

X-chromosomale Leukodystrophie

Klinische, biochemische und pathogenetische Aspekte einer wenig bekannten Erbkrankheit.

von Ao. Univ.-Prof. Dr. Johannes Berger

Historische Betrachtungen

Ein von *Haberfeld* und *Spieler* 1910 beschriebener Fall repräsentiert vermutlich die erste Dokumentation eines Patienten mit X-chromosomaler Adrenoleukodystrophie (X-ALD). 1912 erfolgte in Wien durch *Paul Schilder* eine detaillierte neuropathologische Beschreibung, 1963 entdeckte man, dass die Krankheit X-chromosomal vererbt wird und 1970 wurde der Name X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD) eingeführt.

Seit der Beschreibung einer Form dieser Erkrankung bei Erwachsenen durch *Herbert Budka* (1976), am Institut für Neurologie der Universität Wien (nunmehr am Klinischen Institut für Neurologie der Medizinischen Universität Wien), liegt das gesamte klinische Spektrum der bisher nur bei Kindern und Jugendlichen bekannten Erkrankung vor. Parallel dazu wurde, ebenfalls 1976, ein biochemischer Test entwickelt, der den Nachweis der für die Krankheit charakteristischen Speicherung von überlangkettigen Fettsäuren im Blut, roten Blutzellen, Fibroblasten und Amnionzellen von Patienten ermöglicht. 1993 wurde das

Das klinische Bild

31–35 % der männlichen Patienten entwickeln die kindlich-cerebrale Form von X-ALD. Die Erkrankung beginnt im Alter von 2–10 Jahren mit Nebenniereninsuffizienz und progressiven neurologischen Dysfunktionen. Die häufigsten initialen Symptome zeigen sich in Form von emotionaler Labilität, hyperaktivem Verhalten, Schulschwierigkeiten, verringerter akustischer Wahrnehmung und Sehstörungen. Nach dem Auftreten der ersten Symptome verläuft die Krankheit sehr schnell und führt innerhalb von zwei bis vier Jahren zu einem vegetativen Status und in weiterer Folge zum Tod der Patienten.

Die entzündliche Form kann auch in der Adoleszenz oder bei erwachsenen X-ALD-Patienten auftreten und zeigt denselben raschen Verlauf wie die kindlich-cerebrale Form, nur mit einem späteren Erkrankungsbeginn (6–12 %).

Die Erwachsenenform von X-ALD wird als Adrenomyeloneuropathie bezeichnet (40–46 %), wobei eine Neurodegeneration des Rückenmarks im Vordergrund steht. Gangstörungen, Inkontinenz und Impotenz sind die häufigsten Symptome und

zündung nach dem 45. Lebensjahr manifest geworden wäre. Etwa 50 % der über 40-jährigen heterozygoten Frauen entwickeln Symptome, ähnlich jenen der nicht-entzündlichen Adrenomyeloneuropathie.

Genetische, biochemische und mechanische Aspekte bei X-ALD

Mutationen im ABCD1-Gen sind die prinzipielle genetische Ursache für X-ALD. Es gibt keine allgemeine Korrelation zwischen der Art der Mutation im ABCD1-Gen und dem klinischen Verlauf von X-ALD. Das ABCD1-Gen kodiert für das Adrenoleukodystrophie-Protein (ALDP). ALDP ist ein peroxisomal lokalisiertes Membranprotein mit der Struktur eines Adenosintriphosphat (ATP)-bindenden Transporters, der unter Energieverbrauch Moleküle aus dem Zytoplasma einer Zelle in die Peroxisomen transportiert (Abb. 1).

ALDP muss ein Dimär formen, um einen funktionellen Transporter zu bilden. Peroxisomen sind lebensnotwendige Organellen, die für eine Reihe von biochemischen Stoffwechselwegen unabdingbar sind. Dazu gehören u. a. die Produktion der Gallensäure, die Biosynthese der mehr-



Ao. Univ.-Prof. Dr. Johannes Berger
Arbeitsgruppenleiter für
Molekularbiologie, Zentrum für Hirn-
forschung, Medizinische Universität Wien

Transporter-ALDP und der Speicherung der überlangkettigen Fettsäuren vermutet. Neueste Untersuchungen postulieren, dass nicht der peroxisomale Abbau der überlangkettigen Fettsäuren defekt ist, sondern dass eine im Endoplasmatischen Reticulum stattfindende verstärkte Synthese der überlangkettigen Fettsäuren für die abnorme Speicherung bei X-ALD verantwortlich ist. Wie die erhöhte Syntheserate der überlangkettigen Fettsäuren mit dem peroxisomalen Transporter-ALDP zusammenhängt, ist Gegenstand intensivster Forschungstätigkeit.

Der molekulare Mechanismus bei X-ALD

Unterschiedliche Formen der X-ALD, wie die kindlich-cerebrale Form und die milder verlaufende Adrenomyeloneuropathie können innerhalb einer Familie parallel auftreten. Selbst eineiige

Die Nebenniereninsuffizienz ist mittels Hormonersatz gut behandelbar. In Ermangelung anderer Therapiemöglichkeiten steht in vielen Fällen die symptomatische Therapie im Vordergrund.

Gen beschrieben, das die genetische Ursache für X-ALD darstellt. Das steigende Wissen über die unterschiedlichen klinischen Formen der Erkrankung führte zu einer Abschätzung der Häufigkeit der X-ALD von 1 : 16.800. Diese Zahl beinhaltet auch die heterozygoten Trägerinnen, da auch diese häufig Symptome entwickeln. Somit ist X-ALD die häufigste, monogen vererbte, demyelinisierende Erkrankung.

wie bei der entzündlich-cerebralen Form kommt es auch bei etwa zwei Drittel der Adrenomyeloneuropathie-Patienten zu einer Nebenniereninsuffizienz. Bei etwa der Hälfte der Adrenomyeloneuropathie-Patienten verläuft die Erkrankung ohne entzündliche Demyelinisierung, wohingegen sich bei etwa 50 % der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine cerebrale Form entwickelt. Es ist jedoch kein Fall beschrieben, bei dem die Ent-

fach ungesättigten Fettsäure DHA, der Abbau verzweigt-kettiger Fettsäuren durch die α -Oxidation und der Abbau von Dicarbonsäuren und überlangkettigen Fettsäuren durch die β -Oxidation. Bei X-ALD kommt es zu einer Speicherung von ungesättigten überlangkettigen Fettsäuren. Da diese Fettsäuren im Peroxisom abgebaut werden, hat man über viele Jahre einen direkten Zusammenhang zwischen den Defekten im peroxisomalen

Zwillinge können klar zu unterscheidende Krankheitsverläufe aufweisen. Es ist daher unbestritten, dass Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle in der Krankheitsentwicklung spielen. Solche Umweltfaktoren könnten ebenso virale Infektionen sein, wie unterschiedliche Diäten. Genomweite Assoziationsstudien zeigten, dass neben den Umwelt- auch genetische Faktoren für den Krankheitsverlauf verantwortlich sind.

Jeder X-ALD-Patient weist als prinzipiell vererbte Ursache für X-ALD eine Mutation im ABCD1-Gen auf. Unterschiede in anderen Genen dürften dafür verantwortlich sein, ob die Erkrankung mit oder ohne Entzündung verläuft, wobei Umwelteinflüsse dann den endgültigen Auslöser für die Entzündung darstellen dürften.

Der zu X-ALD führende molekulare Mechanismus ist also von Mutationen im ABCD1-Gen sowie vom Einfluss anderer Gene und von Umweltfaktoren beeinflusst.

Diagnostische Möglichkeiten

Die häufigsten initialen klinischen Symptome sind: Schulschwierigkeiten (16%), Verhaltensauffälligkeiten (13%), Sehstörungen (11%), verminderte Gehörleistung (8%), Koordinationsschwierigkeiten (8%), Demenz (7%), Krämpfe (7%), Hyperaktivität (6%), Gangschwierigkeiten (4%), Sprachstörungen (4%).

Mithilfe der Magnetresonanztomographie können bereits sehr frühe Veränderungen im Gehirn erfasst werden, was für eine baldige Erkennung der cerebralen Form der Erkrankung wichtig ist. In etwa 85% der Fälle beginnt diese entzündliche Demyelinisierung mit symmetrischen Läsionen in der parietooccipitalen weißen Substanz (Abb. 2).

Biochemisch wird die Menge an Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C24 und C26 (überlangkettig) bestimmt und zumeist als Quotient zu C22 ausgedrückt. Manchmal wird die Bestimmung in Fibroblastenkulturen (diätunabhängig) verifiziert. Nur bei etwa 80% der heterozygoten Frauen sind eindeutig erhöhte Werte der überlangkettigen Fettsäuren im Blut nachweisbar. Aus diesem Grund kommt der Mutationsanalyse des ABCD1-Gens große Bedeutung bei der Identifizierung von heterozygoten Trägerinnen sowie bei Familienanalysen zu. Der überwiegende Teil der männlichen Patienten weist eine klinisch manifeste Nebenniereninsuffizienz auf, die sich auch in den Laborwerten widerspiegelt. Eine Pränataldiagnose durch Bestimmung der überlangkettigen

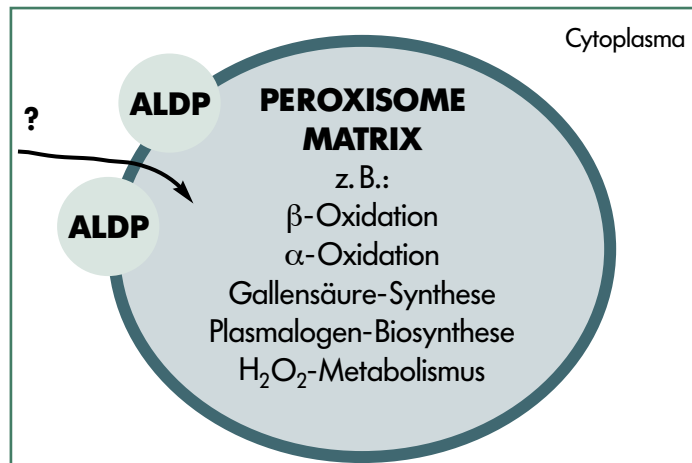


Abbildung 1: Schematische Darstellung des ALDP in der peroxisomalen Membran. Einige der in der peroxisomalen Matrix stattfindenden biochemischen Prozesse sind aufgelistet. Das Fragezeichen weist auf das zur Zeit noch nicht bekannte Substrat hin, das ALDP unter Energieverbrauch über die peroxisomale Membran transportiert. Der Verlust dieses Transportes führt zu X-ALD.

Fettsäuren aus Fruchtwasser, Fruchtwasserzellkulturen oder Chorionzottenbiopsien ist möglich und wurde bereits in über 200 Fällen erfolgreich durchgeführt. Die Mutationsbestimmung stellt eine weitere zuverlässige Möglichkeit der Pränataldiagnose dar.

Therapiemöglichkeiten bei X-ALD

Die Nebenniereninsuffizienz ist mittels Hormonersatz gut behandelbar. In Ermangelung anderer Therapiemöglichkeiten steht in vielen Fällen die symptomatische Therapie im Vordergrund.

Eine Diät unter Vermeidung der Aufnahme von ungesättigten

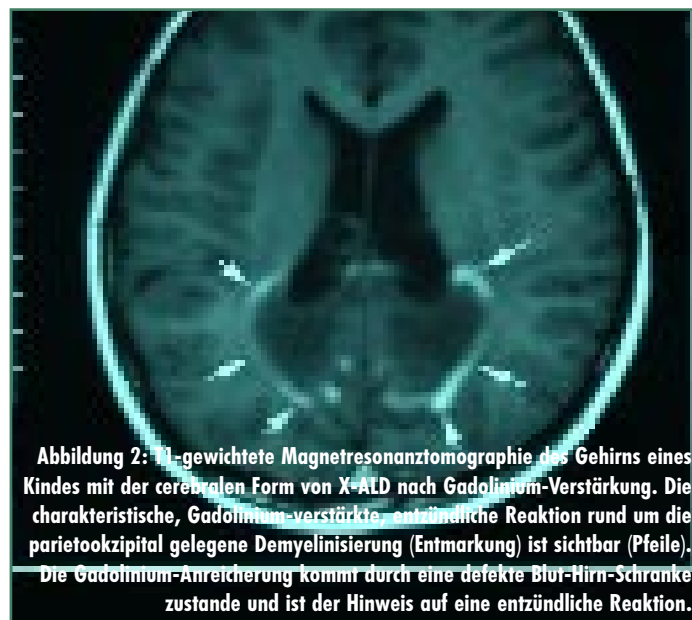
überlangkettigen Fettsäuren und der Gabe einer 4:1 Mischung aus Glycerol Trioleat (GTO) und Glycerol Trirucat (GTE) wurde durch den Film »Lorenzos Öl« mit Nick Nolte und Susan Sarandon in den Hauptrollen berühmt. Im Gegensatz zu diesem Hollywoodfilm, in dem die Wirkung von »Lorenzos Öl« sehr positiv dargestellt wird, kann eine solche Diät den Ausbruch der Erkrankung nicht verhindern. Derzeit wird untersucht, ob »Lorenzos Öl« den Ausbruch der Erkrankung zumindest verzögern kann.

Die Transplantation von Knochenmark, sofern sie in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt wird, kann

bei Kindern mit schwerer entzündlicher Verlaufsform zur dauerhaften Heilung führen. Da es sich bei der kindlich-cerebralen Form von X-ALD um eine schnell fortschreitende Erkrankung handelt, ist damit zu rechnen, dass sich die Symptome auch nach erfolgter Knochenmarkstransplantation noch weiter verschlimmern. Mehr als 126 an X-ALD erkrankte Personen wurden bereits mittels Knochenmarkstransplantation therapiert. Für Kinder im fortgeschrittenen Stadium der cerebralen Form sowie für Erwachsene mit der entzündlichen Verlaufsform, also für Patienten mit Adrenomyeloneuropathie, gibt es derzeit keine effiziente Therapie.

Alle klinischen Studien mit dem Ziel, die entzündliche Reaktion zu modulieren, zeigten keinen relevanten klinischen Erfolg – weder bei der Gabe von beta-Interferon, noch von Cyclophosphamid, Cyclosporin, Immunglobuline, Pentoxifylline und Thalidomide.

Zurzeit wird untersucht, ob eine cholesterinarme Diät einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könnte. In Paris werden erstmals X-ALD-Patienten, für die kein geeigneter Knochenmarksspender zur Verfügung steht, mittels Gentherapie behandelt. In das patienteneigene Knochenmark wird ABCD1 cDNA (kodiert für ALDP) eingebracht und dann dem Patienten reimplantiert.



Abschließende Bemerkungen

Während der nahezu 100-jährigen Forschungstätigkeit an der genetischen Erkrankung X-ALD konnten viele Erkenntnisse gewonnen werden, der detaillierte Krankheitsmechanismus ist jedoch bis heute noch ungeklärt. Es bleibt zu hoffen, dass die intensiven Bemühungen, das Substrat des peroxisomalen Transportes ALDP zu charakterisieren, dessen »Nicht-Transport« bei X-ALD zur Erkrankung führt, bald von Erfolg gekrönt sein wird. Erst diese neuen Erkenntnisse werden zu dringend benötigten, neuen gezielten Therapieansätzen führen.