

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Karl M. Einhäupl

Phänotypen der x-Adrenoleukodystrophie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von
Christian Binder
aus Konstanz

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. P. Grosse
2. Prof. Dr. med. K.-H. Braunewell

Datum der Promotion: 19.09.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition	1
1.2	Historischer Überblick	1
1.3	Phänotypen der x-Adrenoleukodystrophie	3
1.4	Genetik und Pathogenese der x-Adrenoleukodystrophie	8
1.4.1	Pathobiochemisches Korrelat	8
1.4.2	Genetik	9
1.4.3	Pathomechanismus	10
1.5	Therapie der x-Adrenoleukodystrophie	12
1.5.1	Lorenzo's Öl (LO) und Diät	12
1.5.2	Knochenmark-Transplantation	12
1.5.3	Weitere therapeutische Optionen	13
1.6	Fragestellung	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Untersuchungsgruppe – Patienten	15
2.2	Untersuchungsgruppe - mögliche Merkmalsträger	17
2.3	Stammbaumerstellung	19
2.4	Phänotypenanalyse	20

3	Ergebnisse	22
3.1	Stammbäume	22
3.1.1	Stammbaumanalyse allgemein	22
3.1.2	Stammbaumanalyse-Niereninsuffizienz, zerebral-entzündliche und myeloneuropathische Verlaufsformen	23
3.2	Phänotypen	24
3.2.1	Phänotypenverteilung der Patienten	24
3.2.1.1	Analyse der Gesamtgruppe, einschließlich der heterozygot Erkrankten	24
3.2.1.2	Analyse der männlichen Patienten	26
3.2.1.3	Analyse der Geschwisterreihen, in denen alle männlichen Individuen auf x-ALD untersucht wurden (komplette Geschwisterreihen)	30
3.2.2	Phänotypenverteilung der möglichen Merkmalsträger	31
4	Diskussion	33
4.1	Diskussion der Methode	33
4.2	Diskussion der Ergebnisse	35
4.3	Bewertung der eigenen Ergebnisse	44
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	47

Verwendete Abkürzungen und Begriffsbestimmung

x-ALD	x-Adrenoleukodystrophie
Ccer	Kindlich-zerebrale Verlaufsform (Childhood cerebral form)
ADOLcer	Jugendlich-zerebrale Verlaufsform (Adolescent cerebral form)
Acer	Erwachsene-zerebrale Verlaufsform (Adult cerebral form)
AMN	Adrenomyeloneuropathie mit oder ohne zerebrale Beteiligung (AMNpure/AMNcer)
AMNpure	Reine Adrenomyeloneuropathie (Pure Adrenomyeloneuropathy)
AMNcer	Adrenomyeloneuropathie mit zerebraler Beteiligung (Cerebral Adrenomyeloneuropathy)
ADDonly	Ausschließlich Nebenniereninsuffizienz (Addison only)
Asymp	Asymptomatische Verlaufsform (Asymptomatic form)
HeteroAMN	Heterozygote Adrenomyeloneuropathie (Manifesting Heterozygotes)
hemizygot	genetischer Zustand bei Männern für die Gene auf dem X-Chromosom, die kein 2. homologes Allel besitzen
heterozygot	mischerbig, Merkmalsträger besitzt zwei unterschiedliche Allele eines Gens
homozygot	reinerbig, Merkmalsträger besitzt zwei identische Allele eines Gens
Lyon-Hypothese	In den Zellen von Frauen wird eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert. Statistisch wird jeweils die Hälfte der von Vater oder Mutter stammenden X-Chromosomen inaktiviert. Die Somazellen einer Frau enthalten daher in jedem Gewebe ein Mosaik von x-chromosomal gebundenen Merkmalen.
NNR	Nebennierenrinde
VLCFA	Sehr langkettige Fettsäuren (Very Long Chain Fatty Acids)

1 Einleitung

1.1 Definition

Die Adrenoleukodystrophie ist eine x-chromosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung (x-ALD). Sie kann einerseits zu einer entzündlichen zerebralen Leukodystrophie führen und andererseits eine nicht-entzündliche Myeloneuropathie bewirken. Daneben sind die Nebennierenrinde und die Hoden betroffen.

Das klinische Erscheinungsbild der x-ALD ist vielgestaltig und reicht von der zerebral-entzündlichen Verlaufsform im Kindesalter bis zu asymptomatischen Verläufen bis ins siebte Lebensjahrzehnt (Moser et al. 1992). Es können folgende klinische Phänotypen unterschieden werden, auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird (Moser et al. 1992, Moser et al. 1995, van Geel et al. 1997).

- Kindlich-zerebrale Verlaufsform (Ccer)
- Jugendliche-zerebrale Form (ADOLcer)
- Erwachsene-zerebrale Form (Acer)
- Adrenomyeloneuropathie ohne zerebrale Beteiligung (AMNpure)
- AMN mit zerebraler Beteiligung (AMNcer)
- M. Addison „only“ (ADDonly)
- Asymptomatisch (Asymp)
- Symptomatische Heterozygote (HeteroAMN)

Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:21.000 hemizygoter männlicher Individuen in der männlichen Bevölkerung bzw. 1: 16.000 männlicher und weiblicher Gendefekt-Träger in der Gesamtpopulation ist sie die häufigste leukodystrophische Erkrankung (Bezman et al. 2001).

1.2 Historischer Überblick

Die Krankheitsentität der Adrenoleukodystrophie wurde unter diesem Namen erstmals 1970 beschrieben (Blaw 1970). Zuvor wurden unter einer Vielzahl von Bezeichnungen

(M. Schilder, sudanophile Leukodystrophie, diffuse zerebrale Hirnsklerose) teilweise sehr unterschiedliche Erkrankungen zusammengefasst, die heute der x-ADL zugeordnet werden (Poser und van Bogaert 1956).

Der erste dokumentierte Fallbericht einer Erkrankung, die retrospektiv als x-ALD eingeordnet werden kann, geht vermutlich auf das Jahr 1910 zurück, als Haberfeld und Spieler von einem Jungen mit auffallend dunkler Haut berichteten, der nach zunächst normaler Entwicklung mit sechs Jahren Augenbewegungsstörungen, eine Visusminderung, Demenz und eine progrediente spastischer Paraparese zeigte und nach knapp zweijährigem Krankheitsverlauf starb. Ein Bruder war in entsprechendem Alter an einer ähnlichen Erkrankung gestorben (Haberfeld und Spieler 1910). Schilder (1913) untersuchte das Gehirn und beschrieb einen ausgeprägten Myelinverlust in den Hirnhemisphären. Über eine Beteiligung der Nebenniere in einem vergleichbaren Krankheitsfall schrieben erstmals Siemerling und Creutzfeldt 1923. Die Autoren vermuteten bereits damals eine nicht-eitrige Entzündung des Marklagers, die sich in ihrer Ausdehnung und dem verhältnismäßig ausgeprägtem Axonenverlust von der Multiplen Sklerose unterschied. Bemerkenswert ist außerdem, dass sie in Anbetracht einer zusätzlichen isolierten Pyramidenbahndegeneration mit vermutlich sekundärer Degeneration der Vorderseitenstränge eine Systemerkrankung diskutierten (Siemerling und Creutzfeldt 1923).

In Beobachtung eines eigenen Falles und nach Revision aller zuvor publizierten Fälle von M. Addison und diffuser Hirnsklerose vermuteten Fanconi und Mitarbeiter zu Beginn der 1960er Jahre, dass es sich um eine x-chromosomale Erkrankung handelte, die nur männliche Individuen betrifft (Fanconi et al. 1963).

Einen Meilenstein im Verständnis der Pathophysiologie der Adrenoleukodystrophie stellten die Ergebnisse der Zusammenarbeit des Neurologen Schaumburg und des Endokrinologen Powers 1974 dar. Sie führten licht- und elektronenmikroskopisch den Nachweis von gleichartigen lamellären zytoplasmatischen Einschlüssen in den Zellen der Nebennierenrinde, der Hoden, der Schwann'schen Zellen peripherer Nerven und in den Makrophagen der zerebralen Entmarkungszonen. Den entzündlichen Marklagerveränderungen des Gehirns und den nicht-entzündlichen Veränderungen in anderen Organen schien ein generalisierter metabolischer Defekt zu Grund zu liegen (Powers und Schaumburg 1974, Schaumburg et al. 1974). Zwei Jahre später wiesen

Igarashi et al. (1976) nach, dass diese Einschlüsse Cholesterinester mit sehr langkettigen gesättigten Fettsäuren (*Very Long Chain Fatty Acids* - VLCFA) enthalten. Diese Befunde legten nahe, dass es sich bei der x-ALD um eine Fettstoffwechselstörung handeln könnte.

In Kenntnis dieser histologischen und pathobiochemischen Veränderungen wurden familiär aufgetretene Erkrankungsfälle mit Nebenniereninsuffizienz und langsam progredienter spastischer Paraparese der Beine bei Männern im jungen Erwachsenenalter ebenfalls der Adrenoleukodystrophie zugeordnet (Budka et al. 1976). Als weitere klinische Symptome in den untersuchten Fällen wurden periphere Neuropathie, Blasenfunktionsstörungen und Erektionsstörungen beschrieben. Im Gegensatz zu den bisher bekannten Erkrankungsfällen im Kindesalter konnte jedoch keine ausgeprägte Entzündungsreaktion in der weißen Substanz des ZNS nachgewiesen werden. Hingegen fiel eine deutliche Degeneration der kortikospinalen Bahnen in Rückenmark und Gehirn auf. Diese klinische Variante der x-ALD wurde von den Autoren als Adrenomyeloneuropathie (AMN) bezeichnet (Griffin et al. 1977, Schaumburg et al. 1977).

1.3 Phänotypen der x-Adrenoleukodystrophie

Die folgenden Phänotyp-Definitionen sind international anerkannt und wurden insbesondere von der nordamerikanischen Arbeitsgruppe um Hugo W. Moser mehrfach präzisiert (Moser et al. 1991, Moser et al. 1992, Moser et al. 1995, Bezman und Moser 1998). Sie wurden in einer Übersichtsarbeit von van Geel et al. (1997) ausführlich zusammengefasst. Soweit nicht anderweitig belegt, beziehen sich die folgenden Aussagen auf die genannten Publikationen. Eine Übersicht zeigt Tabelle 1.

Kindlich-zerebrale Form (Childhood Cerebral Form - Ccer)

Die Ccer ist durch eine rasch progrediente entzündliche zerebrale Demyelinisierung gekennzeichnet (Schaumburg et al. 1975, Powers et al. 1992). Sie beginnt im Durchschnitt mit 7,1 Jahren und führt nach drei Jahren zum Tod oder zu einem apallischen Syndrom. Frühe Symptome sind Aufmerksamkeitsdefizit und Verhaltensstörungen, gefolgt von Seh- und Hörverschlechterung und schließlich

epileptischen Anfällen, spastischer Tetraplegie und Demenz. Das zerebrale MRT zeigt bei 80% der Ccer-Patienten eine ausgedehnte okzipital-betonte, periventrikuläre Demyelinisierung (Loes et al. 1994).

Jugendlich-zerebrale Form (Adolescent Cerebral Form – ADOLcer)

Die ADOLcer ist deutlich seltener als die Ccer. Symptome und Verlauf sind ähnlich und beginnen zwischen dem 12. und 22. Lebensjahr (11-21 Jahre).

Erwachsene-zerebrale Form (Adult Cerebral Form – Acer)

Diese Verlaufsform ist selten. Mit Beginn nach dem Alter von 21 Jahren ohne vorausgegangene Zeichen einer Adrenomyeloneuropathie (s.u.) entspricht der Verlauf den beiden erstgenannten Formen.

Adrenomyeloneuropathie (AMN)

Im Mittel mit 28 Jahren setzt ein über Jahrzehnte langsam progredienter Krankheitsprozess ein, der zu einer spastischen Paraparese der Beine, sensiblen Störungen mit überwiegend Beeinträchtigung der Tiefensensibilität und vegetativen Störungen führt. Neben der überwiegenden Myelopathie mit dying-back Axonopathie, insbesondere der Pyramidenbahn, kommt es zu einer vorwiegend axonalen peripheren Neuropathie. Das spinale MRT zeigt eine Rückenmarksatrophie. Der jüngste AMN-Patient war 14 Jahre alt, der späteste dokumentierte Krankheitsbeginn liegt bei 60 Jahren (Moser et al. 1991). Bis zu 45% der Patienten haben zusätzlich eine zerebrale Beteiligung. Diese kann entweder nur die kortikospinalen Bahnen in ihrem zerebralen Verlauf betreffen oder zu Demyelinisierungen frontal, okzipital oder im Verlauf von Hör- und Sehbahn führen (Kumar et al. 1995). Insbesondere Patienten mit Marklagerläsionen (AMNcer) haben einen schneller fortschreitenden Krankheitsverlauf als solche mit einer ‚reinen‘ AMN (AMNpure). Er mündet nicht selten in eine rasch progrediente Leukodystrophie, die im Verlauf der Ccer ähnelt.

Ausschließliche Nebenniereninsuffizienz (Addison only – ADDonly)

Der Anteil dieses Phänotyps variiert stark in Abhängigkeit des Lebensalters, da diese Patienten ein hohes Risiko haben, im Verlauf auch neurologisch zu erkranken. 6% bis 15% aller männlichen Patienten werden diesem Phänotyp zugeordnet.

Asymptomatische Form (Asymp)

Der Anteil asymptomatischer oder auch präsymptomatischer männlicher Patienten nimmt ebenfalls mit dem Lebensalter ab. Asymptomatische männliche Patienten werden im Rahmen des Familien-Screenings identifiziert. Je nach Definition werden Patienten in diese Gruppe eingeschlossen, die klinisch asymptomatisch sind oder nur solche, die weder klinische, noch neuropsychologische, noch MRT-Auffälligkeiten haben. In einer Follow-up Studie von van Geel entwickelten 50% der untersuchten erwachsenen asymptomatischen Männer im Verlauf von 10 Jahren neurologische Symptome (van Geel et al. 2001).

Heterozygote Adrenomyeloneuropathie (HeteroAMN)

Etwa 20% der x-ALD heterozygoten Frauen entwickeln AMN-Symptome. Die Erkrankung beginnt im Mittel jedoch später (38 Jahre) und nimmt einen milderen Verlauf (Moser et al. 1992). Klinische oder neuroradiologische Zeichen einer zerebralen Beteiligung sind hingegen sehr selten.

Seltene Phänotypen

Insbesondere in Japan scheinen bis zu 8% der männlichen x-ALD-Merkmalsträger eine olivopontozerebelläre Verlaufsform aufzuweisen. Das führende klinische Symptom in diesen Fällen ist die zerebelläre Ataxie. Dieser Phänotyp ist, wie auch spinozerebelläre Varianten, in westlichen Ländern eine Rarität (Takemoto et al. 2002, Moser et al. 1984a).

Bei einigen Patienten mit Ccer kommt der Krankheitsprozess aus bisher nicht geklärten Gründen zum Stillstand (arrested form). Alle entwickeln neurologische Symptome und zeigen typische MRT-Veränderungen. Es kommt jedoch über einen Zeitraum von 5-12 Jahren zu keiner weiteren neurologischen Verschlechterung. Die leukenzephalopathischen Veränderungen im MRT bleiben stabil oder bilden sich sogar teilweise zurück (Korenke et al. 1996b).

Eine Nebenniereninsuffizienz kann sich vor oder nach Auftreten neurologischer Symptome manifestieren. Manchmal bleibt sie einziges klinisches Korrelat der Erkrankung. Weibliche Merkmalsträgerinnen sind davon nicht betroffen. 50% bis 73% der AMN-Patienten und bis zu 85% der Ccer-Patienten haben eine unterschiedlich

ausgeprägte Störung der Nebennierenrinden-Funktion – subklinisch oder als manifesten M. Addison. (Brennemann et al. 1996, van Geel et al. 2001, Aubourg und Chaussain 2003).

Bezüglich der relativen Häufigkeit der einzelnen Phänotypen unterscheiden sich die führenden internationalen Studien zum Teil erheblich. Während in den Niederlanden die myeloneuropathischen Verlaufsformen im Vergleich zu Ccer und ADOLcer deutlich überwiegen, verhält es sich für Nordamerika in vergleichbaren prozentualen Anteilen umgekehrt (Nordamerika: Ccer/ADOLcer (je nach Methode) 44-45%, AMN 26-32%; Niederlande: Ccer/ADOLcer 31%, AMN 46%) (van Geel et al. 1994, Bezman und Moser 1998).

Die frühen zerebral-entzündlichen Phänotypen dominieren auch in anderen Studien – mit einer Tendenz zur relativen Abnahme bis zur Verhältnisumkehr in jenen Ländern, in denen die Erfassung in den 90-Jahren im Vergleich zu den früher diagnostizierten Fällen gesondert betrachtet wurde (Ruiz et al. 1998, Kirk et al. 1998, Takemoto et al. 2002).

Phänotyp	Internationale Bezeichnung und Abkürzung	Definition
Kindlich-zerebrale Form	Childhood Cerebral Form (Ccer)	Zerebral-entzündliche Verlaufsform mit Krankheitsbeginn bis einschließlich 11. Lebensjahr (0-10 J.).
Jugendlich-zerebrale Form	Adolescent Cerebral Form (ADOLcer)	Ähnlich Ccer mit Krankheitsbeginn zwischen dem 12. und 22. Lebensjahr (11-21 J.).
Erwachsene-zerebrale Form	Adult Cerebral Form (Acer)	Ähnlich Ccer und ADOLcer mit Krankheitsbeginn ab dem 23. Lebensjahr (22-99 J.) ohne vorausgegangene Zeichen einer AMN.
Reine Adrenomyeloneuropathie	Pure Adrenomyeloneuropathy (AMNpure)	Langsam-progrediente Myelopathie und periphere Axonopathie ohne klinische oder kernspintomographische Zeichen einer zerebralen Beteiligung.
Adrenomyeloneuropathie mit zerebraler Beteiligung	Cerebral Adrenomyeloneuropathy (AMNcer)	AMN mit klinischen oder kernspintomographischen Zeichen einer zerebralen Beteiligung (parieto-okzipital, frontal, Seh- und Hörbahn).
Ausschließlich Nebenniereninsuffizienz	Addison only (ADDonly)	Nachweis einer eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion ohne klinisch-neurologische Symptome.
Asymptomatische Form	Asymptomatic Form (Asymp)	Männliche Patienten, die nicht oder noch nicht (präsymptomatisch) neurologisch erkrankt sind und keine Nebennierenfunktionsstörung aufweisen. Die Einteilung in diese Gruppe stützt sich ausschließlich auf klinische und anamnestische Angaben.
Heterozygote Adrenomyeloneuropathie	Manifesting Heterozygotes (HeteroAMN)	Betroffene Frauen mit neurologischem Krankheitsverlauf ähnlich der AMN mit späterem Beginn

Tabelle 1: Phänotypen der x-ALD: Definition.

1.4 Genetik und Pathogenese der x-Adrenoleukodystrophie

1.4.1 Pathobiochemisches Korrelat

Das grundlegende pathobiochemische Korrelat der x-ALD ist eine abnorme Anreicherung von gesättigten, sehr langkettigen Fettsäuren (VLCFA) mit einer Kohlenstoffkettenlänge von 24 (C 24:0; Lignocerinsäure) und 26 (C 26:0; Cerotinsäure) in allen Geweben und Körperflüssigkeiten. Erhöhte Konzentrationen finden sich als Cholesterinester, Ganglioside oder Zerebroside vor allem in den Zellen der Nebennierenrinde, der weißen Substanz des Gehirns und in Hodenzellen (Igarashi et al. 1976, Menkes et al. 1977, Moser et al. 1984a).

Nachdem 1980 der Nachweis von VLCFA in kultivierten Fibroblasten und 1981 im Blutplasma gelang, wurde eine zuverlässige Methode entwickelt, mit welcher hemizygoter Merkmalsträger durch Bestimmung von Lignocerin- und Cerotinsäure sowie deren Verhältnis zur Behensäure (C22:0) im Plasma sicher diagnostiziert werden können (Moser et al. 1981).

Bei heterozygoten Merkmalsträgerinnen besteht allerdings eine diagnostische Lücke von etwa 15% falsch-negativen Testergebnissen (Moser et al. 1983). Gegebenfalls muss hier eine Mutationsanalyse erfolgen (Feigenbaum et al. 1996). Eine pränatale Bestimmung der VLCFA kann aus kultivierten Amnionzellen oder Chorionzottenzellen erfolgen (Moser und Moser 1999).

Der VLCFA -Überschuß ist durch einen verminderten Abbau dieser Substanzen bedingt, der physiologischerweise in den Peroxisomen erfolgt (Singh et al. 1984a). Bei Individuen mit x-ALD besteht eine mangelnde Aktivierung der VLCFA durch das Coenzym A aufgrund einer verminderten Aktivität der VLCFA -CoA-Synthetase (Lazo et al. 1988).

Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der VLCFA-Erhöhung (in Fibroblasten) und Ausprägung, Krankheitsdauer oder Phänotyp der Erkrankung (O'Neill et al. 1982).

1.4.2 Genetik

Der zugrundeliegende Gendefekt der Adrenoleukodystrophie wurde 1981 bei Xq28 im distalen Abschnitt des langen Arms des X-Chromosoms lokalisiert. Die Lyon-Hypothese (Mosaik der x-Chromosom-Aktivierung) erklärt, warum bei prinzipiell rezessiver Ausprägung des mutanten Allels auch Frauen erhöhte VLCFA -Werte aufweisen und in unterschiedlichem Ausmaß auch klinisch erkranken können (Migeon et al. 1981, O'Neill et al. 1981).

1993 konnte klargestellt werden, dass an diesem Genlocus nicht die VLCFA - CoA-Synthetase (VLCS), sondern ein peroxisomales Membranprotein kodiert wird, welches zur Gruppe der ATP-Bindungs-Komplex (ABC)-Transporter-Proteine gehört und seither x-ALD-Protein (x-ALDP) genannt wird. Das Gen erhielt die Bezeichnung ABCD1 (Mosser et al. 1993, Kemp et al. 2001).

Der peroxisomale ABC-Transporter besteht aus zwei Halbtransporter-Proteinen, die zusammen ein funktionelles Dimer bilden. Neben ABCD1 sind inzwischen drei weitere Halbtransporter-Gene bekannt: ABCD2 kodiert für das x-ALD-related-protein (x-ALDRP) und liegt auf Chromosom 12. X-ALDRP ist zu 66% identisch mit x-ALDP. ABCD3 kodiert für das PMP70-Protein und ABCD4 für PMP69 und P70R. (Lombard-Platet et al. 1996, Dean et al 2001). X-ALDP bildet Homodimere mit sich selbst und Heterodimere mit anderen Halbtransportern (x-ALDPR, PMP 70, PMP 69, P70R) (Smith et al. 1999). Die genaue Funktion von x-ALDP in der VLCFA-Beta-Oxidation ist immer noch umstritten. Man vermutet, dass es für den Transport von VLCFA und/oder deren aktivierter Form in das Peroxisom verantwortlich ist. Variationen in der Interaktion zwischen x-ALDP und anderen peroxisomalen Halbtransportern könnten auch zur klinischen Vielgestaltigkeit der x-ALD beitragen (Moser et al. 1999).

Alle Patienten, deren ganzes X-Genom untersucht wurde, weisen eine ABCD1-Mutation auf. Bis November 2007 wurden über 900 ABCD1-Mutationen identifiziert (x-linked adrenoleukodystrophy database – www.x-ald.nl). Überwiegend ist nur ein Exon betroffen, in keinem Fall ist bisher eine komplette Deletion des Gens beschrieben worden. In über der Hälfte der Fälle handelt es sich um eine missense-Mutation; in fast

70% liegt eine Punktmutation vor. Die häufigste Mutation ist ein zwei Basen umspannende Deletion im Exon 5, die in 10,3% aller Familien gefunden wird.

Bisher konnte keine Korrelation zwischen der Art der Mutation und dem klinischen Phänotyp der Erkrankung gefunden werden. In einer Familie war eine Missense-Mutation mit fünf verschiedenen klinischen Krankheitsbildern assoziiert. Bei der oben beschriebene AG-Deletion in Exon fünf wurden alle Phänotypen gefunden (Berger et al. 1994, Ligtenberg et al. 1995).

Diese Tatsache hat zu der Hypothese eines autosomalen Trigger-Gens (modifier gene) geführt, welches bisher jedoch noch nicht identifiziert werden konnte (Maestri und Beaty 1992). Allerdings deuten Untersuchungen an bisher zwei bekannten Paaren eineiiger Zwillinge mit unterschiedlichen Phänotypen darauf hin, dass auch Umweltfaktoren bei der klinischen Ausprägung der Erkrankung eine Rolle spielen müssen (Sobue et al. 1994, Korenke et al. 1996a).

1.4.3 Pathomechanismus

An Zellen der Nebennierenrinde (NNR) konnte nachgewiesen werden, dass die Zugabe von Lignocerin- und Cerotinsäure die Membranviskosität erhöht und dabei die ACTH-stimulierte Cortisolfreisetzung vermindert wird (Whitcomb et al. 1988). Darüber hinaus fanden Powers et al. (1980) eine signifikante Reduktion mitochondrialer und mikrosomaler Enzyme in NNR-Zellen, die die pathognomonischen lamellären Eosinschlüsse enthielten.

Auch an Modellmembranen führte die Zugabe von C26:0 zu einer Destabilisierung, was zu der Vermutung Anlass gab, dass VLCFA direkt für die Demyelinisierung verantwortlich sind (Ho et al. 1995). Tierexperimentell konnte dies bisher jedoch nicht bewiesen werden. Alle ABCD1-Knockout-Mäuse mit einem Mangel an ALDP, die in den Labors unterschiedlicher Forschungsgruppen gezüchtet wurden, weisen eine der Humanpathologie entsprechende Erhöhung der VLCFA in Myelinzellen auf, sind jedoch nach bis zu 1,5 jährigem Verlauf nicht neurologisch erkrankt (Kobayashi et al. 1997).

Bei der Adrenoleukodystrophie können grundsätzlich zwei neuropathologische Muster gefunden werden:

- Eine distale Axonopathie der langen Rückenmarksbahnen und geringer ausgeprägt der peripheren Neurone mit zentripetalem Fortschreiten. Dabei kommt es nur zu einer geringen (sekundären) Demyelinisierung mit kaum ausgeprägten oder fehlenden Entzündungszeichen. Dieser Befund ist mit der reinen Adrenomyeloneuropathie assoziiert (Schaumburg et al. 1977, van Geel et al. 1996).
- Eine rasch progrediente entzündliche zerebrale Demyelinisierung, die im Verlauf weniger Jahre zum Tod führt.

Warum die Fettstoffwechselstörung ausschließlich zerebral in einen entzündlichen Marklagerprozess übergehen kann, ist ein Vorgang, der noch nicht vollständig erforscht ist. Nach grundlegenden Erkenntnissen von Griffin et al. (1985), der die perivaskulären Entzündungszellen in aktiven Läsionen klassifizierte, relativiert und erweitert durch die Arbeit der Forschungsgruppe um Powers (1992), die überwiegend Makrophagen und Astrozyten in aktiv demyelinisierenden Hirnregionen fanden, lässt sich folgender Pathomechanismus postulieren:

Nach normaler Myelinentwicklung werden Myelinzellen durch einen unbekanntem Faktor (vermutlich eine mäßige VLCFA -Erhöhung) instabil. Möglicherweise wird dieser Prozeß bei Patienten verstärkt, die durch Expression anderer ABC-Transporter einen x-ALDP-Mangel nicht ausgleichen können, oder die einen erhöhten Myelinumsatz haben. Freigesetzte Myelinlipide werden von Makrophagen aufgenommen, die eventuell VLCFA zur Aufnahme durch Oligodendrozyten aufbereiten. VLCFA in Phospholipiden und Cholesterinestern werden in remyelinisierenden Oligodendrozyten wiederverwendet. Somit wird der VLCFA -Gehalt in Myelin erhöht. Das Myelin wird dadurch instabiler als in den ersten Lebensjahren.

Im Verlauf des Krankheitsprozesses führen VLCFA -Erhöhung und Myelinfragmente zu einer Immunaktivierung von Mikroglia und Astrozyten. Zu diesem Zeitpunkt können eine erhöhte Expression von MHC I und II-Molekülen und hohe Konzentrationen von TNF- α in diesen Zellen nachgewiesen werden. Es kommt zu einer „Zytokin-Spirale“ mit Komplementaktivierung. Es ist denkbar, dass ein postuliertes Trigger-Gen die

individuelle Empfindlichkeit der Astrozyten auf Proliferations- und TNF- α vermittelte Stimulationsreize steuert (Griffin et al. 1985, Powers et al. 1992, Dubois-Dalcq et al. 1999).

1.5 Therapie der x-Adrenoleukodystrophie

1.5.1 Lorenzo's Öl (LO) und Diät

Die orale Gabe von Glycerol-Trioleat (GTO-Triglycerid der einfach ungesättigten Ölsäure-C18:1) und Glyceryl-Trierucat (GTE-Triglycerid der einfach ungesättigten Eruka-Säure-C22:1) in einer 4:1 Mischung normalisiert zusammen mit einer fettarmen Diät innerhalb von 3-6 Wochen die Plasma-Konzentration überlangkettiger Fettsäuren (VLCFA) von x-ALD-Patienten (Rizzo et al. 1989). Die Mischung wird nach dem ersten behandelten Patienten Lorenzo's Öl (LO) benannt (Odone und Odone 1989).

Vermutlich hemmt LO kompetitiv die Verlängerung gesättigter Fettsäuren in den Mikrosomen (Rizzo et al. 1989).

Eine Reihe kleiner, unkontrollierter klinischer Studien hat gezeigt, dass LO das Fortschreiten neurologischer Ausfälle nicht verhindern kann, wenn die Patienten zu Beginn der Therapie bereits manifest neurologisch symptomatisch sind (Uziel et al. 1991, Auboug et al. 1993, van Geel et al. 1999). Bei asymptomatischen Jungen mit unauffälligem zerebralem MRT scheint die Gabe von LO jedoch das Risiko zu reduzieren, MRT-Auffälligkeiten zu entwickeln (Moser et al. 2005).

1.5.2 Knochenmark-Transplantation

Mit der Knochenmarkstransplantation bei x-ALD-Patienten mit einer entzündlich-zerebralen Verlaufsform verbindet sich die Hoffnung, dass Gehirn-Makrophagen mit normaler peroxismaler Funktion, die dem Knochenmark eines gesunden Spenders entstammen, VLCFA abbauen und somit die Entzündungsreaktion unterbrechen können (Singh et al. 1984b).

Über den ersten Versuch einer Knochenmarkstransplantation bei einem 13-jährigen Jungen mit einer rasch progredienten zerebralen Verlaufsform berichteten Moser et al. (1984b). Nach einem anfänglichen Anstieg der C26:0-Serumkonzentration, vermutlich

durch Freisetzung aus Fettgewebe, nahm diese innerhalb von acht Wochen nach Transplantation signifikant ab. Dennoch kam es zu einer raschen klinisch-neurologischen Verschlechterung, und der Junge starb 141 Tage nach dem Eingriff an einer Adenovirusinfektion.

Ein Durchbruch gelang vier Jahre später in Frankreich. Ein 7,5 Jahre alter Junge mit beginnenden, noch leicht ausgeprägten neurologischen, kognitiven und kernspintomographischen Veränderungen konnte mit nachhaltigem Erfolg transplantiert werden. Der Krankheitsprozeß in diesem Fall wurde nicht nur aufgehalten, vielmehr bildeten sich auch klinische Symptome und MRT-Veränderungen zurück (Aubourg et al. 1990).

Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit bereits ausgeprägter zerebraler Demyelinisierung und raschem Fortschreiten der Erkrankung meist nicht von einer Transplantation profitieren. Die Indikation besteht bei frühen MRT-Auffälligkeiten und einer früh erfassten neuropsychologischen Verschlechterung. Bis 1999 wurden 126 Jungen mit x-ALD transplantiert. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug für jene mit keiner oder nur sehr geringer neurologischer Symptomatik und wenig MRT-Veränderungen 94%, für die Gesamtgruppe jedoch nur 56% (Peters et al. 2004). Da deutlich mehr als die Hälfte der betroffenen männlichen Individuen (je nach Untersuchung) den schwerwiegenden Verlaufsformen des Kindes- und Jugendalters entgehen werden, kann die Knochenmarkstransplantation asymptomatischen Jungen ohne progrediente MRT-Veränderungen nicht empfohlen werden (Moser 1997).

1.5.3 Weitere therapeutische Optionen

Verschiedene Versuche der Immunsuppression bzw. -modulation wurden in den vergangenen Jahrzehnten unternommen. Bis auf Fallberichte aus Japan (ein Patient mit ADOLcer, ein weiterer mit Ccer) haben alle weiteren bisher veröffentlichten Behandlungsversuche mit Immunglobulinen enttäuscht (Miike et al. 1989, Cappa et al. 1994, Oka et al. 1996). Therapieversuche mit α -Interferon und Cyclophosphamid schlugen bisher ebenfalls fehl (Stumpf et al. 1981, Korenke et al. 1997).

Lovastatin, ein HMG-CoA-Synthetase-Hemmer, der bisher als Cholesterinsenker breite Anwendung findet, aktiviert die Beta-Oxidation in kultivierten Haut-Fibroblasten und senkt somit die VLCFA-Konzentration (Singh et al. 1998). In mehreren unkontrollierten

klinischen Studien mit kleinen Patientenzahlen konnte durch Lovastatin die VLCFA-Serumkonzentration in sehr variablem Ausmaß gesenkt werden, ohne dass dies einen deutlichen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hatte (Pai et al. 2000, Moser et al. 2004).

Die Zukunft in der bisher unzufriedenstellenden Therapie der Adrenoleukodystrophie wird wahrscheinlich der Gentherapie gehören. In vitro konnte demonstriert werden, dass durch retroviral-vermittelten x-ALD-Gentransfer in autologe Blutstammzellen (CD34+) der x-ALDP-Mangel in myelinisierenden Zellen und Makrophagen ausgeglichen werden kann (Doerflinger et al. 1998, Benhamida et al. 2003).

1.6 Fragestellung

Die x-ALD ist die häufigste leukodystrophische Erkrankung, deren zerebral-entzündliche Verlaufsform fast immer eine infauste Prognose hat. Eine genaue Kenntnis der relativen Häufigkeit der Phänotypen der Erkrankung ist daher von entscheidender Bedeutung für die Beratung Betroffener bzw. deren Eltern. Die Stammbaumanalyse trägt zur Erkenntnis von Vererbungsmustern bei und kann zur Identifizierung von zusätzlichen Faktoren der Phänotypenexpression führen.

Bislang gibt es für Deutschland keine umfassende Untersuchung zur relativen Häufigkeit der Phänotypen der x-ALD. In der vorliegenden Arbeit soll daher die Phänotypen-Verteilung der Patienten von zwei deutschen Referenzzentren untersucht werden. Dabei handelt es sich um eine Klinik, in der überwiegend erkrankte Jungen behandelt werden, während an die zweite Klinik überwiegend betroffene Erwachsene angebunden sind. Es soll geprüft werden, ob die Gesamtstichprobe repräsentativ mit den Ergebnissen epidemiologischer Studien anderer Länder vergleichbar ist.

2 Material und Methoden

Die neurologische Klinik des Sächsischen Krankenhauses Hubertusburg in Wernsdorf unter Leitung von Herr W. Köhler (Zentrum 1) und die Klinik für Pädiatrie und Neuropädiatrie der Universitätsklinik Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. F. Hanefeld (Zentrum 2) sind zum Untersuchungszeitraum Referenzkliniken für die x-ALD mit bundesweitem Einzugsgebiet. Die beiden Kliniken sind im Verbund einziges deutsches Zentrum der ALD-International Research Group (weltweit 40 Zentren). Der Leiter von Zentrum 1 stand vor seinem Wechsel nach Wernsdorf der ALD-Forschungsgruppe des Städtischen Krankenhauses Berlin-Moabit vor und ist zum Untersuchungszeitpunkt einziger deutscher Vertreter in der ULF (United Leukodystrophy Foundation) sowie Vorstand des wissenschaftlichen Beirats der Bundesvereinigung Leukodystrophie (BVL). Die BVL gibt ihren Mitgliedern eine Behandlungsempfehlung für dieses Zentrum. Auch wenn nicht alle deutschen x-ALD-Patienten in den beiden Referenzzentren *behandelt* werden, wird postuliert, dass die Phänotypenverteilung der dort *bekannt*en Patienten repräsentativ und mit Daten internationaler Referenzzentren vergleichbar ist.

2.1 Untersuchungsgruppe - Patienten

Es wurden in der vorliegenden Studie alle Patienten (n=162) mit einer gesicherten Adrenoleukodystrophie (x-ALD) erfaßt, die

- vom 01.01.1988 bis zum 01.11.1999 in der Neurologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit/Berlin bzw. ab Januar 1999 in der Neurologischen Abteilung des Sächsischen Krankenhauses Hubertusburg in Wernsdorf (Zentrum 1) (n=72)
- vom 01.01.1986 bis zum 01.11.1999 in der Neuropädiatrischen Abteilung des Universitätsklinikums Göttingen (Zentrum 2) (n=90)

diagnostiziert und/oder dort behandelt wurden.

Als Patient gilt, wer sicherer hemizygoter Merkmalsträger der Erkrankung ist oder heterozygot neurologisch erkrankt ist und mindestens einmal in einem der genannten Zentren vorstellig wurde. Diagnosesicherheit liegt vor bei (Moser 1997, Kok et al.1995):

- Nachweis überlangkettiger Fettsäuren (VLCFA) im Plasma mittels kapillarer Gas-Chromatographie und Massenspektroskopie. Dabei wird der Titer von Cerotinsäure (C26:0) sowie deren Verhältnis zur Cerotinsäure (C24:0) und Behensäure (C22:0) bestimmt.
- Mutationsnachweis durch Southern blot-Analyse des ALD-Gens, ergänzt durch SSCP (Single Strand Confirmation Polymorphism) und DNA-Sequenzanalyse.
- Obligater Überträgerstatus

Bei heterozygoten symptomatischen Individuen wird Diagnosesicherheit auch angenommen, wenn trotz normaler oder grenzwertiger VLCFA-Titer (falsch-negativ in bis zu 15%) und fehlendem Mutationsnachweis eine andere Erkrankung ausgeschlossen wurde, und der Gendefekt in der Familie bekannt ist (Moser et al.1983).

X-ALD heterozygote Frauen, die aufgrund ihres obligaten Überträgerstatus und/oder genetisch/serologisch als Konduktorinnen identifiziert wurden, aber nicht neurologisch erkrankt sind, wurden nicht zu der Untersuchungsgruppe ‚Patient‘ gerechnet. Sie wurden in den Stammbäumen deskriptiv erfasst.

Ferner wurden in die Untersuchungsgruppe all jene hemi- oder heterozygot an x-ALD erkrankten Verwandten eingeschlossen, deren Erkrankung bzw. obligater Überträgerstatus nach den in dieser Studie angewandten Kriterien an einem anderen Behandlungszentrum (Andere Zentren) eindeutig diagnostiziert wurde (n=63).

In der fortlaufenden Erfassung ist in beiden Zentren allen Patienten ein Phänotyp der Erkrankung zugewiesen worden. Die Zuordnung erfolgte nach den Definitionen der Tabelle 1 (Abschnitt 1.3). Lediglich für die Phänotypen der Adrenomyeloneuropathie (AMN) ergibt sich die Notwendigkeit einer Präzisierung: In die Gruppe ‚Adrenomyeloneuropathie mit zerebraler Beteiligung‘ (AMNcer) wurden nur Patienten eingeschlossen, die MRT-Läsionen im parieto-okzipitalen oder frontalen Marklager, der

Hör- oder Sehbahn aufwiesen. Diejenigen, die lediglich eine Signalanhebung der kortikospinalen Bahnen zeigten, wurden der Gruppe ‚Reine Adrenomyeloneuropathie‘ (AMNpure) zugerechnet.

Unter der Bezeichnung AMN werden AMNpure und AMNcer subsummiert.

Durch Akteneinsicht und/oder persönliche Kenntnis der Patienten wurde anhand der vorhandenen Informationen die Phänotypenzuordnung überprüft. Insbesondere wurde nach vorhandenen zerebralen MRT-Befunden die Einteilung in die Phänotypen AMNpure und AMNcer aktualisiert. Bei Patienten, die in Anderen Zentren diagnostiziert und behandelt wurden, waren die Möglichkeiten einer Phänotypenüberprüfung eingeschränkt. Der Phänotypenzuordnung dieser Patienten wurden Informationen, z. B. aus Arztbriefen der Anderen Zentren zu Grunde gelegt. Angaben zu einer nachgewiesenen oder ausgeschlossenen Nebenniereninsuffizienz wurden ergänzt.

2.2 Untersuchungsgruppe –mögliche männliche Merkmalsträger

Alle erhobenen Informationen über Familienangehörige und Verwandte der Patienten beider Zentren wurden bis zum Ende der Untersuchung (01.11.1999) aktualisiert. Neben den Angehörigen mit gesicherter x-ALD, die in die Untersuchungsgruppe „Patienten“ aufgenommen wurden, sollten insbesondere möglichst viele männliche Verwandte mit einer möglichen Adrenoleukodystrophie (n=68) identifiziert werden.

Die AMN wurde erst Mitte der 70-er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts als Variante der x-ALD erkannt und wurde häufig als Multiple Sklerose fehldiagnostiziert (Budka et al. 1976, van Geel et al. 1994). Bei berichteten Diagnosen einer anderen Form der Leukodystrophie, Angaben von „neurodegenerativen Hirnerkrankungen“ oder von „raschem intellektuellen Abbau mit Tod im Kindesalter“ sowie „Tod an einem Hirntumor“ oder „Meningitis“, insbesondere im Kindesalter, könnte es sich mit einiger Wahrscheinlichkeit um eine zerebrale Verlaufsform der x-ALD gehandelt haben (Moser et al. (1991) berichteten von zwei Fällen, in denen selbst in der bioptischen Untersuchung des Patientengehirns die gliösen Veränderungen im Rahmen der Leukodystrophie als Gliom verkannt wurden). Erinnernte Gangstörungen im mittleren Lebensalter bei Verwandten der Patienten reflektieren möglicherweise eine nicht erkannte AMN. Da diese Individuen überwiegend der Generation der Eltern, Großeltern

und Urgroßeltern der Patienten entstammen, kann die Diagnose in den meisten Fällen nicht gesichert werden.

Die Kriterien für eine Zuweisung zu einem möglichen Phänotyp sind in Tabelle 2 aufgeführt. Sie wurden in den Stammbaumabbildungen unter dem jeweils zugewiesenen Phänotypsymbol schriftlich festgehalten.

Sichere x-ALD (Patient)	Mögliche x-ALD	Zugewiesener Phänotyp
Die Erkrankung wurde in Zentrum 1 oder 2 oder einer anderen Einrichtung zweifelsfrei diagnostiziert	<ul style="list-style-type: none"> • Metachromatische Leukodystrophie • M. Niemann-Pieck • Tod im Kindes- oder Jugendalter an „unklarer neurodegenerativer Erkrankung“ • Tod an Hirntumor im Kindes- oder Jugendalter • Rasch progrediente Demenz im Kindesalter • Tod an Meningitis/Enzephalitis im Kindes- oder Jugendalter ohne nähere Angaben 	CCER, ADOLcer
	<ul style="list-style-type: none"> • Progrediente (spastische) Paraparese der Beine im mittleren Lebensalter • Gangstörung im mittleren Lebensalter ohne nähere Angaben • V. a. MS • Tod an Hirntumor im Erwachsenenalter • Tod an unklarer zerebraler Erkrankung im jüngeren oder mittleren Erwachsenenalter • Tod rasch progredienter Demenz im mittleren Lebensalter 	AMNpure (nur Gangstörung) AMNcer (Gangstörung vor zerebraler Erkrankung) Acer (keine berichtete vorausgehende Gangstörung)
	<ul style="list-style-type: none"> • Addison-Erkrankung • Tod in Addison-Krise (jeweils fehlende Angaben zu einer möglichen neurologischen Störung) 	ADDonly

Tabelle 2: Kriterien für die Identifizierung möglicherweise an x-ALD erkrankter männlicher Angehöriger (mögliche Merkmalsträger).

2.3 Stammbaumerstellung

Mit Hilfe des Stammbaumprogramms CYRILLIC 2.1 for Windows[®] wurden von allen Patienten Familienstammbäume (n=105) erstellt, komplettiert oder zusammengefügt. Die Stammbäume erstreckten sich über minimal 2 und maximal 10 Generationen. Möglicherweise krankheitsbezogene anamnestische Informationen waren über max. 6 Generationen erhältlich. Jedem Patienten wurde ein Phänotypensymbol zugeordnet (Abb. 1). Runde Symbole bedeuten weiblich, eckige Symbole männlich. Sind die Symbole durchgestrichen, bedeutet dies, dass das betreffende Individuum verstorben ist.

Symbol definitions		
		Kein Risiko
		Kein Merkmalsträger
		Ccer
		Möglicher Merkmalsträger
		Asymp
		ADDonly
		Heterozygot
		HeteroAMN
		AMNcer
		Acer
		ADOLcer
		AMNpure

Abb. 1: Definition der verwendeten Phänotypensymbole

Daneben wurden alle verfügbaren Informationen über möglicherweise erkrankte/betroffene Angehörige und Überträger/-innen erfasst. Auch den möglicherweise an x-ALD Erkrankten wurde das Symbol des wahrscheinlichen Phänotyps zugeordnet. Es wurde in den Stammbaum-Abbildungen unter dem jeweiligen Individuum spezifiziert, ob es sich um einen Patienten (s.Def.) oder einen möglichen Merkmalsträger handelt (mögliche x-ALD). Ferner wurden, so vorhanden, folgende Informationen in den Abbildungen vermerkt: Nebennierenrindenfunktion der Patienten (Addison ja/nein/unbekannt), VLCFA-Ergebnisse weiblicher Angehöriger

sowie anamnestische Angaben zu den möglicherweise betroffenen männlichen Angehörigen.

Die Stammbäume wurden nach dem Familiennamen des zur Identifikation führenden Patienten (Index-Patient) benannt. In der vorliegenden Arbeit werden der Stammbaumname sowie die Familiennamen der betroffenen Individuen auf zwei Buchstaben reduziert.

Es wurde untersucht:

- Häufigkeit von Stammbäumen mit nur einem/mehreren neurologisch erkrankten/nur weiblichen Patienten
- Zuordnung der Stammbäume zu den erfassenden Zentren (Zentrum 1/Zentrum 2/in beiden Zentren erfasst)
- Anteil der Stammbäume, in denen Merkmalsträger an einer Nebenniereninsuffizienz erkrankt sind
- Anteil der Stammbäume mit ausschließlich zerebralen Verlaufsformen (Ccer, ADOLcer, Acer) bzw. ausschließlich adrenomyeloneuropathischen Verlaufsformen (AMNpure, AMNcer).

In den meisten nordamerikanischen Stammbäumen sind mehr als ein betroffener männlicher Merkmalsträger bekannt (mündliche Mitteilung H.W. Moser). Aus diesem Grund ist ein Vergleich mit den entsprechenden Stammbäumen der europäischen Untersuchungen sinnvoll (vgl. u.a. van Geel 1994).

2.4. Phänotypenanalyse

Mit Hilfe von SPSS 11.0 for Windows® wurden folgende Patientendaten erfasst:

- Stammbaumzuordnung der Merkmalsträger
- Phänotyp der sicheren/möglichen Merkmalsträger
- Diagnosesicherheit (sicher/möglich)
- M.Addison (ja/nein)
- verstorben (ja/nein)

In einer deskriptiven Analyse wurde untersucht:

- Phänotypenverteilung aller identifizierten Patienten (Gesamtgruppe, einschließlich HeteroAMN) und in Abhängigkeit vom Behandlungszentrum (Zentrum 1, Zentrum 2, andere Zentren) („Methode 1“, Def. s.u.).
Da in internationalen Studien überwiegend die prozentuale Häufigkeit der männlichen Patienten (Ausschluss von HeteroAMN) verglichen wird, werden diese gesondert analysiert.
- Phänotypenverteilung der männlichen Patienten jener Geschwisterreihen, in denen alle männlichen Individuen auf x-ALD untersucht wurden und/oder daran erkrankt sind (komplette Geschwisterreihen) („Methode 2“, Def. s.u.)
- Phänotypenverteilung aller möglicher männlicher Merkmalsträger unter den erfassten Angehörigen
- Anteil der Merkmalsträger, die an einer Nebenniereninsuffizienz (M. Addison) erkrankt sind

H.W. Moser (1997) veröffentlichte erstmals Ergebnisse der Phänotypenverteilung von Patienten des Kennedy Krieger Institute in Baltimore, welche nur jene Geschwisterreihen berücksichtigte, in denen alle männlichen Individuen auf x-ALD getestet wurden („Methode 2“ – „Methode 1“ bezeichnet die Untersuchung der Phänotypenverteilung aller Patienten). Mit dieser Methode soll der systematische Fehler behoben werden, der sich daraus ergibt, dass klinisch asymptomatische oder nur wenig betroffenen Patienten mit geringerer Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden. Daten nach dieser Methode liegen inzwischen aus USA und Canada sowie Frankreich vor (Moser 1997, Bezman und Moser 1998, Aubourg 1999). In der vorliegenden Studie gibt es 120 komplett untersuchte Geschwisterreihen.

3 Ergebnisse

3.1 Stammbäume

3.1.1 Stammbaumanalyse - allgemein

Von den 162 Patienten (hemizygoten Männer und heterozygote *erkrankte* Frauen) konnten 105 Stammbäume erstellt werden. 44 Stammbäume (41,9%) waren nur in Zentrum 1 bekannt, 53 Stammbäume (50,5%) entfielen ausschließlich auf Zentrum 2, und nur 8 Stammbäume (7,6%) umfassten Patienten beider Behandlungszentren.

Der größte Stammbaum mit 8 Patienten beider Zentren erfasst auf die x-ALD bezogenen Symptom- bzw. Phänotypbeschreibungen über sechs Generationen und genealogische Daten über 10 Generationen und reicht ins 18. Jahrhundert zurück (Abb.5).

In 52 der 105 Stammbäumen (49,5%) konnte nur ein Patient (m/w) identifiziert werden. In der Mehrzahl dieser Stammbäume waren zusätzlich gesicherte heterozygote Merkmalsträger vorhanden; meist gab es auch Informationen über Angehörige, die möglicherweise an einer x-ALD erkrankt waren. Ein Beispiel zeigt Abb.6. In 17 Stammbäumen (16,2%) war der Index-Patient der einzige nachgewiesene Merkmalsträger. Ein Beispiel gibt Abb. 7.

In 96 Stammbäumen (91,4%) waren männlichen Patienten sicher *neurologisch* erkrankt. In den weiteren 9 Stammbäumen hatten die betroffenen Patienten ausschließlich die Phänotypen Asymp und/oder ADDonly und/oder HeteroAMN. In 4 der 105 Stammbäume (3,8%) wurden nur weibliche Patienten erfasst (Beispiel in Abb. 8).

In 86 Stammbäumen wurden in insgesamt 120 Geschwisterreihen (in ein bis drei Generationen) alle männlichen Individuen auf x-ALD untersucht und/oder waren daran erkrankt. 150 männliche Patienten wurden in diese Gruppe eingeschlossen. 35 dieser Stammbäume waren nur in Zentrum 1, 44 nur in Zentrum 2 und 7 in beiden Zentren bekannt. Diese Geschwisterreihen werden im Folgenden als ‚komplette Geschwisterreihen‘ bezeichnet (Beispiel in Abb. 9).

3.1.2 Stammbaumanalyse – Niereninsuffizienz, zerebral-entzündliche und myeloneuropathische Verlaufsformen

Patienten mit dokumentierter Nebenniereninsuffizienz fanden sich in 53 Stammbäumen (50,5%), in 52 Stammbäumen (49,5%) war kein Patient mit einer dokumentierten Nebenniereninsuffizienz bekannt. In 17 von 105 Stammbäumen (16,2%) waren Patienten von einer reinen Niereninsuffizienz ohne nachweisbare Affektion des zentralen oder peripheren Nervensystems betroffen. In drei Stammbäumen war der einzige männliche Merkmalsträger ausschließlich an M. Addison erkrankt (Beispiel in Abb. 10).

Betrachtet man die 96 Stammbäume mit neurologisch erkrankten männlichen Patienten, traten in 35 Stammbäumen (36,5%) nur zerebral-entzündliche Verlaufsformen auf (Ccer, ADOLESCcer, Acer), in 43 dieser 96 Stammbäume (44,8%) gab es nur Patienten mit AMN (AMNpure/AMNcer) und in 18 Stammbäumen (18,8%) gab es sowohl zerebrale als auch myeloneuropathische Verlaufsformen. Die nordamerikanischen Daten vergleichen Stammbäume mit ausschließlich Ccer und solche mit ausschließlich AMN-Patienten (Moser et al.1992). In der vorliegenden Studie gab es fünf Stammbäume, in den die einzigen neurologisch erkrankten männlichen Patienten die Phänotypen ADOLcer und Acer hatten. Lässt man diese außer Acht, kamen in den verbleibenden 91 Stammbäumen in 33,0% (30 Stammbäume) nur Fälle von Ccer vor, in 48,4% (44 Stammbäume) nur AMN-Patienten und in 18,7% (17 Stammbäume) beide Phänotypen vor.

Betrachtet man nur die 45 Stammbäume mit mindestens zwei männlichen Patienten (davon mindestens einer an Ccer bzw. AMN erkrankt) ergibt sich folgendes Bild: ausschließlich Ccer in 12 (26,7%), ausschließlich AMN in 15 (33,3%) und beide Phänotypen in 18 Stammbäumen (40,0%).

Abbildung 11 beschreibt eine Familie (Gl.), in welcher alle drei betroffenen männlichen Merkmalsträger der jüngsten Generation an einer Ccer erkrankten. Mutter und Großmutter eines betroffenen Geschwisterpaares sind heterozygot erkrankt. In dieser Familie ist kein männlicher Merkmalsträger im Erwachsenenalter von einer AMN betroffen.

In der Familie Bo. in Abb. 12 haben hingegen drei männliche Patienten das Erwachsenenalter erreicht und leiden an einer AMN. Kein Betroffener dieser Familie starb im Kindesalter.

Abb. 13 zeigt den Stammbaum der Familie Ma.. Patient M. Zi. ist von einer AMN betroffen. Mindestens drei seiner fünf Brüder starben an einem rasch progredienten demenziellen Prozess, zwei davon im Kindesalter. Sie waren mit großer Wahrscheinlichkeit von einer zerebral-entzündlichen x-ALD betroffen und gingen in die Untersuchungsgruppe „Mögliche Merkmalsträger“ ein.

3.2 Phänotypen

3.2.1 Phänotypenverteilung der Patienten

3.2.1.1 Analyse der Gesamtgruppe, einschließlich der heterozygot Erkrankten

In den untersuchten Zentren (Zentrum 1 und 2) wurden 162 behandelte Patienten erfasst (hemizygoten Männer und heterozygote *erkrankte* Frauen). In Zentrum 1 waren 72 Patienten angebunden, auf das Zentrum 2 entfielen 90 Patienten. Weitere 63 Patienten waren sicher an x-ALD erkrankt, wurden jedoch weder in Zentrum 1, noch in Zentrum 2 behandelt (Andere Zentren). Sie wurden im Rahmen der Familienanamnese bzw. Stammbaumanalyse identifiziert. Von all diesen Patienten lagen Informationen vor, die Diagnosesicherheit belegten. Bis zum Stichtag am 01.11.1999 waren von den bekannten 197 männlichen Patienten 58 verstorben (29,4%), hiervon die Mehrzahl im Kindes- und Jugendalter (70,7%) (Tab. 3).

12,4% der Patienten waren weiblichen Geschlechts (HeteroAMN). Es gab keinen Fall einer zerebral-entzündlichen Verlaufsform bei einer heterozygot Betroffenen. Bei keiner Patientin konnte eine Niereninsuffizienz nachgewiesen werden.

Auf die Gesamtgruppe bezogen, waren fast ein Drittel (28,9%) der erfassten Patienten an einer primär zerebral-entzündlichen Verlaufsform erkrankt, über die Hälfte wies Symptome einer Myeloneuropathie auf (52,4%).

Die Phänotypenverteilung der Gesamtgruppe (einschließlich HeteroAMN) zeigt Tabelle 4.

	Anzahl Patienten	männlich	davon gestorben*	weiblich	davon gestorben*
	n=225	n=197	n=58	n=28	n=5
Zentrum 1	72 (32,0%)	63 (32,0%)	9 (15,5%)	9 (32,1%)	1 (20%)
Zentrum 2	90 (40,0%)	84 (42,6%)	25 (43,1%)	6 (21,4%)	0
andere Zentren	63 (28,0%)	50 (25,4%)	24 (41,4%)	13 (46,4%)	4 (80%)

Tabelle 3: Stammbaumbeschreibung und Patientengut.

*Von 19 Patienten war bis zum Ende der Untersuchung nicht bekannt, ob sie lebten oder verstorben waren.

Phänotyp	Zentrum 1		Zentrum 2		Andere Zentren		Gesamt	
	n=72 (100%)		n=90 (100%)		n=63 (100%)		n=225 (100%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ccer	1	1,4	40	44,4	14	22,2	55	24,4
ADOLcer	0	0	1	1,1	2	3,2	3	1,3
Acer	6	8,3	0	0	1	1,6	7	3,1
AMNpure	39	54,2	13	14,4	17	27,0	69	30,7
AMNcer	8	11,1	6	6,7	7	11,1	21	9,3
ADDonly	6	8,3	13	14,4	1	1,6	20	8,9
Asymp	3	4,2	11	12,2	8	12,7	22	9,8
HeteroAMN	9	12,5	6	6,7	13	20,6	28	12,4

Tabelle 4: Verteilung aller Phänotypen unter Einschluß der neurologisch erkrankten Frauen.

3.2.1.2 Analyse der männlichen Patienten

Im internationalen Vergleich wird die Häufigkeit der männlichen Phänotypen betrachtet. Diese zeigen Tabelle 5 und 6 und Abb. 1.

Von den 197 männlichen Patienten waren 81 Kinder oder Jugendliche und 116 erwachsen. Die große Mehrzahl der männlichen Patienten in Zentrum 1 waren älter als 21 Jahre, nur 3 Patienten waren Kinder oder Jugendliche (Ccer oder Asymp). 69,0% der männlichen Patienten in Zentrum 2 waren Kinder oder Jugendliche (Ccer, ADOLcer, ADDonly oder Asymp). In Anderen Zentren wurden genau 40,0% Kinder oder Jugendliche und 60,0% Erwachsene behandelt.

Entsprechend der Altersstruktur der Behandlungsgruppen hatten 48,8% der Patienten in Zentrum 2 die Phänotypen Ccer und ADOLcer. Diese Verlaufsformen machten hingegen in Zentrum 1 nur 1,6 % aus. Patienten mit Acer wurden in Zentrum 2 nicht gesehen, während 9,5% der Patienten in Zentrum 1 an der primär zerebralen Erwachsenenform litten. Fasst man die AMN-Patienten mit und ohne zerebrale Beteiligung zusammen (AMN), dann waren davon 74,6% in Zentrum 1 und 22,6% in Zentrum 2 betroffen. Patienten mit ausschließlicher Niereninsuffizienz und asymptotische Patienten waren in Zentrum 2 deutlich häufiger als in Zentrum 1. In Zentrum 2 waren gleich viele Patienten an einer ADDonly wie an einer AMNpure erkrankt (n=13).

Fasst man die Behandlungszentren 1 und 2 zusammen und vergleicht sie mit den männlichen Patienten, die in Anderen Zentren behandelt wurden, sind die Häufigkeiten von Ccer und AMNpure vergleichbar. (Zentrum 1/2: Ccer: 27,9%; AMNpure 35,4% - Andere Zentren: Ccer 28,0%; AMNpure 34,0%). Der Anteil von ADOLcer lag in den anderen Zentren höher (4,0% vs. 0,7%) bei allerdings geringen Fallzahlen (3 Patienten insgesamt). Reziprok gilt Ähnliches für Acer (4,1% in Zentrum 1/2 vs. 2,0% in Anderen Zentren bei insgesamt 7 Patienten). Deutliche Unterschiede zeigten sich bei den Phänotypen ADDonly und Asymp. Während 12,9% der Patienten von Zentrum 1/2 ausschließlich an einer Niereninsuffizienz erkrankt waren, machte dieser Phänotyp nur 2% der anderorts behandelten Patienten aus. 9,5% der Patienten von Zentrum 1/2 waren asymptotisch (vs. 16% in Anderen Zentren).

Bezogen auf das gesamte erfasste männliche Patientengut hatten 45,7% eine AMN (mit oder ohne zerebrale Beteiligung), 29,4% eine im Kindes- oder Jugendalter beginnende zerebral-entzündliche Verlaufsform und 3,6% einen primär zerebral-entzündlichen Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter. 11,2% waren asymptomatisch (bzw. präsymptomatisch) und 10,2% ausschließlich an einem M. Addison erkrankt.

Eine Niereninsuffizienz konnte bei 38,6% der Patienten nachgewiesen werden. Nach Phänotyp betrachtet, wiesen die von der kindlich-zerebralen Verlaufsform Betroffenen in fast der Hälfte der Fälle (45,5%) auch eine Störung der Nebennierenrindenfunktion auf. Die erwachsenen AMN-Patienten waren hingegen zu etwas weniger als einem Drittel davon betroffen. Eine Übersicht gibt Tabelle 7.

Phänotyp	Zentrum 1	Zentrum 2
	100% (n = 63) %	100% (n = 84) %
Ccer	1,6	47,6
ADOLcer	0	1,2
Acer	9,5	0
AMNpure	61,9	15,5
AMNcer	12,7	7,1
ADDonly	9,5	15,5
Asymp	4,8	3,1

Tabelle 5: Vergleich der prozentualen Phänotypenverteilung der männlichen Patienten: Zentrum 1 und Zentrum 2.

Phänotyp	Zentrum 1 und Zentrum 2	Andere Zentren	Gesamt
	100% (n = 147) %	100% (n = 50) %	100% (n = 197) %
Ccer	27,9	28,0	27,9
ADOLcer	0,7	4,0	1,5
Acer	4,1	2,0	3,6
AMNpure	35,4	34,0	35,0
AMNcer	9,5	14,0	10,7
ADDonly	12,9	2,0	10,2
Asymp	9,5	16,0	11,2

Tabelle 6: Vergleich der prozentuale Phänotypenverteilung der männlichen Patienten: Patienten Zentrum 1/2, andere Zentren, gesamtes Patientengut.

Männliche Patienten n=197 (100%)	Ccer n=55 (100%)	ADOLcer n=3 (100%)	Acer n=7 (100%)	AMNpure n=69 (100%)	AMNcer n=21 (100%)	ADDonly n=20 (100%)	Asymp n=22 (100%)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Addison n=76 (38,6%)	25 (45,5)	1 (33,3)	3 (42,9)	21 (30,4)	6 (28,6)	20 (100)	0 (0)
Kein Addison n=121 (61,4%)	30 (54,5)	2 (66,7)	4 (57,1)	48 (69,6)	15 (71,4)	0 (0)	22 (100)

Tabelle 7: Anteil der Patienten mit Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom Phänotyp

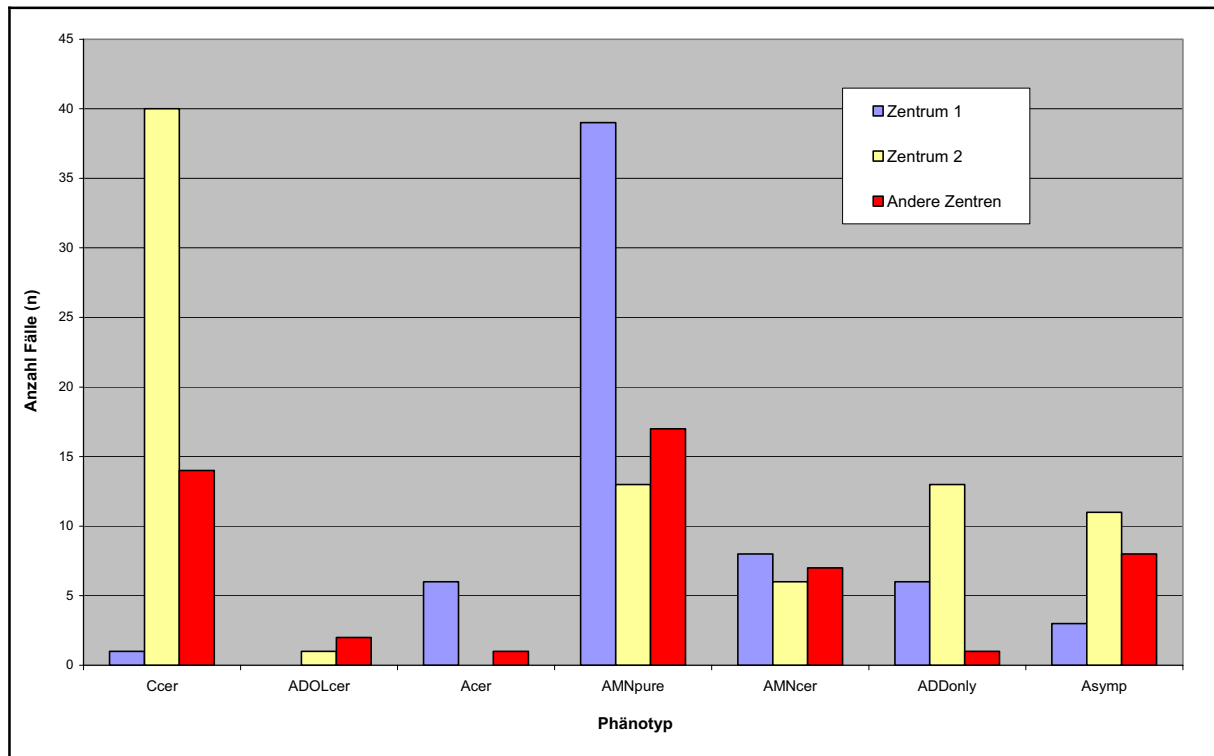


Abb. 2: Phänotypenhäufigkeiten aller Patienten nach Behandlungsorten im graphischen Vergleich.

Ein Patient, der mit 5 Jahren an einem M. Addison erkrankte und mit 7 Jahren eine Ccer entwickelte, überlebte bis zum Ende des Untersuchungszeitraums (Pat. O. Dr., Stammbaum Be.; 1999 24 Jahre alt). Er litt an einer „arrestierten“ Verlaufsform (vgl. Korenke et al. 1996). Olivopontozerebelläre Verlaufsformen traten nicht auf.

3.2.1.3 Analyse der Geschwisterreihen, in denen alle männlichen Individuen auf x-ALD untersucht wurden (komplette Geschwisterreihen)

Die Phänotypenverteilung der kompletten Geschwisterreihen (n=120) zeigt Tabelle 8, einen graphischen Vergleich mit der Gesamtgruppe Abb. 2. Es wurden 150 männliche Patienten in diese Gruppe eingeschlossen. Sofern sie männliche Geschwister hatten, waren diese alle auf x-ALD untersucht bzw. daran erkrankt.

Im Vergleich zur Gesamtgruppe nimmt der Anteil der Ccer auf genau ein Drittel zu, während sich im Gegenzug der Anteil von AMN auf 38,7% verringert. 12,% der Patienten waren ausschließlich von einer Nebenniereninsuffizienz (ADDonly) betroffen. Patienten mit ADOLcer tauchen nicht auf, 3,3% hatten den Phänotyp Acer und 12,7% waren neurologisch asymptomatisch.

Phänotyp	Patienten n=150	
	n	%
Ccer	50	33,3
ADOLcer	0	0
Acer	5	3,3
AMNpure	43	28,7
AMNcer	15	10,0
ADDonly	18	12,0
Asymp	19	12,7

Tabelle 8: Phänotypenverteilung kompletter Geschwisterreihen

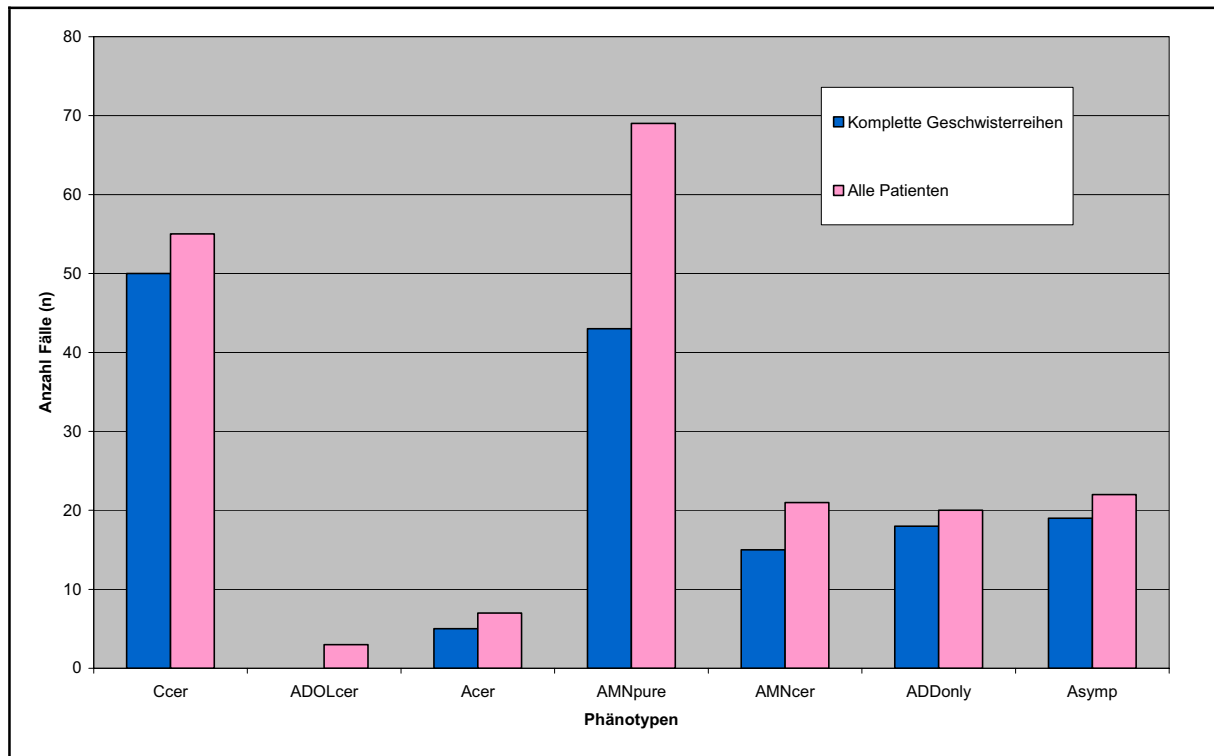


Abb. 3: Phänotypenhäufigkeiten der kompletten Geschwisterreihen im graphischen Vergleich mit der Phänotypenhäufigkeit aller männlichen Patienten.

3.2.2 Phänotypenverteilung der möglichen Merkmalsträger

Neben den Patienten mit gesicherter Diagnose wurden in den 105 Stammbäumen im Rahmen der Familienanamnese 68 männliche Angehörige identifiziert, die nach festgelegten Kriterien (s. Tabelle 2) möglicherweise an einer x-ALD erkrankt waren. Angaben über möglicherweise mit x-ALD in Zusammenhang stehende Symptome reichen in einem Stammbaum bis Anfang des 20. Jahrhunderts zurück (Abb. ...). Überwiegend bezogen sie sich jedoch auf Angehörige aus 1 bis 3 Generationen.

Betrachtet man die Individuen mit möglicher x-ALD, waren über die Hälfte (55,9%) von einer primär zerebralen Verlaufsform betroffen, während man etwas mehr als einem Drittel (36,7%) die Phänotypen AMNpure/AMNcer (AMN) zuordnen konnte. Bei 7,4% wurde ausschließlich von einer Niereninsuffizienz berichtet (Tabelle 9).

Abbildung 2 vergleicht die prozentualen Häufigkeiten der männlichen *erkrankten* Patienten (die asymptomatischen Patienten werden hier nicht berücksichtigt, da dieser Phänotyp bei den möglichen Merkmalsträgern nicht erscheint).

Phänotyp	Mögliche Merkmalsträger n=68	
	n	%
Ccer	30	44,1
ADOLcer	3	4,4
Acer	5	7,4
AMNpure	16	23,5
AMNcer	9	13,2
ADDonly	5	7,4

Tabelle 9: Phänotypenverteilung der möglicherweise an x-ALD erkrankten männlichen Individuen (mögliche Merkmalsträger).

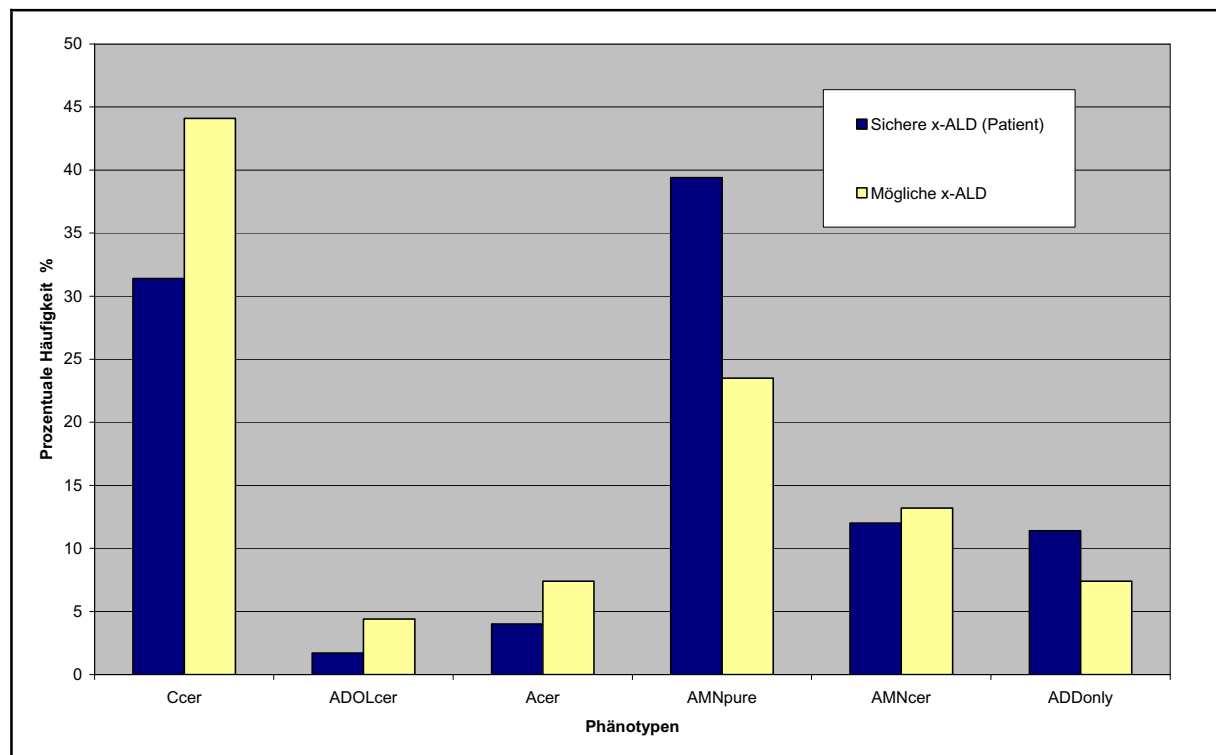


Abb. 4: Prozentuale Phänotypenverteilung der möglichen Merkmalsträger im graphischen Vergleich mit der Phänotypenverteilung aller männlichen erkrankten Patienten (ausschl. Asymp).

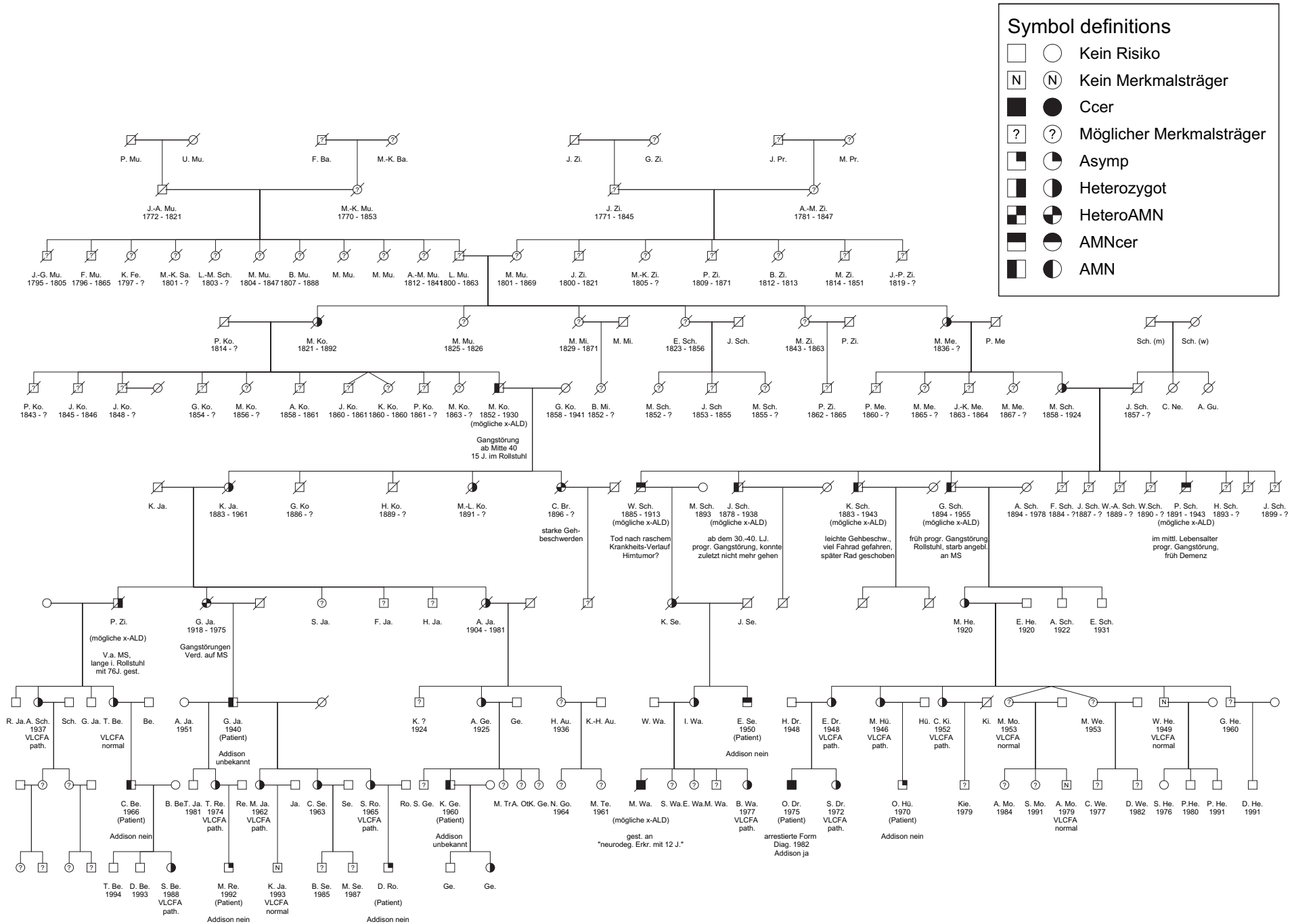


Abb. 5: Familie Be.: Größter Stammbaum mit acht Patienten und acht möglichen männlichen Merkmalsträgern (mögliche x-ALD).

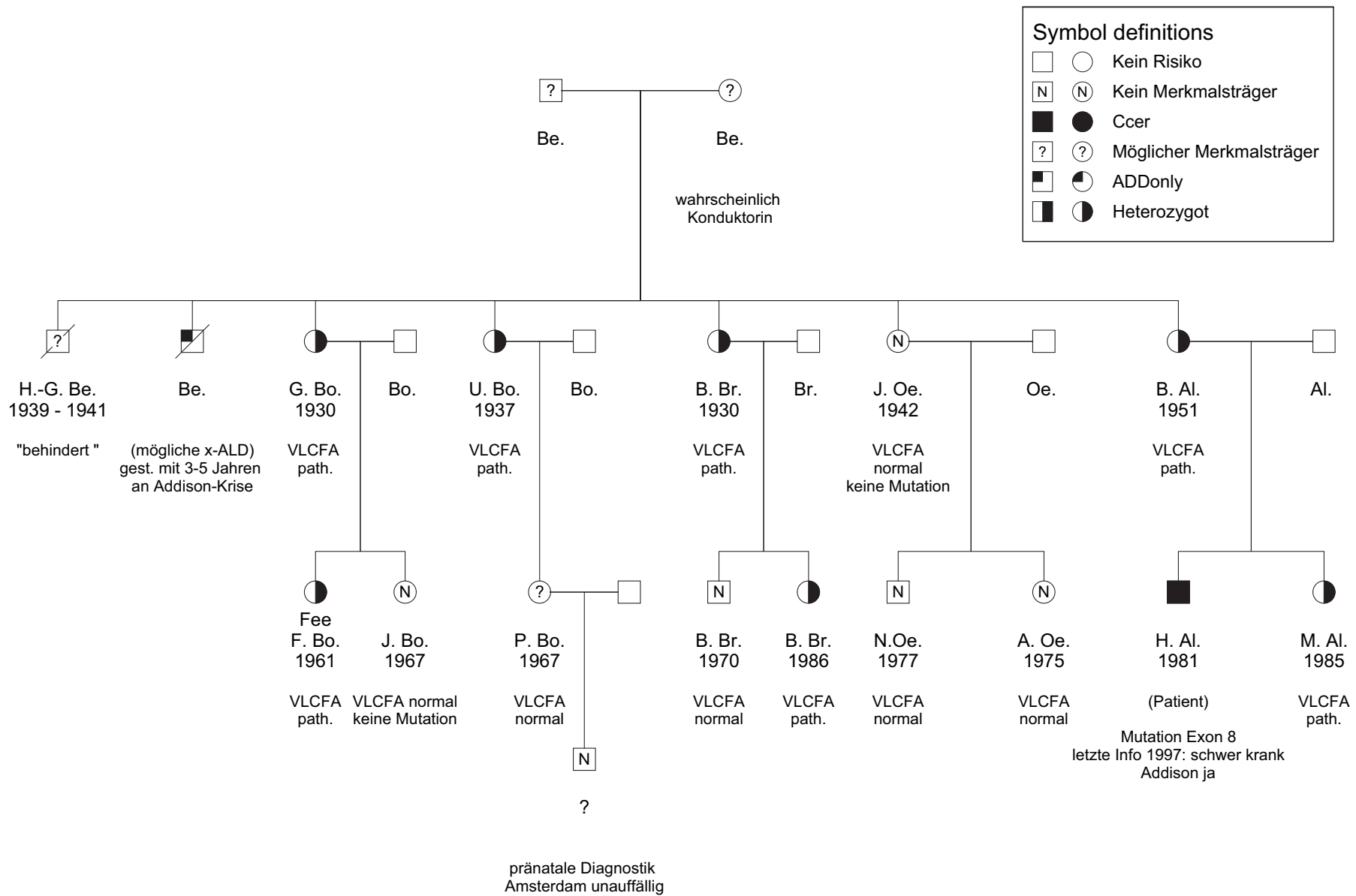


Abb. 6: Familie Al.: Beispielstammbaum mit einem männlichen Patienten und mehreren weiblichen asymptomatischen Merkmalsträgerinnen.

Symbol definitions

- ○ Kein Risiko
- ◻ ◯ Kein Merkmalsträger
- ◻ ◯ Möglicher Merkmalsträger
- ◼ ◐ AMN

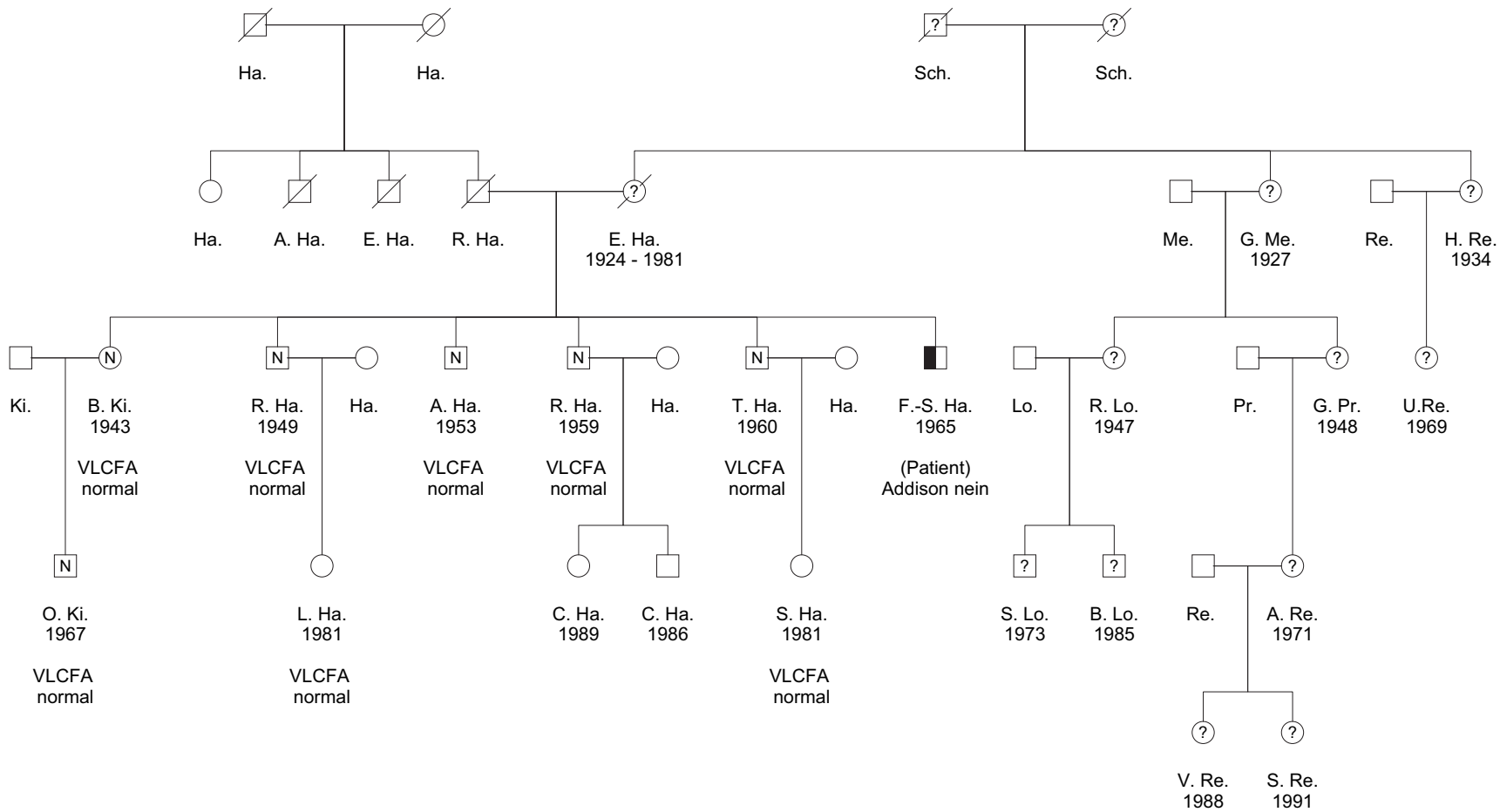


Abb. 7: Familie Ha.: Beispielstammbaum mit einem Patienten und keinen weiteren Merkmalsträgern.

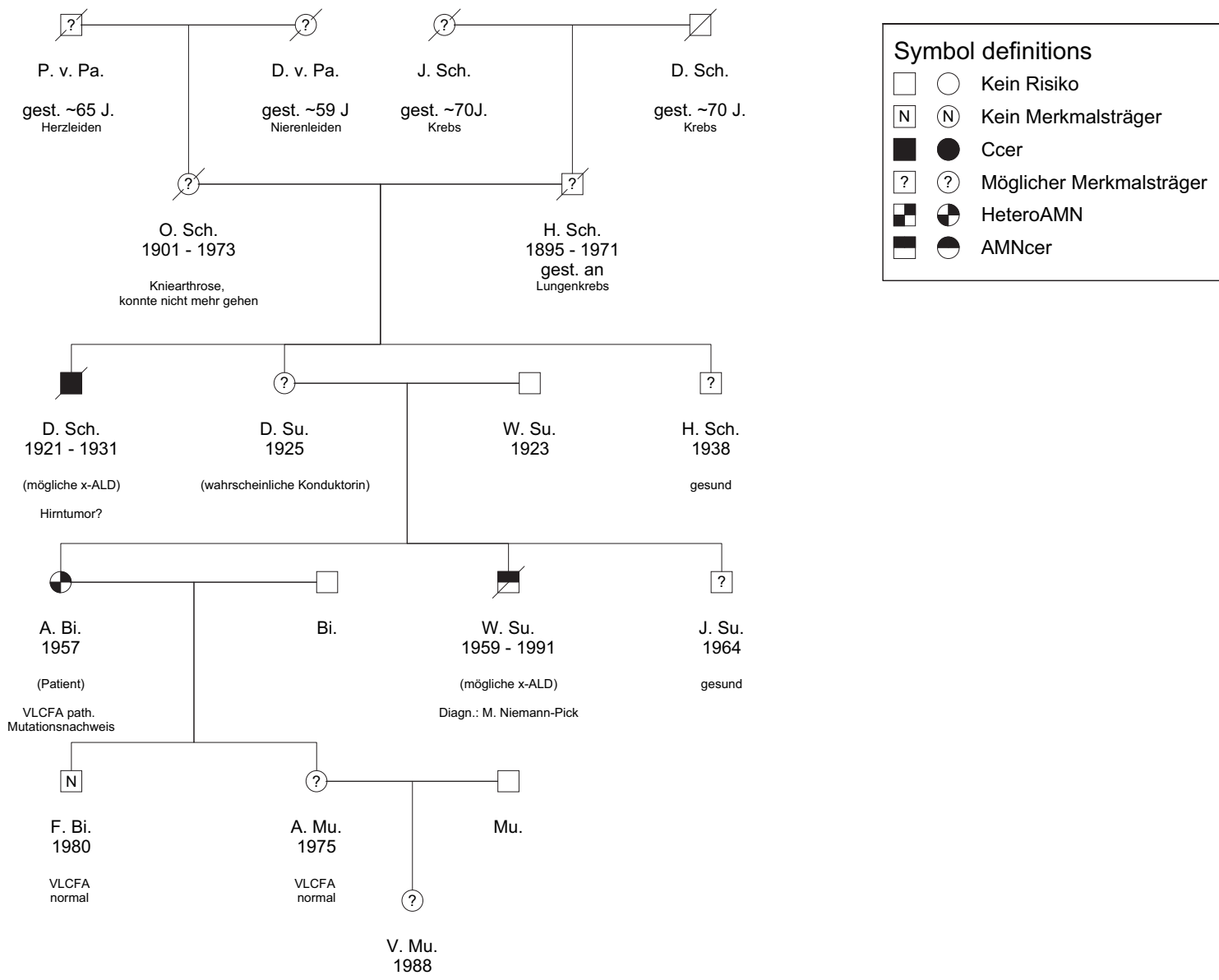


Abb. 8: Familie Bi.: Beispielstammbaum mit einer weiblichen Patienten und zwei möglichen männlichen Merkmalsträgern (mögliche x-ALD).

Symbol definitions	
□	○ Kein Risiko
⊞	⊞ Kein Merkmalsträger
⊟	⊟ Möglicher Merkmalsträger
◼	◐ ADDonly
◻	◑ Heterozygot
◼	◑ AMNpure

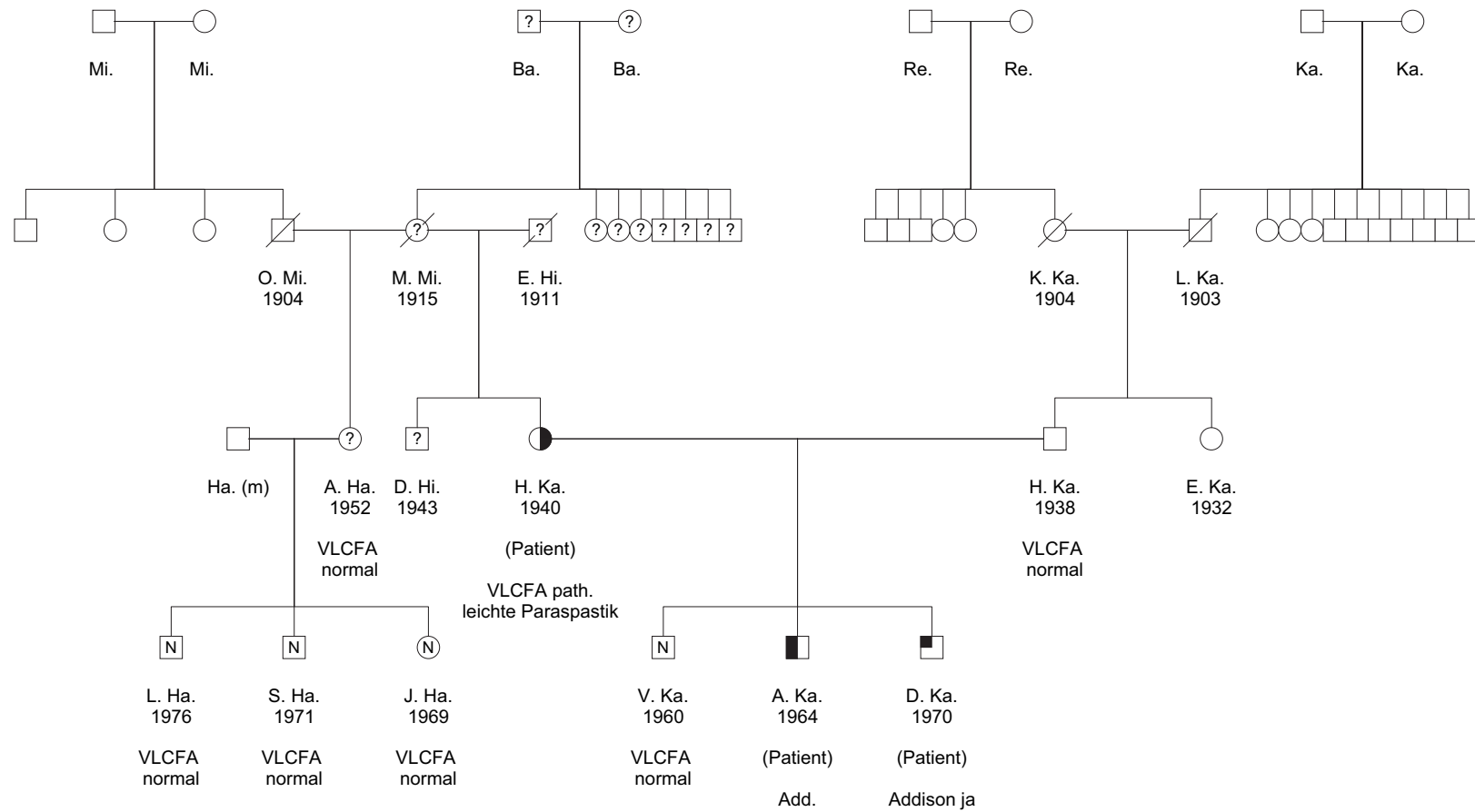


Abb. 9: Familie Ka.: Beispielstammbaum mit zwei komplett untersuchten Geschwisterreihen.

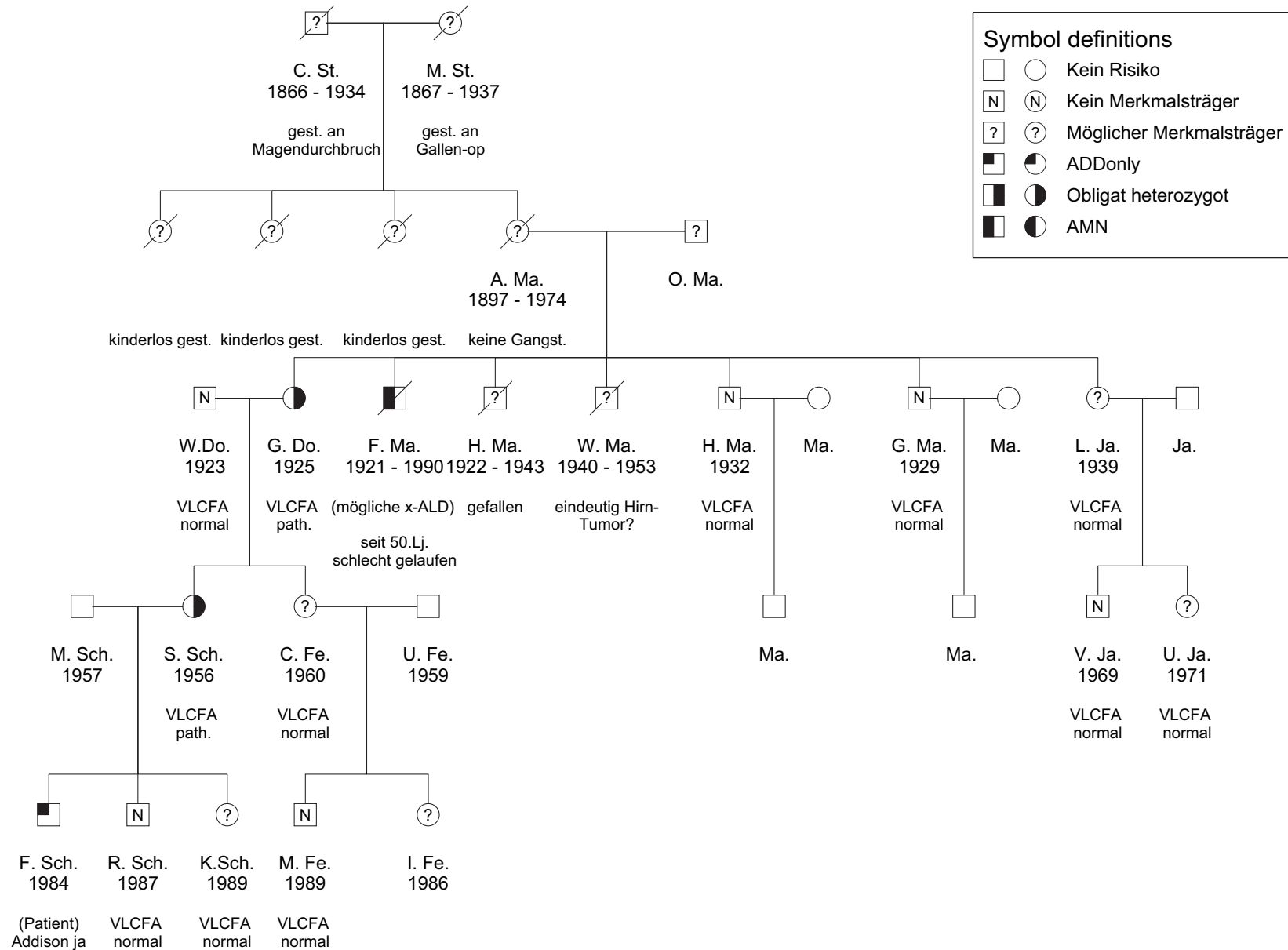
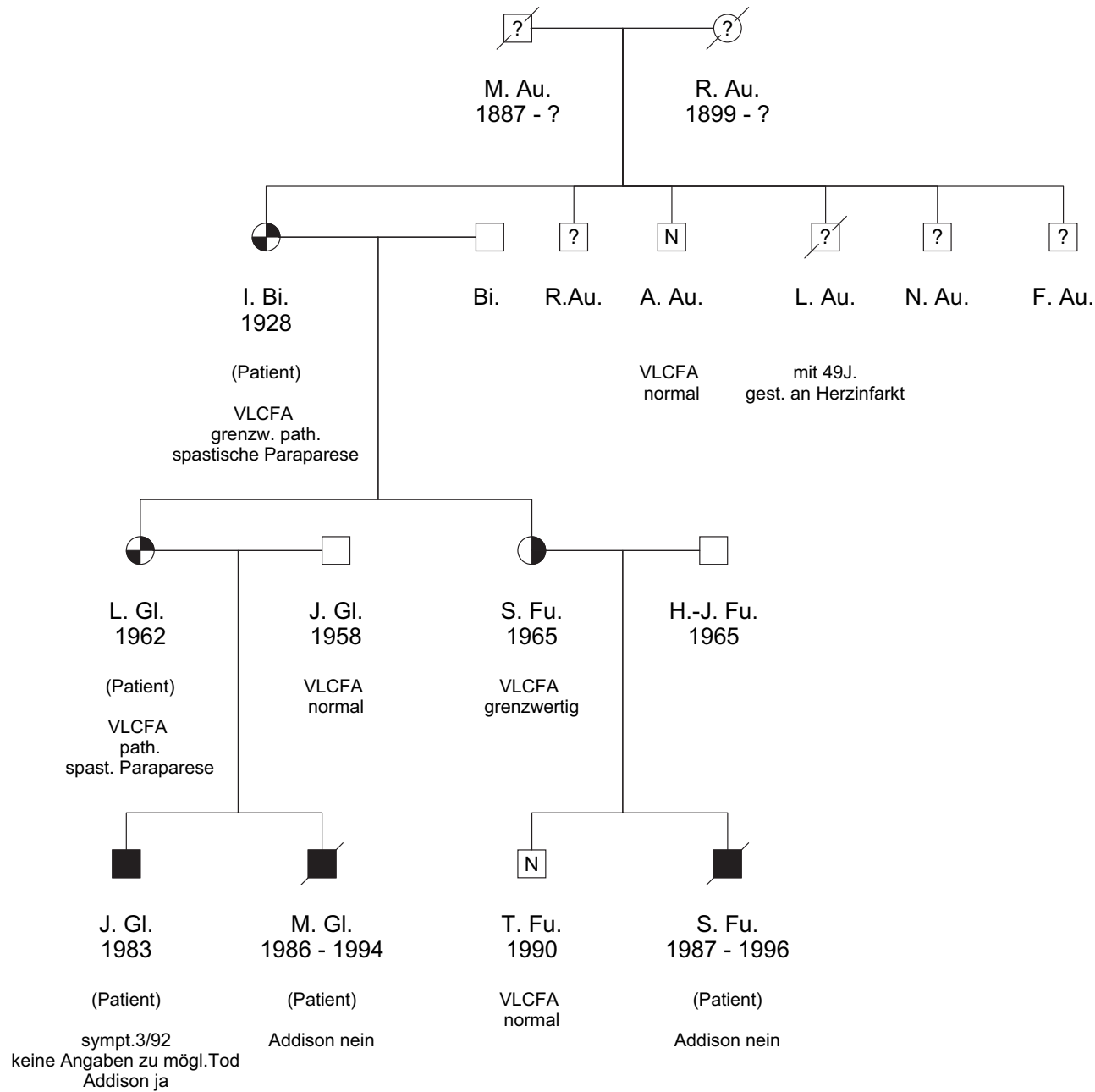


Abb. 10: Familie Sc.: Beispielstammbaum mit einem ADDonly als einzigen Patienten (zusätzlich zwei asymptotische weibliche Konduktorinnen und ein männliches Individuum mit möglicher x-ALD).



Symbol definitions

□	○	Kein Risiko
◻	◻	Kein Merkmalsträger
■	●	Ccer
◻?	◻?	Möglicher Merkmalsträger
◻◻	◻◻	Heterozygot
◻◻	◻◻	HeteroAMN

Abb. 11: Familie Gl. : Beispielstammbaum mit ausschließlich an Ccer erkrankten Patienten.

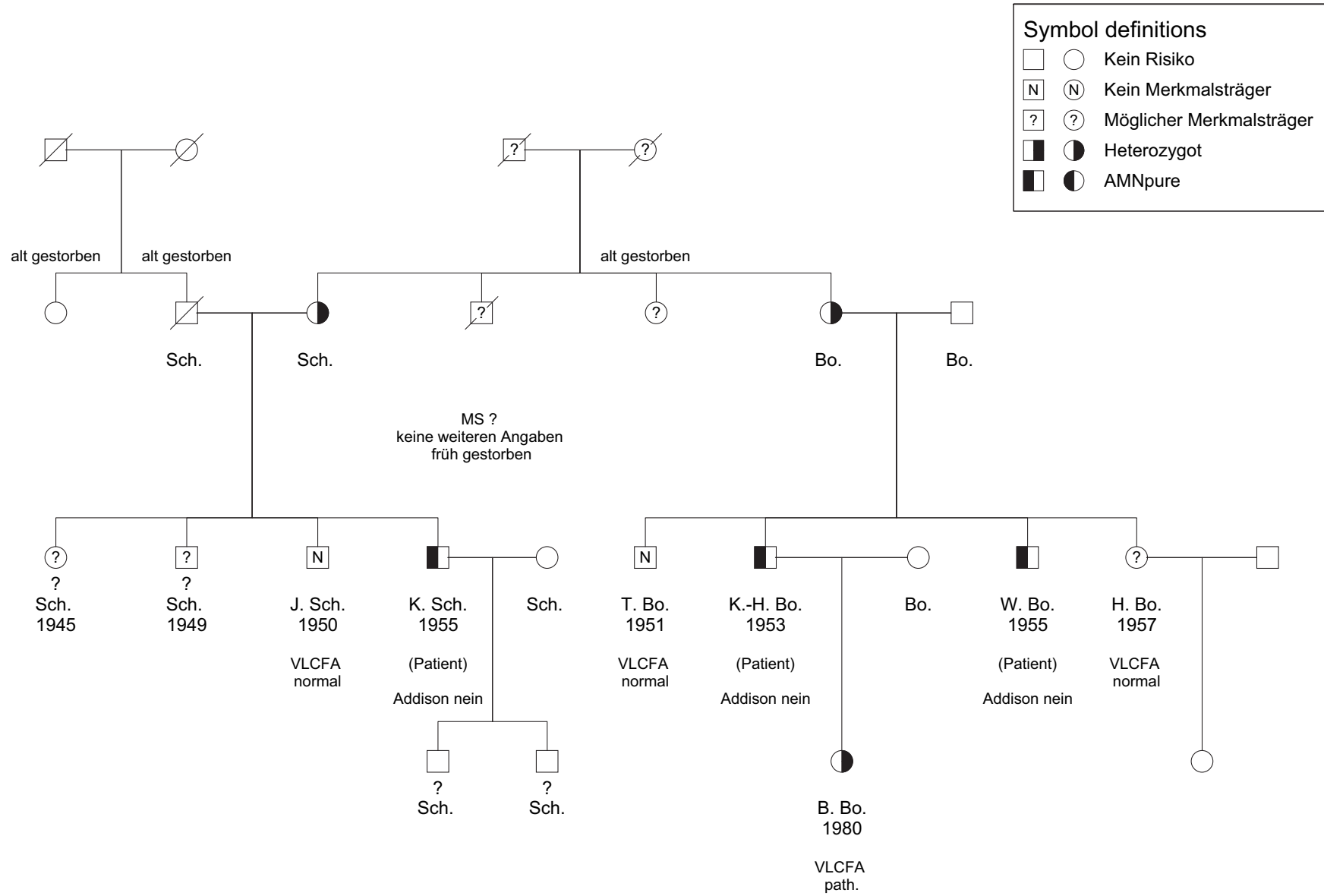


Abb. 12: Familie Bo.: Beispielstammbaum mit ausschließliche an AMNpure erkrankten Patienten.

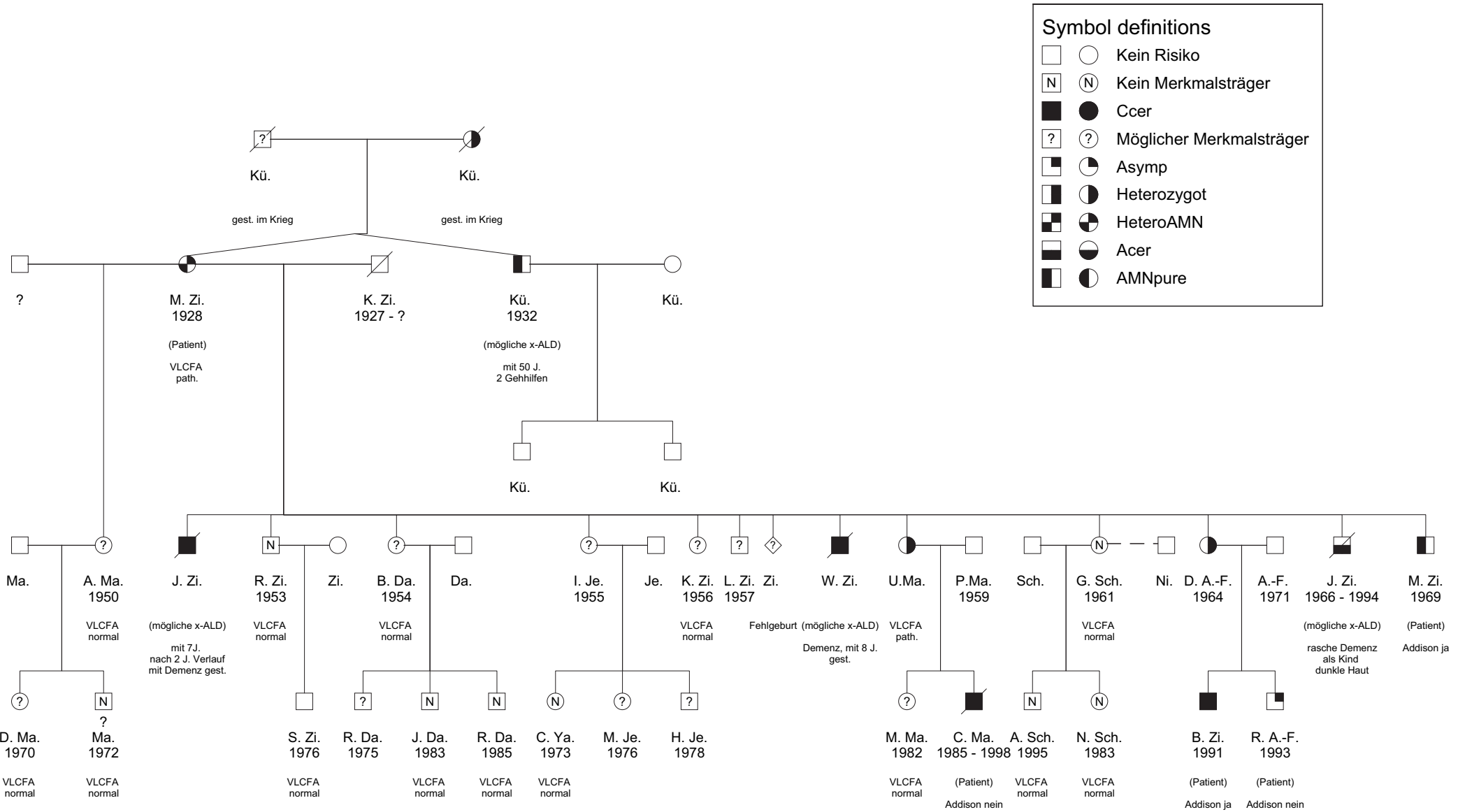


Abb. 13: Familie Ma.: Beispielstammbaum mit sowohl zerebral-entzündlichen, als auch myeloneuropathischen Verlaufsformen.

4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurde die Phänotypenverteilung der x-Adrenoleukodystrophie von 225 Patienten aus 105 Stammbäumen untersucht, die anhand des Patientenguts der beiden führenden deutschen Behandlungszentren für diese Erkrankung erstellt wurden. Führender Phänotyp war bei ausschließlicher Betrachtung der männlichen Patienten mit 35% die reine Adrenomyeloneuropathie (AMNpure) ohne zerebrale Beteiligung. An zweiter Stelle folgte die zerebralentzündliche Verlaufsform des Kindesalters (Ccer) mit 27,9%. Die weiteren Ergebnisse werden im Folgenden detailliert analysiert.

4.1. *Diskussion der Methode*

Aufgrund der Komplexität der Datenerhebung und der in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Erhebungsmethoden ergeben sich einige Überlegungen zu der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methode.

Die verlässlichsten Daten zur Phänotypenverteilung der x-ALD erheben epidemiologische Studien, die eine Erfassung des gesamten klinischen Spektrums der Erkrankung beinhalten. Die Qualität der international vergleichbaren Studien ist insbesondere in Bezug auf die Vollständigkeit der Datenerhebung unterschiedlich. Die nordamerikanischen, australasischen (Australien und Neuseeland) und spanischen Daten beruhen ausschließlich auf Informationen über Patienten, die an die entsprechenden Referenzzentren überwiesen, bzw. deren Daten von anderen Kliniken übermittelt wurden (Bezman und Moser 1998, Kirk et al. 1998, Ruiz et al. 1998). Andere Studien erfassten methodisch korrekter mittels Fragebögen Daten aus möglichst vielen Kliniken, in denen potentiell x-ALD-Patienten diagnostiziert bzw. behandelt werden (van Geel 1994 et al., Takemoto et al. 2002, Sereni et al. 1993). Für die beiden untersuchten deutschen Referenzzentren wird postuliert, dass die Phänotypenverteilung der dort bekannten Patienten repräsentativ mit Daten internationaler Referenzzentren vergleichbar ist. In die vorliegende Studie wurden mehr Patienten eingeschlossen als in die einzige bisher veröffentlichte Inzidenzstudie zu leukodystrophischen Erkrankungen in Deutschland (Heim et al. 1997). In der genannten Untersuchung wurden zudem nur zwei Phänotypen (AMN/ALD) unterschieden. Auf die weiteren Ergebnisse dieser Studie wird im Folgenden noch eingegangen.

Die Phänotypen-Zuordnung der männlichen Patienten entspricht der international anerkannten Einteilung, die Moser et. al (1992) aus dem Kennedy-Krieger-Institut in Baltimore vorschlugen (Phänotypen Ccer, ADOLcer, Acer, AMN, ADDonly und Asymp). In der gleichen Publikation berichteten die Autoren, dass bis zu 50% der AMN-Patienten eine zerebrale Beteiligung im MRT sowie Defizite in der Hirnleistungsdiagnostik aufwiesen und schlugen die Einführung der Subkategorie ‚AMN-cerebral‘ vor. Der Krankheitsprozess dieser Betroffenen schien schneller fortzuschreiten als bei der ‚reinen‘ AMN-Verlaufsform (AMNpure) (Moser et al. 1992). In den Publikationen der folgenden Jahre wird dieser Begriff leider nicht einheitlich verwendet. Moser et al. (1995) teilten die AMN-Patienten nach den zerebralen MRT-Auffälligkeiten in drei Subgruppen auf: ‚reine‘ AMN mit normale Hirnstrukturen, ALMN1 (Adrenoleuko-myeloneuropathy 1) mit ausschließlich Signalveränderungen in den kortikosinalen Bahnen in Hirnstamm und innerer Kapsel und ALMN 2 (Adrenoleuko-myeloneuropathy 2) mit MRT-Läsionen im parieto-okzipitalen oder frontalen Marklager, der Hör- oder Sehbahn. Die Affektion der langen (kortikospinalen) Bahnen (tract involvement) wurde als zentripetal fortschreitender degenerativer Prozess aufgefasst, der sich nicht qualitativ von der reinen Myelopathie unterscheidet und mit keiner wesentlich schlechteren Prognose einhergeht. Eine Affektion der weißen Substanz sollte hingegen den Beginn eines zusätzlichen entzündlichen Entmarkungsprozesses bedeuten und mit einer raschen neurologischen Verschlechterung einhergehen (Moser et al. 1995). In den Publikationen seither wird der Phänotyp ‚AMN cerebral‘ oft nicht weiter präzisiert. Da nach den oben genannten Überlegungen aber nur der Übergang in einen Entzündungsprozess eine distinkte qualitative Abgrenzung zur reinen Adrenomyeloneuropathie (AMNpure) bedeutet, wurden in der vorliegenden Studie unter AMNcer ausschließlich Patienten mit einer zusätzlichen Leukenzephalopathie subsummiert.

Mit größter Sorgfalt wurden bis zum Ende des Studienzeitraums alle relevanten Informationen aktualisiert. Dennoch ergibt sich aus dem Studiendesign, dass die klinischen Daten unvollständig sein können. Informationen über die Nebennierenrindenfunktion lagen nicht in jedem Fall vor. Von einigen der erfassten Patienten konnten Follow-up-Informationen bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes aus unterschiedlichen Gründen nicht vollständig gewonnen

werden (Abbruch der Behandlung, Wechsel an eine andere Behandlungseinrichtung etc.). Somit können insbesondere Informationen über jene Symptome fehlen, die nach Erstdiagnose auftreten können (Beginn bzw. Vorhandensein einer Nebenniereninsuffizienz oder einer zerebralen Mitbeteiligung bei AMN). Bei einigen Patienten war nicht bekannt, ob sie zum Ende des Untersuchungszeitraumes noch lebten.

Retrospektiv wurden in der vorliegenden Untersuchung auch Informationen über 68 männliche Angehörige ausgewertet, die Symptome aufwiesen, die möglicherweise eine x-ALD reflektieren. Die Kriterien werden in Kapitel 2.2 genannt und begründet. Hier soll rein deskriptiv betrachtet werden, inwieweit auch vergleichsweise mildere Verlaufsformen der Erkrankung (mögliche AMN, mögliche ADDonly) in den Familien der Betroffenen bekannt bzw. diagnostiziert wurden.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

In Zentrum 1 (Referenzklinik für erwachsenen x-ALD-Patienten) wurden nur wenige Kinder jemals als Patienten diagnostiziert bzw. behandelt (4,8%). Zwei dieser Kinder blieben bis zum Ende des Untersuchungszeitraums asymptomatisch, ein Junge entwickelte eine Ccer und wurden in einer anderen Klinik weiterbehandelt. In Zentrum 2 (Referenzklinik für Kinder und Jugendliche mit x-ALD) hingegen waren 31% der Patienten Erwachsene. Sie wurden meist im Rahmen des Familien-Screenings diagnostiziert und ambulant weiter betreut. Entsprechend hatten Dreiviertel (74,6%) der männlichen Patienten in Zentrum 1 einen AMN-Phänotyp, während fast die Hälfte (48,8%) der männlichen Patienten in Zentrum 2 an einer Ccer oder ADOLcer litt.

Betrachtet man die Daten aller in der vorliegenden Studie erfassten männlichen Patienten, waren die kindlich-zerebrale Verlaufsform (Ccer) mit 27,9% (Ccer und ADOLcer: 29,4%) und die Adrenomyeloneuropathie mit oder ohne zerebrale Beteiligung (AMN) mit 45,7% die führenden Phänotypen. Zwischen den zusammengefassten Daten der Zentren 1 und 2 und den miterfassten Patienten Anderer Zentren gab es diesbezüglich keine nennenswerten Unterschiede. Die Vergleichbarkeit ist ein Hinweis darauf, dass der systematische Fehler der

Stammbaumerfassung der jeweiligen Zentren durch die kombinierte Betrachtung aller Stammbäume zumindest in Teilen aufgehoben wird.

Diese Phänotypenverteilung ist vergleichbar mit den Daten einer epidemiologischen Studie aus Holland (van Geel et al. 1994). Bezman und Moser (1998) gehen davon aus, dass aufgrund des korrekten Studiendesigns und des guten Medizinsystems in einem relativ kleinen Land mit dieser Untersuchung der Phänotyp der meisten x-ALD-Patienten des Landes erhoben wurde. AMN stellten hier 45,5%, Ccer/ADOLcer 31,2% der Phänotypen.

Ccer und ADOLcer sind hingegen Nordamerika (USA und Kanada) mit zusammen 44% die führenden Phänotypen, während die myeloneuropathischen Verlaufsformen mit 32% die zweitgrößte Gruppe stellen (Bezman und Moser 1998).

In allen anderen international vergleichbaren Studien überwiegen die frühen zerebral-entzündlichen Verlaufsformen. Nur knapp in Spanien (Ccer/ADOLcer 33%; AMN 27%) und Frankreich (Ccer/ADOLcer 44,8%; AMN 40,6%), deutlicher in Japan (Ccer/ADOLcer 39%; AMN 25,3%) und Australasien (Australien und Neuseeland: Ccer/ADOLcer 52%; AMN 25%) (Ruiz et al. 1998, Takemoto et al. 2002, Kirk et al. 1998).

In die in Abschnitt 4.1 erwähnte deutsche Inzidenzstudie zu Leukodystrophien wurden nur symptomatische Patienten mit einer nachgewiesenen x-ALD aufgenommen (Heim et al. 1997). Der Phänotyp „AMN“ mit 75 Patienten wurde nicht näher definiert, unter „ALD“ wurden 92 Patienten erfasst, bei denen es sich vermutlich überwiegend um Betroffene mit Ccer handelte (ebenfalls keine präzise Definition). Mit eingeschlossen wurden 2 Patienten mit einer Krankheitsmanifestation zwischen 10 und 21 Jahren, 4 Patienten mit einem Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter und einen Patienten mit einer isolierten Addison-Erkrankung. 21 Patienten konnten keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden. Die Inzidenz der „ALD/AMN“ wurde für Deutschland mit 0,8 / 100.000 Lebendgeburten errechnet. Die Autoren konstatierten selbst, dass die Erkrankung damit vermutlich unterdiagnostiziert wurde. Aufgrund der methodischen Unterschiede ist ein aussagekräftiger Vergleich mit der eigenen Untersuchung nicht möglich.

Ccer/ADOLcer werden vermutlich in westlichen Ländern mit flächendeckendem Gesundheitssystem nicht mehr unterdiagnostiziert. Die dramatisch fortschreitende neurologische Verschlechterung eines Kindes führt in jedem Fall zu einer umfassenden Diagnostik, einschließlich MRT des Kopfes und Bestimmung der VLCFA. Mildere Verlaufsformen werden vermutlich nach wie vor unterdiagnostiziert. Eine langsam progrediente Paraspastik kann als Multiple Sklerose, spastische Spinalparalyse, zervikale Myelopathie o.ä. fehldiagnostiziert werden. Einige AMN-Patienten mit nur geringen Symptomen werden unter Umständen gar nicht um ärztliche Hilfe nachsuchen. Selbst in Holland, einem Land mit hoher Bevölkerungsdichte und vorbildlichem Gesundheitssystem, lagen oft lange Zeiträume zwischen Erkrankungsbeginn und der Diagnose einer AMN. Trotzdem nahm und nimmt die Kenntnis dieses Krankheitsbildes unter Neurologen seit der Erstbeschreibung in den 70-er Jahren und der Einführung der VLCFA-Analyse Anfang der 80-er Jahre des letzten Jahrhunderts zu (van Geel et al. 1994, Bezman und Moser 1998, Kirk et al. 1998).

Dieser Prozess spiegelt sich deutlich in der veränderten Phänotypen-Verteilung des nordamerikanischen Patientenguts seit 1984 wieder. Belief sich der Anteil von Ccer/ADOLcer 1984 noch auf fast 60% (AMN 18,6%), waren es 1992 53% versus 25% und 1998 44% versus 32% (Moser et al. 1984a, Moser et al. 1992, Bezman und Moser 1998). Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für die Inzidenzverschiebung zugunsten myeloneuropathischer Verlaufsformen bietet die australasische Untersuchung. Die oben genannten Häufigkeiten beziehen sich nämlich auf alle von 1981 bis 1996 berichteten Fälle. Schließt man nur jene Patienten ein, die von 1991-1996 diagnostiziert wurden, ergibt sich ein gänzlich anderes Bild: nun dominierte AMN mit 36% klar, der Anteil von Ccer/ADOLcer belief sich nur noch auf 22% (Kirk et al. 1998).

In der vorliegenden Studie trägt die Untersuchung der möglichen Merkmalsträger zur Veranschaulichung dieser Entwicklung bei. Je früher die Betroffenen geboren sind, je länger Erkrankung und eventuelle Diagnosestellung zurücklagen und je unsicherer damit die Diagnose wurde, desto mehr dominierten in der Familienanamnese die dramatisch verlaufenden primär zerebralen Phänotypen des Kindes- und

Jugendalters. Fasst man die möglicherweise Erkrankten (männlich) aller Generationen zusammen, können diese Phänotypen etwa der Hälfte (48,5%) der Betroffenen zugeordnet werden. Etwas mehr als ein Drittel (36,8%) fallen auf die AMN-Phänotypen.

Ein möglicher systematischer Fehler ergibt sich für die vorliegenden Daten daraus, dass die Anzahl der männlichen Patienten von Zentrum 1 und Zentrum 2 um 25% divergierte (63 bzw. 84 Patienten). Jedoch wurden die myeloneuropathischen Verlaufsformen überwiegend in Zentrum 1 (geringeren Patientenzahl) erfasst, während der Großteil der neurologisch erkrankten Patienten in Zentrum 2 (größere Patientenzahl) die Phänotypen Ccer/ADOLcer aufwies. Eine Überrepräsentation von AMNpure/AMNcer lässt sich aus dieser Überlegung daher nicht ableiten.

Betrachtet man die Ergebnisse der Methode 2 mit der, wie in Abschnitt 2.3 ausgeführt, ein systematischer Erfassungsfehler minimiert werden soll, so sind die Ergebnisse aus Nordamerika und Frankreich uneinheitlich. Während in USA/Kanada der Anteil von Ccer/ADOLcer im Vergleich zur Gesamtgruppe annähernd gleich bleibt, nimmt der Anteil von AMN von 32% auf 26% ab. Anders verhält es sich in Frankreich: mit der Methode 2 sinkt der Anteil von Ccer/ADOLcer auf 34,5%, während AMN mit 43% prozentual geringfügig zunimmt. Bei dieser Berechnung bleiben die 3,5% „chronischer zerebraler Verläufe“ unberücksichtigt. Diese Gruppe, die bisher nur in Frankreich beschrieben wurde, umfasst Patienten, die im Alter von 10-12 Jahren Demyelinisierungen im MRT aufweisen, neurologisch überwiegend asymptomatisch sind und nur in der Hirnleistungsdiagnostik mnestiche Defizite zeigen. In anderen Untersuchungen würde diese Gruppe vermutlich den asymptomatischen Patienten zugerechnet werden (Bezman und Moser 1998, Aubourg 1999).

Die eigenen Daten der Methode 2 zeigen eine prozentuale Annäherung von Ccer und AMNpure/AMNcer. Mit 33,3% trat Ccer häufiger auf als die AMN ohne zerebrale Beteiligung (28,7%). Nimmt man jedoch die 10,0% der AMN-Patienten mit nachgewiesener Demyelinisierung im zerebralen MRT hinzu, überwiegen AMNpure/AMNcer mit 38,7% knapp. Möglicherweise wird durch diese Methode im eigenen Patientengut der Anteil von Ccer/ADOLcer überschätzt. Diese Patienten

entstammten überwiegend einer jüngeren Generation als AMN-Patienten. Die betroffenen Kernfamilien wohnten mit großer Wahrscheinlichkeit in einem gemeinsamen Haushalt; dadurch war die vollständige Untersuchung einer Geschwisterreihe einfacher zu gewährleisten als bei erwachsenen Patienten. Die erwachsenen Geschwister der letzteren waren im Allgemeinen schwerer zu erreichen, möglicherweise bestand kein Kontakt mehr, oder die sie verweigerten sich einer Diagnostik. Der foudroyante Verlauf einer Ccer/ADOLcer veranlasst Eltern und deren Geschwister mit größerer Wahrscheinlichkeit, ihre Kinder untersuchen zu lassen. Tatsächlich entstammten die kompletten Geschwisterreihen 44 Stammbäumen, die nur in Zentrum 2 bekannt waren, im Vergleich zu 35, die nur in Zentrum 1 erfasst wurden.

In der vorliegenden Studie hatten 21 von 90 (23,3%) aller AMN-Patienten eine zusätzliche zerebrale Leukodystrophie (AMNcer). In einer vielzitierten Arbeit von Kumar et al. (1995) über nordamerikanische symptomatische Erwachsene wurden Auffälligkeiten im zerebralen MRT bei 54 von 119 männlichen Patienten gefunden (45,4%). Lässt man dabei die Patienten mit ausschließlich Affektion der kortikospinalen Bahnen (in ihrem zerebralen Verlauf), jene mit Acer und die wenigen mit einer olivo-ponto-zerebellären Verlaufsform außer Acht, dann wiesen 26,9% eine zerebrale Hemisphärenbeteiligung auf (entsprechend AMNcer der vorliegenden Untersuchung).

Für Frankreich lässt sich der Anteil von AMN-Patienten mit zerebralen MRT-Auffälligkeiten an AMN für die Methode 2 mit 37,2 % berechnen. Lässt man die Patienten unberücksichtigt, die als Jugendliche neurologisch asymptomatisch sind, aber neurophysiologische Auffälligkeiten haben (pre-AMN), erhöht sich der Anteil auf 41,0%. In diese Gruppe sind mit großer Wahrscheinlichkeit auch jene Patienten eingeschlossen, die lediglich Signalveränderungen der kortikospinalen Bahnen (in ihrem zerebralen Verlauf) aufweisen (Aubourg 1999). Aus diesem Grund können diese Ergebnisse nur bedingt mit den eigenen Daten verglichen werden. Gleiches gilt für die Zahlen aus Japan, wo 41% der AMN-Patienten zerebrale Läsionen in der Bildgebung haben (Takemoto et al. 2002). In der niederländischen Studie von 1994 hingegen entwickelten nur 11,4% der AMN-Patienten eine rasche zerebrale Demyelinisierung (van Geel et al. 1994).

Wenn auch in etwa mit den Daten von Kumar et al. (1995) vergleichbar, ist der Anteil von AMNcer in der vorliegenden Studie vermutlich zu niedrig geschätzt. Bei unauffälligem zerebralen MRT bei Diagnosestellung hatten wahrscheinlich nicht alle Patienten weitere Untersuchungen im Verlauf erhalten. Sollten in der Follow-up-Bildgebung neue subkortikale Läsionen aufgetreten sein, ist diese Information unter Umständen nicht in die fortlaufende Datenaktualisierung eingegangen.

In einer Studie über die natürliche Phänotypenentwicklung erwachsener x-ALD-Patienten hatten zu Studienbeginn 59,3% der AMN-Patienten ein unauffälliges zerebrales MRT. In einem mittleren Follow-up-Intervall von 10 Jahren entwickelten 12,5% dieser Patienten eine rasch fortschreitende zerebrale Demyelinisierung. Die Autoren konstatieren, dass das Fehlen initialer Veränderungen der weißen Substanz (AMNpure) einen Übergang in eine sekundäre Demyelinisierung nicht ausschließt (van Geel et al. 2001).

Während die Unterschiede zwischen Ccer/ADOLcer und den AMN-Phänotypen ausreichend robust sind, dass eine Fehlzuordnung unwahrscheinlich ist, können unvollständige Daten eine Fehlzuordnung anderer Phänotypen bedingen. So kann der erwachsenen zerebrale Phänotyp (Acer), bei dem per Definition dem zerebralen-entzündlichen Prozess keine Zeichen einer AMN vorausgehen, schwierig von AMNcer unterschieden werden, wenn die Acer-Patienten vor Beginn der zerebralen Symptomatik nicht neurologisch untersucht wurden, oder die myeloneuropathischen Symptome nur gering ausgeprägt sind. Dies mag zumindest teilweise den erheblich höheren Anteil dieses Phänotyps in der spanischen und japanischen Untersuchung erklären (16% bzw. 21,4%) (Ruiz et al. 1998, Takemoto et al. 2002). Auch die niedrigere Inzidenz von Acer in der Untersuchung der kompletten Geschwisterreihen in den internationalen Studien und der vorliegenden Untersuchung kann o.g. Überlegung stützen. Im Rahmen des Familien-Screenings sind womöglich bei einigen Patienten AMN-Symptome gefunden worden, zu denen sich zerebrale Symptome erst im Verlauf gesellten. Diese Patienten wurden folglich korrekterweise dem Phänotyp AMNcer zugerechnet.

In der vorliegenden Studie hatten 3,6% der männlichen Patienten den Phänotyp Acer (3,3% mit Methode 2). Dieser Wert ist vergleichbar mit den Ergebnisse aus Nordamerika (3% bzw. 2,6%) und Australasien (2%), liegt höher als in Holland (1,3%

= ein betroffener Patient) und etwas niedriger als in Frankreich (4,7% bzw. 4,5%) (Bezman und Moser 1998, Kirk et al. 1998, van Geel et al.1994).

Ein besonderes Problem stellt die Abgrenzung der asymptomatischen Patienten (Asymp) und jener mit ausschließlich Nebennierenaffektion (ADDonly) dar. Patienten beider Gruppen werden zu einem bestimmten Anteil und zu einem nicht bekannten Zeitpunkt neurologische Symptome entwickeln. Mindestens 50% der asymptomatischen Patienten sind jünger als 10 Jahre alt; die ältesten erreichen das siebte Lebensjahrzehnt ohne Krankheitssymptome (Moser et al.1992). Moser et.al. (1991) berichteten von einem Patienten, der mit 12 Jahren an einer ADDonly erkrankte und mit über 40 Jahren an einer rasch progredienten Acer verstarb. Erschwert wird die Vergleichbarkeit der Daten zudem durch unterschiedliche Einschlußkriterien. So werden in Nordamerika Patienten als neurologisch asymptomatisch klassifiziert, wenn weder die Patienten selbst, Lehrer oder die Eltern neurologische Auffälligkeiten bemerkt haben – auch wenn zerebrales MRT und/oder neuropsychologische Tests pathologisch sind. In Frankreich hingegen werden die Patienten in den letztgenannten Fällen den Phänotypen Ccer/ADOLcer zugeordnet. Entsprechend werden neurologisch asymptomatische Kinder und jugendliche Patienten mit abnormen neurophysiologischen Untersuchungsbefunden als Untergruppe ‚pre-AMN‘ dem Phänotyp AMN zugerechnet (s.o.) (Aubourg 1999, Bezman und Moser 1998).

In der bereits zitierten Veröffentlichung über die natürliche Phänotypenentwicklung erwachsener x-ALD-Patienten zeigten über einen Beobachtungszeitraum von im Mittel 10 Jahren 50% der initial neurologisch asymptomatischen Patienten neurologische Symptome. Nur ein Patient von ursprünglich acht Asymp-Patienten blieb vollständig ohne Krankheitssymptome (van Geel et al. 2001).

In der vorliegenden Studie wurden Patienten ausschließlich nach klinischen Kriterien, unterstützt durch anamnestische Angaben und Bestimmung der Nebennierenrindenfunktion, als asymptomatisch klassifiziert (unauffälliger neurologischer Status, normale psychomotorische Entwicklung, kein serologischer Hinweis auf eine Nebennierenerkrankung). Der Phänotyp Asymp machte 11,2% des gesamten Patientenguts aus. Für diesen Phänotyp ergaben sich deutliche Unterschiede für die Patienten der Zentren 1 und 2 (9,5%) und die Patienten, die in

Anderen Zentren behandelt wurden (16,0%). Diese Unterschiede reflektieren vermutlich die vollständigere Datenaktualisierung für die erstgenannten Patienten. Insbesondere eine zusätzlich neu diagnostizierte Nebenniereninsuffizienz mit Übergang in ADDonly ist für die letztgenannten Patienten mit einiger Wahrscheinlichkeit nicht vollständig in die fortlaufende Datenerfassung eingegangen. Dementsprechend lag auch der Anteil dieses Phänotyps in den Anderen Zentren erheblich niedriger (Zentrum 1/2: 12,9%; Andere Zentren: 2,0%, Gesamt: 10,2%).

Wie erörtert, ist die Inzidenz der Phänotypen Asymp und ADDonly in den internationalen Studien sehr unterschiedlich. Zieht man nur die Daten aus Nordamerika und Frankreich in Betracht, so ergibt sich folgendes Bild: USA/Kanada: Asymp 7%, ADDonly 13% - Frankreich: Asymp 4,2%, ADDonly 5,8%. Für die Methode 2 erhöhen sich in allen Studien (einschließlich der vorliegenden) die relativen Anteile dieser beiden Phänotypen. Am deutlichsten fällt die Zunahme für die asymptomatischen Patienten der nordamerikanischen Gruppe aus (Methode 2: 13%). Wie bereits erläutert, sind die Ergebnisse der Methode 2 insbesondere für die Phänotypen Asymp und ADDonly reliabler (Bezman und Moser 1998, Aubourg 1999).

Etwa 20% der heterozygoten Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an Symptomen, die einer AMN ähneln (HeteroAMN) (Moser et al.1992). In der vorliegenden Untersuchung waren 12,4% der an x-ALD erkrankten Individuen Frauen. Bei keiner dieser Frauen konnte eine zerebrale Beteiligung oder eine Nebenniereninsuffizienz nachgewiesen werden. Da asymptomatische Frauen in den betreffenden Zentren nicht systematisch als Patienten erfasst wurden, konnte der Anteil der Erkrankten an den (weiblichen) Merkmalsträgern nicht bestimmt werden.

In der vorliegenden Studie hatten nur 38,6% der männlichen Patienten eine dokumentierte Nebenniereninsuffizienz. In Wirklichkeit liegt der Anteil mit Sicherheit höher. Für einige Patienten lagen keine Informationen bezüglich der Nebennierenfunktion vor. Auch hier gilt, dass eine im Verlauf diagnostizierte Addison-Erkrankung bzw. subklinische Nebenniereninsuffizienz nicht in jedem Fall aktenkundig wurde. Eine Einschränkung der Nebennierenfunktion kann lange Zeit klinisch asymptomatisch bleiben und so einer Diagnostik entgehen. Brennemann et

al. (1996) stellten fest, dass knapp 50% der erwachsenen männlichen Merkmalsträger eine normale Nebennierenfunktion haben. Jüngere Studien fanden bei 65-73% der AMN- und 85% der Ccer-Patienten eine begleitende Nebenniereninsuffizienz (van Geel et al. 2001, Aubourg und Chaussain 2003). In einer weiteren, kürzlich veröffentlichten Studie hatten 86% der untersuchten asymptomatischen Kinder eine eingeschränkte Nebennierenfunktion (Dubey et al. 2005). Es ist also davon auszugehen, dass bei mindestens zwei Drittel der Patienten eine gestörte Cortisol-Produktion nachgewiesen werden kann.

Eine identische Mutation im x-ALD-Gen kann mit allen klinischen Phänotypen assoziiert sein (Berger et al. 1994; Ligtenberg et al. 1995). Dennoch gibt es Stammbäume, in denen nur Kinder an Ccer erkranken und solche, in denen nur der Phänotyp AMN vorkommt. Dies führte zu der Hypothese eines autosomalen Trigger-Gens, welches die Phänotyp-Expression mitbedingen soll (Maestri und Beaty 1992). Betrachtet man ausschließlich die neurologischen Phänotypen Ccer und AMN/AMNcer ergibt sich folgendes Bild:

In Nordamerika tritt in 30,3% der Stammbäume nur der Phänotyp Ccer auf. In 19,1% der Stammbäume sind nur AMN-Patienten bekannt, und in 50,6% sind beide Phänotypen vertreten (Moser et al. 1992). In den meisten nordamerikanischen Stammbäumen sind mehr als ein betroffener männlicher Merkmalsträger bekannt (mündliche Mitteilung H.W. Moser). Aus diesem Grund ist ein Vergleich mit den entsprechenden Stammbäumen der europäischen Untersuchungen sinnvoll. Van Geel et al. (1994) berichten von 68,2% Stammbäumen mit beiden Phänotypen, 13,6% mit nur Ccer/ADOLcer und 27,3% mit AMN. Im deutlichen Kontrast hierzu wurde in Spanien nur ein Stammbaum mit beiden Phänotypen beschrieben (Ruiz et al. 1998).

In der vorliegenden Untersuchung überwogen ebenfalls jene Stammbäume, in denen sowohl Ccer als auch myeloneuropathische Verlaufsformen auftraten. Mit 40,0% lag der Anteil aber niedriger als in den erstgenannten Referenzstudien. Möglicherweise liegt dieser Tatsache ein systematischer Fehler aufgrund der getrennten Stammbaumerfassung der beiden Zentren zugrunde. Die Stammbäume mit nur AMN (33,3%) überwogen jene mit nur Ccer (26,7%).

3.1 Bewertung der eigenen Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse zur Phänotypen-Verteilung der x-ALD an zwei deutschen Referenzzentren sind bezüglich der führenden Phänotypen Ccer/ADOLcer und AMN mit den Daten der epidemiologischen Studie von van Geel et al. (1994) aus den Niederlanden repräsentativ vergleichbar. Anders als in Nordamerika erkrankten hier die meisten Patienten im Erwachsenenalter an einer AMN mit oder ohne zerebrale Beteiligung.

Die internationalen Studien zur Phänotypen-Verteilung der x-ALD (Stichprobenuntersuchungen und epidemiologische Studien) zeigen teilweise erheblich unterschiedliche relative Häufigkeiten. Unter Umständen sind diese Unterschiede nicht nur methodisch begründet, sondern reflektieren die unterschiedliche Expression des postulierten (autosomalen) Trigger-Gens (Kirk et al. 1998, Ruiz et al. 1998). Auch Umweltfaktoren könnten eine Rolle spielen, wie Zwillingsuntersuchungen nahe legen (Sobue et al. 1994, Korenke et al. 1996a). In diesem Zusammenhang auffällig ist der hohe Anteil der olivopontozerebellären Verlaufsform in Japan, die in anderen Ländern eine Rarität darstellt (Takemoto et al. 2002). In der vorliegenden Studie erkrankte kein Patient an dieser Verlaufsform. Insbesondere die identifizierten Familien mit ausschließlich zerebral-entzündlichen oder ausschließlich myeloneuropathischen Verlaufsformen würden sich für weitere genetische Untersuchungen zur Identifizierung zusätzlicher Faktoren der Phänotypenexpression eignen.

In den Untersuchungen, die fortlaufend aktualisiert wurden, gibt es eine anhaltende Tendenz zur relativen Abnahme der zerebralen Verlaufsformen des Kindes- und Jugendalters. Möglicherweise werden fortgeschriebene Datenerhebung und zukünftige Studien aus anderen Ländern eine weitere Annäherung bzw. Verhältnisumkehr von frühen und späten Krankheitsmanifestationen erbringen und so unser Bild von der Adrenoleukodystrophie vervollständigen. Die vorliegende Studie leistet hierzu einen Beitrag.

Wenn auch wesentlich mehr Patienten das Erwachsenenalter ohne neurologische Symptome erreichen, als früher angenommen, so bleibt die Befürchtung, dass alle nicht zerebralen Phänotypen am Ende nur Übergangsformen sind. Mit längeren und

besseren Follow-up-Untersuchungen scheint der Anteil sekundärer zerebraler Verlaufsformen zuzunehmen (van Geel et al.2001). Ein weiteres Augenmerk wird daher zukünftig auf Verlaufsuntersuchungen der erwachsenen x-ALD Merkmalsträger liegen.

Auch für Beratung betroffener Eltern von bisher asymptomatischen Jungen mit x-ALD ist die Erkenntnis von Bedeutung, dass vielleicht wesentlich mehr Merkmalsträger dem Schicksal der infausten Ccer entgehen, als frühere Studien nahe legten. Bezüglich präventiver Therapieansätze zur Vermeidung einer frühen entzündlichen Leukenzephalopathie sind zusätzlich frühe Verlaufsuntersuchungen notwendig. Geht man (Bezug nehmend auf die nordamerikanischen Daten) beispielsweise davon aus, dass 31-39% der männlichen Patienten bis zum 15.Lebensjahr erkranken (und damit an einer zerebral-entzündlichen Verlaufsform), so wäre eine präventive Therapie nur dann erfolgreich, wenn signifikant weniger als 39% eine Ccer oder ADOLcer bis zu diesem Alter entwickeln (Bezman und Moser 1998).

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurde die Phänotypenverteilung der x-Adrenoleukodystrophie von Patienten in 105 Stammbäumen untersucht, die an zwei deutschen Referenzzentren für diese Erkrankung bekannt waren (Zentrum 1 für Erwachsene, Zentrum 2 für Kinder).

Neben 162 hemizygoten Männern und heterozygoten Frauen, die Patienten der beiden Zentren waren, wurden 63 Individuen aus den Stammbäumen der Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die sicher von einer x-ALD betroffen waren, jedoch in anderen Kliniken behandelt wurden.

28 Frauen litten an der heterozygoten Form der Adrenomyeloneuropathie. Die Phänotypen der 197 männlichen Patienten verteilten sich wie folgt: Ccer 27,9%, ADOLcer 1,5%, Acer 3,6%, AMNpure 35,0%, AMNcer 10,7%, ADDonly 10,2 %, Asymp 11,2%.

Im Einklang mit einer epidemiologischen Studie aus den Niederlanden war somit die Adrenomyeloneuropathie mit oder ohne zerebrale Beteiligung der führende Phänotyp. Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Untersuchungen aus Nordamerika, in denen die relative Häufigkeit der zerebralen Verlaufsformen des Kindes- und Jugendalters zwar in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich abnahm, den Anteil der Adrenomyeloneuropathie jedoch weiter übertrifft. Möglicherweise sind die teilweise erheblichen Unterschiede in den internationalen Untersuchungen nicht nur methodisch begründet, sondern auf eine unterschiedliche Phänotypenexpression in verschiedenen Ländern oder Kontinenten zurückzuführen.

Nur 23,3% der Adrenomyeloneuropathie-Patienten in der vorliegenden Studie hatten eine nachgewiesene zusätzliche zerebrale Leukodystrophie. Einige Studien deuten darauf hin, dass das Risiko eines zerebral-leukodystrophischen Prozesses in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer größer ist. Diese Ergebnisse sollten durch weitere Verlaufsstudien überprüft werden.

In einem Drittel der Stammbäume traten nur myeloneuropathische Verlaufsformen auf, in 26,7% waren Patienten ausschließlich von Ccer betroffen. Weitere (genetische) Untersuchungen dieser Familien könnten zur Identifizierung zusätzlicher Faktoren der Phänotypenexpression führen.

Literaturverzeichnis

Aubourg P: On the front of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurochem Res* 1999; 24(4): 515-20.

Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaque I, Jakobezak C, Lemaitre A, Boureau F, Wolf C, et al.: A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med* 1993; 329(11): 745-52

Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, Rolland MO, Debre M, Chaussain JL, Griscelli C, et al.: Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322(26): 1860-66.

Aubourg P, Chaussain JL: Adrenoleukodystrophy: the most frequent genetic cause of Addison's disease. *Horm Res* 2003; 59 Suppl 1: 104-5.

Benhamida S, Pflumio F, Dubart-Kupperschmitt A, Zhao-Emonet JC, Cavazzana-Calvo M, Rocchiccioli F, Fichelson S, Aubourg P, Charneau P, Cartier N: Transduced CD34+ cells from adrenoleukodystrophy patients with HIV-derived vector mediate long-term engraftment of NOD/SCID mice. *Mol Ther* 2003; 7(3): 317-24.

Berger J, Molzer B, Fae I, Bernheimer H: X-linked adrenoleukodystrophy (ALD): a novel mutation of the ALD gene in 6 members of a family presenting with 5 different phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205(3): 1638-43.

Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, Kass NE, Moser HW: Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001; 49(4): 512-17.

Bezman L, Moser HW: Incidence of X-Linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Genet* 1998; 76: 415-19.

Blaw ME: Melanodermic type leucodystrophy (adrenoleucodystrophy). In: Vinken PJ, Brunyns GW., edit. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North Holland Publishing Company, 1970: 128-133.

Brennemann W, Kohler W, Zierz S, Klingmuller D: Occurrence of adrenocortical insufficiency in adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 1996; 47(2): 605.

Budka H, Sluga E, Heiss WD: Spastic paraplegia associated with Addison's disease: adult variant of adreno-leucodystrophy. *J Neurol* 1976; 213(3): 237-250.

Cappa M, Bertini E, del Balzo P, Cambiaso P, Di Biase A, Salvati S: High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57 Suppl: 69-70.

- Dean M, Hamon Y, Chimini G: The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily.
J Lipid Res 2001; 42(7): 1007-17.
- Doerflinger N, Miclea JM, Lopez J, Chomienne C, Bougneres P, Aubourg P, Cartier N: Retroviral transfer and long-term expression of the adrenoleukodystrophy gene in human CD34+ cells. Hum Gene Ther 1998; 9(7): 1025-36.
- Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW: Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening.
J Pediatr 2005; 146(4): 528-32.
- Dubois-Dalcq M, Feigenbaum V, Aubourg P: The neurobiology of X-linked adrenoleukodystrophy, a demyelinating peroxisomal disorder. Trends Neurosci 1999; 22(1): 4-12.
- Fanconi A, Prader A, Isler W, Lüthg F, Siebenmann R: Morbus Addison mit Hirnsklerose im Kindesalter - Ein hereditäres Syndrom mit x-chromosomaler Vererbung? Helv Paediat Acta 1963; 18: 480-501.
- Feigenbaum V, Lombard-Platet G, Guidoux S, Sarde CO, Mandel JL, Aubourg P: Mutational and protein analysis of patients and heterozygous women with X-linked adrenoleukodystrophy. Am J Hum Genet 1996; 58(6): 1135-44.
- Griffin DE, Moser HW, Mendoza Q, Moench TR, O'Toole S, Moser AB: Identification of the inflammatory cells in the central nervous system of patients with adrenoleukodystrophy.
Ann Neurol 1985; 18(6): 660-674.
- Griffin JW, Goren E, Schaumburg H, Engel WK, Loriaux L: Adrenomyeloneuropathy: a probable variant of adrenoleukodystrophy. Neurology 1977; 27(12): 1107-13.
- Haberfeld W, Spieler F: Zur diffusen Hirn-Rückenmarksklerose im Kindesalter. Dt Z Nervenheik 1910; 40: 436-63.
- Heim P, Claussen M, Hoffmann B, Conzelmann E, Gartner J, Harzer K, Hunneman DH, Kohler W, Kurlmann G, Kohlschutter A: Leukodystrophy incidence in Germany. Am J Med Genet 1997; 71(4): 475-8.
- Ho JK, Moser H, Kishimoto Y, Hamilton JA: Interactions of a very long chain fatty acid with model membranes and serum albumin. Implications for the pathogenesis of adrenoleukodystrophy.
J Clin Inves. 1995; 96(3): 1455-63.
- Igarashi M, Schaumburg HH, Powers J, Kishimoto Y, Kolodny E, Suzuki KJ: Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. Neurochem 1976; 26(4): 851-60.
- Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, Cutting GR, Wanders RJ, Moser HW: ABCD1 mutations and the X-linked

adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001; 18(6): 499-515.

Kirk EP, Fletcher JM, Sharp P, Carey B, Poulos A: X-linked adrenoleukodystrophy: the Australasian experience. *Am J Med Genet* 1998; 76(5): 420-3.

Kobayashi T, Shinnoh N, Kondo A, Yamada T: Adrenoleukodystrophy Protein-deficient mice represent abnormality of very long chain fatty acid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232(3): 631-6.

Kok F, Neumann S, Sarde CO, Zheng S, Wu KH, Wei HM, Bergin J, Watkins PA, Gould S, Sack G, et al.: Mutational analysis of patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mutat* 1995; 6(2): 104-15.

Korenke GC, Christen HJ, Kruse B, Hunneman DH, Hanefeld F: Progression of X-linked adrenoleukodystrophy under interferon-beta therapy. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20(1): 59-66.

Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, Doerr HG, Wilichowski E, Hunneman DH, Hanefeld F: Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype. *Ann Neurol* 1996a; 40(2): 254-7.

Korenke GC, Pouwels PJ, Frahm J, Hunneman DH, Stoeckler S, Krasemann E, Jost W, Hanefeld F: Arrested cerebral adrenoleukodystrophy: a clinical and proton magnetic resonance spectroscopy study in three patients. *Pediatr Neurol* 1996b; 15(2): 103-7.

Kumar AJ, Kohler W, Kruse B, Naidu S, Bergin A, Edwin D, Moser HW: MR findings in adult-onset adrenoleukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(6): 1227-37.

Lazo O, Contreras M, Hashmi M, Stanley W, Irazu C, Singh I: Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase deficiency in childhood adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(20): 7647-51.

Ligtenberg MJ, Kemp S, Sarde CO, van Geel BM, Kleijer WJ, Barth PG, Mandel JL, van Oost BA, Bolhuis PA: Spectrum of mutations in the gene encoding the adrenoleukodystrophy protein. *Am J Hum Genet* 1995; 56(1): 44-50.

Loes DJ, Stillman AE, Hite S, Shapiro E, Lockman L, Latchaw RE, Moser H, Krivit W: Childhood cerebral form of adrenoleukodystrophy: short-term effect of bone marrow transplantation on brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(9): 1767-71.

Lombard-Platet G, Savary S, Sarde CO, Mandel JL, Chimini G: A close relative of the adrenoleukodystrophy (ALD) gene codes for a peroxisomal protein with a specific expression pattern. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(3): 1265-9.

Maestri NE, Beaty TH: Predictions of a 2-locus model for disease heterogeneity: application to adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet* 1992; 44(5): 576-82.

Menkes JH, Corbo LM: Adrenoleukodystrophy: accumulation of cholesterol esters with very long chain fatty acids. *Neurology* 1977; 27: 928-32.

Migeon BR, Moser HW, Moser AB, Axelman J, Sillence D, Norum RA: Adrenoleukodystrophy: evidence for X linkage, inactivation, and selection favoring the mutant allele in heterozygous cells.

Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78(8): 5066-70.

Miike T, Taku K, Tamura T, Ohta J, Ozaki M, Yamamoto C, Sakai T, Antoku Y, Yadomi C: Clinical improvement of adrenoleukodystrophy following intravenous gammaglobulin therapy. *Brain Dev* 1989; 11(2): 134-7.

Moser AB, Moser HW: The prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenat Diagn* 1999; 19(1): 46-8.

Moser HW: Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; 120(8):1485-1508.

Moser HW, Dubey P, Fatemi A: Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(3):263-9.

Moser HW, Kemp S, Smith KD: Mutational analysis and the pathogenesis of variant X-linked adrenoleukodystrophy phenotypes. *Arch Neurol* 1999; 56(3): 273-5.

Moser HW, Koehler W, Borel J, Bergin R, Panoschka R, Davoli CT et al.: The Many Faces of X-linked Adrenoleukodystrophy: Implications for Pathogenesis and the Evaluation of Therapy. *Functions and Biogenesis of Peroxisomes in Relation to Human Disease*. Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo: North-Holland, 1995: 227-246.

Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP, Kishimoto Y: Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981; 31(10): 1241-1249.

Moser HW, Moser AB, Naidu S, Bergin A: Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991; 13(4-5): 254-61.

Moser HW, Moser AB, Singh I, O'Neill BP: Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis, and therapy. *Ann Neurol* 1984a; 16(6): 628-41.

Moser HW, Moser AB, Smith KD, Bergin A, Borel J, Shankroff J, Stine OC, Merette C, Ott J, Krivit W, et al.: Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15(4): 645-64.

Moser HW, Moser AB, Trojak JE, Supplee SW: Identification of female carriers of adrenoleukodystrophy. *J Pediatr* 1983; 103: 54-9.

Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, Jones RO, Loes DJ, Melhem ER, Dubey P, Bezman L, Brereton NH, Odone A: Follow-up of 89

asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol* 2005; 62(7): 1073-80.

Moser HW, Tutschka PJ, Brown FR 3rd, Moser AE, Yeager AM, Singh I, Mark SA, Kumar AA, McDonnell JM, White CL 3rd, et al.: Bone marrow transplant in adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1984b; 34(11): 1410-7.

Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, Poustka AM, Mandel JL, Aubourg P: Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993; 361(6414): 726-30.

Odone A, Odone M: Lorenzo's oil: a new treatment for adrenoleukodystrophy. *J Pediatr Neurosci* 1989(5): 55-61.

Oka A, Saito M, Kubota M, Sakakihara Y, Yanagisawa M: Temporary improvement of neurological symptoms with gammaglobulin therapy in a boy with adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* 1996; 18(2): 119-21.

O'Neill BP, Marmion LC, Feringa ER: The adrenoleukomyeloneuropathy complex: expression in four generations. *Neurology* 1981; 31(2): 151-6.

O'Neill BP, Moser HW, Saxena KM: Familial X-linked Addison disease as an expression of adrenoleukodystrophy (ALD): elevated C26 fatty acid in cultured skin fibroblasts. *Neurology* 1982; 32(5): 543-7.

Pai GS, Khan M, Barbosa E, Key LL, Craver JR, Cure JK, Betros R, Singh I: Lovastatin therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: clinical and biochemical observations on 12 patients. *Mol Genet Metab* 2000; 69(4): 312-22.

Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NK, Dusenbery KE, Loes DJ, Lockman LA, Kato S, Aubourg PR, Moser HW, Krivit W: Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004; 104(3): 881-8.

Poser CM, van Bogaert L: Natural history and evolution of the concept of Schilder's diffuse sclerosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1956; 31(3): 285-331.

Powers JM, Liu Y, Moser AB, Moser HW: The inflammatory myelinopathy of adrenoleukodystrophy: cells, effector molecules, and pathogenetic implications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51(6): 630-43.

Powers JM, Schaumburg HH: Adreno-leukodystrophy. Similar ultrastructural changes in adrenal cortical and Schwann cells. *Arch Neurol* 1974; 30(5): 406-8.

Powers JM, Schaumburg HH, Johnson AB, Raine CS: A correlative study of the adrenal cortex in adreno-leukodystrophy--evidence for a fatal intoxication with very long chain saturated fatty acids. *Invest Cell Pathol* 1980; 3(4): 353-76.

Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, Dammann AL, Craft DA, Jensen ME, Jennings SS, Davis S, Jaitly R, Sgro JA: Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989; 39(11): 1415-22.

Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Giros M: X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype distribution and expression of ALDP in Spanish kindreds. *Am J Med Genet* 1998; 76(5): 424-7.

Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Spencer PS, Griffin JW, Prineas JW, Boehme DM: Adrenomyeloneuropathy: a probable variant of adrenoleukodystrophy. II. General pathologic, neuropathologic, and biochemical aspects. *Neurology* 1977; 27(12): 1114-9.

Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS, Suzuki K, Richardson EP Jr: Adrenoleukodystrophy. A clinical and pathological study of 17 cases. *Arch Neurol* 1975 ;32(9): 577-91.

Schaumburg HH, Powers JM, Suzuki K, Raine CS: Adreno-leukodystrophy (sex-linked Schilder disease). Ultrastructural demonstration of specific cytoplasmic inclusions in the central nervous system. *Arch Neurol* 1974; 31(3): 210-3.

Schilder PF: Zur Frage der Encephalitis Periaxialis Diffusa (Sogenannte Diffuse Sklerose). *Z ges Neurol Psychiat* 1913; 15: 359-376.

Sereni C, Paturneau-Jouas M, Aubourg P, Baumann N, Feingold J: Adrenoleukodystrophy in France: an epidemiological study. *Neuroepidemiology* 1993; 12(4): 229-33.

Siemerling E, Creutzfeldt HG: Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1923; 68: 217-244.

Singh I, Khan M, Key L, Pai S: Lovastatin for X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 702-3.

Singh I, Moser AE, Goldfischer S, Moser HW: Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984a; 81(13): 4203-7.

Singh I, Moser AE, Moser HW, Kishimoto Y: Adrenoleukodystrophy: impaired oxidation of very long chain fatty acids in white blood cells, cultured skin fibroblasts, and amniocytes. *Pediatr Res* 1984b; 18(3): 286-90.

Smith KD, Kemp S, Braiterman LT, Lu JF, Wei HM, Geraghty M, Stetten G, Bergin JS, Pevsner J, Watkins PA: X-linked adrenoleukodystrophy: genes, mutations, and phenotypes. *Neurochem Res* 1999; 24(4): 521-35.

Sobue G, Ueno-Natsukari I, Okamoto H, Connell TA, Aizawa I, Mizoguchi K, Honma M, Ishikawa G, Mitsuma T, Natsukari N: Phenotypic heterogeneity of an adult form of adrenoleukodystrophy in monozygotic twins. *Ann Neurol* 1994; 36(6): 912-5.

- Stumpf DA, Hayward A, Haas R, Frost M, Schaumburg HH: Adrenoleukodystrophy. Failure of immunosuppression to prevent neurological progression. *Arch Neurol* 1981; 38(1): 48-9.
- Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Hashimoto T, Shimozawa N, Orii T, Kondo N: Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet* 2002; 47(11): 590-3.
- Uziel G, Bertini E, Bardelli P, Rimoldi M, Gambetti M: Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991; 13(4-5): 274-9.
- Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JH, Verbeeten B Jr, Wanders RJ, Barth PG: Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(3): 290-9.
- Van Geel BM, Assies J, Wanders RJ, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(1): 4-14.
- Van Geel BM, Assies J, Weverling GJ, Barth PG: Predominance of the adrenomyeloneuropathy phenotype of X-linked adrenoleukodystrophy in The Netherlands: a survey of 30 kindreds. *Neurology* 1994; 44(12): 2343-6.
- Van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV: Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 186-94.
- Van Geel BM, Koelman JH, Barth PG, Ongerboer de Visser BW: Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study. *Neurology* 1996; 46(1): 112-8.
- Whitcomb RW, Linehan WM, Knazek RA: Effects of long-chain, saturated fatty acids on membrane microviscosity and adrenocorticotropin responsiveness of human adrenocortical cells in vitro. *J Clin Invest* 1988; 81(1): 185-8.

Danksagung

Hiermit danke ich allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben:

Insbesondere

Herrn Wolfgang Köhler, der sich um die Erforschung und Behandlung der x-Adrenoleukodystrophie in Deutschland verdient gemacht hat und sich mit großem Engagement für die Belange seiner Patienten einsetzt. Sein Rat und seine Hilfe haben mir die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht.

Herrn PD Dr. Pascal Grosse, der sich trotz seines vielfältigen wissenschaftlichen Engagements bereit erklärt hat, mir als Doktorvater zur Verfügung zu stehen.

Herrn PD Dr. Guido Burbach: für seine konstruktive Unterstützung und kritisch-ermutigende Erstkorrektur. Für seine Freundschaft. Ohne ihn hätte ich die Arbeit nicht abgeschlossen.

Herrn Dr. Piotr Sokolowski für seine Hilfsbereitschaft. Er stand mir in Fragen der Datenverarbeitung und Stammbaumerstellung stets mit Rat und Tat zur Seite.

Herrn Professor Dr. Christoph Korenke, der mich bei der Erhebung der Göttinger Daten maßgeblich unterstützte.

Für ihre freundschaftliche, moralische und fachliche Unterstützung danke ich

Dr. Tamara Schmidt

PD Dr. Lucie Heinzerling

Für das in mich gesetzte Vertrauen und die bedingungslose Unterstützung danke ich vor allen meinen Eltern.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt. Die benutzten Hilfsmittel sowie Literaturangaben wurden vollständig angegeben.