

Leukodystrophien

. Runder Tisch für die
Kinderpalliativversorgung in Lippe
10.4.2019

Günther Golla

Was sind Leukodystrophien?

λευκός = leikos = weiß

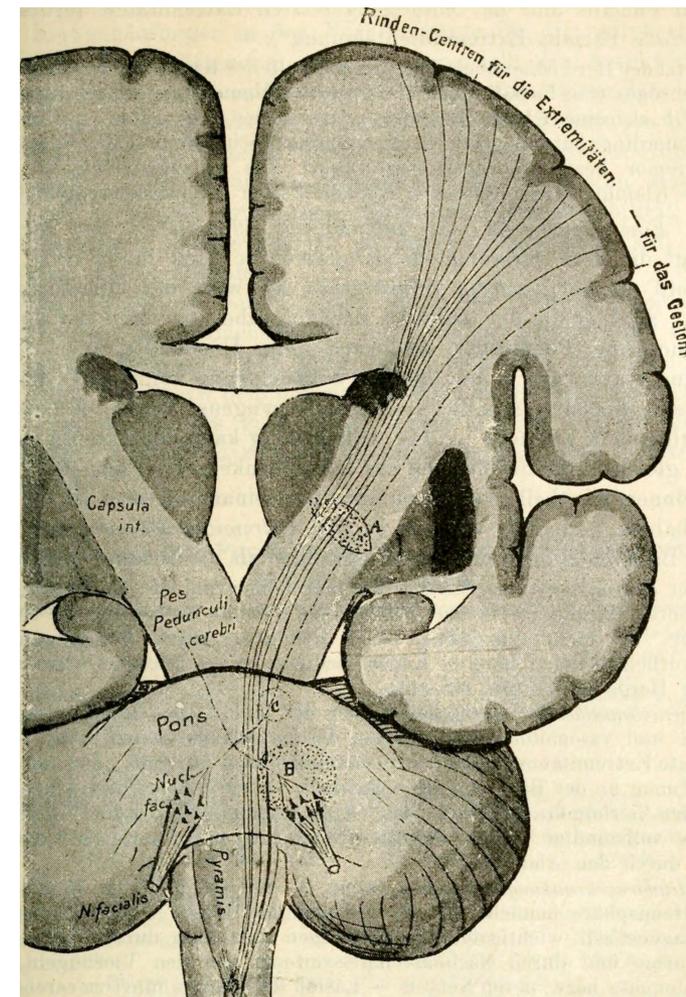
δυσ- = dys- = schlechtes

τροφή = trophḗ = Gedeihen

=> Aufgrund einer angeborenen (genetisch bedingten) Stoffwechselstörung degeneriert fortschreitend die weiße Substanz des Nervensystems

Woraus besteht die weiße Substanz?

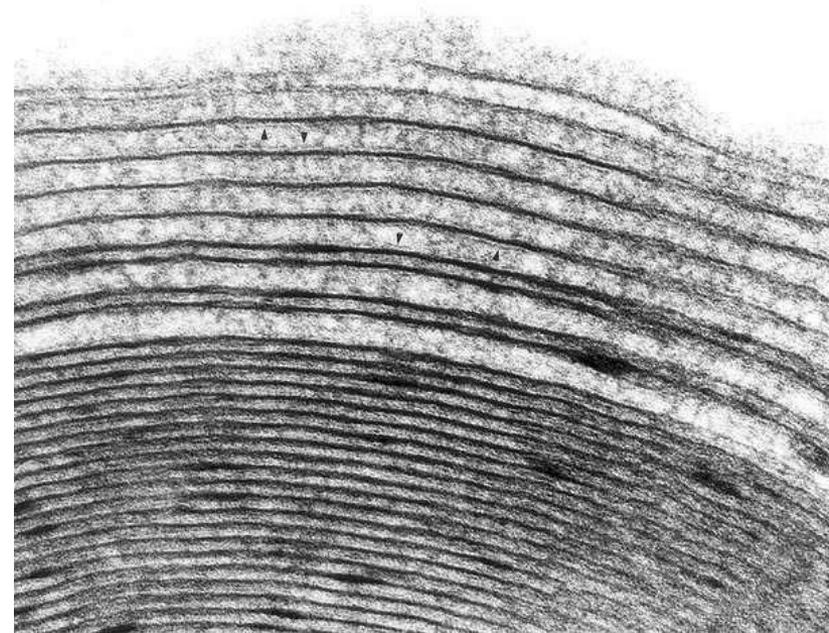
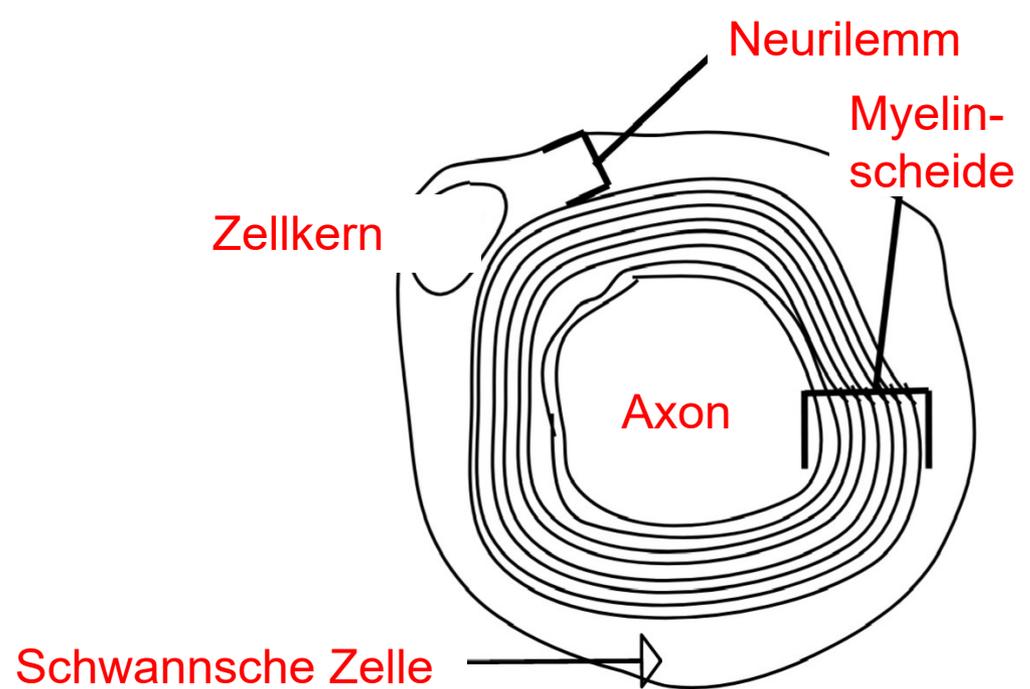
Nervenfaseren und das sie umgebende Myelin



Diagnostik der inneren Krankheiten auf Grund der heutigen Untersuchungsmethoden - ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende (1901)

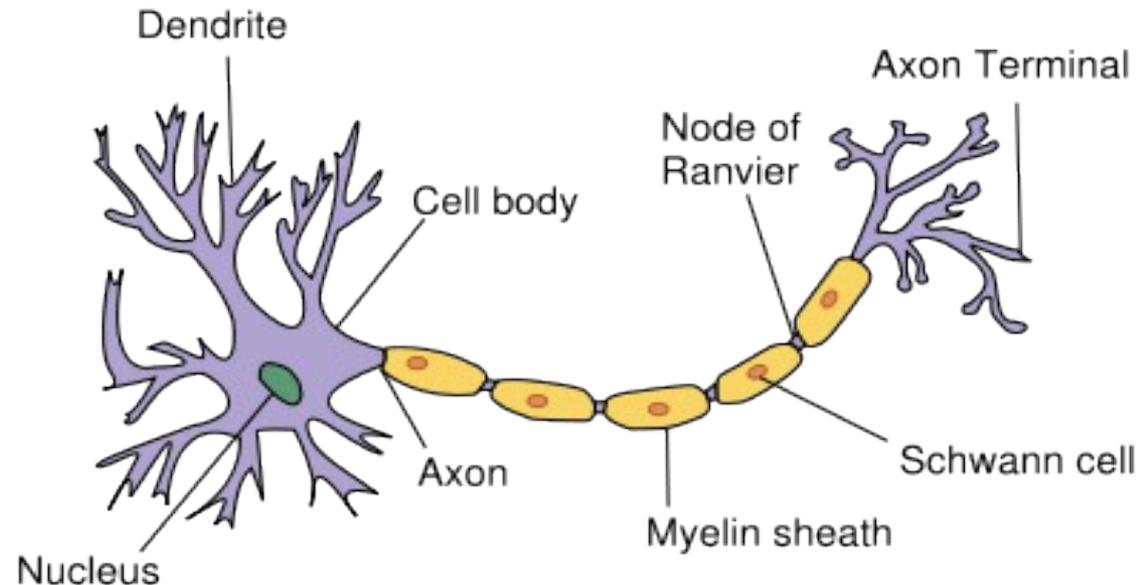
Was ist Myelin?

Myelin ist eine stark fetthaltige (Cholesterin u.a.) Zellsubstanz, die um die Nervenfasern (Axone) herum angeordnet ist und diese elektrisch isoliert. Das Isolierungsmaterial längs der Nervenfasern besteht aus zahlreichen kleinen Myelinstückchen.

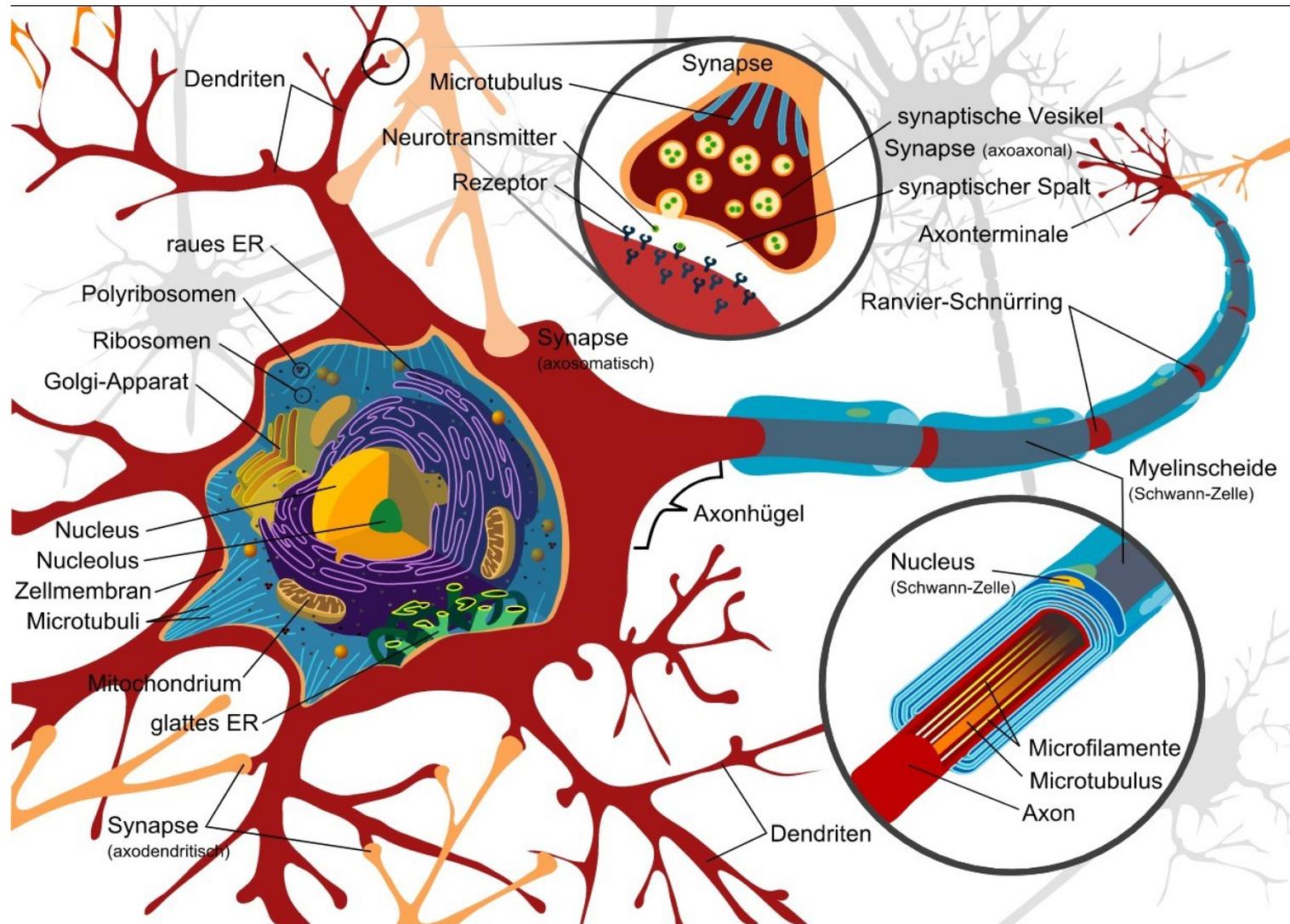


Wie wird Myelin hergestellt?

Dazu sind Neuronen (Nervenzellen) und Glia-Zellen (Oligodendrozyten) notwendig. Lipide und Proteine müssen gebildet und transportiert werden. ("Myelinfabrik")



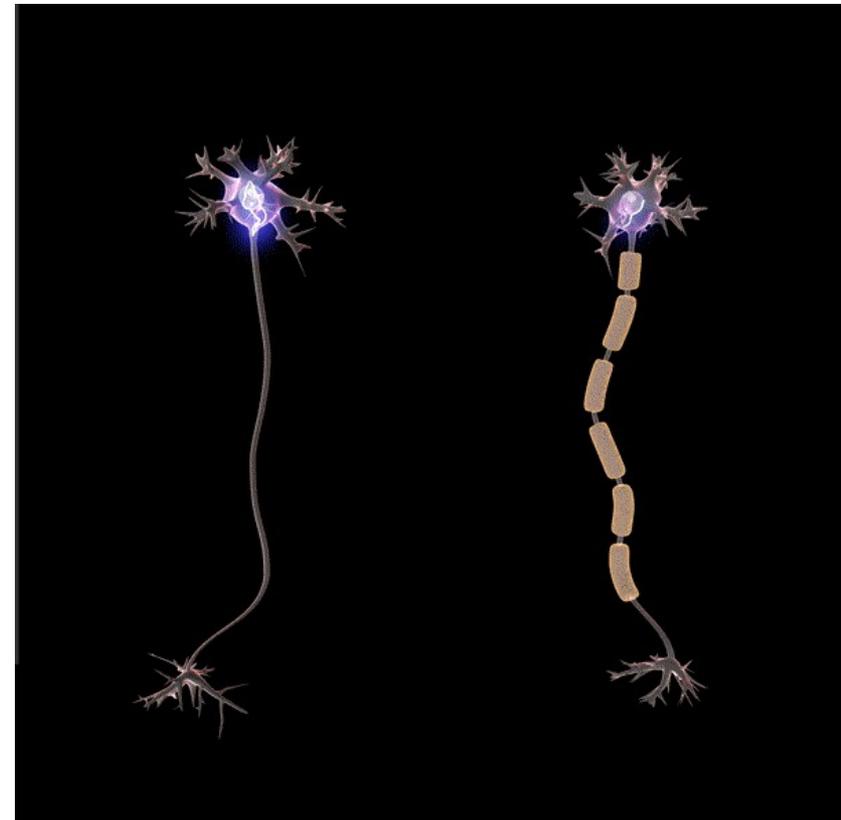
Nervenzelle mit Axon und Ranvierschem Schnürring



Von LadyofHats (English original); NEUROtiker (German translation) - Translation of Image:Complete_neuron_cell_diagram_en.svg. Image renamed from Image:Complete neuron cell diagram german.svg, Gemeinfrei, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=397095>

Was ist der Ranvier-Knoten?

Zwischen den Myelinstückchen liegen die "Ranvier-Knoten", an denen die Axone nicht von Myelin bedeckt sind. Die Fortleitung der elektrischen Erregung in den Nervenfasern wird durch das Myelin schnell gemacht, da die elektrischen Ströme immer von einem Ranvier-Knoten zum nächsten springen können. Wenn Myelin zerstört wird, kann die Erregung nur noch langsam oder gar nicht mehr fortgeleitet werden.



Wie wirkt sich eine Leukodystrophie aus?

Die Funktion der Nerven wird fortschreitend beeinträchtigt. Es kommt zu Störungen der Bewegung und anderen Funktionen (z.B. Visus und andere Sinneswahrnehmungen). Das klinische Bild ähnelt im Verlauf dem einer infantilen Zerebralparese.

Wie häufig sind Leukodystrophien?

Die einzelnen Leukodystrophien sind sehr selten.

In der Summe eine auf 7663
Lebendgeburten.

(Klinikum Lippe: ca. 2000 Geburten/Jahr),
d.h. 2-3/Jahrzehnt

Im ICD 10 werden kodiert

- Adrenoleukodystrophie, auch Addison-Schilder-Syndrom (E71.3)
- Metachromatische Leukodystrophie (E75.2)
- Morbus Krabbe, auch Globoidzelleukodystrophie (E75.2)
- Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit (E75.2)
- Canavan-Krankheit (E75.2)
- CACH (childhood ataxia with central hypomyelination, englisch für „Kindheits-Ataxie mit zentraler Mindermyelinisierung“)
- Alexander-Krankheit
- Van-Bogaert-Scherer-Epstein-Syndrom, auch Zerebrotendinöse Xanthomatose (E75.5)

Wie werden Leukodystrophien klassifiziert?

Kein einheitliches Schema

Nicht erbliche

MS oder Neuromyelitis optica

Erbliche

Weißer Substanz und andere Hirnbereiche betroffen

Beide haben gemeinsame Krankheitsmechanismen.

Wie werden Leukodystrophien klassifiziert?

Mögliche Einteilung nach Veränderungen am Myelin:

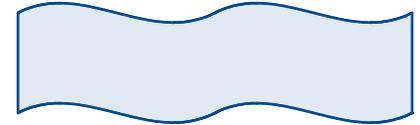
Hypomyelinisierung

Keine oder verminderte Myelin Produktion



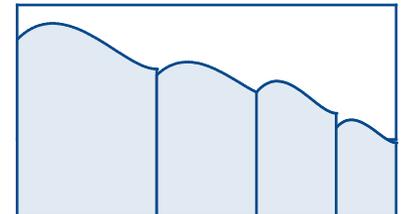
Dysmyelinisierung

Entwicklung des Myelins ist abnorm



Demyelinisierung

Zuvor korrekt gebildetes Myelin geht verloren oder wird zerstört



Wie äußern sich Leukodystrophien beim Patienten?

Zeitpunkt des Beginns sehr unterschiedlich

Geburt

Frühe Kindheit

Adoleszenz

Erwachsenenalter

Erste Symptome einer LD

Änderungen der Bewegungsabläufe

Schluckstörungen im Verlauf

Blindheit

Taubheit

unspezifische Symptome, z.B. psychische Veränderungen
bei ALD(Adrenoleukodystrophie)

Bei Jugendlichen und Erwachsenen

Gang- und Sensibilitätsstörungen

Tremor

Ataxie

Blasenentleerungsstörungen

Welche Symptome können im Verlauf auftreten?

Lern- und Verhaltensstörungen

Eingeschränkte Bewegungen bis zur Tetraspastik
(Liegekind)

Kontrakturen der großen Gelenke

Skoliose

Schluckstörung, Ernährungsstörung, Kachexie

Einschränkungen der Sinnesorgane (Gehör.

Hyperakusis/Ertaubung)

Auge (Augenbewegungsstörung, Erblindung)

Wie wird eine LD diagnostiziert?

Meist nicht einfach, da Symptome unspezifisch

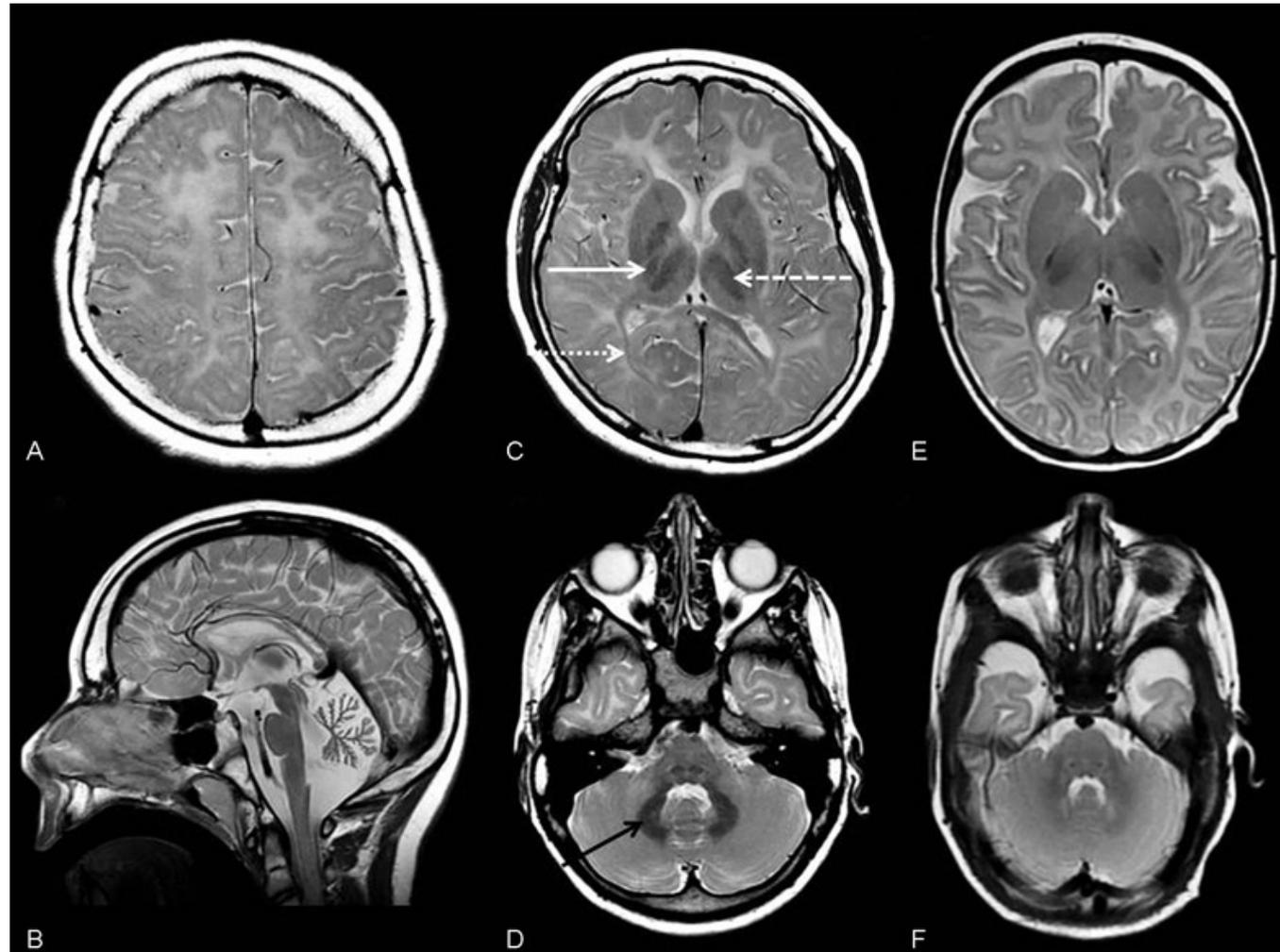
Erster Schritt: kranielles MRT

ggf. biochemische Untersuchungen
molekulargenetische Untersuchungen (Gentests
an einer Blutprobe)

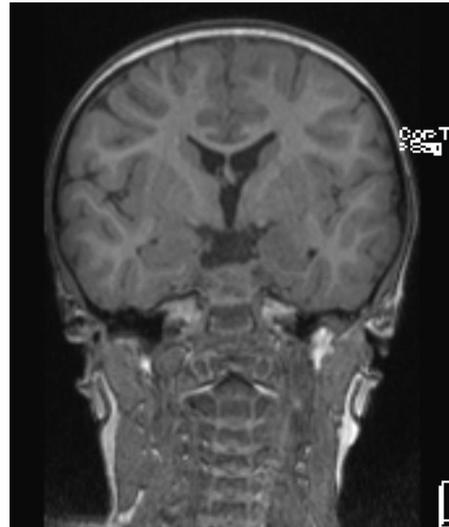
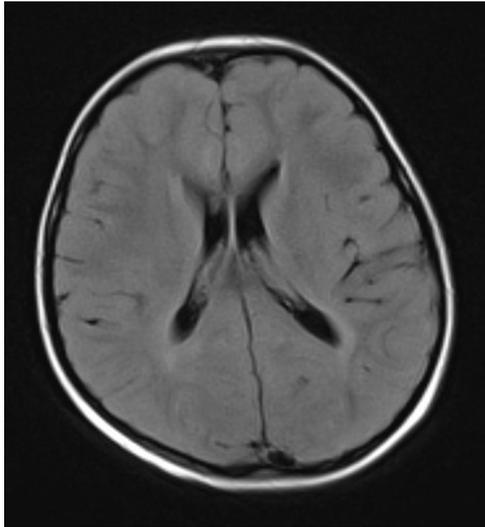
Whole-Genome-Sequenzierung

Wie wird eine LD diagnostiziert?

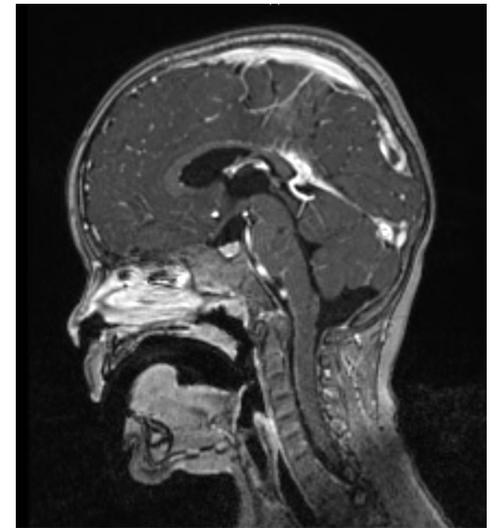
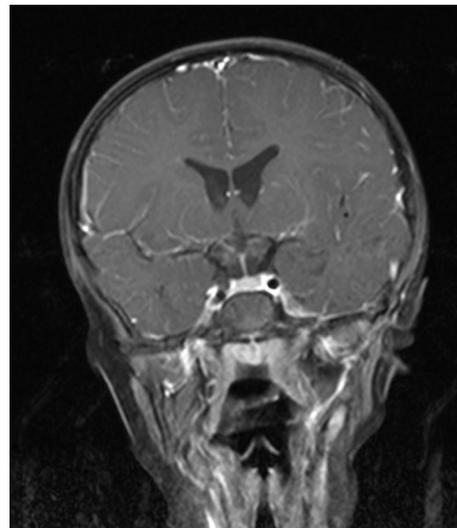
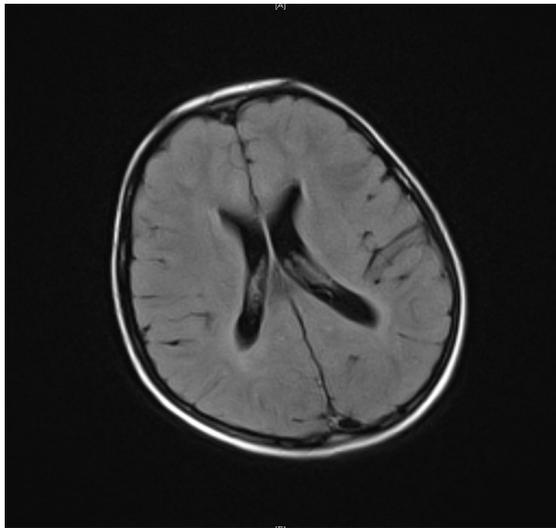
Erster Schritt:
kranielles MRT



Tay-Sachs-
Krankheit
(Hexosaminidase-
Mangel)

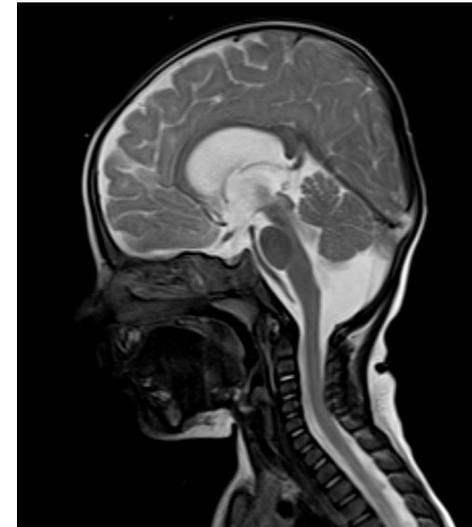
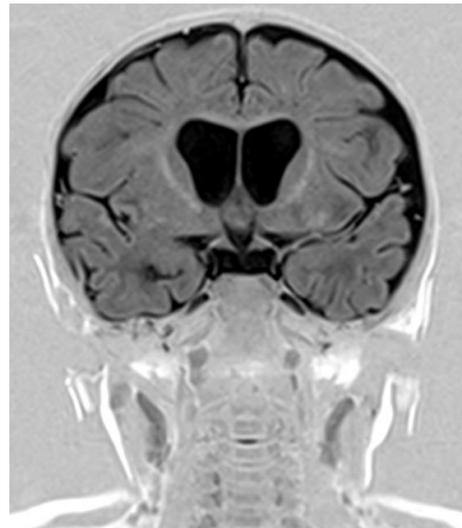
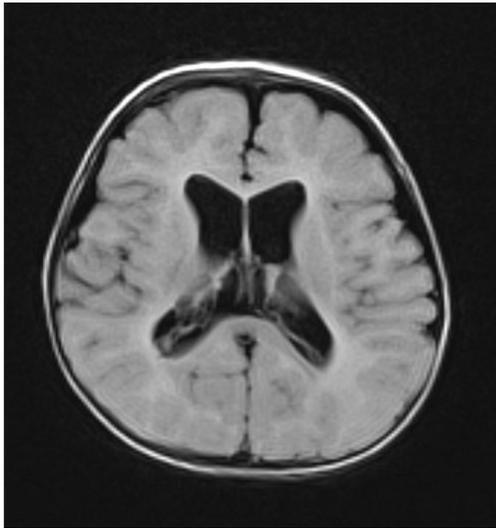


4 Jahre

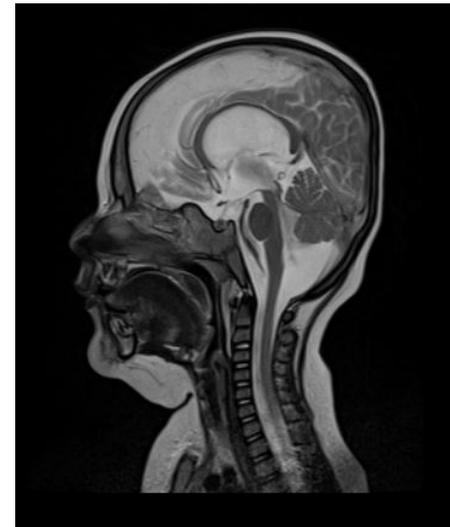
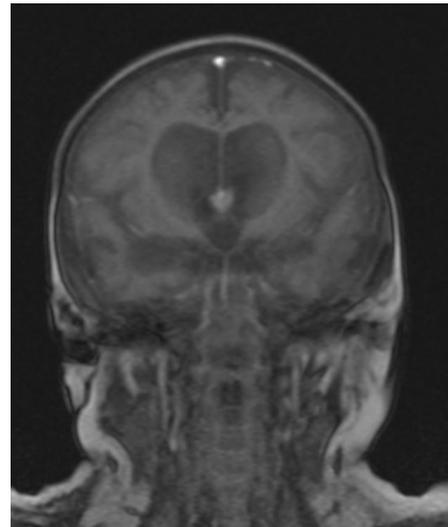
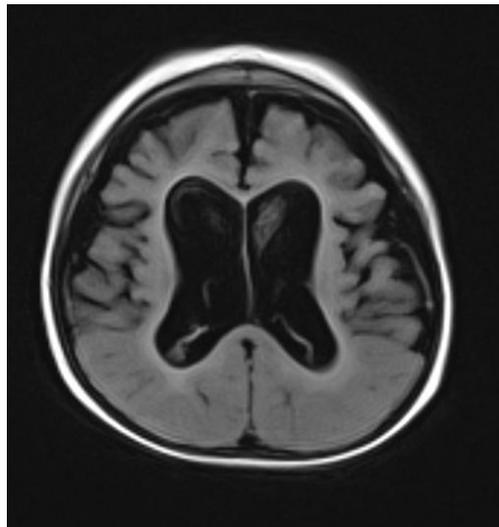


5 Jahre

V.a. 4H-LD-
Syndrom

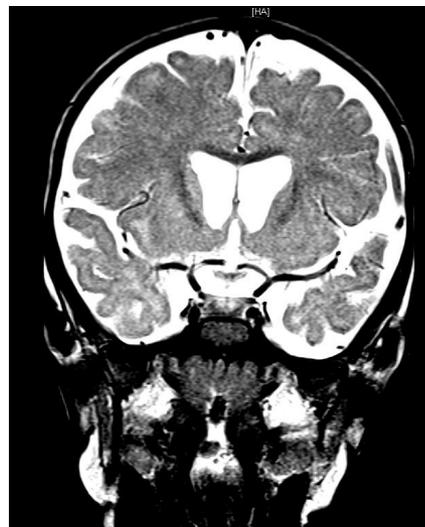
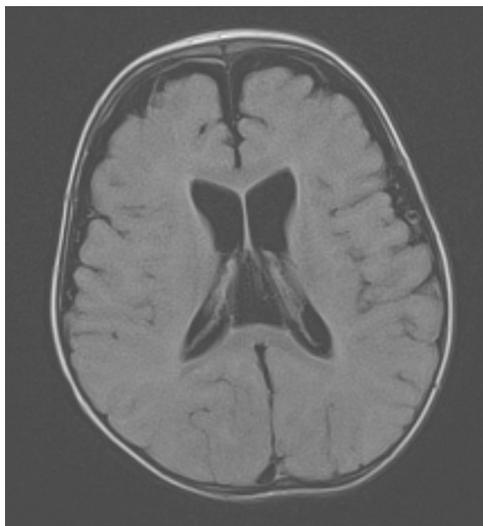


7 Monate

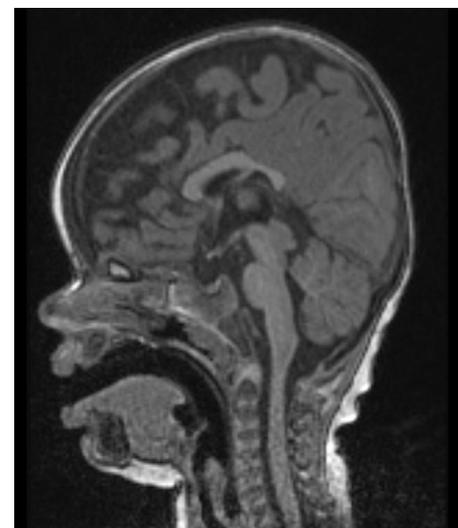
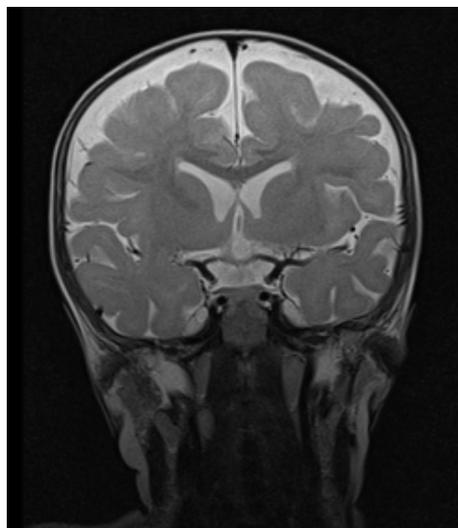
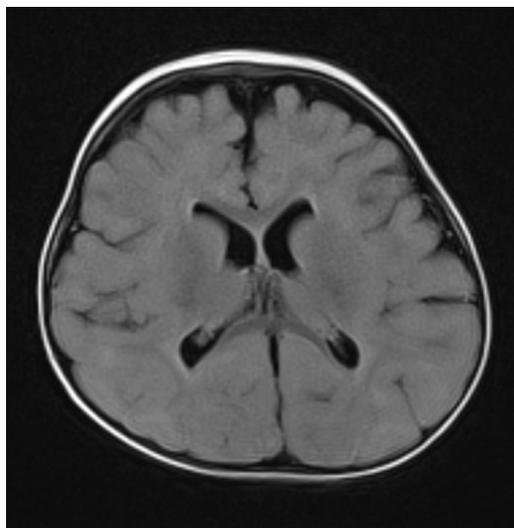


30 Monate

V.a. 4H-LD-
Syndrom



8 Monate



NB 15
Monate

Ca. 30 Formen von LD sind bekannt

- 18q Minus Syndrom
- 4H-Syndrom / Pol-III Leukodystrophie
- ADLD
- Adrenoleukodystrophie (ALD)
- Adrenomyeloneuropathie (AMN)
- Aicardi–Goutières Syndrom (AGS)
- Alexander-Syndrom (AxD)
- Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)
- CIC-2 bedingte Leukoencephalopathie
- D-Bifunctional Protein Deficiency
- Fukosidose
- H-ABC
- HBSL
- HCC
- HDLS / POLD / Adult Onset Leukodystrophie
- LBSL
- LTBL
- Metachromatische Leukodystrophie (MLD)
- MLC / van der Knaap Syndrom
- Morbus Canavan
- Morbus Krabbe / Globoide Zellen Leukodystrophie (GLD)
- Neonatale Adrenoleukodystrophie
- Oculodentodigitale Dysplasie (ODDD)
- Pelizaeus Merzbacher ähnliche Erkrankungen (PMLD)
- Pelizaeus-Merzbacher Syndrom (PMS)
- Peroxisomal acyl-CoA-Oxidase Deficiency
- Polyglucosan Body Disease (PGBD)
- Refsum Syndrom
- RNase T2-defiziente zystische Leukoencephalopathie
- SCPx
- Shah-Waardenburgsyndrom / Hirschsprung Syndrom / PCWH
- Sialinsäure-Speicherkrankheit / Salla-Erkrankung
- Sjögren–Larsson Syndrom
- Vanishing White Matter (VWM) / CACH Syndrom
- Zellweger Syndrom

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Id.R. keine kausale Behandlung (=Heilung) möglich

u.U.

Knochenmarktransplantation (BMT)

hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) bei
ALD, MLD, M. Krabbe

aber

Krankheit darf nicht zu weit fortgeschritten sein

Erfolg kann dauern

Beschleunigter Krankheitsverlauf möglich

Hohe Kosten

Enzymersatztherapie bei lysosomalen Erkrankungen

Gaucher-Krankheit

Fabry-Krankheit

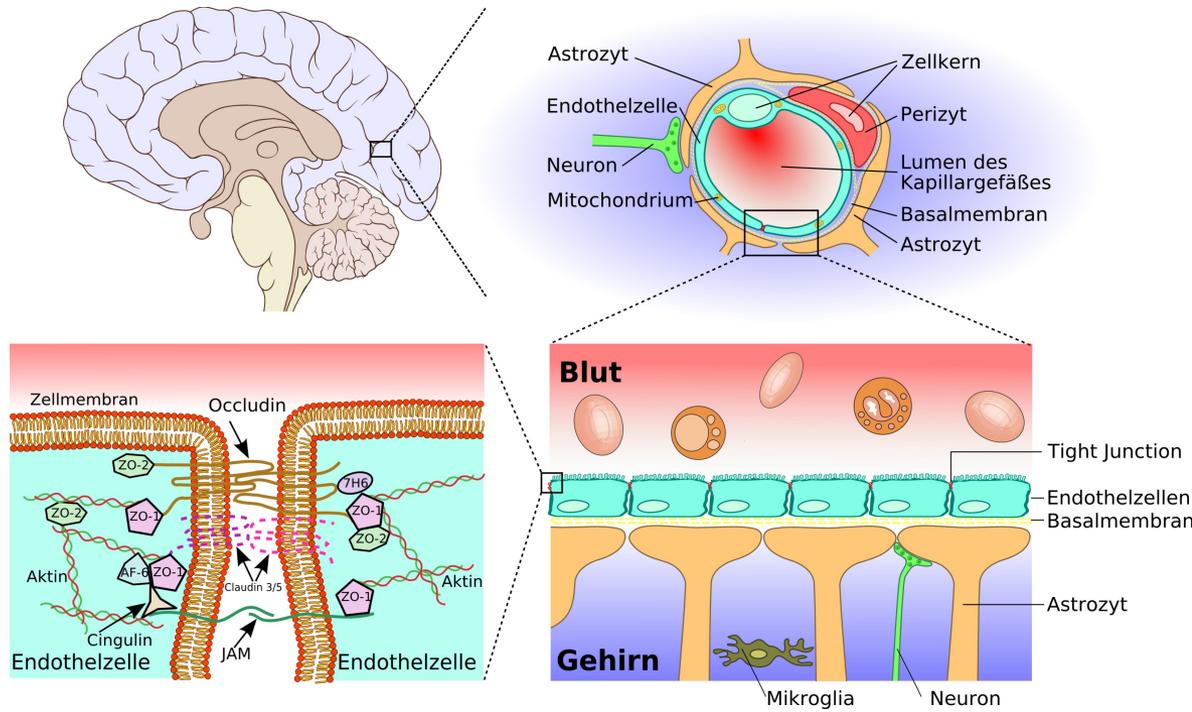
Mucopolysaccharidose Typ I, II und VI

Morbus Pompe

Warum ist die Entwicklung einer Therapie so schwierig?

Anzahl der Patienten für eine privatwirtschaftliche Medikamentenforschung zu gering, da kostenintensiv

Blut-Hirnschranke verhindert den Übertritt bekannter Medikamente in das Gehirn



Warum ist die Entwicklung einer Therapie so schwierig?

Anzahl der Patienten für eine privatwirtschaftliche Medikamentenforschung zu gering, da kostenintensiv

Blut-Hirnschranke verhindert den Übertritt bekannter Medikamente in das Gehirn

Übertritt "gesunder" Gene in Oligodendrogliazellen derzeit nicht reibungslos möglich

Späte Diagnose der Erkrankung verhindert eine frühzeitige Behandlung

Was kann heute schon getan werden?

Verbesserte Versorgung der Patienten durch
symptomorientierte Behandlung

Physiotherapie

Ernährung (Sonde, PEG)

Behandlung epileptischer Anfälle

Schmerztherapie

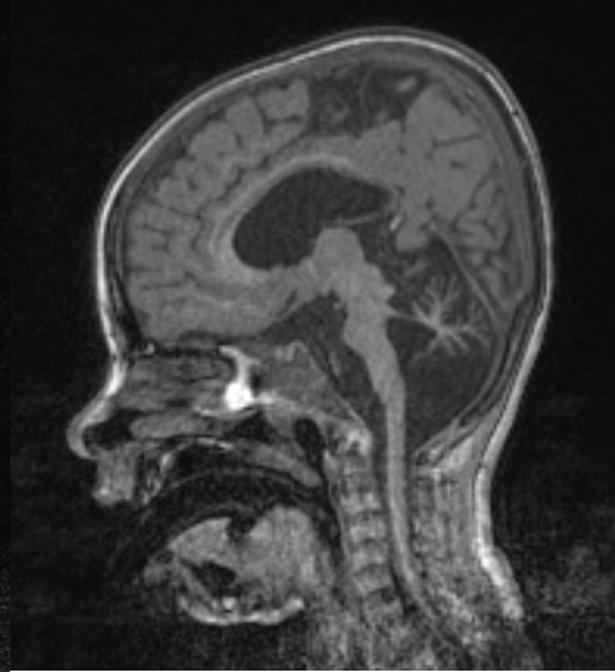
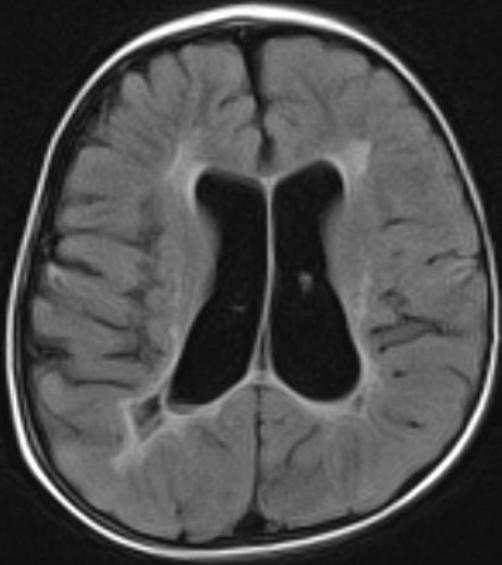
Behandlung der Spastik (Botulinumtoxin)

Hilfsmittel

Bewegung so lange es geht:

Sport, Training, Reizangebot

Ätiologisch unklare LD



5 Jahre