstand [mm]	NPC-Betroffene	108,60 (5,83) n = 7	> 0,05	113,07 (2,54) n = 5	> 0,05	106,21 (1,39) n = 5	= 0,05	109,11 (9,12) n = 10	> 0,05	109,17 (6,53) n = 27	> 0,05
	<i>Kontrollpersonen</i>	106,76 (7,02) n = 9	n. s.	114,22 (6,30) n = 15	n. s.	113,79 (7,62) n = 11	n. s.	111,50 (10,86) n = 6	n. s.	111,87 (7,64) n = 37	n. s.
sagittale Hirnstammdurchmesser											
Länge Mesencephalon sagittal [mm]	NPC-Betroffene	15,80 (1,44) n = 7	> 0,05	16,69 (1,81) n = 5	> 0,05	17,35 (1,79) n = 5	> 0,05	15,38 (0,86) n = 9	< 0,01	16,13 (1,54) n = 26	> 0,05
	<i>Kontrollpersonen</i>	15,43 (1,06) n = 9	n. s.	16,88 (1,49) n = 15	n. s.	17,56 (1,12) n = 11	n. s.	16,85 (0,50) n = 6		16,74 (1,46) n = 37	n. s.

Länge Pons sagittal [mm]	NPC-Betroffene	19,77 (2,65) n = 7	> 0,05	21,47 (2,22) n = 5	> 0,05	21,21 (1,21) n = 5	> 0,05	21,50 (1,38) n = 9	> 0,05	20,98 (1,97) n = 26	<u>= 0,05</u>
	<i>Kontrollpersonen</i>	<i>19,41 (1,04) n = 9</i>	n. s.	<i>20,47 (1,66) n = 15</i>	n. s.	<i>20,70 (1,19) n = 11</i>	n. s.	<i>21,02 (0,92) n = 6</i>	n. s.	<i>20,34 (1,44) n = 37</i>	
Länge Medulla sagittal [mm]	NPC-Betroffene	11,36 (1,53) n = 7	> 0,05	11,97 (1,24) n = 5	> 0,05	11,91 (1,69) n = 5	> 0,05	12,59 (1,23) n = 9	> 0,05	12,01 (1,41) n = 26	> 0,05
	<i>Kontrollpersonen</i>	<i>11,57 (1,01) n = 9</i>	n. s.	<i>12,18 (1,41) n = 15</i>	n. s.	<i>12,26 (1,25) n = 11</i>	n. s.	<i>11,94 (1,01) n = 6</i>	n. s.	<i>12,04 (1,23) n = 37</i>	n. s.
Sagittale Summe [mm]	NPC-Betroffene	46,94 (5,18) n = 7	> 0,05	50,14 (5,00) n = 5	> 0,05	50,48 (3,91) n = 5	> 0,05	49,48 (2,47) n = 9	> 0,05	49,11 (4,10) n = 26	> 0,05
	<i>Kontrollpersonen</i>	<i>46,41 (1,90) n = 9</i>	n. s.	<i>49,53 (3,32) n = 15</i>	n. s.	<i>50,53 (2,95) n = 11</i>	n. s.	<i>49,81 (2,04) n = 6</i>	n. s.	<i>49,12 (3,20) n = 37</i>	n. s.

*Tabelle 2: Übersicht über die Ergebnisse, signifikante Ergebnisse jeweils fett und unterstrichen; Betroffene in der jeweils oberen Zeile, Kontrollpersonen in der unteren Zeile sowie kursiv und grau *p-Wert im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe, mittels Mann-Whitney-U-Test*

3.3 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Unter 3.3.1 und 3.3.2 wird nur auf signifikante Korrelationen mit $p \leq 0,05$ eingegangen; die vollständigen Ergebnisse können unter 3.3.3 in Tabelle 3 eingesehen werden.

3.3.1 Korrelation der MRT-Parameter mit dem Disability Score

Alle signifikanten Korrelationen zwischen MRT-Parametern und dem Disability Scores finden sich jeweils ausschließlich in der adulten Kohorte. Die signifikanten Korrelationen sind alle positiv und von starkem Zusammenhang (Spearman-Korrelationskoeffizient $> 0,5$).

Unter den korrelierenden Parametern finden sich auf Seiten der Volumina das supratentorielle Volumen (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,80 mit $p < 0,01$), das Hirnstammvolumen (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,85 mit $p < 0,01$) sowie das gesamte Gehirnvolumen (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,91 mit $p < 0,01$).

Zu den weiteren signifikant korrelierenden Größen zählen die Fläche des Pons (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,75 bei $p < 0,05$), der transversale Schädelabstand (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,67 bei $p = 0,05$), die sagittale Länge der Medulla oblongata (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,72 bei $p < 0,05$) und die Summe der drei sagittalen Hirnstammdurchmesser (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,79 bei $p < 0,05$).

Für mehrere Parameter findet sich keine signifikante Korrelation mit dem Disability Score. Dazu zählen neben dem Volumen des Kleinhirns die PMR, die Fläche des Mesencephalons, die BCR, der minimale Abstand zwischen den Köpfen des Nucleus caudatus sowie die sagittalen Längen von Mesencephalon und Pons.

3.3.2 Korrelation der MRT-Parameter mit der Zeit seit Symptombeginn

Mit der Zeit seit Symptombeginn gibt es bei einigen MRT-Parametern eine signifikante Korrelation im gesamten Patientenkollektiv. So findet sich mit dem supratentoriellen Volumen eine moderat ausgeprägte Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,46) auf einem Signifikanz-Niveau von $p < 0,05$. Auch das Volumen des Hirnstammes korreliert für das gesamte Kollektiv mit der Zeit seit Onset positiv mit einer starken Ausprägung (Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,82 bei $p < 0,01$). Beim gesamten Gehirnvolumen findet sich ebenfalls in der Kohorte aller NPC-Betroffenen mit $p < 0,05$ eine positive Korrelation, hier mit moderater Ausprägung (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,45). Ein starker signifikanter Zusammenhang (Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,60 bei $p < 0,01$) findet sich wiederum für die Fläche des Pons in der Kohorte aller Erkrankter.

Auch in der adulten Kohorte finden sich zwei signifikante Korrelationen: Beim Volumen des Hirnstammes findet sich nicht nur ein starker Zusammenhang in der gesamten erkrankten Kohorte, sondern auch für die adulte Kohorte (Spearman-Korrelationskoeffizient 0,97 bei $p < 0,01$). Außerdem ist mit $p < 0,01$ die Korrelation von transversalem Abstand zwischen den Schädelinnenflächen mit der Zeit seit Onset nicht nur signifikant, sondern mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,88 auch stark ausgeprägt.

Genau wie mit dem Disability Score gibt es auch für die Korrelationen zwischen den MRT-Parametern und der Zeit seit Symptombeginn einige Parameter, bei denen es keine signifikanten Korrelationen gibt. Hier zählen dazu das Kleinhirnvolumen, die PMR, die Fläche des Mesencephalons, die BCR sowie der minimale Abstand zwischen den Caudatusköpfen. Auch bei keiner der drei sagittalen Hirnstammlängen (Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata) oder deren Summe kann ein signifikanter Zusammenhang mit der Zeit seit Symptombeginn festgestellt werden.

Außerdem korrelieren der Disability Score mit der Zeit seit Onset für die juvenile ($p < 0,05$) und adulte Gruppe ($p < 0,01$) signifikant miteinander. In beiden Gruppen findet sich jeweils eine starke und gleichgerichtete Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient in der juvenilen Gruppe 0,90 bzw. adulten Gruppe 0,82).

3.3.3 Übersicht über die Korrelationen der MRT-Parameter mit Disability Score bzw. Zeit seit Symptombeginn bei NPC-Betroffenen

Korrelation	Disability Score	Zeit seit Symptombeginn
	Korrelationskoeffizient nach Spearman (p-Wert)	Korrelationskoeffizient nach Spearman (p-Wert)
Supra-tentorielles Volumen	Alle: -0,20 ($> 0,05$), n = 23 FI: -0,52 ($> 0,05$), n = 6 I: -1,0 , n = 3 J: -0,70 ($> 0,05$), n = 5 A: 0,80 ($< 0,01$), n = 9	Alle: 0,46 ($< 0,05$), n = 27 FI: 0,07 ($> 0,05$), n = 7 I: -0,20 ($> 0,05$), n = 5 J: -0,40 ($> 0,05$), n = 5 A: 0,52 ($> 0,05$), n = 10
Kleinhirnvolumen	Alle: -0,34 ($> 0,05$), n = 23 FI: -0,58 ($> 0,05$), n = 6 I: -1,0 , n = 3 J: -0,50 ($> 0,05$), n = 5 A: 0,15 ($> 0,05$), n = 9	Alle: 0,03 ($> 0,05$), n = 27 FI: 0,00 ($> 0,05$), n = 7 I: -0,10 ($> 0,05$), n = 5 J: -0,20 ($> 0,05$), n = 5 A: 0,41 ($> 0,05$), n = 10
Hirnstammvolumen	Alle: 0,20 ($> 0,05$), n = 22 FI: -0,55 ($> 0,05$), n = 6 I: 1,0 , n = 3 J: 0,60 ($> 0,05$), n = 5 A: 0,85 ($< 0,01$), n = 8	Alle: 0,82 ($< 0,01$), n = 26 FI: 0,39 ($> 0,05$), n = 7 I: 0,70 ($> 0,05$), n = 5 J: 0,80 ($> 0,05$), n = 5 A: 0,97 ($< 0,01$), n = 9
Gesamtes Gehirnvolumen	Alle: -0,26 ($> 0,05$), n = 22 FI: -0,73 ($> 0,05$), n = 6 I: -1,0 , n = 3 J: -0,70 ($> 0,05$), n = 5	Alle: 0,45 ($< 0,05$), n = 26 FI: -0,11 ($> 0,05$), n = 7 I: -0,20 ($> 0,05$), n = 5 J: -0,40 ($> 0,05$), n = 5

	A: 0,91 (< 0,01), n = 8	A: 0,57 (> 0,05), n = 9
PMR	Alle: 0,31 (> 0,05), n = 22 FI: - 0,52 (> 0,05), n = 6 I: 1,0 , n = 3 J: 0,30 (> 0,05), n = 5 A: 0,50 (> 0,05), n = 8	Alle: 0,04 (> 0,05), n = 26 FI: 0,00 (> 0,05), n = 7 I: 0,20 (> 0,05), n = 5 J: 0,50 (> 0,05), n = 5 A: 0,47 (> 0,05), n = 9
Fläche Pons	Alle: 0,01 (> 0,05), n = 22 FI: - 0,55 (> 0,05), n = 6 I: 0,50 (> 0,05), n = 3 J: - 0,50 (> 0,05), n = 5 A: 0,75 (< 0,05), n = 8	Alle: 0,60 (< 0,01), n = 26 FI: - 0,11 (> 0,05), n = 7 I: 0,10 (> 0,05), n = 5 J: - 0,30 (> 0,05), n = 5 A: 0,63 (> 0,05), n = 9
Fläche Mesencephalon	Alle: - 0,39 (> 0,05), n = 22 FI: 0,23 (> 0,05), n = 6 I: - 0,50 (> 0,05), n = 3 J: - 0,60 (> 0,05), n = 5 A: - 0,16 (> 0,05), n = 8	Alle: 0,33 (> 0,05), n = 26 FI: 0,00 (> 0,05), n = 7 I: - 0,10 (> 0,05), n = 5 J: - 0,70 (> 0,05), n = 5 A: - 0,30 (> 0,05), n = 9
BCR	Alle: 0,10 (> 0,05), n = 23 FI: 0,78 (> 0,05), n = 6 I: 1,0 , n = 3 J: 0,30 (> 0,05), n = 5 A: 0,20 (> 0,05), n = 9	Alle: 0,28 (> 0,05), n = 27 FI: 0,25 (> 0,05), n = 7 I: 1,0 , n = 5 J: 0,60 (> 0,05), n = 5 A: - 0,24 (> 0,05), n = 10
Minimaler Abstand zw. Caudatusköpfen	Alle: 0,07 (> 0,05), n = 23 FI: 0,46 (> 0,05), n = 6 I: 1,0 , n = 3 J: 0,30 (> 0,05), n = 5 A: 0,19 (> 0,05), n = 9	Alle: 0,29 (> 0,05), n = 27 FI: 0,00 (> 0,05), n = 7 I: 1,0 , n = 5 J: 0,60 (> 0,05), n = 5 A: - 0,19 (> 0,05), n = 10
Transversaler Schädelabstand	Alle: 0,13 (> 0,05), n = 23 FI: - 0,23 (> 0,05), n = 6 I: 0,50 (> 0,05), n = 3 J: 0,30 (> 0,05), n = 5 A: 0,67 (= 0,05), n = 9	Alle: 0,22 (> 0,05), n = 27 FI: 0,21 (> 0,05), n = 7 I: 0,60 (> 0,05), n = 5 J: 0,40 (> 0,05), n = 5 A: 0,88 (< 0,01), n = 10

Mesencephalon sagittal	Alle: - 0,38 (> 0,05), n = 22 FI: - 0,17 (> 0,05), n = 6 I: - 1,0, n = 3 J: - 0,60 (> 0,05), n = 5 A: 0,15 (> 0,05), n = 8	Alle: - 0,05 (> 0,05), n = 26 FI: 0,04 (> 0,05), n = 7 I: - 0,20 (> 0,05), n = 5 J: - 0,70 (> 0,05), n = 5 A: 0,03 (> 0,05), n = 9
Pons sagittal	Alle: - 0,07 (> 0,05), n = 22 FI: - 0,55 (> 0,05), n = 6 I: - 0,50 (> 0,05), n = 3 J: 0,10 (> 0,05), n = 5 A: 0,50 (> 0,05), n = 8	Alle: 0,38 (> 0,05), n = 26 FI: 0,32 (> 0,05), n = 7 I: - 0,10 (> 0,05), n = 5 J: 0,20 (> 0,05), n = 5 A: 0,55 (> 0,05), n = 9
Medulla oblongata sagittal	Alle: - 0,10 (> 0,05), n = 22 FI: - 0,29 (> 0,05), n = 6 I: - 0,50 (> 0,05), n = 3 J: - 0,40 (> 0,05), n = 5 A: 0,72 (< 0,05), n = 8	Alle: 0,15 (> 0,05), n = 26 FI: - 0,32 (> 0,05), n = 7 I: - 0,10 (> 0,05), n = 5 J: - 0,70 (> 0,05), n = 5 A: 0,42 (> 0,05), n = 9
Summe der sagittalen Hirnstammparameter	Alle: - 0,23 (> 0,05), n = 22 FI: - 0,73 (> 0,05), n = 6 I: - 0,50 (> 0,05), n = 3 J: - 0,30 (> 0,05), n = 5 A: 0,79 (< 0,05), n = 8	Alle: 0,21 (> 0,05), n = 26 FI: - 0,11 (> 0,05), n = 7 I: - 0,10 (> 0,05), n = 5 J: - 0,50 (> 0,05), n = 5 A: 0,52 (> 0,05), n = 9
Disability Score x Zeit seit Symptombeginn	Alle: 0,30 (> 0,05), n = 23 FI: 0,26 (> 0,05), n = 6 I: 1,0, n = 3 J: 0,90 (< 0,05), n = 5 A: 0,82 (< 0,01), n = 9	

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der Korrelationsanalyse, **signifikante Ergebnisse** jeweils fett, unterstrichen und blau hinterlegt; Korrelationen mit Betrag $\geq 0,5$ rot hinterlegt, mit Betrag $\geq 0,3$ gelb und mit Betrag $\geq 0,1$ grün hinterlegt; FI = früh-infantil, I = infantil, J = juvenil, A = adult

3.3.4 Korrelation der PMR mit dem Disability Score als Maß für die Erkrankungsschwere sowie der Zeit zwischen Symptombeginn und Scan als Maß für den Erkrankungsverlauf

Laut Walterfang et al. kann die PMR verwendet werden, um Aussagen über die Erkrankungsschwere und den Erkrankungsverlauf bei NPC treffen zu können (Walterfang et al., 2012). Für die beiden Größen werden hier als Parameter der Disability Score beziehungsweise die Zeit zwischen Symptombeginn und Scan verwendet.

Während sich durchaus starke Korrelationen der PMR mit beiden Parametern finden lassen, sind diese Korrelationen für keine Kohorte von einer Signifikanz auf 5%-Niveau (s. Tabelle 4).

Korrelation PMR mit...	...Disability Score	... Zeit seit Symptombeginn
	Korrelationskoeffizient nach Spearman (p-Wert)	Korrelationskoeffizient nach Spearman (p-Wert)
Alle Betroffenen	0,31 (> 0,05, n.s.); n = 22	0,04 (> 0,05, n.s.); n = 26
Früh-infantil	- 0,52 (> 0,05, n.s.); n = 6	0,00 (> 0,05, n.s.); n = 7
Infantil	1,0; n = 3	0,20 (> 0,05, n.s.); n = 5
Juvenil	0,30 (> 0,05, n.s.); n = 5	0,50 (> 0,05, n.s.); n = 5
Adult	0,50 (> 0,05, n.s.); n = 8	0,47 (> 0,05, n.s.); n = 9

Tabelle 4: Übersicht über die Korrelation der PMR mit dem Disability Score und der Zeit zwischen Symptombeginn und Scan, **signifikante Ergebnisse** jeweils fett, unterstrichen und blau hinterlegt; Korrelationen mit Betrag $\geq 0,5$ rot hinterlegt, mit Betrag $\geq 0,3$ gelb und mit Betrag $\geq 0,1$ grün hinterlegt

3.3.5 Korrelation der BCR mit dem supratentoriellen Volumen

Die BCR soll als linearer Parameter dienen, der zur Einschätzung der supratentoriellen Atrophie herangezogen werden kann (Garbade et al., 2018). Daher wurde der Zusammenhang zwischen BCR und supratentoriellem Volumen ermittelt.

Jedoch liegen für keine der untersuchten Kohorten signifikante Korrelationen der beiden Parameter vor. Allerdings zeigt sich insbesondere in der früh-infantilen NPC-Kohorte und etwas moderater auch in der infantilen Subgruppe ein inverser Zusammenhang von BCR und dem supratentoriellen Volumen, was schön die supratentorielle Atrophie insbesondere in diesen Kohorten bestätigt.

Korrelation der BCR mit supratentoriellem Volumen	Früh-infantil	Infantil	Juvenil	Adult	Alle Personen
NPC-Betroffene	- 0,57 (> 0,05, n.s.) n = 7	- 0,20 (> 0,05, n.s.) n = 5	0,30 (> 0,05, n.s.) n = 5	- 0,06 (> 0,05, n.s.) n = 10	0,04 (> 0,05, n.s.) n = 27
<i>Kontrollpersonen</i>	0,33 (> 0,05, n.s.) n = 9	0,41 (> 0,05, n.s.) n = 15	- 0,13 (> 0,05, n.s.) n = 11	0,43 (> 0,05, n.s.) n = 6	0,31 (> 0,05, n.s.) n = 37

Tabelle 5: Übersicht über die Spearman-Korrelations-Koeffizienten bei Korrelation der BCR mit dem supratentoriellen Volumen, **signifikante Ergebnisse** jeweils fett, unterstrichen und blau hinterlegt; Korrelationen mit Betrag $\geq 0,5$ rot hinterlegt, mit Betrag $\geq 0,3$ gelb und mit Betrag $\geq 0,1$ grün hinterlegt, p-Wert in Klammern

3.3.6 Korrelation der Summe der sagittalen Hirnstammdurchmesser mit dem Volumen des Hirnstammes

Nach Garbade et al. können die linearen, im sagittalen Bild gemessenen Längen der drei Hirnstammstrukturen Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata herangezogen werden, um Aussagen über die Volumina der jeweiligen Abschnitte des Hirnstammes treffen zu können (Garbade et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit wurden die drei gemessenen Längen zu einer Gesamtsumme addiert und diese mit dem Volumen des gesamten Hirnstammes korreliert.

Dabei lassen sich jeweils für gesamte Gruppe der NPC-Betroffenen und auch der gesunden Personen starke Zusammenhänge der beiden Parameter herausarbeiten, die signifikant sind. Bei den verschiedenen Altersklassen zeigen sich unter den NPC-Betroffenen starke positive Korrelationen für die früh-infantile, die infantile und die adulte Kohorte, wobei der Zusammenhang in der früh-infantilen Kohorte signifikant ist. Bei den Kontrollpersonen liegt ein signifikanter Zusammenhang von starker und gleichgerichteter Ausprägung vor, und zwar in der Gruppe mit Personen mit MRT-Aufnahmen im Alter zwischen fünf und zehn Jahren, die der infantilen NPC-Gruppe gegenübergestellt wird.

Korrelation der Summe der sagittalen Hirnstammdurchmesser mit Hirnstammvolumen	Früh-infantil	Infantil	Juvenil	Adult	Alle Personen
NPC-Betroffene	0,82 (<u><0,05</u>) n = 7	0,60 (> 0,05, n.s.) n = 5	- 0,10 (> 0,05, n.s.) n = 5	0,63 (> 0,05, n.s.) n = 9	0,52 (<u><0,01</u>) n = 26
<i>Kontrollpersonen</i>	- 0,18 (> 0,05, n.s.) n = 9	0,61 (<u><0,05</u>) n = 15	0,15 (> 0,05, n.s.) n = 11	- 0,60 (> 0,05, n.s.) n = 6	0,56 (<u><0,01</u>) n = 37

*Tabelle 6: Übersicht über die Spearman-Korrelations-Koeffizienten bei Korrelation der Summe der sagittalen Hirnstammdurchmesser mit dem Volumen des Hirnstammes, **signifikante Ergebnisse** jeweils fett, unterstrichen und blau hinterlegt; Korrelationen mit Betrag $\geq 0,5$ rot hinterlegt, mit Betrag $\geq 0,3$ gelb und mit Betrag $\geq 0,1$ grün hinterlegt, p-Wert in Klammern*

4. Diskussion

In dieser Arbeit werden zum ersten Mal die Volumina von supratentoriellem Volumen, dem Kleinhirn und dem Hirnstamm anhand einer Kohorte von 19 NPC-Erkrankten mit allen NPC-Formen manuell bestimmt und ausgewertet. Außerdem werden die Distanzmaße PMR als Marker für die infratentorielle Atrophie und BCR als Marker für die supratentorielle Atrophie analysiert. Die der Arbeit zugrunde liegende NPC-Kohorte umfasst Erkrankte aus allen vier durch die NP-C Guidelines Working Group beschriebenen NPC-Subgruppen (NP-C Guidelines Working Group, 2009), die zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahmen ein breites Altersspektrum von etwa einem halben Jahr bis zu fast 45 Jahren aufweisen. Klinische Daten fließen in Form des Disability Scores nach Iturriaga et al. ein (Iturriaga et al., 2006). Gegenübergestellt werden die MRT-Bilder von 37 gematchten Kontrollen.

4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

4.1.1 Volumina der Gehirnstrukturen

Beim ersten Vergleich von MRT-Bildern von gesunden und an NPC erkrankten Personen mit bloßem Auge fällt zunächst einmal kein großer Unterschied des Gehirnvolumens auf. Jedoch zeigen die volumetrischen Messungen, dass ein subtiler Unterschied der Gehirnvolumina aller vermessenen Gehirnstrukturen vorliegt. In nahezu allen Subgruppen weist hier das erkrankte Kollektiv kleinere Werte als die gesunden Vergleichspersonen auf. Einzige Ausnahmen hiervon sind die durchschnittlichen Volumina von Kleinhirn und Hirnstamm in der früh-infantilen Kohorte, die entsprechend bei den erkrankten Personen jeweils leicht höher als bei den gesunden Kontrollen liegen. Somit zeigt sich die Atrophie bei der früh-infantilen Kohorte nach den Ergebnissen dieser Arbeit als rein supratentoriell, während ab der infantilen Kohorte auch die infratentoriellen Strukturen atroph sind.

Bei den sechs NPC-Betroffenen, bei denen MRT-Aufnahmen von mehreren Terminen im Verlauf vorliegen, zeigen sich weitere interessante Einblicke:

während das Volumen des supratentoriellen Gehirnes bei den Betroffenen den meisten Personen abnimmt bzw. bei einzelnen stagniert, gibt es beim Volumen des Hirnstammes nur zunehmende Volumina zu vermerken. Beim Kleinhirn finden sich sowohl Zu- als auch Abnahmen sowie Stagnation. Das gesamte Gehirnvolumen bleibt im Verlauf entweder konstant oder fällt ab. Jedoch muss in diesem Kontext die geringe Anzahl an Betroffenen mit mehreren Scans sowie die doch recht geringe Follow-Up-Zeit von maximal knapp 4,5 Jahren erwähnt werden. Die etwas kürzere Follow-up-Zeit in der vorliegenden Auswertung im Vergleich zur Publikation von Gburek-Augustat et al. (Gburek-Augustat et al., 2020) ergibt sich dadurch, dass teilweise die späteren MRT-Bilder ausgeschlossen werden mussten, weil nur koronare Aufnahmen vorlagen und die Volumetrie für die vorliegende Arbeit auf axialen und sagittalen Scans basiert.

In der Korrelationsanalyse der Gehirnvolumina mit dem Disability Score fallen in allen bis auf die adulte Subgruppe starke negative Korrelationen mit den Volumina von supratentoriellem Gehirn und dem Kleinhirn auf. Der Korrelationskoeffizient des Disability Scores mit dem Hirnstamm ist nur in der früh-infantilen Gruppe negativ. Diese Ergebnisse zeigen, dass in den genannten Gruppen mit Zunahme der Atrophie die Symptomschwere steigt. Jedoch sind vermutlich durch die geringe Personenanzahl keine der Korrelationen signifikant.

4.1.2 PMR

Die PMR als Parameter für die infratentorielle Atrophie beschreibt das Verhältnis der Flächen von Pons und Mesencephalon im sagittalen Bild (Walterfang et al., 2012).

Für die früh-infantile und die infantile Gruppe sowie das jeweilige gesamte Kollektiv liegt die gemessene PMR bei den NPC-Erkrankten über der PMR der Kontrollpersonen. In diesen Gruppen finden sich nur geringe Unterschiede bei den Flächen des Pons, während die NPC-Erkrankten z.T. deutlich kleinere Flächen des Mesencephalons aufweisen, was die Ergebnisse der PMR erklärt. Bei den juvenilen und adulten Gruppen jedoch weist die jeweilige NPC-Gruppe

kleinere PMR-Werte als die gesunden Kontrollpersonen auf, besonders deutlich bei der juvenilen Kohorte. Für die juvenile Altersgruppe finden sich tatsächlich bei den NPC-Betroffenen größere mesencephale Flächen als bei den Kontrollpersonen, während beim Pons die gesunden Personen die erwartungsgemäß größere Fläche aufweist. Diese Verhältnisse zeigen sich auch in der adulten Gruppe, wenn auch mit deutlich geringer ausgeprägten Unterschieden. Somit ist das Verhältnis der Flächen von Pons zu Mesencephalon in der früh-infantilen und infantilen NPC-Gruppe durch mesencephale Atrophie bei ähnlicher Ponsfläche im Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen charakterisiert. Demgegenüber ist in den beiden Kohorten mit späterem Symptombeginn und davon insbesondere der juvenilen Subgruppe nicht das Mesencephalon atroph, sondern die Fläche des Pons kleiner als bei den gesunden Kontrollpersonen.

Ab einschließlich der infantilen Kohorte nimmt der Disability Score und damit die Symptomschwere zu, je kleiner die Fläche des Mesencephalons und damit auch je größer die PMR ist.

4.1.3 BCR

Die BCR kann als linear gemessener Parameter für die Beschreibung der supratentoriellen Atrophie herangezogen werden (Garbade et al., 2018). Die in dieser Arbeit ermittelten Werte der BCR und des Mindestabstandes zwischen den Caudatusköpfen sind in allen Subgruppen und auch beim Gesamtkollektiv größer für die erkrankten als für die gesunden Personen, was als Zeichen für die supratentorielle Atrophie bei NPC gewertet werden kann. Besonders auffällig sind die Unterschiede in den beiden genannten Kategorien bei der adulten Gruppe. Der Abstand zwischen den Innenseiten des Schädels ist bezogen auf das gesamte Kollektiv bei den gesunden Personen im Durchschnitt minimal größer als bei den NPC-Erkrankten.

Bis auf die juvenile Kohorte zeigt sich bei der Korrelationsanalyse in allen anderen Subgruppen wie erwartet eine negative Korrelation zwischen der BCR und dem supratentoriellen Volumen. Die Korrelation ist für die früh-infantile

Gruppe am stärksten ausgeprägt, gefolgt von der infantilen Gruppe. Somit lässt sich auch durch diesen Zusammenhang die supratentorielle Atrophie insbesondere in den NPC-Gruppen mit frühem Symptombeginn erkennen.

Insbesondere in der frühinfantilen und auch der infantilen Kohorte zeigt sich darüber hinaus ein starker – wenn auch nicht signifikanter – Zusammenhang zwischen BCR und dem Disability Score, was die These erlaubt, dass mit Zunahme der supratentoriellen Atrophie die Symptomschwere steigt. Außerdem liegt in der infantilen und juvenilen Gruppe ein starker positiver Zusammenhang von BCR und der Zeit seit Symptombeginn vor; folglich steigt die supratentorielle Atrophie im Laufe der Zeit an.

4.1.4 Sagittale Hirnstammdurchmesser

Ab der infantilen Gruppe und auch im Gesamtkollektiv ist die durchschnittliche sagittale Länge des Mesencephalons bei den an NPC erkrankten Personen kleiner als bei den gesunden Personen, besonders deutlich ausgeprägt in der adulten Gruppe. Lediglich für die früh-infantile Gruppe liegt der größere Wert auf der Seite der NPC-Betroffenen.

Die Länge des Pons ist im Durchschnitt in ausnahmslos allen Gruppen und auch für die gesamte Kohorte auf Seiten der NPC-Betroffenen größer als die der gesunden Personen.

Die Länge der Medulla oblongata ist jedoch wiederum bei allen Gruppen außer der adulten bei der NPC-Kohorte im Durchschnitt kürzer als bei der Kontrollgruppe.

Die Summe der drei sagittalen Hirnstammdurchmesser ist im Durchschnitt für die früh-infantile und infantile Kohorte bei den NPC-Erkrankten etwas größer als in der Kontroll-Kohorte. Für die juvenile und adulte Subgruppe ist das Verhältnis umgekehrt, denn dort sind die durchschnittlichen Summen bei NPC kleiner als bei den gesunden Personen.

Für alle drei sagittalen Hirnstammdurchmesser sowie deren Summe gilt für die früh-infantile, die infantile und die juvenile (außer beim Pons) NPC-Subgruppe,

dass ein negativer Zusammenhang zum Disability Score besteht, also dass die Symptomschwere steigt, je kleiner der Durchmesser der Hirnstammstrukturen sind.

In der Korrelationsanalyse der Summe der sagittalen Hirnstammdurchmesser mit dem Volumen des Hirnstammes zeigt sich erwartungsgemäß prinzipiell für die jeweils gesamte Gruppe an NPC-Erkrankten bzw. Kontrollpersonen ein starker positiver Zusammenhang. Allerdings ist die Korrelation für die juvenile NPC-Subgruppe und ebenfalls für die Kontrollpersonen, die mit der früh-infantilen und adulten NPC-Kohorte verglichen werden, negativ.

4.2 Einordnung in die bestehende Literatur

4.2.1 Volumina

Diese Arbeit zeigt bei der infantilen Kohorte signifikante Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden Personen beim supratentoriellen Volumen und in der juvenilen Gruppe bei dem Volumen des Kleinhirns und des Hirnstammes signifikante Differenzen auf. Insgesamt zeigt sich die Atrophie in der früh-infantilen Gruppe im Vergleich zu den Volumina der gesunden Kontrollpersonen rein supratentoriell, während ab der infantilen Kohorte auch infratentorielle Abschnitte betroffen sind. Dieses Ergebnis deckt sich somit mit der Publikation von Gburek-Augustat et al., die aufzeigt, dass in der früh-infantilen und infantilen Gruppen die Atrophie eher auf den supratentoriellen Bereich beschränkt ist und ab der juvenilen Gruppe eine sowohl supra- als auch infratentorielle Atrophie vorliegt (Gburek-Augustat et al., 2020).

Lau et al. arbeiteten in ihrer Publikation heraus, dass ein Zusammenhang zwischen verringertem Kleinhirnvolumen und der Symptomschwere besteht (Lau et al., 2016). Dieser Zusammenhang kann auch bei der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte herausgearbeitet werden, denn es zeigen sich bei der Untersuchung der Korrelation des Kleinhirnvolumens mit dem Disability Score in allen Kohorten außer der adulten negative Spearman-Koeffizienten von starker Ausprägung (Betrag des Spearman-Korrelationskoeffizienten je $\geq 0,5$).

4.2.2 PMR

Die Ergebnisse zur PMR aus dieser Arbeit decken sich mit den Erkenntnissen von Walterfang et al (Walterfang et al., 2012). Diese kamen in genannter Publikation zum Ergebnis, dass die PMR bei NPC-Erkrankten größer ist als bei den entsprechenden Kontrollen. Die Ergebnisse der PMR aus dieser Arbeit liegen für das gesamte Kollektiv bei den Erkrankten um etwa 5,6 % höher als bei den Kontrollpersonen (durchschnittlich 2,07 bei NPC-Erkrankten versus 1,96 beim Kontrollkollektiv). Dieser Unterschied ist hier etwas geringer als die von Walterfang et al. beschriebenen etwa 14% (Walterfang et al., 2012). Entsprechend Walterfang et al. ist der Unterschied jedoch auch hier nicht signifikant (Walterfang et al., 2012). Das durchschnittliche Ergebnis der Fläche des Mesencephalons liegt in dieser Arbeit bei den erkrankten Personen ebenfalls unter dem der gesunden Personen, so wie auch bei Walterfang et al. beschrieben (Walterfang et al., 2012). In dieser Arbeit unterscheiden sich die Flächen um ca. 6,8% (durchschnittlich 251,34 mm bei den erkrankten Personen versus 269,58 mm bei den Kontrollen), während der Unterschied bei Walterfang et al. bei 8% lag (Walterfang et al., 2012). Die Flächen des Pons unterschieden sich bei Walterfang et al. kaum zwischen Erkrankten und den Kontrollpersonen (Walterfang et al., 2012). Auch in der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich die Flächen des Pons um weniger als zwei Prozent, was also auch mit den Ergebnissen von Walterfang et al. übereinstimmt.

Während sich bei Walterfang et al. jeweils positive Korrelationen zwischen PMR und Erkrankungsdauer sowie Erkrankungsschwere zeigten, die beide jeweils signifikant waren (Walterfang et al., 2012), sind in dieser Arbeit keine der Korrelationen zwischen PMR und dem Disability Score als Marker für die Erkrankungsschwere oder der Zeit seit Onset für den Erkrankungsverlauf signifikant. Die Korrelationen mit dem Disability Score sind bis auf jene in der früh-infantilen Gruppe alle positiv und auch überwiegend von starker Ausprägung.

4.2.3 BCR

Garbade et al. messen der BCR Bedeutung als Surrogatparameter für die supratentorielle Atrophie bei, wobei die BCR und das supratentorielle Volumen invers korrelieren (Garbade et al., 2018).

Bei der NPC-Kohorte dieser Arbeit fällt auf, dass die Abstände zwischen den Caudatusköpfen in allen Subgruppen größer als die der altersentsprechend gematchten Kontrollen sind, während die minimalen Abstände zwischen den Schädellinnenflächen zumeist etwas geringer sind als bei den Kontrollen. Daraus resultiert dann eine größere BCR bei den NPC-Personen, was ein weiteres Indiz für die supratentorielle Atrophie ist.

Insbesondere in der früh-infantilen und etwas geringer ausgeprägt auch in der infantilen NPC-Gruppe finden sich starke negative Zusammenhänge zwischen der BCR und dem supratentoriellen Gehirnvolumen.

4.3 Limitationen der Arbeit

Die Kohortengröße der NPC-Betroffenen ist zwar mit insgesamt 19 Betroffenen für eine sehr seltene Erkrankung durchaus beachtlich, jedoch würden weitere Betroffene darüber hinaus einen noch besseren Einblick in die Gehirnparameter bei NPC geben. Da in den jeweiligen Subgruppen entsprechend noch weniger NPC-Betroffene (zwischen drei und sechs NPC-Betroffenen pro Subgruppe) sind, lassen sich zwar durchaus Tendenzen ableiten, die jedoch häufig nicht signifikant sind. Des Weiteren konnten nur bei sechs Erkrankten Daten von mehreren Sitzungen und mit maximal ca. 4,5 Jahren Verlaufszeit einfließen, was sicherlich auch Optimierungsbedarf sowohl für die Anzahl der Personen als auch für die Länge des Follow-Up-Zeitraumes darstellt.

Die Generierung der MRT-Aufnahmen an unterschiedlichen MRT-Geräten und Feldstärken stellt ebenfalls eine Limitation dar. Die verwendeten Scans der an NPC erkrankten Personen wurden an Geräten mit Feldstärken von hauptsächlich 1,5 Tesla sowie vereinzelt auch 1,0 und 3,0 Tesla aufgenommen (Gburek-Augustat et al., 2020). Ebenso wurde für die Kontrollpopulation in den

zitierten Kohorten (Evans et al., 2006, Groeschel et al., 2016, Dorn et al., 2014) unterschiedliche klinische Routinegeräte (1,5 und 3 Tesla) verwendet.

Prinzipiell sind hier kleine Unterschiede in Signalintensitäten zu erwarten. Diese zusätzliche Variabilität in den Daten beeinflusst damit sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass diese zusätzliche Variabilität nur gering die Ergebnisse beeinflusst, da die Pathologie deutlich unterschiedlich darstellbar ist, und bereits auch visuell auffällt (Gburek-Augustat et al., 2020). Für morphometrische Analysen sind keine größeren Differenzen zu erwarten. Für zukünftige Studien wäre eine monozentrische Erhebung mit exakt gleichen MRT-Parametern wünschenswert, jedoch bei sehr seltenen neurologischen Erkrankungen schwer zu realisieren.

Die Volumetrie wird manuell in mehreren Schritten durchgeführt (Ekert et al., 2016). Besonders das Setzen eines Schwellenwertes kann kritisch diskutiert werden, da dies sehr subjektiv geschieht. Erschwert ist dies im Vergleich zu digitalen MRT-Datensätzen besonders bei den MRT-Bildern, die noch auf Folien dokumentiert und erst später digitalisiert wurden. Die Scanqualität bedingt oft unterschiedliche Graustufen, wodurch kein einheitlicher Schwellenwert für einen MRT-Scan definiert werden kann. Bei diesen Bildern wurde in der vorliegenden Arbeit jedes Bild zwar einzeln analysiert, um die unterschiedlichen Helligkeiten der eingescannten Folien-MRTs auszugleichen, dies kann jedoch trotzdem in einem größeren Umfang als bei den MRT-Datensätzen, die sowieso bereits ab Beginn digital vorlagen, zu Abweichungen in den Resultaten führen. Generell - also auch für die digitalen MRT-Bilder geltend - kann gesagt werden, dass nur kleine Unterschiede des Schwellenwertes besonders aufgrund der erst später erfolgenden Multiplikation mit der Schichtdicke doch relevante Unterschiede an Volumen ausmachen können. Um diesen Effekt möglichst gering zu halten, wurden alle MRT-Scans durch eine einzige Person volumetriert und so alle auf dieselbe Weise analysiert, um die Daten miteinander vergleichbar zu machen. Zur größeren Sicherheit wurden stichprobenartig einige Bilder auch mit anderen Programmen ausgewertet, wo sich erfreulicherweise nur marginale Unterschiede zeigten, und somit die Reliabilität der Methodik bestätigt werden konnte. Ekert et al.

bestätigten in ihrer Publikation bereits die hervorragende Intra- sowie Inter-Rater-Reliabilität (Ekert et al., 2016).

Generell stellt sich bei der Volumetrie das Problem, dass unklar ist, welcher Anteil auch bei einem an NPC erkrankten Gehirn das physiologisch stattfindende Gehirnwachstum hat, und welcher der durch die Erkrankung bedingte Atrophie. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sind die Verläufe alle sehr individuell, und somit stellt es eine große Herausforderung dar, hier zu differenzieren.

Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass der Disability Score (DS) in der Erhebung und Auswertung eine gewisse Unschärfe mit sich bringt, jedoch für die Erhebung dieser wertvollen klinischen Daten sich als sehr nützlich und reliabel erwiesen hat (Iturriaga et al. 2006).

4.4 Konklusion und Ausblick

NPC ist eine sehr seltene Erkrankung mit heterogener Symptomatik und Erkrankungsverlauf. Diese Arbeit ermittelt über alle NPC-Subgruppen hinweg anhand von MRT-Aufnahmen die Volumina einzelner Gehirnanteile sowie diverse weitere Parameter zur Einschätzung der supra- und infratentoriellen Atrophie und korreliert sie mit klinischen Parametern für Erkrankungsschwere und –verlauf.

Auf den ersten Blick ist beim Vergleich von MRT-Bildern von NPC-Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen zunächst kein offensichtlicher Unterschied erkennbar. In dieser Arbeit kann jedoch anhand volumetrischer Analysen gezeigt werden, dass bei allen Subgruppen Atrophien vorliegen. Diese sind in der früh-infantilen Gruppe rein supratentoriell zu finden und erstrecken sich ab der infantilen Gruppe zusätzlich auch auf infratentorielle Teile.

Atrophie des supratentoriellen Gehirnes findet sich in allen vier NPC-Subgruppen. Für alle Subgruppen außer der adulten gilt für das supratentorielle Volumen, dass die Krankheitsschwere in Form des Disability Scores mit zunimmt, je kleiner das supratentorielle Volumen ist. Ein weiterer Parameter,

der zur Beurteilung der supratentoriellen Atrophie erhoben werden kann, ist die BCR. Diese bezeichnet das Verhältnis des Abstandes zwischen den Köpfen des Nucleus caudatus zum größten Abstand zwischen den Schädellinnenflächen. Bei NPC ist die BCR in allen Subgruppen als Zeichen der supratentoriellen Atrophie aufgrund des erweiterten Abstandes zwischen den Caudatusköpfen vergrößert. Für die früh-infantile und die infantile Subgruppe lässt sich ein starker Zusammenhang der BCR mit dem Disability Score feststellen: mit Ansteigen der supratentoriellen Atrophie nimmt dort somit die Krankheitsschwere zu. Mit der Zeit seit Symptombeginn findet sich in der infantilen und juvenilen Kohorte ein starker Zusammenhang mit der BCR; also steigt die supratentorielle Atrophie hier im Laufe der Zeit an.

Die infratentorielle Atrophie zeigt sich in allen Gruppen ab einschließlich der infantilen Subgruppe. Dort sind die Volumina von Kleinhirn und Hirnstamm folglich jeweils bei den NPC-Betroffenen durchschnittlich geringer als bei den gesunden Kontrollgruppen. Beim Volumen des Kleinhirns zeigen sich in allen außer der adulten Kohorte und beim Hirnstamm nur in der früh-infantilen Kohorte inverse Korrelationen mit dem Disability Score: Je kleiner also die entsprechenden Volumina sind und je größer damit die Atrophie ist, desto größer ist die Krankheitsschwere. Außerdem wird die PMR als Verhältnis der sagittalen Flächen von Pons und Mesencephalon zur genaueren Beschreibung der infratentoriellen Atrophie genutzt. Diese zeigt sich für die früh-infantile und die infantile Subgruppe für NPC aufgrund einer mesencephalen Atrophie größer als bei den altersgematchten Kontrollen, während sie in den juvenilen und adulten Gruppen aufgrund einer eher pontinen Atrophie kleiner ist. Ab der infantilen Gruppe nimmt der Disability Score zu, je kleiner das Mesencephalon und je größer die PMR ist. Die Hirnstammatrophie lässt sich auch durch die drei sagittalen Hirnstammdurchmesser beschreiben. Hierbei liegen in der früh-infantilen, der infantilen und der juvenilen (hier außer dem Pons) NPC-Kohorte jeweils für alle drei Hirnstammanteile negative Korrelationen zum Disability Score zu. Folglich steigt die Symptomschwere an, je kleiner die Hirnstammstrukturen sind.

In allen Subgruppen sind Disability Score und Zeit seit Onset jeweils positiv miteinander korreliert und z.T. auch von starker Ausprägung. Somit kann formuliert werden, dass mit Fortschreiten der Erkrankung die Symptomlast zunimmt.

Diese Arbeit liefert eine retrospektive Auswertung von MRT-Parametern bei NPC-Betroffenen. Die supratentorielle und infratentorielle Atrophie können in den jeweiligen NPC-Subgruppen beschrieben und durch die weiteren erhobenen Parameter weiter analysiert und eingeordnet werden. Keine der an NPC erkrankten Personen wurde zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme mit Miglustat therapiert; die genannten Analysen beziehen sich folglich alle auf den natürlichen Krankheitsverlauf. Es wäre jedoch auch interessant zu wissen, wie sich die Volumina bei NPC-Betroffenen unter Therapie verhalten und wie sie möglicherweise vom hier beschriebenen natürlichen Verlauf divergieren, was einen potenziellen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen darstellt. Auch wenn in dieser Arbeit sechs der 19 Betroffenen Daten aus mehreren Sitzungen aufweisen, liegt aufgrund des sehr heterogenen Verlaufes und der variablen Ausprägung der Wunsch nahe, von noch weiteren Betroffenen Daten mehrerer Termine vorliegen zu haben, um den Langzeitverlauf besser einschätzen zu können.

5. Zusammenfassung

NPC ist eine seltene neurometabolische Erkrankung, bei der eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation zu einer Störung des intrazellulären Lipidstoffwechsels führt. Es existieren je nach Alter bei Symptombeginn vier NPC-Untergruppen: die früh-infantile Gruppe mit Onset vor dem zweiten Lebensjahr, die infantile Gruppe mit Symptombeginn zwischen zweitem und sechstem Lebensjahr, die juvenile Gruppe mit Onset zwischen sechstem und fünfzehnten Lebensjahr und die adulte Gruppe mit Symptombeginn ab einem Alter von fünfzehn Jahren (NP-C Guidelines Working Group, 2009). Die Symptome sind sehr variabel und heterogen in Stärke und Form ihrer Ausprägung und reichen von neurologischen über viszerale bis hin zu psychiatrischen Beschwerden. Der Disability Score nach Iturriaga et al. ordnet die Schwere der Symptomatik nach den Ausprägungen der Beschwerden bei Gangbild, Sprache, Motorik und Schlucken (Iturriaga et al., 2006) auf einer Skala von 4 – 18 Scorepunkten ein und eignet sich zur Verlaufskontrolle. Die Diagnostik erfolgt mittels verschiedener Biomarker, genetischer Analysen und klinischer Scoring-Instrumente sowie der Bildgebung. Die MRT weist oft nur eine leichte Atrophie auf, die mit dem bloßen Auge nicht deutlich erkennbar ist. Dabei zeigte eine Studie, dass sich die zerebrale Atrophie in der früh-infantilen sowie infantilen Kohorte insbesondere im supratentoriellen Bereich darstellt, während sie bei juveniler und adulter Gruppe sowohl infratentorielle als auch supratentorielle Bereiche betrifft (Gburek-Augustat et al., 2020). Mit Miglustat gibt es ein zielgerichtetes Therapeutikum.

Nach aktuellem Stand der Literatur gibt es leider nur vereinzelt Studien, die sich mit den Gehirnveränderungen bei NPC auseinandersetzen, und diese betrachten meist nur eine begrenzte Altersstufe, wodurch insbesondere Erkenntnisse zu den frühen NPC-Subgruppen fehlen. Daher ist das Ziel dieser Arbeit, die Gehirnveränderungen an einer Gruppe von 19 NPC-Erkrankten aus allen vier Untergruppen, die zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahmen nicht unter Therapie standen, zu analysieren und auszuwerten. Dafür wird zum einen eine manuelle Volumetrie von supratentoriellem Gehirn, Kleinhirn und Hirnstamm

durchgeführt wie durch Ekert et al. beschrieben (Ekert et al., 2016), und zum anderen die PMR nach Walterfang et al. (Walterfang et al., 2012) und die BCR sowie die sagittalen Hirnstammdurchmesser nach Garbade et al. (Garbade et al., 2018) ermittelt.

Es zeigt sich hierbei, dass in der früh-infantilen Gruppe die Atrophie ausschließlich supratentoriell auftritt, während sie ab der infantilen Gruppe auch infratentorielle Areale umfasst.

Die supratentorielle Atrophie kann mithilfe der BCR quantifiziert werden, die als Verhältnis des Abstandes zwischen den Caudatusköpfen zum Abstand der Schädellinnenflächen definiert ist. Hier bestätigt sich die bereits in der Volumetrie ermittelte supratentorielle Atrophie bei NPC im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen, ausgedrückt durch eine höhere BCR und größere Abstände zwischen den Caudatusköpfen bei allen NPC-Untergruppen.

Zur Beschreibung der infratentoriellen Atrophie bietet sich die PMR an. Diese als Quotient der Flächen von Pons und Mesencephalon in der Medianebene definierte Größe zeigt insbesondere bei den beiden frühen NPC-Phänotypen die mesencephale Atrophie. Für die juvenile und adulte Subgruppe zeigt sich eher eine pontine Atrophie, die eine kleinere PMR bei NPC im Vergleich zu den Kontrollen bedingt.

Die Korrelationsanalyse zeigt, dass sowohl bei supra- als auch infratentoriellen Gehirnteilen für alle Gruppen außer der adulten inverse Zusammenhänge zwischen Volumina und dem Disability Score vorliegen. Somit steigt die Symptomlast mit Zunahme der Atrophie an. Es kann auch gezeigt werden, dass die Symptomlast im zeitlichen Verlauf der Erkrankung generell zunimmt.

Insgesamt bietet die Arbeit einen tieferen Einblick in die Gehirnvolumina und weitere zerebrale Parameter wie PMR und BCR bei NPC über das gesamte Erkrankungsspektrum hinweg in allen vier NPC-Untergruppen bei einem untherapierten, natürlichen Verlauf. Die gewonnenen Erkenntnisse können für die Betreuung von NPC-Patienten und das weitere Verständnis der Erkrankung relevant sein.

6. Literaturverzeichnis

- BAJWA, H. & AZHAR, W. 2022. Niemann-Pick Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- BAKEMAN, R. 2023. KappaAcc: A program for assessing the adequacy of kappa. *Behav Res Methods*, 55, 633-638.
- BOWMAN, E. A., WALTERFANG, M., ABEL, L., DESMOND, P., FAHEY, M. & VELAKOULIS, D. 2015. Longitudinal changes in cerebellar and subcortical volumes in adult-onset Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. *J Neurol*, 262, 2106-14.
- BUTZKUEVEN, H., KOLBE, S. C., JOLLEY, D. J., BROWN, J. Y., COOK, M. J., VAN DER MEI, I. A., GROOM, P. S., CAREY, J., ECKHOLDT, J., RUBIO, J. P., TAYLOR, B. V., MITCHELL, P. J., EGAN, G. F. & KILPATRICK, T. J. 2008. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, 15, 130-7.
- DORN, M., LIDZBA, K., BEVOT, A., GOELZ, R., HAUSER, T. K. & WILKE, M. 2014. Long-term neurobiological consequences of early postnatal hCMV-infection in former preterms: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp*, 35, 2594-606.
- EKERT, K., GROESCHEL, S., SANCHEZ-ALBISUA, I., FROLICH, S., DIECKMANN, A., ENGEL, C. & KRAGELOH-MANN, I. 2016. Brain morphometry in Pontocerebellar Hypoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis*, 11, 100.
- ERICKSON, R. P. 2013. Current controversies in Niemann-Pick C1 disease: steroids or gangliosides; neurons or neurons and glia. *J Appl Genet*, 54, 215-24.
- EVANS, A. C., BRAIN DEVELOPMENT COOPERATIVE GROUP. 2006. The NIH MRI study of normal brain development. *Neuroimage*, 30, 184-202.
- GARBADE, S. F., BOY, N., HERINGER, J., KOLKER, S. & HARTING, I. 2018. Age-Related Changes and Reference Values of Bicaudate Ratio and Sagittal Brainstem Diameters on MRI. *Neuropediatrics*, 49, 269-275.
- GBUREK-AUGUSTAT, J., GROESCHEL, S., KERN, J., BECK-WOEDL, S., JUST, J., HARZER, K., STAMPFER, M. & KRAEGELOH-MANN, I. 2020. Comparative Analysis of Cerebral Magnetic Resonance Imaging Changes in Nontreated Infantile, Juvenile and Adult Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Neuropediatrics*, 51, 37-44.
- GIESE, A. K., MASCHER, H., GRITNER, U., EICHLER, S., KRAMP, G., LUKAS, J., TE VRUCHTE, D., AL EISA, N., CORTINA-BORJA, M., PORTER, F. D., PLATT, F. M. & ROLFS, A. 2015. A novel, highly

sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis*, 10, 78.

- GROESCHEL, S., HAGBERG, G. E., SCHULTZ, T., BALLA, D. Z., KLOSE, U., HAUSER, T. K., NAGELE, T., BIERI, O., PRASLOSKI, T., MACKAY, A. L., KRAGELOH-MANN, I. & SCHEFFLER, K. 2016. Assessing White Matter Microstructure in Brain Regions with Different Myelin Architecture Using MRI. *PLoS One*, 11, e0167274.
- NP-C GUIDELINES WORKING GROUP, WRAITH, J. E., BAUMGARTNER, M. R., BEMBI, B., COVANIS, A., LEVADE, T., MENGEL, E., PINEDA, M., SEDEL, F., TOPCU, M., VANIER, M. T., WIDNER, H., WIJBURG, F. A. & PATTERSON, M. C. 2009. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab*, 98, 152-65.
- GUAN, L., JIA, Z., XU, K., YANG, M., LI, X., QIAO, L., LIU, Y. & LIN, J. 2024. Npc1 gene mutation abnormally activates the classical Wnt signalling pathway in mouse kidneys and promotes renal fibrosis. *Anim Genet*, 55, 99-109.
- HELQUIST, P., MAXFIELD, F. R., WIECH, N. L. & WIEST, O. 2013. Treatment of Niemann-Pick type C disease by histone deacetylase inhibitors. *Neurotherapeutics*, 10, 688-97.
- HENDRIKSZ, C. J. P., M.; FAHEY, M.; WALTERFANG, M.; STAMPFER, M.; RUNZ, H.; PATTERSON, M. C.; TORRES, J. V.; KOLB, S. A. 2015. The Niemann-Pick Disease Type C Suspicion Index: Development of a New Tool to Aid Diagnosis. *J Rare Dis Diagn Ther.*, Vol. 1 No. 1:11.
- IMRIE, J., DASGUPTA, S., BESLEY, G. T., HARRIS, C., HEPTINSTALL, L., KNIGHT, S., VANIER, M. T., FENSOM, A. H., WARD, C., JACKLIN, E., WHITEHOUSE, C. & WRAITH, J. E. 2007. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis*, 30, 51-9.
- ITURRIAGA, C., PINEDA, M., FERNANDEZ-VALERO, E. M., VANIER, M. T. & COLL, M. J. 2006. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci*, 249, 1-6.
- JIANG, X., SIDHU, R., MYDOCK-MCGRANE, L., HSU, F. F., COVEY, D. F., SCHERRER, D. E., EARLEY, B., GALE, S. E., FARHAT, N. Y., PORTER, F. D., DIETZEN, D. J., ORSINI, J. J., BERRY-KRAVIS, E., ZHANG, X., REUNERT, J., MARQUARDT, T., RUNZ, H., GIUGLIANI, R., SCHAFFER, J. E. & ORY, D. S. 2016. Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann-Pick disease type C. *Sci Transl Med*, 8, 337ra63.
- JIANG, X., SIDHU, R., PORTER, F. D., YANJANIN, N. M., SPEAK, A. O., TE VRUCHTE, D. T., PLATT, F. M., FUJIWARA, H., SCHERRER, D. E.,

- ZHANG, J., DIETZEN, D. J., SCHAFFER, J. E. & ORY, D. S. 2011. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma. *J Lipid Res*, 52, 1435-45.
- KIM, S., OCHOA, K., MELLI, S. E., YOUSUFZAI, F. A. K., BARRERA, Z. D., WILLIAMS, A. A., MCINTYRE, G., DELGADO, E., BOLISH, J. N., MACLEOD, C. M., BOGHOS, M., LENS, H. P., RAMOS, A. G., WILSON, V. B., MALONEY, K., PADRON, Z. M., KHAN, A. H., BLANCO, R. E. & SOTO, I. 2023. Disruptive lysosomal-metabolic signaling and neurodevelopmental deficits that precede Purkinje cell loss in a mouse model of Niemann-Pick Type-C disease. *Sci Rep*, 13, 5665.
- LAU, M. W., LEE, R. W., MIYAMOTO, R., JUNG, E. S., YANJANIN FARHAT, N., YOSHIDA, S., MORI, S., GROPMAN, A., BAKER, E. H. & PORTER, F. D. 2016. Role of Diffusion Tensor Imaging in Prognostication and Treatment Monitoring in Niemann-Pick Disease Type C1. *Diseases*, 4.
- MASINGUE, M., ADANYEGUH, I., NADJAR, Y., SEDEL, F., GALANAUD, D. & MOCHEL, F. 2017. Evolution of structural neuroimaging biomarkers in a series of adult patients with Niemann-Pick type C under treatment. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 22.
- MENGEL, E., PATTERSON, M. C., CHLADEK, M., GULDBERG, C., C, I. D., SYMONDS, T., LLOYD-PRICE, L., MATHIESON, T., CROWE, J. & BURBRIDGE, C. 2021a. Impacts and Burden of Niemann pick Type-C: a patient and caregiver perspective. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 493.
- MENGEL, E., PATTERSON, M. C., DA RIOL, R. M., DEL TORO, M., DEODATO, F., GAUTSCHI, M., GRUNEWALD, S., GRONBORG, S., HARMATZ, P., HERON, B., MAIER, E. M., ROUBERTIE, A., SANTRA, S., TYLKI-SZYMANSKA, A., DAY, S., ANDREASEN, A. K., GEIST, M. A., HAVNSOE TORP PETERSEN, N., INGEMANN, L., HANSEN, T., BLAETTLER, T., KIRKEGAARD, T. & C, I. D. 2021b. Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment. *J Inherit Metab Dis*, 44, 1463-1480.
- NEWTON, J., MILSTIEN, S. & SPIEGEL, S. 2018. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. *Adv Biol Regul*, 70, 82-88.
- NGUYEN, T. T. A., MOHANTY, V., YAN, Y., FRANCIS, K. R. & COLOGNA, S. M. 2024. Comparative Hippocampal Proteome and Phosphoproteome in a Niemann-Pick, Type C1 Mouse Model Reveal Insights into Disease Mechanisms. *J Proteome Res*, 23, 84-94.
- OBA, H., YAGISHITA, A., TERADA, H., BARKOVICH, A. J., KUTOMI, K., YAMAUCHI, T., FURUI, S., SHIMIZU, T., UCHIGATA, M., MATSUMURA, K., SONOO, M., SAKAI, M., TAKADA, K., HARASAWA, A., TAKESHITA, K., KOHTAKE, H., TANAKA, H. & SUZUKI, S. 2005.

New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy.
Neurology, 64, 2050-5.

- OTTINGER, E. A., KAO, M. L., CARRILLO-CARRASCO, N., YANJANIN, N., SHANKAR, R. K., JANSSEN, M., BREWSTER, M., SCOTT, I., XU, X., CRADOCK, J., TERSE, P., DEHDASHTI, S. J., MARUGAN, J., ZHENG, W., PORTILLA, L., HUBBS, A., PAVAN, W. J., HEISS, J., VITE, C. H., WALKLEY, S. U., ORY, D. S., SILBER, S. A., PORTER, F. D., AUSTIN, C. P. & MCKEW, J. C. 2014. Collaborative development of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for the treatment of Niemann-Pick type C1 disease. *Curr Top Med Chem*, 14, 330-9.
- PATTERSON, M. C., CLAYTON, P., GISSEN, P., ANHEIM, M., BAUER, P., BONNOT, O., DARDIS, A., DIONISI-VICI, C., KLUNEMANN, H. H., LATOUR, P., LOURENCO, C. M., ORY, D. S., PARKER, A., POCOVI, M., STRUPP, M., VANIER, M. T., WALTERFANG, M. & MARQUARDT, T. 2017. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract*, 7, 499-511.
- PATTERSON, M. C., LLOYD-PRICE, L., GULDBERG, C., DOLL, H., BURBRIDGE, C., CHLADEK, M., IDALI, C., MENGEL, E. & SYMONDS, T. 2021. Validation of the 5-domain Niemann-Pick type C Clinical Severity Scale. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 79.
- PATTERSON, M. C., MENGEL, E., VANIER, M. T., MONEUSE, P., ROSENBERG, D. & PINEDA, M. 2020. Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann-Pick disease Type C: a final report of the NPC Registry. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 104.
- PATTERSON, M. C., MENGEL, E., WIJBURG, F. A., MULLER, A., SCHWIERIN, B., DREVON, H., VANIER, M. T. & PINEDA, M. 2013. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 12.
- PINEDA, M., JURICKOVA, K., KARIMZADEH, P., KOLNIKOVA, M., MALINOVA, V., INSUA, J. L., VELTEN, C. & KOLB, S. A. 2019a. Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: an international, multicenter, retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 32.
- PINEDA, M., JURICKOVA, K., KARIMZADEH, P., KOLNIKOVA, M., MALINOVA, V., TORRES, J. & KOLB, S. A. 2019b. Evaluation of different suspicion indices in identifying patients with Niemann-Pick disease Type C in clinical practice: a post hoc analysis of a retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 161.
- PINEDA, M., MENGEL, E., JAHNOVA, H., HERON, B., IMRIE, J., LOURENCO, C. M., VAN DER LINDEN, V., KARIMZADEH, P.,

- VALAYANNOPOULOS, V., JESINA, P., TORRES, J. V. & KOLB, S. A. 2016. A Suspicion Index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). *BMC Pediatr*, 16, 107.
- PINEDA, M., WALTERFANG, M. & PATTERSON, M. C. 2018. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis*, 13, 140.
- PORTER, F. D., SCHERRER, D. E., LANIER, M. H., LANGMADE, S. J., MOLUGU, V., GALE, S. E., OLZESKI, D., SIDHU, R., DIETZEN, D. J., FU, R., WASSIF, C. A., YANJANIN, N. M., MARSO, S. P., HOUSE, J., VITE, C., SCHAFFER, J. E. & ORY, D. S. 2010. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Sci Transl Med*, 2, 56ra81.
- PRESSEY, S. N., SMITH, D. A., WONG, A. M., PLATT, F. M. & COOPER, J. D. 2012. Early glial activation, synaptic changes and axonal pathology in the thalamocortical system of Niemann-Pick type C1 mice. *Neurobiol Dis*, 45, 1086-100.
- QUATTRONE, A., NICOLETTI, G., MESSINA, D., FERA, F., CONDINO, F., PUGLIESE, P., LANZA, P., BARONE, P., MORGANTE, L., ZAPPIA, M., AGUGLIA, U. & GALLO, O. 2008. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*, 246, 214-21.
- SCHNEIDER, C. A., RASBAND, W. S. & ELICEIRI, K. W. 2012. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*, 9, 671-5.
- SEKER YILMAZ, B., BARUTEAU, J., RAHIM, A. A. & GISSEN, P. 2020. Clinical and Molecular Features of Early Infantile Niemann Pick Type C Disease. *Int J Mol Sci*, 21.
- SEVIN, M., LESCA, G., BAUMANN, N., MILLAT, G., LYON-CAEN, O., VANIER, M. T. & SEDEL, F. 2007. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain*, 130, 120-33.
- SITARSKA, D., TYLKI-SZYMANSKA, A. & LUGOWSKA, A. 2021. Treatment trials in Niemann-Pick type C disease. *Metab Brain Dis*, 36, 2215-2221.
- SOBRIDO, M. J., BAUER, P., DE KONING, T., KLOPSTOCK, T., NADJAR, Y., PATTERSON, M. C., SYNOFZIK, M. & HENDRIKSZ, C. J. 2019. Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann-Pick disease type C? *Orphanet J Rare Dis*, 14, 20.
- STAMPFER, M., THEISS, S., AMRAOUI, Y., JIANG, X., KELLER, S., ORY, D. S., MENGEL, E., FISCHER, C. & RUNZ, H. 2013. Niemann-Pick disease

type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 35.

SYNOFZIK, M., FLESZAR, Z., SCHOLS, L., JUST, J., BAUER, P., TORRES MARTIN, J. V. & KOLB, S. 2016. Identifying Niemann-Pick type C in early-onset ataxia: two quick clinical screening tools. *J Neurol*, 263, 1911-8.

TE VRUCHTE, D., SPEAK, A. O., WALLOM, K. L., AL EISA, N., SMITH, D. A., HENDRIKSZ, C. J., SIMMONS, L., LACHMANN, R. H., COUSINS, A., HARTUNG, R., MENGEL, E., RUNZ, H., BECK, M., AMRAOUI, Y., IMRIE, J., JACKLIN, E., RIDDICK, K., YANJANIN, N. M., WASSIF, C. A., ROLFS, A., RIMMELE, F., WRIGHT, N., TAYLOR, C., RAMASWAMI, U., COX, T. M., HASTINGS, C., JIANG, X., SIDHU, R., ORY, D. S., ARIAS, B., JEYAKUMAR, M., SILLENCE, D. J., WRAITH, J. E., PORTER, F. D., CORTINA-BORJA, M. & PLATT, F. M. 2014. Relative acidic compartment volume as a lysosomal storage disorder-associated biomarker. *J Clin Invest*, 124, 1320-8.

TIRELLI, C., RONDINONE, O., ITALIA, M., MIRA, S., BELMONTE, L. A., DE GRASSI, M., GUIDO, G., MAGGIONI, S., MONDONI, M., MIOZZO, M. R. & CENTANNI, S. 2024. The Genetic Basis, Lung Involvement, and Therapeutic Options in Niemann-Pick Disease: A Comprehensive Review. *Biomolecules*, 14.

VANIER, M. T. 1999. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res*, 24, 481-9.

VANIER, M. T. 2010. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 16.

VANIER, M. T. 2013. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol*, 113, 1717-21.

VANIER, M. T. 2015. Complex lipid trafficking in Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*, 38, 187-99.

VANIER, M. T., GISSEN, P., BAUER, P., COLL, M. J., BURLINA, A., HENDRIKSZ, C. J., LATOUR, P., GOIZET, C., WELFORD, R. W., MARQUARDT, T. & KOLB, S. A. 2016. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. *Mol Genet Metab*, 118, 244-54.

VANIER, M. T. & MILLAT, G. 2003. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet*, 64, 269-81.

WALTERFANG, M., DI BIASE, M. A., CROPLEY, V. L., SCOTT, A. M., O'KEEFE, G., VELAKOULIS, D., PATHMARAJ, K., ACKERMANN, U. &

- PANTELIS, C. 2020. Imaging of neuroinflammation in adult Niemann-Pick type C disease: A cross-sectional study. *Neurology*, 94, e1716-e1725.
- WALTERFANG, M., FAHEY, M., ABEL, L., FIETZ, M., WOOD, A., BOWMAN, E., REUTENS, D. & VELAKOULIS, D. 2011. Size and shape of the corpus callosum in adult Niemann-Pick type C reflects state and trait illness variables. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32, 1340-6.
- WALTERFANG, M., FAHEY, M., DESMOND, P., WOOD, A., SEAL, M. L., STEWARD, C., ADAMSON, C., KOKKINOS, C., FIETZ, M. & VELAKOULIS, D. 2010. White and gray matter alterations in adults with Niemann-Pick disease type C: a cross-sectional study. *Neurology*, 75, 49-56.
- WALTERFANG, M., FIETZ, M., FAHEY, M., SULLIVAN, D., LEANE, P., LUBMAN, D. I. & VELAKOULIS, D. 2006. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18, 158-70.
- WALTERFANG, M., MACFARLANE, M. D., LOOI, J. C., ABEL, L., BOWMAN, E., FAHEY, M. C., DESMOND, P. & VELAKOULIS, D. 2012. Pontine-to-midbrain ratio indexes ocular-motor function and illness stage in adult Niemann-Pick disease type C. *Eur J Neurol*, 19, 462-7.
- WASSIF, C. A., CROSS, J. L., IBEN, J., SANCHEZ-PULIDO, L., COUGNOUX, A., PLATT, F. M., ORY, D. S., PONTING, C. P., BAILEY-WILSON, J. E., BIESECKER, L. G. & PORTER, F. D. 2016. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med*, 18, 41-8.
- WHEELER, S., BHARDWAJ, M., KENYON, V., FERRAZ, M. J., AERTS, J. & SILLENCE, D. J. 2024. Mitochondrial dysfunction in NPC1-deficiency is not rescued by drugs targeting the glucosylceramidase GBA2 and the cholesterol-binding proteins TSPO and StARD1. *FEBS Lett*, 598, 477-484.
- WHEELER, S. & SILLENCE, D. J. 2020. Niemann-Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. *J Neurochem*, 153, 674-692.
- WIJBURG, F. A., SEDEL, F., PINEDA, M., HENDRIKSZ, C. J., FAHEY, M., WALTERFANG, M., PATTERSON, M. C., WRAITH, J. E. & KOLB, S. A. 2012. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*, 78, 1560-7.
- WRAITH, J. E., GUFFON, N., ROHRBACH, M., HWU, W. L., KORENKE, G. C., BEMBI, B., LUZY, C., GIORGINO, R. & SEDEL, F. 2009. Natural history

of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*, 98, 250-4.

WU, J., LI, J., SHAO, W., HU, Y., CHEN, H., CHEN, Y., CHEN, Y., LIU, Q. & AO, M. 2024. Cyclodextrins as therapeutic drugs for treating lipid metabolism disorders. *Obes Rev*, 25, e13687.

YUSHKEVICH, P. A., PIVEN, J., HAZLETT, H. C., SMITH, R. G., HO, S., GEE, J. C. & GERIG, G. 2006. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31, 1116-28.

Verwendete Programme

- ImageJ
 - SCHNEIDER, C. A., RASBAND, W. S. & ELICEIRI, K. W. 2012. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*, 9, 671-5.
 - <https://imagej.net/ij/>
- ITK SNAP
 - YUSHKEVICH, P. A., PIVEN, J., HAZLETT, H. C., SMITH, R. G., HO, S., GEE, J. C. & GERIG, G. 2006. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31, 1116-28.
 - www.itksnap.org
- MRI CRON
 - <https://www.nitrc.org/projects/mricron>
- Inkscape
 - <https://inkscape.org/de/>

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Neuropädiatrie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Samuel Gröschel durchgeführt.

Die Volumetrie wurde nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Samuel Gröschel von mir eigenständig durchgeführt in der Vorgehensweise, die in der Arbeit von Ekert et al. (Ekert et al., 2016) beschrieben wird. Raviteja Kotikalapudi realisierte hierbei die Erstellung der maskierten Dateien bei den digital vorliegenden Scans, die für die weitere Analyse in ImageJ erforderlich war. Die Werte des Disability Scores wurden aus der Publikation von Gburek-Augustat et al. (Gburek-Augustat et al., 2020) übernommen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Samuel Gröschel durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung und Revision durch Prof. Dr. med. Samuel Gröschel und Dr. med. Jan Kern verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Samuel Gröschel für die Überlassung dieses Themas, seine hervorragende fachliche Anleitung und großartige Betreuung während der Arbeit an diesem Projekt.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Dr. Jan Kern für die Revision des Manuskriptes sowie seine fachliche Beratung bedanken. Dr. Janina Gburek-Augustat und Dr. Kaspar Ekert, deren Arbeiten wichtigen Einfluss auf meine Arbeit haben, sowie Raviteja Kotikalapudi, dessen Unterstützung durch die Erstellung der maskierten Dateien bei den digital vorliegenden Scans für die Volumetrie sehr hilfreich war, gilt ebenfalls mein Dank.

Meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden danke ich für die treue Begleitung und Unterstützung während dieser Arbeit und darüber hinaus – danke!