

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Untersuchung molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung und
Evaluation von (Bio)Markern zum besseren Verständnis der
phänotypischen Variabilität angeborener Stoffwechselerkrankungen**

Kumulative Habilitationsschrift im Fach Kinder- und Jugendmedizin

an der Fakultät für Medizin

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Amelie Lotz-Havla

(2024)

Fachmentorat

Herr Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Frau Prof. Dr. med. Esther Maier

Herr Prof. Dr. med. Klaus Parhofer

Inhaltsverzeichnis

1	Thema: Untersuchung molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung und Evaluation von (Bio)Markern zum besseren Verständnis der phänotypischen Variabilität angeborener Stoffwechselerkrankungen	4
1.1	Einführung in das Thema	4
1.2	Zielsetzung.....	4
1.3	Teil (I): Untersuchung von PPI-Netzwerken zum besseren Verständnis molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen.....	5
1.3.1	Etablierung von iBRET (automatisierter, informatikgestützter Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer)	5
1.3.2	Anwendung von iBRET zur Untersuchung molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen	6
1.3.3	Übertragbarkeit auf andere Forschungsgebiete	8
1.4	Teil (II): Marker zum Verständnis und Monitoring neuropathologischer Prozesse bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen	9
1.4.1	Marker zum Monitoring neuropathologischer Prozesse bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen am Beispiel der Phenylketonurie	9
1.4.2	Marker zum Verständnis neuropathologischer Prozesse bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen am Beispiel der klassischen Galaktosämie.....	11
1.5	Ausblick	12
1.6	Literaturnachweis.....	13
2	Verzeichnis der wissenschaftlichen Publikationen	18
3	Danksagung	22

1 Thema: Untersuchung molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung und Evaluation von (Bio)Markern zum besseren Verständnis der phänotypischen Variabilität angeborener Stoffwechselerkrankungen

1.1 Einführung in das Thema

Angeborene Stoffwechselerkrankungen sind seltene, meist monogenetisch vererbte Erkrankungen, die alle Stoffwechselfvorgänge des Körpers betreffen können. Sie sind durch große klinische Variabilität ihrer Symptome wie auch biochemische Heterogenität gekennzeichnet (Saudubray und Mochel 2018). Die Ursachen dieser phänotypischen Variabilität sind unzureichend verstanden. Zugrundeliegende sind zum einen Unterschiede in der Expression des betroffenen Proteins in Abhängigkeit genetischer Faktoren (Saudubray und Mochel 2018). Phänotypische Variabilität ist aber auch bei gleicher Proteinexpression zu finden, was einen Einfluss von Umweltfaktoren, ontogenetischen Aspekten und dem Alter vermuten lässt (Saudubray und Mochel 2018). Hinzu kommen Unterschiede in Therapiezielen und/oder der Compliance der Patienten, die das klinische Outcome und damit auch den Phänotyp mit beeinflussen (Bick et al. 1993; Cleary et al. 1995; Mayorandan et al. 2014).

Ein besseres Verständnis der phänotypischen Variabilität und der zugrundeliegenden Pathogenese ist von entscheidender Bedeutung, um (I) neue Therapiestrategien für bislang nicht oder nur unzureichend behandelbare Erkrankungen zu entwickeln und (II) die Einleitung langfristiger, oft belastender Therapien bei Krankheiten, die durch ein erweitertes Neugeborenen-Screening erkannt werden oder bei mildem Phänotypen erst im Erwachsenenalter manifest werden, abzuwägen und zu personalisieren (Saudubray und Mochel 2018; Weiss et al. 2020; Schiergens et al. 2021).

Hierfür ist zum einen die Entschlüsselung molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung und deren Beeinträchtigung durch das Vorliegen von pathogenen Varianten erforderlich. Da die Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp sich oft aus verschiedenen pathobiologischen Prozessen ergeben, die in einem komplexen Netzwerk aus Genregulation, Proteininteraktion und Metabolitenfluss interagieren (Vidal, Cusick, und Barabasi 2011), rücken Konzepte der Netzwerkmedizin zunehmend in den Fokus (Barabasi, Gulbahce, und Loscalzo 2011; Mosca et al. 2015). Die Analyse von Protein-Protein Interaktionen (PPI) ist hierbei für ein umfassendes Verständnis der zellulären Prozesse von zentraler Bedeutung.

Zum anderen braucht es einfach verfügbare *in vivo* Marker, um das Ausmaß des klinischen Phänotyps an größeren Kohorten zu erfassen und im Verlauf zu beobachten. Ein expliziter Bedarf besteht hier in der Erkennung, Erfassung und dem Monitoring von Neuropathologien bei Stoffwechselerkrankungen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS).

1.2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit war es, (I) mit modernen Technologien in einem Netzwerkmedizinansatz basierend auf der Untersuchung von PPI die molekularen Mechanismen der Krankheitsentstehung bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen am Beispiel der PEX26-Defizienz und der x-chromosomal vererbten Adrenoleukodystrophie zu untersuchen, und (II) Marker zu evaluieren, die zum Verständnis und Monitoring von ZNS-Symptomen bei Patienten mit angeborenen

Stoffwechselerkrankungen am Beispiel der Phenylketonurie und klassischen Galaktosämie beitragen können.

1.3 Teil (I): Untersuchung von PPI-Netzwerken zum besseren Verständnis molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen

1.3.1 Etablierung von iBRET (automatisierter, informatikgestützter Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer)

Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer (BRET) ist eine biophysikalische Technik zur Analyse von binären PPI in der lebenden Zelle (Gersting, Lotz-Havla, und Muntau 2012). Die zu untersuchenden Proteine werden jeweils mit einem lumineszenten Donor- und mit einem fluoreszenten Akzeptorprotein markiert. Bei der physikalischen Interaktion zweier Proteine wird, abhängig von der Größe der Proteine, der sterischen Anordnung der Markerproteine und dem Vorhandensein weiterer Interaktionspartner, eine räumliche Nähe der beiden Markerproteine hergestellt. Befinden sich die Markerproteine innerhalb des Försterradius (100 Å), so kann bei Anregung des Donorproteins die Energie in einem strahlungslosen Übergang auf das Akzeptorprotein übertragen werden (Resonanzenergietransfer). Das Donorprotein emittiert durch Substratumsatz Licht (Biolumineszenz), das Akzeptorprotein emittiert Licht nur nach erfolgtem Resonanzenergietransfer. Die Lichtmenge ausgehend von Donor- und Akzeptorprotein wird detektiert. Durch Variation des Verhältnisses von Akzeptor- zu Donorprotein lassen sich BRET-Titrationskurven untersuchen, die eine Aussage über die Konformation der Interaktion sowie über die Affinität der beiden Interaktionspartner zueinander ermöglichen (Mercier et al. 2002; James et al. 2006).

Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Die BRET-Methode wurde etabliert und für die zuverlässige Detektion von PPI in der lebenden Zelle in höherem Durchsatz weiterentwickelt und automatisiert. Hierzu wurden für den Hochdurchsatz geeignete Techniken (rekombinantes Klonen, Multi-Well-Elektroporation), ein automatisierter in-vivo-BRET-PPI-Assay, als auch bioinformatische Abläufe (Informatik-basiertes BRET, iBRET) in einen gemeinsamen Prozess integriert. Mit Hilfe eines Goldstandard-Referenzdatensatzes aus bekannten PPI und zufällig gezogenen Proteinpaaren haben wir den iBRET-Prozess validiert und die Effizienz charakterisiert. Mit einer Präzision von 86%, einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 12% zeigte iBRET im Vergleich zu anderen Methoden eine hohe Trennschärfe und Sensitivität (Stelzl et al. 2005; Rual et al. 2005; Braun et al. 2009). iBRET ermöglichte hierbei die Identifikation von PPI höhergradiger Proteinkomplexe (Sensitivität 100%), binärer PPI (Sensitivität 82%), transienter binärer PPI (Sensitivität 75%) und von Homo- und Heterooligomerisierungen (Sensitivität 67%/72%). Hervorzuheben ist, dass sich iBRET hierbei im Besonderen auch zur PPI-Identifikation von Membranproteinen eignet (Sensitivität 79%).

Lotz-Havla AS, Woidy M*, Guder P*, Friedel CC, Klingbeil JM, Bulau AM, Schultze A, Dahmen I, Noll-Puchta H, Kemp S, Erdmann R, Zimmer R, Muntau AC, Gersting SW. iBRET screen of the ABCD1 peroxisomal network and mutation-induced network perturbations. J Proteom Research. 2021;20(9):4366-4380. *These authors contributed equally to this work. [IF 5,370](#)*

1.3.2 Anwendung von iBRET zur Untersuchung molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen

1.3.2.1 Anwendung von iBRET zu Untersuchung molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung bei PEX26-Defizienz

Störungen der peroxisomalen Biogenese sind angeborene, schwerwiegende, bislang nicht behandelbare Erkrankungen, die durch Defekte der an der peroxisomalen Biogenese beteiligten Proteine (Peroxine) verursacht werden. Mutationen im Gen für das peroxisomale Membranprotein PEX26 (OMIM #608666) führen zu einer hohen phänotypischen Variabilität (vom infausten Zellweger Syndrom über die neonatale Adrenoleukodystrophie zur milden Form des infantilen Refsum-Syndroms) jedoch bei schwacher Genotyp-Phänotyp Korrelation (Matsumoto et al. 2003; Fujiki et al. 2020). Die ursprünglich belegte Funktion von PEX26 beschreibt eine Rolle als Membrananker für den PEX1-PEX6-Komplex, der als Teil der Export-Maschinerie des Importomers wesentlich am Import peroxisomaler Matrixproteine beteiligt ist (Matsumoto, Tamura, und Fujiki 2003). Die Existenz einer physiologisch relevanten und komplementationsfähigen Splice-Variante im endoplasmatischen Retikulum (Weller et al. 2005), die erhaltene Komplementationsfähigkeit bei experimenteller Fehllokalisierung von PEX26 in das Mitochondrium (Weller et al. 2005) und die o.g. phänotypische Variabilität führten jedoch zur Hypothese einer weitaus komplexeren Funktion von PEX26.

Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Mit unserer iBRET Technologie in Kombination mit bioinformatischen Netzwerkanalysen und funktionellen Untersuchungen konnten wir in einem Screen gegen eine peroxisomale Plasmiddatenbank (N = 90, 88% aller Proteine mit peroxisomale Annotation (Schluter et al. 2010)) 14 neue PPI von PEX26 mit peroxisomalen Proteinen unterschiedlicher Funktionen identifizieren und charakterisieren (ABCD1, ABCD3, ACBD5, ALDH3A2, ECH1, FAR1, FIS1, PEX11B, PEX11G, PEX12, PEX16, PEX5, PXMP2, PXMP4) sowie die bekannten PPI von PEX26 bestätigen (PEX13, PEX14, PEX19, PEX6). Neben der bislang bekannten Rolle im peroxisomalen Matrixproteinimport (PEX12, PEX13, PEX14, PEX5, PEX6) zeigte PEX26 eine Verbindung zu Proteinen, die an der Teilung und Proliferation von Peroxisomen (PEX11B, PEX11G, FIS1), am peroxisomalen Fettstoffwechsel (ALDH3A2, ECH1, FAR1, ABCD1, ABCD3, ACBD5) sowie der peroxisomalen Membranorganisation (PEX16, PEX19, PXMP2) beteiligt sind.

Zudem konnten wir zeigen, dass PEX26 und seine Splice-Variante homo- und heterooligomerisieren und dass dies Einfluss auf peroxisomale Funktionen (β -Oxidation, Proliferation) hat. Die Analyse des Einflusses pathogener Varianten in *PEX26* auf das PEX26 PPI-Netzwerk erbrachte eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl beeinträchtigter PPI („edgetic perturbations“) und dem biochemischen Phänotyp der bislang bekannten Funktion von PEX26 (Matrixprotein-Import). Diese Ergebnisse erweitern das Wissen über die funktionelle Rolle von PEX26, verfeinern die Genotyp-Phänotyp-Korrelation, und tragen somit zu einem besseren Verständnis zugrundeliegender Krankheitsmechanismen bei.

Lotz-Havla AS, Woidy M, Guder P, Schmiesing J, Erdmann R, Waterham HR, Muntau AC, Gersting SW. Edgetic perturbations contribute to phenotypic variability in PEX26 deficiency. Front Genet. 2021;12:726174. [IF 4,599](#)

Guder P, Lotz-Havla AS*, Woidy M, Reiß DD, Danecka MK, Schatz UA, Becker M, Ensenauer R, Pagel P, Büttner L, Muntau AC, Gersting SW. Isoform-specific domain organization determines conformation and function of the peroxisomal biogenesis factor PEX26. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2019;1866(3):518-531. ***These authors contributed equally to this work.** [IF 4,105](#)*

1.3.2.2 Anwendung von iBRET zu Untersuchung molekularer Mechanismen der Krankheitsentstehung bei x-chromosomal vererbter Adrenoleukodystrophie

Eine weitere peroxisomale Erkrankung mit einer besonders ausgeprägten phänotypischen Variabilität selbst bei gleichem Genotyp ist die x-chromosomal vererbte Adrenoleukodystrophie (X-ALD, OMIM #300100), verursacht durch pathogene Varianten im *ABCD1* Gen, das für den peroxisomalen Fettsäuretransporter ALDP kodiert (Gartner et al. 1998; Moser, Mahmood, und Raymond 2007; Kemp, Berger, und Aubourg 2012; Schluter et al. 2018). Das klinische Krankheitsbild der X-ALD reicht von der schweren kindlichen zerebralen Form (cALD) mit tödlich fortschreitender Demyelinisierung, über die chronisch progressive Adrenomyeloneuropathie (AMN) im Erwachsenenalter und Nebenniereninsuffizienz ohne neurologische Symptome bis hin zu asymptomatischen Personen (Engelen et al. 2012). Die Pathogenese der X-ALD ist weiterhin nicht geklärt, denn der Verlust der bekannten biologischen Funktion von ALDP mit Akkumulation überlangkettiger Fettsäuren (Wiesinger et al. 2013) allein reicht nicht aus, um den Beginn der Demyelinisierung und das breite Spektrum der Schwere der Erkrankung bei X-ALD zu erklären (Singh und Pujol 2010; Ma et al. 2021). Der Mangel an tiefgreifendem Verständnis der Pathophysiologie der Krankheit behindert die Entwicklung erforderlicher neuer Therapieansätze (Ma et al. 2021). Neben einer symptomatischen Therapie der Nebenniereninsuffizienz steht bislang nur für die cALD eine Therapie zur Verfügung. Knochenmarktransplantation und Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen zur Behandlung der cALD sind aber nur wirksam, wenn sie in einem frühen Stadium des Auftretens von cALD durchgeführt werden (Engelen et al. 2012).

Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Mit iBRET konnten wir zur Identifikation eines zytosolischen, mit dem Peroxisom assoziierten Multiproteinkomplexes von ALDP beitragen, der an der Fettsäuresynthese (ACLY, FASN und ACC) und der Fettsäureaktivierung (FATP4) beteiligt ist.

Hillebrand M, Gersting SW, Lotz-Havla AS, Schäfer A, Rosewich H, Valerius O, Muntau AC, Gärtner J. Identification of a new fatty acid synthesis-transport machinery at the peroxisomal membrane. J Biol Chem. 2012;287(1):210-221. [IF 4,651](#)

Zudem führten wir einen sequenziellen PPI Screen (iBRET, BiFC, LUMIER) von ALDP und einer Vielzahl aller bekannten peroxisomalen Proteine (N = 96) durch. Hierbei konnten wir 9 bislang nicht bekannte PPI von ALDP unterschiedlicher Konfidenz identifizieren (mit ALDH3A2, DAO, ECI2, FAR1, PEX10, PEX13, PEX5, PXMP2, PIPOX). Neben der bislang bekannten Rolle von ALDP am Import überlangkettiger Fettsäuren in das Peroxisom, zeigt sich durch die neu identifizierten PPI-Partner eine Assoziation zu peroxisomalen Stoffwechselprozessen, mit denen ALDP bislang nicht direkt in Verbindung gebracht wurde (ECI2 und ALDH3A2; Fettsäure- und PUFA Synthese, FAR1; Regulation der Acyl-CoA/CoA-ratio und Plasmalogen Synthese, FAR1 und PEX5; Zusammenspiel von Lipidtropfen und Peroxisomen). Missense-Varianten in *ABCD1* führten zu Veränderungen des ALP-PPI-Netzwerkes. Diese Erkenntnisse liefern mechanistische Einblicke in die Pathophysiologie von X-ALD und könnten die Identifizierung neuer Krankheitsmodifikatoren fördern.

Lotz-Havla AS, Woidy M*, Guder P*, Friedel CC, Klingbeil JM, Bulau AM, Schultze A, Dahmen I, Noll-Puchta H, Kemp S, Erdmann R, Zimmer R, Muntau AC, Gersting SW. iBRET screen of the ABCD1 peroxisomal network and mutation-induced network perturbations. J Proteom Research. 2021;20(9):4366-4380. ***These authors contributed equally to this work.** [IF 5,370](#)*

1.3.3 Übertragbarkeit auf andere Forschungsgebiete

Die von uns etablierte iBRET Technologie konnte im Rahmen mehrerer nationaler und internationaler Kooperationen zu dem Verständnis molekularer Mechanismen auch nicht metabolischer Erkrankungen beitragen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Nachweis eines endogenen Ligand-Rezeptor-Komplexes von Interleukin-37 und dem Interleukin-1 Rezeptor 8 erweitert das Verständnis intrazellulärer anti-inflammatorischer Mechanismen.

*Nold-Petry CA, Lo CY, Rudloff I, Elgass KD, Li S, Gantier MP, **Lotz-Havla AS**, Gersting SW, Cho SX, Lao JC, Ellisdon AM, Rotter B, Azam T, Mangan NE, Rossello FJ, Whisstock JC, Bufler P, Garlanda C, Mantovani A, Dinarello CA, Nold MF. IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction. Nat Immunol. 2015;16(4):354-65. [IF 19,381](#)*

Weiter konnten wir mittels iBRET eine direkte Interaktion zwischen Rad50, einem Sensor für DNA-Schäden, und dem Caspase recruitment domain-containing protein 9 (CARD9), einem Adaptorprotein des angeborenen Immunsystems, zeigen und damit zum Verständnis der angeborenen Immunantwort beitragen.

*Roth S, Rottach A, **Lotz-Havla AS**, Laux V, Muschaweckh A, Gersting SW, Muntau AC, Hopfner KP, Jin L, Vanness K, Petrini JH, Drexler I, Leonhardt H, Ruland J. Rad50-CARD9 interactions link cytosolic DNA sensing to IL-1 β production. Nat Immunol. 2014;15(6):538-45. [IF 20,004](#)*

Der Nachweis einer Homooligomerisierung des Surfactanttransporters ATP-binding cassette sub-family A member 3 (ABCA3) und die Beeinträchtigung dieser Homooligomerisierung durch pathogene Varianten weisen auf einen bislang unbekanntem Pathomechanismus bei ABCA3 assoziierten Lungenerkrankungen hin.

*Frixel S, **Lotz-Havla AS**, Kern S, Kaltenborn E, Wittmann T, Gersting SW, Muntau AC, Zarbock R, Griese M. Homooligomerization of ABCA3 and its functional significance. Int J Mol Med. 2016;38(2):558-66. [IF 2,341](#)*

Die Identifikation eines Interaktionsnetzwerkes von Varizella Zoster Virus Proteinen hat Implikationen für das Verständnis von Spaltung und Verkapselung viraler DNA und dem Ausschleusen des viralen Kapsids aus dem Zellkern.

*Vizoso Pinto MG, Pothineni VR, Haase R, Woidy M, **Lotz-Havla AS**, Gersting SW, Muntau AC, Haas J, Sommer M, Arvin AM, Baiker A. Varicella zoster virus ORF25 gene product: an essential hub protein linking encapsidation proteins and the nuclear egress complex. J Proteome Res. 2011;10(12):5374-82. [IF 5,113](#)*

*Vizoso Pinto MG, Villegas JM, Peter J, Haase R, Haas J, **Lotz AS**, Muntau AC, Baiker A. LuMPIS--a modified luminescence-based mammalian interactome mapping pull-down assay for the investigation of protein-protein interactions encoded by GC-low ORFs. Proteomics. 2009;9(23):5303-8. [IF 4,426](#)*

Zudem konnte iBRET zur Detektion eines PPI-Netzwerkes aus α - and γ -Secretasen, dem Protease-aktivierender Rezeptor 2 und dem Interleukin-8 Rezeptor alpha und somit zum Verständnis von Pathomechanismen bei neutrophil dominierten inflammatorischen Erkrankungen beitragen.

Bakele M, **Lotz-Havla AS***, Jakowetz A, Carevic M, Marcos V, Muntau AC, Gersting SW, Hartl D. An interactive network of elastase, secretases, and PAR-2 protein regulates CXCR1 receptor surface expression on neutrophils. J Biol Chem. 2014;289(30):20516-25. **These authors contributed equally to this work.* [IF 4,573](#)*

1.4 Teil (II): Marker zum Verständnis und Monitoring neuropathologischer Prozesse bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen

Eine Möglichkeit zur Untersuchung neurodegenerativer Prozesse im zentralen Nervensystem (ZNS) ist die Untersuchung der Netzhaut (London, Benhar, und Schwartz 2013; Chan et al. 2017; Cheung et al. 2019; Moran et al. 2022;). Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine nicht-invasive Untersuchungstechnik der Netzhaut, die es ermöglicht, die verschiedenen Schichten der Netzhaut mit sehr hoher Auflösung sichtbar zu machen und so die neuronale Integrität bei neurodegenerativen Erkrankungen direkt zu messen (Galetta et al. 2011; Albrecht et al. 2012; Cunha et al. 2016; Moran et al. 2022;). Die Bewertung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL), die nicht-myelinisierte Axone enthält, und der kombinierten Ganglienzellen- und inneren plexiformen Schicht (GCIPL), die retinale Ganglienzellenkörper enthält, wurden als Marker zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und zur Differentialdiagnostik neurodegenerativer ZNS-Erkrankungen verwendet (Airen et al. 2020; Xie, Donaldson, und Margolin 2022).

Biomarker im Blut zur Erkennung neurodegenerativer Prozesse sind das saure Gliafaserprotein (GFAP) als Marker für gliale Alterationen (Yang und Wang 2015) und Neurofilament-Leichtketten (NfL) als Marker für neuroaxonale Degeneration (Khalil et al. 2018). Die Untersuchung der GFAP- und NfL-Konzentrationen im Serum/Plasma ist mit der Simoa® Multiplex Technologie etabliert. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der GFAP- und NfL-Konzentrationen im Serum/Plasma zur Erkennung frühester neuropathologischer Veränderungen geeignet ist (Cullen et al. 2020; Abdelhak et al. 2020; Bsteh et al. 2020; Parvizi et al. 2021; Gaetani et al. 2021)

1.4.1 Marker zum Monitoring neuropathologischer Prozesse bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen am Beispiel der Phenylketonurie

Die Phenylketonurie (PKU; OMIM #261600) ist die häufigste angeborene Stoffwechselstörung. Bleibt sie unbehandelt, führt sie zu einer erheblichen Pathologie der weißen Substanz einhergehend mit einer geistigen Behinderung, zum Teil epileptischen Anfällen und vielfältigen neurologischen Auffälligkeiten (Paine 1957). Der schwere neurologische Phänotyp der PKU konnte durch die Einführung des Neugeborenen Screenings verhindert werden, das eine frühzeitige Einleitung einer Ernährungstherapie (Koch et al. 2002; Enns et al. 2010) und/oder Kofaktorbehandlung mit BH₄ (Kuvan®; sapropterin dihydrochloride) ermöglicht (early treated phenylketonuria, ETPKU) (Muntau et al. 2002; Blau, van Spronsen, und Levy 2010; Keil et al. 2013; Muntau et al. 2017; Muntau et al. 2021). In mehreren Studien wurden aber auch bei früh und kontinuierlich behandelten Patienten verminderte kognitive Funktionen, neuropsychiatrische Symptome und Pathologie der weißen Substanz des ZNS sowie eine vermehrte Hirnatrophie gezeigt (Leuzzi et al. 1993; Moyle et al. 2007; Anderson und Leuzzi 2010; ten Hoedt et al. 2011; Mastrangelo et al. 2015; Hood et al. 2015; Wesonga et al. 2016; Bilder et al. 2017; Hawks et al. 2019; Ashe et al. 2019; Borges et al. 2021; Ferreira et al. 2021; Pilotto et al. 2021). Außerdem wurde vermutet, dass ETPKU-Patienten anfälliger für die Entwicklung klassischer neurodegenerativer Erkrankungen sind (Pilotto et al. 2019; Borges et al. 2021; Pilotto et al. 2021). Die chronischen Auswirkungen der PKU auf das ZNS von Patienten, die frühzeitig und kontinuierlich behandelt werden, sind nach wie vor nicht ausreichend verstanden (van Wegberg et al. 2017; Burlina et al. 2019; Borges et al. 2021;), nicht zuletzt deshalb, weil die ersten PKU-Patienten, die von einer

frühen Behandlung profitierten, erst jetzt das sechste Lebensjahrzehnt erreichen. Bisherige Studien lassen aber vermuten, dass die phänotypische Variabilität im neurokognitiven Outcome auf die therapeutische Einstellung während der Kindheit, Adoleszenz und/oder dem Erwachsenenalter zurückzuführen ist (Lou et al. 1992; Bick et al. 1993; Kono et al. 2005; Anderson und Leuzzi 2010; White et al. 2010; Antenor-Dorsey et al. 2013; Peng et al. 2014; Hood et al. 2015). Diese Überlegungen haben eine intensive Debatte über die Behandlungsziele für ETPKU aus folgenden Blickwinkeln ausgelöst: (i) Überbehandlung mit medizinischen, psychologischen, sozialen und wirtschaftlichen Folgen (Burgard et al. 2017; Trefz et al. 2021) vs. (ii) Unterbehandlung mit möglicherweise nachteiligen klinischen Folgen (Vockley et al. 2014; van Wegberg et al. 2017).

Ein besseres Verständnis des neurologischen Verlaufs bei dieser Krankheitspopulation, einschließlich des Beginns der altersbedingten neuronalen Degeneration im Vergleich zu gesunden Personen und des Ausmaßes, in dem die Stoffwechselkontrolle während der gesamten Lebensspanne des Patienten zum neurologischen Outcome beiträgt, ist somit notwendig (Borges et al. 2021). Dies erfordert leicht zugängliche Biomarker zum Monitoring des neurologischen Krankheitsverlaufs in großen Kohorten.

Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Wir haben mit OCT und den Biomarkern NfL und GFAP untersucht, ob Patienten mit PKU Hinweise auf einen progredienten neurodegenerativen Prozess im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen und sich die OCT und die Biomarker NfL und GFAP somit eignen, neuropathologische Prozesse bei Phenylketonurie zu erkennen.

Unsere Daten zeigen, dass PKU Patienten eine retinale neuroaxonale Degeneration und eine Schwellung der inneren Kernzellschicht der Netzhaut als mögliches Korrelat eines zerebralen intramyelinischen Ödems in Abhängigkeit des Phänotyps, des Alters und der Therapieeinstellung aufweisen.

Lotz-Havla AS, Weiß K, Schiergus K, Regenauer-Vandewiele S, Parhofer KG, Christmann T, Böhm L, Havla J, Maier EM. Optical Coherence Tomography to Assess Neurodegeneration in Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. Front Neurol. 2021;12:780624. [IF 4,003](#)

Unsere Analyse der Biomarker im Serum von ETPKU Patienten erbrachte keine signifikant höheren NfL- oder GFAP-Konzentrationen im Vergleich zu der gesunden Kontrollkohorte. Einzelne pädiatrische und erwachsene ETPKU-Patienten wiesen jedoch GFAP-Konzentrationen auf, die über dem Bereich der gesunden Kontrollen lagen und es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den GFAP-Konzentrationen und der Konzentration von Tyrosin im Plasma, einem biochemischen Marker der Phenylketonurie, sowie dem Volumen der inneren Kernschicht der Netzhaut. Diese Beobachtung passt zu der Hypothese, dass Veränderungen in der Konzentration von Dopamin, einem aus Tyrosin synthetisierten Neurotransmitter, zu der Neuropathologie bei PKU beitragen (Pilotto et al. 2019).

Lotz-Havla AS, Katzdobler S, Nuscher B, Weiß K, Levin J, Havla J, Maier EM. Serum glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain in patients with early treated phenylketonuria. Front Neurol. 2022; 13:1011470, [IF 4,003](#)

Zusammenfassend ermutigen unsere Ergebnisse multizentrischen Längsschnittstudien zur weiteren Untersuchung von OCT und Serum-GFAP als ergänzendes Instrument zum besseren Verständnis und zur Überwachung des neurologischen Krankheitsverlaufs bei ETPKU. Folgeuntersuchungen an alternden ETPKU-Patienten sind erforderlich, um ein mögliches Potenzial von Serum-NfL als Biomarker zum Monitoring einer subklinischen Neurodegeneration zu klären.

1.4.2 Marker zum Verständnis neuropathologischer Prozesse bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen am Beispiel der klassischen Galaktosämie

Trotz des großen Fortschrittes durch die Einführung des Neugeborenen-Screening, das für die klassische Galaktosämie (OMIM #230400) seit den 80er Jahren die frühzeitige Einleitung einer Galaktose-restriktiven Diät ermöglicht und damit die lebensbedrohlichen akuten Folgen der Krankheit verhindert, entwickeln die meisten betroffenen Patienten eine Beteiligung des ZNS, unabhängig vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns oder dem Grad der Galaktoserestriktion (Hughes et al. 2009; Kuiper et al. 2019; Welsink-Karssies, Ferdinandusse, et al. 2020; Delnoy, Coelho, und Rubio-Gozalbo 2021). Die Patienten zeigen lebensbeeinträchtigende kognitive Schwierigkeiten, Sprach- und Sprechstörungen einschließlich Sprechapraxie oder verbaler Dyspraxie, Verzögerungen in der sozialen Entwicklung und motorische Funktionsstörungen wie abnormer Muskeltonus, Tremor und Ataxie. Das neurokognitive und neurologische Outcome variiert von normal bis schwer beeinträchtigt, selbst innerhalb von Familien mit identischem Genotyp (Hughes et al. 2009). Die Pathogenese der ZNS-Beteiligung bei klassischer Galaktosämie ist nach wie vor unklar. Es gibt eine anhaltende Debatte darüber, ob die klassische Galaktosämie eine neurodegenerative Erkrankung ist, die durch eine langfristige Exposition gegenüber endogener Galaktose, eine schlechte Ernährungskontrolle, eine Kombination aus beidem und/oder andere unbestimmte Faktoren verursacht wird (Welsink-Karssies, Schrantee, et al. 2020; Rossi-Espagnet et al. 2021; Hermans et al. 2022; Randall et al. 2022). Dies steht im Gegensatz zu der Hypothese, dass die Beteiligung des ZNS bei klassischer Galaktosämie auf Entwicklungsstörungen zurückzuführen ist, die bereits *in utero* beginnen (Ahtam et al. 2020; Fridovich-Keil und Berry 2022). Die Frage, ob es sich bei der ZNS-Beteiligung bei klassischer Galaktosämie um einen fortschreitenden neurodegenerativen Prozess oder um eine früh in der Hirnentwicklung auftretende Schädigung handelt, ist für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien von entscheidender Bedeutung. Bislang zielen alle potenziellen neuen Behandlungsstrategien (Timson 2020; Liguori et al. 2020; Balakrishnan et al. 2020; Banford et al. 2021; Rasmussen, Daenzer, und Fridovich-Keil 2021; Delnoy et al. 2022; Daenzer et al. 2022; Brophy et al. 2022) darauf ab, die postnatalen Auswirkungen der Krankheit zu beeinflussen. Folglich werden Langzeitfolgen, die möglicherweise auf pränatale Hirnschäden zurückzuführen sind, nicht berücksichtigt.

Insgesamt besteht die Notwendigkeit, die Pathogenese der ZNS-Beteiligung bei früh behandelten klassischen Galaktosämie-Patienten besser zu verstehen. Dies erfordert weitere kreative Forschungsansätze, um zu klären, ob die klassische Galaktosämie eine neurodegenerative Erkrankung ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Wir haben mit OCT untersucht, ob Patienten mit klassischer Galaktosämie eine neuroaxonale retinale Degeneration als Surrogat für eine generalisierte Neurodegeneration aufweist. Basierend auf den vorliegenden Daten zeigt sich kein Hinweis auf eine retinale neuroaxonale Degeneration im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. Dies stützt die Hypothese, dass es sich bei der klassischen Galaktosämie nicht primär um eine neurodegenerative Erkrankung handelt, sondern vielmehr um eine Pathologie in der frühen, ggf. pränatalen Hirnentwicklung. Folgend dieser Hypothese kämen die aktuelle Behandlungsansätze bei klassischer Galaktosämie in Hinblick auf die Beteiligung des zentralen Nervensystems zu spät, da alle bisherigen neuen Behandlungsstrategien darauf abzielen, die postnatalen Auswirkungen der Krankheit zu beeinflussen. Interessanterweise korrelierten aber in unserer Kohorte die Parameter der neuroaxonalen Degeneration mit dem intellektuellen und

neurologischen Outcome. Angesichts der Bedeutung unserer Hauptaussage ist es daher wichtig zu betonen, dass wir eine geringe neurodegenerative Komponente in der Pathogenese der ZNS-Beteiligung bei CG nicht ausschließen können. Multizentrische Querschnittsstudien an größeren CG-Kohorten und Längsschnittuntersuchungen, die den Verlauf der retinalen neuroaxonalen Degenerationsparameter aufzeigen, könnten eine neurodegenerative Teil-Komponente in der Pathogenese der ZNS-Beteiligung bei klassischer Galaktosämie klären. Zu diesem Zweck schlagen wir die retinale Bildgebung mittels OCT als ein empfindliches, zuverlässiges, sicheres, wenig belastendes, kostengünstiges und einfach zu verwendendes Instrument vor.

Lotz-Havla AS, Christmann T, Parhofer KG, Maier EM, Havla J. Optical Coherence Tomography: Retinal Imaging Contributes to the Understanding of Brain Pathology in Classical Galactosemia. J. Clin. Med. 2023; 12(5):2030. [IF 4,964](#)

1.5 Ausblick

iBRET eignet sich, um durch die Detektion von PPI-Netzwerken und deren Beeinträchtigung durch pathogene Varianten zum molekularen Verständnis von Krankheitsmechanismen beizutragen. In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin am UKE Hamburg (Prof. Dr. med. S. Gersting, Prof. Dr. med. A. Muntau, Dipl.-Ing. M. Woidy und Dr. med. P. Guder) läuft ein Projekt zur Entschlüsselung der peroxisomalen Interaktoms.

Die OCT-Methodik erweist sich als geeignetes Tool, neuropathologische Prozesse bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen zu untersuchen und damit auch deren Pathogenese besser zu verstehen. Eine zukünftige Etablierung der OCT, ggf. in Kombination mit der Analyse von GFAP im Serum, als Verlaufsmarker neurodegenerativer angeborenen Stoffwechselerkrankungen ist weiter zu evaluieren. Die angestrebte Lehrbefugnis ermöglicht die Etablierung einer Arbeitsgruppe zur Fortsetzung der hier beschriebenen Projekte. Basierend auf einer angestrebten Drittmittelförderung sollen folgende Folgeprojekte adressiert werden:

1. Ob und in welchem Ausmaß unterscheiden sich die Veränderungen der neuroaxonalen Schichten der Netzhaut sowie die Biomarker-Konzentrationen (z.B. GFAP/NfL) alternder PKU-Patienten im Vergleich zu dem gesunden Alterungsprozess im Langzeitverlauf?
2. Ob und in welchem Ausmaß korrelieren die retinalen Pathologien bei PKU mit klinischen Scores zur Erfassung von Alterungsprozessen?
3. Welches Therapieziel ist bei PKU im Erwachsenenalter anzustreben? Hierzu ist eine multizentrische Studie analog zu der von uns durchgeführten Studie geplant, die eine retinale neuroaxonale Degeneration in Abhängigkeit der Therapieeinstellung an alternden PKU-Patienten untersuchen soll.
4. Besteht eine mögliche neurodegenerativen Teil-Komponente in der Pathogenese von klassischer Galaktosämie? Eine multizentrische Studie zur Untersuchung einer retinalen neuroaxonalen Degeneration in Kombination mit den Biomarkern NfL und GFAP in Kooperation u.a. mit der Universitätsklinik in Basel (Ansprechpartner Dr. med. Puchwein-Schwepcke) ist in Planung.
5. Ist die OCT zum Monitoring neurodegenerativer Prozesse weiterer angeborener Stoffwechselerkrankungen geeignet?

1.6 Literaturnachweis

- Abdelhak, A., A. Huss, A. Stahmann, M. Senel, M. Krumbholz, M. C. Kowarik, J. Havla, T. Kumpfel, I. Kleiter, I. Wustinger, U. K. Zettl, M. Schwartz, R. Roesler, T. Friede, A. C. Ludolph, U. Ziemann, and H. TUMANI. 2020. 'Explorative study of emerging blood biomarkers in progressive multiple sclerosis (EmBioProMS): Design of a prospective observational multicentre pilot study', *Contemp Clin Trials Commun*, 18: 100574.
- Ahtam, B., S. E. Waisbren, V. Anastasoiaie, G. T. Berry, M. Brown, S. Petrides, O. Afacan, S. P. Prabhu, D. Schomer, P. E. Grant, and P. E. Greenstein. 2020. 'Identification of neuronal structures and pathways corresponding to clinical functioning in galactosemia', *J Inherit Metab Dis*, 43: 1205-18.
- Airen, S., C. Shi, Z. Liu, B. E. Levin, J. F. Signorile, J. Wang, and H. Jiang. 2020. 'Focal alteration of the intraretinal layers in neurodegenerative disorders', *Ann Eye Sci*, 5.
- Albrecht, P., A. K. Muller, M. Sudmeyer, S. Ferrea, M. Ringelstein, E. Cohn, O. Aktas, T. Dietlein, A. Lappas, A. Foerster, H. P. Hartung, A. Schnitzler, and A. Methner. 2012. 'Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes', *PLoS One*, 7: e34891-98.
- Anderson, P. J., and V. Leuzzi. 2010. 'White matter pathology in phenylketonuria', *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1: S3-9.
- Antenor-Dorsey, J. A., T. Hershey, J. Rutlin, J. S. Shimony, R. C. McKinstry, D. K. Grange, S. E. Christ, and D. A. White. 2013. 'White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria', *Mol Genet Metab*, 109: 125-31.
- Ashe, K., W. Kelso, S. Farrand, J. Panetta, T. Fazio, G. De Jong, and M. Walterfang. 2019. 'Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments', *Front Psychiatry*, 10: 561.
- Balakrishnan, B., D. An, V. Nguyen, C. DeAntonis, P. G. V. Martini, and K. Lai. 2020. 'Novel mRNA-Based Therapy Reduces Toxic Galactose Metabolites and Overcomes Galactose Sensitivity in a Mouse Model of Classic Galactosemia', *Mol Ther*, 28: 304-12.
- Banford, S., T. J. McCorvie, A. L. Pey, and D. J. Timson. 2021. 'Galactosemia: Towards Pharmacological Chaperones', *J Pers Med*, 11: 106-21.
- Barabasi, A. L., N. Gulbahce, and J. Loscalzo. 2011. 'Network medicine: a network-based approach to human disease', *Nat Rev Genet*, 12: 56-68.
- Bick, U., K. Ullrich, U. Stober, H. Moller, G. Schuierer, A. C. Ludolph, C. Oberwittler, J. Weglage, and U. Wendel. 1993. 'White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninaemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings', *Eur J Pediatr*, 152: 1012-20.
- Bilder, D. A., J. A. Kabori, J. L. Cohen-Pfeffer, E. M. Johnson, E. R. Jurecki, and M. L. Grant. 2017. 'Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study', *Mol Genet Metab*, 121: 1-8.
- Blau, N., F. J. van Spronsen, and H. L. Levy. 2010. 'Phenylketonuria', *Lancet*, 376: 1417-27.
- Borges, A. C., K. Broersen, P. Leandro, and T. G. Fernandes. 2021. 'Engineering Organoids for in vitro Modeling of Phenylketonuria', *Front Mol Neurosci*, 14: 787242.
- Braun, P., M. Tasan, M. Dreze, M. Barrios-Rodiles, I. Lemmens, H. Yu, J. M. Sahalie, R. R. Murray, L. Roncari, A. S. de Smet, K. Venkatesan, J. F. Rual, J. Vandenhaute, M. E. Cusick, T. Pawson, D. E. Hill, J. Tavernier, J. L. Wrana, F. P. Roth, and M. Vidal. 2009. 'An experimentally derived confidence score for binary protein-protein interactions', *Nat Methods*, 6: 91-7.
- Brophy, M. L., J. C. Stansfield, Y. Ahn, S. H. Cheng, J. E. Murphy, and R. D. Bell. 2022. 'AAV-mediated expression of galactose-1-phosphate uridylyltransferase corrects defects of galactose metabolism in classic galactosemia patient fibroblasts', *J Inherit Metab Dis*, 45: 481-92.
- Bsteh, G., K. Berek, H. Hegen, B. Teuchner, A. Buchmann, M. M. Voortman, M. Auer, S. Wurth, A. Zinganell, F. Di Pauli, F. Deisenhammer, M. Khalil, and T. Berger. 2020. 'Serum neurofilament levels correlate with retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis', *Mult Scler*, 26: 1682-90.
- Burgard, P., K. Ullrich, D. Ballhausen, J. B. Hennermann, C. E. M. Hollak, M. Langeveld, D. Karall, V. Konstantopoulou, E. M. Maier, F. Lang, R. Lachmann, E. Murphy, S. Garbade, G. F. Hoffmann, S. Kolker, M. Lindner, and J. Zschocke. 2017. 'Issues with European guidelines for phenylketonuria', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5: 681-83.
- Burlina, A. P., R. H. Lachmann, R. Manara, C. Cazzorla, A. Celato, F. J. van Spronsen, and A. Burlina. 2019. 'The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review', *J Inherit Metab Dis*, 42: 209-19.
- Chan, V. T. T., T. H. K. Tso, F. Tang, C. Tham, V. Mok, C. Chen, T. Y. Wong, and C. Y. Cheung. 2017. 'Using Retinal Imaging to Study Dementia', *J Vis Exp*: 56137-55.

- Cheung, C. Y., V. T. T. Chan, V. C. Mok, C. Chen, and T. Y. Wong. 2019. 'Potential retinal biomarkers for dementia: what is new?', *Curr Opin Neurol*, 32: 82-91.
- Cleary, M. A., J. H. Walter, J. E. Wraith, F. White, K. Tyler, and J. P. Jenkins. 1995. 'Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change', *J Pediatr*, 127: 251-55.
- Cullen, N. C., H. Zetterberg, P. S. Insel, B. Olsson, U. Andreasson, Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging, K. Blennow, O. Hansson, and N. Mattsson-Carlsson. 2020. 'Comparing progression biomarkers in clinical trials of early Alzheimer's disease', *Ann Clin Transl Neurol*, 7: 1661-73.
- Cunha, L. P., A. L. Almeida, L. V. Costa-Cunha, C. F. Costa, and M. L. Monteiro. 2016. 'The role of optical coherence tomography in Alzheimer's disease', *Int J Retina Vitreous*, 2: 24-35.
- Daenzer, J. M. I., S. A. Rasmussen, S. Patel, J. McKenna, 3rd, and J. L. Fridovich-Keil. 2022. 'Neonatal GALT gene replacement offers metabolic and phenotypic correction through early adulthood in a rat model of classic galactosemia', *J Inherit Metab Dis*, 45: 203-14.
- Delnoy, B., A. I. Coelho, and M. E. Rubio-Gozalbo. 2021. 'Current and Future Treatments for Classic Galactosemia', *J Pers Med*, 11: 75-89.
- Delnoy, B., M. Haskovic, J. Vanoevelen, L. K. M. Steinbusch, E. N. Vos, K. Knoop, L. J. I. Zimmermann, M. Noga, D. J. Lefeber, P. G. V. Martini, A. I. Coelho, and M. E. Rubio-Gozalbo. 2022. 'Novel mRNA therapy restores GALT protein and enzyme activity in a zebrafish model of classic galactosemia', *J Inherit Metab Dis*, 45: 748-58.
- Engelen, M., S. Kemp, M. de Visser, B. M. van Geel, R. J. Wanders, P. Aubourg, and B. T. Poll-The. 2012. 'X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management', *Orphanet J Rare Dis*, 7: 51.
- Enns, G. M., R. Koch, V. Brumm, E. Blakely, R. Suter, and E. Jurecki. 2010. 'Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence', *Mol Genet Metab*, 101: 99-109.
- Ferreira, B. K., M. T. Rodrigues, E. L. Streck, G. C. Ferreira, and P. F. Schuck. 2021. 'White matter disturbances in phenylketonuria: Possible underlying mechanisms', *J Neurosci Res*, 99: 349-60.
- Fridovich-Keil, J. L., and G. T. Berry. 2022. 'Pathophysiology of long-term complications in classic galactosemia: What we do and do not know', *Mol Genet Metab*, 137: 33-39.
- Fujiki, Y., Y. Abe, Y. Imoto, A. J. Tanaka, K. Okumoto, M. Honsho, S. Tamura, N. Miyata, T. Yamashita, W. K. Chung, and T. Kuroiwa. 2020. 'Recent insights into peroxisome biogenesis and associated diseases', *J Cell Sci*, 133.
- Gaetani, L., L. Parnetti, P. Calabresi, and M. Di Filippo. 2021. 'Tracing Neurological Diseases in the Presymptomatic Phase: Insights From Neurofilament Light Chain', *Front Neurosci*, 15: 672954.
- Galetta, K. M., P. A. Calabresi, E. M. Frohman, and L. J. Balcer. 2011. 'Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathways as a model for neurodegeneration', *Neurotherapeutics*, 8: 117-32.
- Gartner, J., A. Braun, A. Holzinger, P. Roerig, H. G. Lenard, and A. A. Roscher. 1998. 'Clinical and genetic aspects of X-linked adrenoleukodystrophy', *Neuropediatrics*, 29: 3-13.
- Gersting, S. W., A. S. Lotz-Havla, and A. C. Muntau. 2012. 'Bioluminescence resonance energy transfer: an emerging tool for the detection of protein-protein interaction in living cells', *Methods Mol Biol*, 815: 253-63.
- Hawks, Z., A. M. Hood, D. B. Lerman-Sinkoff, J. S. Shimony, J. Rutlin, D. Lagoni, D. K. Grange, and D. A. White. 2019. 'White and gray matter brain development in children and young adults with phenylketonuria', *Neuroimage Clin*, 23: 101916.
- Hermans, M. E., M. van Weeghel, F. M. Vaz, S. Ferdinandusse, C. E. M. Hollak, H. H. Huijdekoper, M. C. H. Janssen, A. B. P. van Kuilenburg, M. L. Pras-Raves, M. M. C. Wamelink, R. J. A. Wanders, M. M. Welsink-Karssies, and A. M. Bosch. 2022. 'Multi-omics in classical galactosemia: Evidence for the involvement of multiple metabolic pathways', *J Inherit Metab Dis*, 45: 1094-105.
- Hood, A., J. A. Antenor-Dorsey, J. Rutlin, T. Hershey, J. S. Shimony, R. C. McKinstry, D. K. Grange, S. E. Christ, R. Steiner, and D. A. White. 2015. 'Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria', *Mol Genet Metab*, 114: 19-24.
- Hughes, J., S. Ryan, D. Lambert, O. Geoghegan, A. Clark, Y. Rogers, U. Hendroff, A. Monavari, E. Twomey, and E. P. Treacy. 2009. 'Outcomes of siblings with classical galactosemia', *J Pediatr*, 154: 721-26.
- James, J. R., M. I. Oliveira, A. M. Carmo, A. Iaboni, and S. J. Davis. 2006. 'A rigorous experimental framework for detecting protein oligomerization using bioluminescence resonance energy transfer', *Nat Methods*, 3: 1001-6.
- Keil, S., K. Anjema, F. J. van Spronsen, N. Lambruschini, A. Burlina, A. Belanger-Quintana, M. L. Couce, F. Feillet, R. Cerone, A. S. Lotz-Havla, A. C. Muntau, A. M. Bosch, C. A. Meli, T. Billette de Villemeur, I. Kern, E. Riva,

- M. Giovannini, L. Damaj, V. Leuzzi, and N. Blau. 2013. 'Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study', *Pediatrics*, 131: e1881-8.
- Kemp, S., J. Berger, and P. Aubourg. 2012. 'X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects', *Biochim Biophys Acta*, 1822: 1465-74.
- Khalil, M., C. E. Teunissen, M. Otto, F. Piehl, M. P. Sormani, T. Gattringer, C. Barro, L. Kappos, M. Comabella, F. Fazekas, A. Petzold, K. Blennow, H. Zetterberg, and J. Kuhle. 2018. 'Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders', *Nat Rev Neurol*, 14: 577-89.
- Koch, R., B. Burton, G. Hoganson, R. Peterson, W. Rhead, B. Rouse, R. Scott, J. Wolff, A. M. Stern, F. Guttler, M. Nelson, F. de la Cruz, J. Coldwell, R. Erbe, M. T. Geraghty, C. Shear, J. Thomas, and C. Azen. 2002. 'Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study', *J Inherit Metab Dis*, 25: 333-46.
- Kono, K., Y. Okano, K. Nakayama, Y. Hase, S. Minamikawa, N. Ozawa, H. Yokote, and Y. Inoue. 2005. 'Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter', *Radiology*, 236: 630-36.
- Kuiper, A., S. Grunewald, E. Murphy, M. A. Coenen, H. Eggink, R. Zutt, M. E. Rubio-Gozalbo, A. M. Bosch, M. Williams, T. G. J. Derks, R. H. L. Lachmann, M. G. J. Brouwers, M. C. H. Janssen, M. A. Tijssen, and T. J. de Koning. 2019. 'Movement disorders and nonmotor neuropsychological symptoms in children and adults with classical galactosemia', *J Inherit Metab Dis*, 42: 451-58.
- Leuzzi, V., G. F. Gualdi, F. Fabbrizi, G. Trasimeni, C. Di Biasi, and I. Antonozzi. 1993. 'Neuroradiological (MRI) abnormalities in phenylketonuric subjects: clinical and biochemical correlations', *Neuropediatrics*, 24: 302-06.
- Liguori, L., M. Monticelli, M. Allocca, B. Hay Mele, J. Lukas, M. V. Cubellis, and G. Andreotti. 2020. 'Pharmacological Chaperones: A Therapeutic Approach for Diseases Caused by Destabilizing Missense Mutations', *Int J Mol Sci*, 21: 489-509.
- London, A., I. Benhar, and M. Schwartz. 2013. 'The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders', *Nat Rev Neurol*, 9: 44-53.
- Lou, H. C., P. B. Toft, J. Andresen, I. Mikkelsen, B. Olsen, F. Guttler, S. Wieslander, and O. Henriksen. 1992. 'An occipito-temporal syndrome in adolescents with optimally controlled hyperphenylalaninaemia', *J Inherit Metab Dis*, 15: 687-95.
- Ma, C. Y., C. Li, X. Zhou, Z. Zhang, H. Jiang, H. Liu, H. J. Chen, H. F. Tse, C. Liao, and Q. Lian. 2021. 'Management of adrenoleukodystrophy: From pre-clinical studies to the development of new therapies', *Biomed Pharmacother*, 143: 112214.
- Mastrangelo, M., F. Chiarotti, L. Berillo, C. Caputi, C. Carducci, C. Di Biasi, F. Manti, F. Nardecchia, and V. Leuzzi. 2015. 'The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study', *Mol Genet Metab*, 116: 171-77.
- Matsumoto, N., S. Tamura, and Y. Fujiki. 2003. 'The pathogenic peroxin Pex26p recruits the Pex1p-Pex6p AAA ATPase complexes to peroxisomes', *Nat Cell Biol*, 5: 454-60.
- Matsumoto, N., S. Tamura, S. Furuki, N. Miyata, A. Moser, N. Shimozawa, H. W. Moser, Y. Suzuki, N. Kondo, and Y. Fujiki. 2003. 'Mutations in novel peroxin gene PEX26 that cause peroxisome-biogenesis disorders of complementation group 8 provide a genotype-phenotype correlation', *Am J Hum Genet*, 73: 233-46.
- Mayorandán, S., U. Meyer, G. Gokcay, N. G. Segarra, H. O. de Baulny, F. van Spronsen, J. Zeman, C. de Laet, U. Spiekeroetter, E. Thimm, A. Maiorana, C. Dionisi-Vici, D. Moeslinger, M. Brunner-Krainz, A. S. Lotz-Havla, J. A. Cocho de Juan, M. L. Couce Pico, R. Santer, S. Scholl-Burgi, H. Mandel, Y. T. Bliksrud, P. Freisinger, L. J. Aldamiz-Echevarria, M. Hochuli, M. Gautschi, J. Endig, J. Jordan, P. McKiernan, S. Ernst, S. Morlot, A. Vogel, J. Sander, and A. M. Das. 2014. 'Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice', *Orphanet J Rare Dis*, 9: 107.
- Mercier, J. F., A. Salahpour, S. Angers, A. Breit, and M. Bouvier. 2002. 'Quantitative assessment of beta 1- and beta 2-adrenergic receptor homo- and heterodimerization by bioluminescence resonance energy transfer', *J Biol Chem*, 277: 44925-31.
- Moran, C., Z. Y. Xu, H. Mehta, M. Gillies, C. Karayiannis, R. Beare, C. Chen, and V. Srikanth. 2022. 'Neuroimaging and cognitive correlates of retinal Optical Coherence Tomography (OCT) measures at late middle age in a twin sample', *Sci Rep*, 12: 9562-71.
- Mosca, R., J. Tenorio-Laranga, R. Olivella, V. Alcalde, A. Ceol, M. Soler-Lopez, and P. Aloy. 2015. 'dSysMap: exploring the edgetic role of disease mutations', *Nat Methods*, 12: 167-8.
- Moser, H. W., A. Mahmood, and G. V. Raymond. 2007. 'X-linked adrenoleukodystrophy', *Nat Clin Pract Neurol*, 3: 140-51.
- Moyle, J. J., A. M. Fox, M. Arthur, M. Bynevelt, and J. R. Burnett. 2007. 'Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU', *Neuropsychol Rev*, 17: 91-101.

- Muntau, A. C., A. Burlina, F. Eyskens, P. Freisinger, C. De Laet, V. Leuzzi, F. Rutsch, H. S. Sivri, S. Vijay, M. O. Bal, G. Gramer, R. Pazdirkova, M. Cleary, A. S. Lotz-Havla, A. Munafo, D. R. Mould, F. Moreau-Stucker, and D. Rogoff. 2017. 'Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial', *Orphanet J Rare Dis*, 12: 47.
- Muntau, A. C., A. Burlina, F. Eyskens, P. Freisinger, V. Leuzzi, H. S. Sivri, G. Gramer, R. Pazdirkova, M. Cleary, A. S. Lotz-Havla, P. Lane, I. Alvarez, and F. Rutsch. 2021. 'Long-term efficacy and safety of sapropterin in patients who initiated sapropterin at < 4 years of age with phenylketonuria: results of the 3-year extension of the SPARK open-label, multicentre, randomised phase IIIb trial', *Orphanet J Rare Dis*, 16: 341.
- Muntau, A. C., W. Roschinger, M. Habich, H. Demmelmair, B. Hoffmann, C. P. Sommerhoff, and A. A. Roscher. 2002. 'Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria', *N Engl J Med*, 347: 2122-32.
- Paine, R. S. 1957. 'The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria)', *Pediatrics*, 20: 290-302.
- Parvizi, Tandis, Theresa König, Raphael Wurm, Sara Silvaieh, Patrick Altmann, Sigrid Klotz, Paulus Rommer, Julia Furtner, Guenther Regelsberger, Johann Lehrner, Tatjana Traub-Weidinger, Ellen Gelpi-Mantius, and Elisabeth Stögmänn. 2021. *Promising Diagnostic Accuracy of Plasma GFAP and NfL Within The AD Continuum*.
- Peng, H., D. Peck, D. A. White, and S. E. Christ. 2014. 'Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria', *J Inherit Metab Dis*, 37: 237-43.
- Pilotto, A., N. Blau, E. Leks, C. Schulte, C. Deuschl, C. Zipser, D. Piel, P. Freisinger, G. Gramer, S. Kolker, D. Haas, P. Burgard, P. Nawroth, H. Georg, K. Scheffler, D. Berg, and F. Trefz. 2019. 'Cerebrospinal fluid biogenic amines depletion and brain atrophy in adult patients with phenylketonuria', *J Inherit Metab Dis*, 42: 398-406.
- Pilotto, A., C. M. Zipser, E. Leks, D. Haas, G. Gramer, P. Freisinger, E. Schaeffer, I. Liepelt-Scarfone, K. Brockmann, W. Maetzler, C. Schulte, C. Deuschle, A. K. Hauser, G. F. Hoffmann, K. Scheffler, F. J. van Spronsen, A. Padovani, F. Trefz, and D. Berg. 2021. 'Phenylalanine effects on brain function in adult phenylketonuria', *Neurology*, 96: e399-411.
- Randall, J. A., C. Sutter, S. Wang, E. Bailey, L. Raither, R. Perfetti, S. Shendelman, and C. Burbridge. 2022. 'Qualitative interviews with adults with Classic Galactosemia and their caregivers: disease burden and challenges with daily living', *Orphanet J Rare Dis*, 17: 138-48.
- Rasmussen, S. A., J. M. I. Daenzer, and J. L. Fridovich-Keil. 2021. 'A pilot study of neonatal GALT gene replacement using AAV9 dramatically lowers galactose metabolites in blood, liver, and brain and minimizes cataracts in GALT-null rat pups', *J Inherit Metab Dis*, 44: 272-81.
- Rossi-Espagnet, M. C., S. Sudhakar, E. Fontana, D. Longo, J. Davison, A. L. Petengill, E. Bevivino, F. T. Pacheco, A. J. da Rocha, P. Hanagandi, M. Soldatelli, K. Mankad, and L. L. F. do Amaral. 2021. 'Neuroradiologic Phenotyping of Galactosemia: From the Neonatal Form to the Chronic Stage', *AJNR Am J Neuroradiol*, 42: 590-96.
- Rual, J. F., K. Venkatesan, T. Hao, T. Hirozane-Kishikawa, A. Dricot, N. Li, G. F. Berriz, F. D. Gibbons, M. Dreze, N. Ayivi-Guedehoussou, N. Klitgord, C. Simon, M. Boxem, S. Milstein, J. Rosenberg, D. S. Goldberg, L. V. Zhang, S. L. Wong, G. Franklin, S. Li, J. S. Albalá, J. Lim, C. Fraughton, E. Llamasas, S. Cevik, C. Bex, P. Lamesch, R. S. Sikorski, J. Vandenhaute, H. Y. Zoghbi, A. Smolyar, S. Bosak, R. Sequerra, L. Doucette-Stamm, M. E. Cusick, D. E. Hill, F. P. Roth, and M. Vidal. 2005. 'Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network', *Nature*, 437: 1173-8.
- Saudubray, J. M., and F. Mochel. 2018. 'The phenotype of a dult versus pediatric patients with inborn errors of metabolism', *J Inherit Metab Dis*, 41: 753-56.
- Schiergens, K. A., K. J. Weiss, W. Roschinger, A. S. Lotz-Havla, J. Schmitt, R. Dalla Pozza, S. Ulrich, B. Odenwald, J. Kreuder, and E. M. Maier. 2021. 'Newborn screening for carnitine transporter defect in Bavaria and the long-term follow-up of the identified newborns and mothers: Assessing the benefit and possible harm based on 19 (1/2) years of experience', *Mol Genet Metab Rep*, 28: 100776.
- Schluter, A., A. Real-Chicharro, T. Gabaldon, F. Sanchez-Jimenez, and A. Pujol. 2010. 'PeroxisomeDB 2.0: an integrative view of the global peroxisomal metabolome', *Nucleic Acids Res*, 38: D800-5.
- Schluter, A., J. Sandoval, S. Fourcade, A. Diaz-Lagares, M. Ruiz, P. Casaccia, M. Esteller, and A. Pujol. 2018. 'Epigenomic signature of a adrenoleukodystrophy predicts compromised oligodendrocyte differentiation', *Brain Pathol*, 28: 902-19.
- Singh, I., and A. Pujol. 2010. 'Pathomechanisms underlying X-adrenoleukodystrophy: a three-hit hypothesis', *Brain Pathol*, 20: 838-44.

- Stelzl, U., U. Worm, M. Lalowski, C. Haenig, F. H. Brembeck, H. Goehler, M. Stroedicke, M. Zenkner, A. Schoenherr, S. Koeppen, J. Timm, S. Mintzlaff, C. Abraham, N. Bock, S. Kietzmann, A. Goedde, E. Toksoz, A. Droege, S. Krobitsch, B. Korn, W. Birchmeier, H. Lehrach, and E. E. Wanker. 2005. 'A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome', *Cell*, 122: 957-68.
- ten Hoedt, A. E., L. M. de Sonnevile, B. Francois, N. M. ter Horst, M. C. Janssen, M. E. Rubio-Gozalbo, F. A. Wijburg, C. E. Hollak, and A. M. Bosch. 2011. 'High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial', *J Inher Metab Dis*, 34: 165-71.
- Timson, D. J. 2020. 'Therapies for galactosemia: a patent landscape', *Pharm Pat Anal*, 9: 45-51.
- Trefz, F., A. C. Muntau, K. M. Schneider, J. Altevers, C. Jacob, S. Braun, W. Greiner, A. Jha, M. Jain, I. Alvarez, P. Lane, C. Zeiss, and F. Rutsch. 2021. 'Health economic burden of patients with phenylketonuria (PKU) - A retrospective study of German health insurance claims data', *Mol Genet Metab Rep*, 27: 100764.
- van Wegberg, A. M. J., A. MacDonald, K. Ahring, A. Belanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, J. Campistol, F. Feillet, M. Gizewska, S. C. Huijbregts, S. Kearney, V. Leuzzi, F. Maillot, A. C. Muntau, M. van Rijn, F. Trefz, J. H. Walter, and F. J. van Spronsen. 2017. 'The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment', *Orphanet J Rare Dis*, 12: 162.
- Vidal, M., M. E. Cusick, and A. L. Barabasi. 2011. 'Interactome networks and human disease', *Cell*, 144: 986-98.
- Vockley, J., H. C. Andersson, K. M. Antshel, N. E. Braverman, B. K. Burton, D. M. Frazier, J. Mitchell, W. E. Smith, B. H. Thompson, S. A. Berry, Genetics American College of Medical, and Committee Genomics Therapeutics. 2014. 'Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline', *Genet Med*, 16: 188-200.
- Weiss, K. J., W. Roschinger, H. Blessing, A. S. Lotz-Havla, K. A. Schiergens, and E. M. Maier. 2020. 'Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots', *Ann Nutr Metab*, 76: 268-76.
- Weller, S., I. Cajigas, J. Morrell, C. Obie, G. Steel, S. J. Gould, and D. Valle. 2005. 'Alternative splicing suggests extended function of PEX26 in peroxisome biogenesis', *Am J Hum Genet*, 76: 987-1007.
- Welsink-Karsies, M. M., S. Ferdinandusse, G. J. Geurtsen, C. E. M. Hollak, H. H. Huijdekoper, M. C. H. Janssen, J. G. Langendonk, J. H. van der Lee, R. O'Flaherty, K. J. Oostrom, S. D. Roosendaal, M. E. Rubio-Gozalbo, R. Saldo, E. P. Treacy, F. M. Vaz, M. C. de Vries, M. Engelen, and A. M. Bosch. 2020. 'Deep phenotyping classical galactosemia: clinical outcomes and biochemical markers', *Brain Commun*, 2: fcaa006-22.
- Welsink-Karsies, M. M., A. Schranter, M. W. A. Caan, C. E. M. Hollak, M. C. H. Janssen, E. Oussoren, M. C. de Vries, S. D. Roosendaal, M. Engelen, and A. M. Bosch. 2020. 'Gray and white matter are both affected in classical galactosemia: An explorative study on the association between neuroimaging and clinical outcome', *Mol Genet Metab*, 131: 370-79.
- Wesonga, E., J. S. Shimony, J. Rutlin, D. K. Grange, and D. A. White. 2016. 'Relationship between age and white matter integrity in children with phenylketonuria', *Mol Genet Metab Rep*, 7: 45-49.
- White, D. A., L. T. Connor, B. Nardos, J. S. Shimony, R. Archer, A. Z. Snyder, A. Moineuddin, D. K. Grange, R. D. Steiner, and R. C. McKinstry. 2010. 'Age-related decline in the microstructural integrity of white matter in children with early- and continuously-treated PKU: a DTI study of the corpus callosum', *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1: S41-46.
- Wiesinger, C., M. Kunze, G. Regelsberger, S. Forss-Petter, and J. Berger. 2013. 'Impaired very long-chain acyl-CoA beta-oxidation in human X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts is a direct consequence of ABCD1 transporter dysfunction', *J Biol Chem*, 288: 19269-79.
- Xie, J., L. Donaldson, and E. Margolin. 2022. 'The use of optical coherence tomography in neurology: a review', *Brain*, 145: 4160-77.
- Yang, Z., and K. K. Wang. 2015. 'Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker', *Trends Neurosci*, 38: 364-74.

2 Verzeichnis der wissenschaftlichen Publikationen

Originalarbeiten als Erstautor (Kum. IF: 43,085)

1. **Lotz-Havla AS**, Christmann T, Parhofer KG, Maier EM, Havla J. Optical Coherence Tomography: Retinal Imaging Contributes to the Understanding of Brain Pathology in Classical Galactosemia. *J. Clin. Med.* 2023;12(5):2030. [IF 4,964](#)
2. **Lotz-Havla AS**, Katzdobler S, Nuscher B, Weiß K, Levin J, Havla J, Maier EM. Serum glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain in patients with early treated phenylketonuria. *Front Neurol.* 2022;13:1011470. [IF 4,003](#)
3. **Lotz-Havla AS**, Weiß K, Schiergens K, Regenauer-Vandewiele S, Parhofer KG, Christmann T, Böhm L, Havla J, Maier EM. Optical Coherence Tomography to Assess Neurodegeneration in Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Front Neurol.* 2021;12:780624. [IF 4,003](#)
4. **Lotz-Havla AS**, Woidy M, Guder P, Schmiesing J, Erdmann R, Waterham HR, Muntau AC, Gersting SW. Edgetic perturbations contribute to phenotypic variability in PEX26 deficiency. *Front Genet.* 2021;12:726174. [IF 4,599](#)
5. **Lotz-Havla AS***, Woidy M*, Guder P*, Friedel CC, Klingbeil JM, Bulau AM, Schultze A, Dahmen I, Noll-Puchta H, Kemp S, Erdmann R, Zimmer R, Muntau AC, Gersting SW. iBRET screen of the ABCD1 peroxisomal network and mutation-induced network perturbations. *J Proteom Research.* 2021;20(9):4366-4380. ***These authors contributed equally to this work.** [IF 5,370](#)
6. **Lotz-Havla AS**, Weiß KJ, Schiergens KA, Brunet T, Kohlhase J, Regenauer-Vandewiele S, Maier EM. Subcutaneous vitamin B12 administration using a portable infusion pump in cobalamin-related remethylation disorders: a gentle and easy to use alternative to intramuscular injections. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):215. [IF 4,302](#)
7. Guder P*, **Lotz-Havla AS***, Woidy M, Reiß DD, Danecka MK, Schatz UA, Becker M, Ensenuer R, Pagel P, Büttner L, Muntau AC, Gersting SW. Isoform-specific domain organization determines conformation and function of the peroxisomal biogenesis factor PEX26. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(3):518-531. ***These authors contributed equally to this work.** [IF 4,105](#)
8. **Lotz-Havla AS**, Röschinger W, Schiergens K, Singer K, Karall D, Konstantopoulou V, Wortmann SB, Maier EM. Fatal pitfalls in newborn screening for mitochondrial trifunctional protein (MTP)/long-chain 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):122. [IF 3,687](#)
9. Bakele M*, **Lotz-Havla AS***, Jakowetz A, Carevic M, Marcos V, Muntau AC, Gersting SW, Hartl D. An interactive network of elastase, secretases, and PAR-2 protein regulates CXCR1 receptor surface expression on neutrophils. *J Biol Chem.* 2014;289(30):20516-25. ***These authors contributed equally to this work.** [IF 4,573](#)

Originalarbeiten als Koautor (Kum. IF: 129,363)

1. Weiss KJ, Berger U, Haider M, Wagner M, Märtner EMC, Regenauer-Vandewiele S, **Lotz-Havla AS**, Schuhmann E, Röschinger W, Maier EM. Free carnitine concentrations and biochemical parameters in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-phenotype correlation. *Clin Genet.* 2023 Epub ahead of print. [IF 4,296](#)
2. Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, Leuzzi V, Sivri HS, Gramer G, Pazdírková R, Cleary M, **Lotz-Havla AS**, Lane P, Alvarez I, Rutsch F. Long-term efficacy and safety of sapropterin in patients who initiated sapropterin at < 4 years of age with phenylketonuria: results of the 3-year extension of the SPARK open-label, multi-centre, randomised phase IIIb trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Aug 3;16(1):341. [IF 4,303](#)

3. Schi ergens KA, Weiss KJ, Rös chinger W, **Lotz-Havla AS**, Schmitt J, Dalla Pozza R, Ulrich S, Odenwald B, Kreuder J, Maier EM. Newborn screening for carnitine transporter defect in Bavaria and the long-term follow-up of the identified newborns and mothers: Assessing the benefit and possible harm based on 19 ½ years of experience. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;28:100776. [IF 2,082](#)
4. Havla J, Pakeerathan T, Schwake C, Bennett JL, Kleiter I, Felipe-Rucián A, Joachim SC, **Lotz-Havla AS**, Kümpfel T, Krumbholz M, Wendel EM, Reindl M, Thiels C, Lücke T, Hellwig K, Gold R, Rostasy K, Ayzenberg I. Age-dependent favorable visual recovery despite significant retinal atrophy in pediatric MOGAD: how much retina do you really need to see well? *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):121. [IF 9,589](#)
5. Weiss KJ, Rös chinger W, Blessing H, **Lotz-Havla AS**, Schi ergens KA, Maier EM. Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(4):268-276. [IF 3,374](#)
6. Havla J, Moser M, Sztatecsny C, **Lotz-Havla AS**, Maier EM, Hizli B, Schinner R, Kümpfel T, Strupp M, Bremova-Ertl T, Schneider SA. Retinal axonal degeneration in Niemann-Pick type C disease. *J Neurol*. 2020;267(7):2070-2082. [IF 4,849](#)
7. Weiss K, **Lotz-Havla A**, Dokoupil K, Maier EM. Management of three preterm infants with phenylketonuria. *Nutrition*. 2020;71:110619. [IF 4,008](#)
8. Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balcı MC, Berg V, Çoker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gökçay G, Uçar SK, Konstantopoulou V, Christoph Korenke G, **Lotz-Havla AS**, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO. Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017;122(1-2):67-75. [IF 3,774](#)
9. Grünert SC, Schlatter SM, Schmitt RN, Gemperle-Britschgi C, Mrázová L, Balcı MC, Bischof F, Çoker M, Das AM, Demirkol M, de Vries M, Gökçay G, Häberle J, Uçar SK, **Lotz-Havla AS**, Lücke T, Roland D, Rutsch F, Santer R, Schlune A, Staufner C, Schwab KO, Mitchell GA, Sass JO. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):206-215. [IF 3,774](#)
10. Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C, Leuzzi V, Rutsch F, Sivri HS, Vijay S, Bal MO, Gramer G, Pazdírková R, Cleary M, **Lotz-Havla AS**, Munafo A, Mould DR, Moreau-Stucker F, Rogoff D. Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):47. [IF 3,607](#)
11. Frixel S, **Lotz-Havla AS**, Kern S, Kaltenborn E, Wittmann T, Gersting SW, Muntau AC, Zarbock R, Griese M. Homooligomerization of ABCA3 and its functional significance. *Int J Mol Med*. 2016;38(2):558-66. [IF 2,341](#)
12. Buentzel J, Vilardi F, **Lotz-Havla A**, Gärtner J, Thoms S. Conserved targeting information in mammalian and fungal peroxisomal tail-anchored proteins. *Sci Rep*. 2015;5:17420. [IF 5,228](#)
13. MacDonald A, Ahring K, Almeida MF, Belanger-Quintana A, Blau N, Burlina A, Cleary M, Coskum T, Dokoupil K, Evans S, Feillet F, Gizewska M, Gokmen Ozel H, **Lotz-Havla AS**, Kamińska E, Maillot F, Lammardo AM, Muntau AC, Puchwein-Schwepecke A, Robert M, Rocha JC, Santra S, Skeath R, Strączek K, Trefz FK, van Dam E, van Rijn M, van Spronsen F, Vijay S. The challenges of managing coexistent disorders with phenylketonuria: 30 cases. *Mol Genet Metab*. 2015;116(4):242-51. [IF 3,093](#)
14. Reunert J, **Lotz-Havla AS**, Polo G, Kannenberg F, Fobker M, Griese M, Mengel E, Muntau AC, Schnabel P, Sommerburg O, Borggraefe I, Dardis A, Burlina AP, Mall MA, Ciana G, Bembi B, Burlina AB, Marquardt T. Niemann-Pick Type C-2 Disease: Identification by Analysis of Plasma Cholestane-3β,5α,6β-Triol and Further Insight into the Clinical Phenotype. *JIMD Rep*. 2015;23:17-26.

15. Nold-Petry CA, Lo CY, Rudloff I, Elgass KD, Li S, Gantier MP, **Lotz-Havla AS**, Gersting SW, Cho SX, Lao JC, Elisdon AM, Rotter B, Azam T, Mangan NE, Rossello FJ, Whisstock JC, Bufler P, Garlanda C, Mantovani A, Dinarello CA, Nold MF. IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction. *Nat Immunol.* 2015;16(4):354-65. [IF 19,381](#)
16. Huemer M, Bürer C, Ješina P, Kožich V, Landolt MA, Suormala T, Fowler B, Augoustides-Savvopoulou P, Blair E, Brennerova K, Broomfield A, De Meirleir L, Gökçay G, Hennermann J, Jardine P, Koch J, Lorenzl S, **Lotz-Havla AS**, Noss J, Parini R, Peters H, Plecko B, Ramos FJ, Schlune A, Tsiakas K, Zerjav Tansek M, Baumgartner MR. Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. *J Inher Metab Dis.* 2015;38(5):957-67. [IF 3,541](#)
17. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, de Baulny HO, van Spronsen F, Zeman J, de Laet C, Spiekerkoetter U, Thimm E, Maiorana A, Dionisi-Vici C, Moeslinger D, Brunner-Krainz M, **Lotz-Havla AS**, Cocho de Juan JA, Couce Pico ML, Santer R, Scholl-Bürgi S, Mandel H, Bliksrud YT, Freisinger P, Aldamiz-Echevarria LJ, Hochuli M, Gautschi M, Endig J, Jordan J, McKiernan P, Ernst S, Morlot S, Vogel A, Sander J, Das AM. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:107. [IF 3,358](#)
18. Feillet F, Muntau AC, Debray FG, **Lotz-Havla AS**, Puchwein-Schwepcke A, Fofou-Caillierez MB, van Spronsen F, Trefz FF. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(5):753-62. [IF 3,365](#)
19. Roth S, Rottach A, **Lotz-Havla AS**, Laux V, Muschaweckh A, Gersting SW, Muntau AC, Hopfner KP, Jin L, Vanness K, Petriani JH, Drexler I, Leonhardt H, Ruland J. Rad50-CARD9 interactions link cytosolic DNA sensing to IL-1 β production. *Nat Immunol.* 2014;15(6):538-45. [IF 20,004](#)
20. Rügger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, Gautschi M, Glahn EM, Grünert SC, Hennermann J, Hochuli M, Huemer M, Karall D, Kölker S, Lachmann RH, **Lotz-Havla A**, Möslinger D, Nuoffer JM, Plecko B, Rutsch F, Santer R, Spiekerkoetter U, Staufner C, Stricker T, Wijburg FA, Williams M, Burgard P, Häberle J. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(1):21-30. [IF 3,365](#)
21. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Bélanger-Quintana A, Couce ML, Feillet F, Cerone R, **Lotz-Havla AS**, Muntau AC, Bosch AM, Meli CA, Billette de Villemeur T, Kern I, Riva E, Giovannini M, Damaj L, Leuzzi V, Blau N. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1881-8. [IF 5,295](#)
22. Hillebrand M, Gersting SW, **Lotz-Havla AS**, Schäfer A, Rosewich H, Valerius O, Muntau AC, Gärtner J. Identification of a new fatty acid synthesis-transport machinery at the peroxisomal membrane. *J Biol Chem.* 2012;287(1):210-221. [IF 4,651](#)
23. Vizoso Pinto MG, Pothineni VR, Haase R, Woidy M, **Lotz-Havla AS**, Gersting SW, Muntau AC, Haas J, Sommer M, Arvin AM, Baiker A. Varicella zoster virus ORF25 gene product: an essential hub protein linking encapsidation proteins and the nuclear egress complex. *J Proteome Res.* 2011;10(12):5374-82. [IF 5,113](#)
24. Vizoso Pinto MG, Villegas JM, Peter J, Haase R, Haas J, **Lotz AS**, Muntau AC, Baiker A. LuMPIS--a modified luminescence-based mammalian interactome mapping pull-down assay for the investigation of protein-protein interactions encoded by GC-low ORFs. *Proteomics.* 2009;9(23):5303-8. [IF 4,426](#)

Übersichtsartikel

1. Gersting SW, **Lotz-Havla AS**, Muntau AC. Bioluminescence resonance energy transfer: an emerging tool for the detection of protein-protein interaction in living cells. *Methods Mol Biol.* 2012;815:253-63. [IF 1,458](#)

Buchkapitel

1. Muntau AC & **Lotz-Havla AS**. Kurzlehrbuch Pädiatrie. Elsevier. 2015;1.
2. Nennstiel U, **Lotz-Havla AS**, Muntau AC, Röschinger W. Neugeborenencreening. Neonatologie Checkliste. Thieme. 2015;5 und 2018;6.
3. **Lotz-Havla AS**, Röschinger W, Muntau AC. Erstuntersuchungen bei V. a. Stoffwechseldefekt. Neonatologie Checkliste. Thieme. 2015;5 und 2018;6.
4. **Lotz-Havla AS**, Röschinger W, Muntau AC. Spezialdiagnostik und Notfalltherapie. Neonatologie Checkliste. Thieme. 2015;5 und 2018;6.
5. **Lotz-Havla AS**, Muntau AC, Röschinger W. Probenentnahme/Asservierung bei Stoffwechselstörungen. Neonatologie Checkliste. Thieme. 2015;5 und 2018;6.

3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ganz herzlich allen Personen danken, die mich auf dem Weg zur Habilitation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein für das Arbeitsumfeld, welches klinische Ausbildung und wissenschaftliche Exzellenz ermöglicht.

Frau Prof. Dr. med. Esther Maier für die langjährige enge Zusammenarbeit, den klinischen Rat, die wissenschaftliche Betreuung und nicht zuletzt für unsere Freundschaft.

Frau Prof. Dr. med. Ania Muntau und Prof. Dr. med. Soeren Gersting, die mein Verständnis von Klinik und Forschung geprägt und meinen Werdegang wesentlich beeinflusst haben.

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Parhofer für die gute wissenschaftliche und klinische Zusammenarbeit.

Meinen Mitstreitern und Freunden aus der der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen und der AG Molekulare Pädiatrie, sowie allen Kolleginnen und Kollegen am Dr. von Haunerschen Kinderspital für die berufliche Unterstützung und familiäre Zusammenarbeit.

Danken möchte ich auch allen Doktorandinnen und Doktoranden, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich für ihre Liebe, ihr Vertrauen und ihre lebenslange Unterstützung.

Mein größter Dank gilt meinem Mann Joachim und meinen drei Kindern Marie, Jakob und Sophie.