

**Klinische Langzeitergebnisse der allogenen hämatopoetischen  
Stammzelltransplantation bei adulten zerebralen Verlaufsformen der  
X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von: Wolfgang Köhler,  
geb. am 05.04.1957 in Kirchen (Sieg)

angefertigt an der: Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Joseph Claßen

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom 19. Mai 2020

„Neue Wege entstehen, indem wir sie gehen.“

Friedrich Nietzsche

## Abkürzungsverzeichnis

AACS	Adult X-ALD Clinical Score
Abb.	Abbildung
ACALD	Adulte cerebrale ALD / Adult Cerebral X-ALD
ACTH	Adreno-corticotropes Hormon
ALDP	ALD Protein
AMN	Adrenomyeloneuropathie / Adrenomyeloneuropathy
ATG	Anti-Thymocyte Globulin
CCALD	Kindlich zerebrale ALD / Childhood Cerebral X-ALD
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-CSF	Granulocyte Colony-stimulating Factor
GVHD	Graft-versus-host Disease
aHSCT	Allogeneic Haematopoetic Stem Cell Transplantation
MRT	Magnetresonanztomographie
LO	Lorenzo's Öl
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PBSC	Peripheral Blood Stem Cells
Tab.	Tabelle
Vgl.	Vergleich
VLCFA	Very Long Chain Fatty Acids
X-ALD	X-chromosomale Adrenoleukodystrophy / X-linked Adrenoleukodystrophy

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Historische Aspekte der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie .....	2
1.2	Klinische Phänotypen und Diagnostik .....	3
1.2.1	Endokrinologische Störungen und Symptome.....	6
1.2.2	Myelopathische Verlaufsformen .....	10
1.2.3	Kindlich zerebrale Verlaufsform.....	10
1.2.4	Adulte zerebrale Verlaufsform .....	11
1.2.5	Neurophysiologische Befunde.....	12
1.2.6	MRT Befunde.....	13
1.3	Pathogenese, Genetik und Biochemie.....	17
1.4	Aktuelle Therapieoptionen.....	21
1.4.1	Therapie der Nebennieren- und Gonadeninsuffizienz.....	21
1.4.2	Metabolische Therapie.....	22
1.4.3	Anti-entzündliche und anti-oxidative Behandlungsoptionen.....	25
1.4.4	Hämatopoetische Stammzelltransplantation .....	26
1.4.4.1	Ergebnisse bei kindlich zerebralen Formen .....	26
1.4.4.2	Rationale für die Anwendung der aHSCT bei adulter zerebraler X-ALD..	29
<b>2</b>	<b>Publikation</b> .....	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>43</b>
<b>4</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>45</b>
	Darstellung des eigenen Beitrags und Erklärung .....	58
	Selbständigkeitserklärung .....	59
	Lebenslauf.....	60
	Eigene Publikationen (mit Bezug zur Dissertation).....	63
	Danksagung .....	68

## 1 Einführung

Die X-chromosomal vererbte Adrenoleukodystrophie (X-ALD; OMIM: 300100) gehört mit einer Inzidenzrate von 1:17.500 (Bezman et al. 2016) zu den häufigsten monogenetischen Erkrankungen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems.

Leukodystrophien sind definiert als eine Gruppe hereditärer Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz unter variabler Beteiligung verschiedener Zelltypen der funktionellen Einheit von Axon und Gliagewebe, bestehend aus Oligodendrozyten, Astrozyten oder anderer, nicht-neuronaler Zellen (Vanderver et al. 2015, Schöls et al. 2017, Köhler et al. 2018). Neuere Erkenntnisse, basierend auf neuropathologischen Studien, belegen die Mitbeteiligung axonaler Strukturen, bei einigen Leukodystrophien bereits früh im Krankheitsverlauf, bei anderen sekundär als Folge einer fortschreitenden Zerstörung der Myelinscheiden in späteren Krankheitsstadien (van der Knaap und Bugiani 2017). Die Beteiligung des peripheren Nervensystems ist bei einigen, aber nicht bei allen Leukodystrophien vorhanden.

Bislang sind etwa 50 verschiedenen Leukodystrophien bekannt (van der Knaap et al. 2019), 20 davon mit primärem Beginn im Erwachsenenalter oder mit langsamer Progredienz bis ins Erwachsenenalter bei frühem Beginn (Köhler et al. 2018). Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind sehr unterschiedlich und häufig noch unbekannt. Bei einigen Leukodystrophien, wie etwa bei der X-ALD, kodiert die krankheitsauslösende Genveränderung für einen angeborenen Stoffwechseldefekt, andere zeigen Störungen der Proteinbiosynthese, Störungen im oxidativen Zellstoffwechsel oder Störungen im Energiemetabolismus.

Klinisch handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit variablem pathogenetischem Hintergrund, klinischem Verlauf und paraklinischem Befundmuster (Schöls et al. 2017). Alleine für die X-ALD werden kindlich zerebrale, adulte zerebrale, primär myelopathische und nicht neurologische Verlaufsformen unterschieden (siehe Kapitel 1.2).

Die vorliegende Arbeit betrachtet vorrangig den adulten zerebralen Verlaufstyp der X-ALD. Dieser Phänotyp verläuft ähnlich schwer wie die kindlich zerebrale Form mit regelhaft letalem Ausgang nach 2-3 Jahren. Bislang bestanden keine Behandlungsmöglichkeiten. Die Dissertation geht der Frage nach, ob eine allogenetische hämatopoetische Stammzell-Transplantation (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, aHSCT), wie sie seit langem erfolgreich

---

bei dem kindlich zerebralen Verlaufstyp durchgeführt wird, auch im Erwachsenenalter klinisch wirksam eingesetzt werden kann.

### 1.1 Historische Aspekte der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie

Die heute als X-chromosomale Adrenoleukodystrophie bezeichnete Erkrankung wurde erstmals 1923 durch die Kieler Nervenärzte Siemerling und Creutzfeldt bei einem Jungen beschrieben, der im Alter von 4 Jahren fortschreitende Verhaltens- und Sprachstörungen sowie Spastik entwickelte. Er starb mit 7 Jahren. Auffällig war eine starke Pigmentierung der Haut, sodass die Autoren die Erkrankung als ‚Bronzekranheit und sklerosierende Enzephalomyelitis (Diffuse Sklerose)‘ bezeichneten (Siemerling und Creutzfeldt 1923). Die Autoren stellten aber auch Ähnlichkeiten neuropathologischer Merkmale mit der von Paul Schilder, einem Schüler des Leipziger Hirnforschers Paul Flechsig, bereits 1912 und 1913 in Leipzig beschriebenen *Enzephalitis periaxialis diffusa* fest, die der Psychiater bei einem von Haberfeld und Spieler 1910 veröffentlichten Patienten mit *diffuser Hirn-Rückenmarksklerose im Kindesalter* beschrieben hatte (Haberfeld und Spieler 1910). Zunächst über Jahrzehnte als *Schilder'sche Erkrankung* benannt, prägte erst Blaw 1970 die Bezeichnung *Adrenoleukodystrophie* (Blaw 1970).

Nach der elektronenmikroskopischen Entdeckung intrazytoplasmatischer, lamellärer Lipide im Nebennierengewebe eines verstorbenen Patienten mit ‚Schilder'scher Erkrankung‘ durch Powers und Schaumburg 1974 und der biochemischen Charakterisierung der eingelagerten Lipide als überlangkettige, gesättigte Fettsäuren (*very long chain fatty acids*, VLCFA) durch Igarashi 1976, gelang es Hugo und Ann Moser 1981 am Kennedy Krieger Institute der Johns Hopkins University in Baltimore einen biochemischen Essay zur Detektion der VLCFA zu entwickeln, der bis heute zuverlässig die biochemische Basisdiagnostik der X-ALD ist (Moser HW et al. 1981). Der Plasma-VLCFA-Assay ist der am weitesten verbreitete diagnostische Nachweismethode. Sie hat zur Identifizierung und phänotypischen Charakterisierung (s. Kapitel 1.2) von Tausenden von X-ALD Patienten geführt (Moser AB et al. 1999).

Parallel zur biochemischen Charakterisierung der Erkrankung wurden auch die genetischen Grundlagen aufgeklärt. Bereits 1963 vermuteten Fanconi et al. auf der Grundlage von Stammbaumanalysen einen X-chromosomalen Vererbungsmodus (Fanconi et al. 1963), aber erst 1981 gelang der Nachweis des Gendefektes auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq28) in einem Gen,

---

welches wir heute als *ABCD1*-Gen bezeichnen (Mosser et al. 1981). Es war überraschend, dass das durch dieses Gen kodierte ALD Protein (ALDP) nicht direkt am Abbau der VLCFA beteiligt ist, sondern ein peroxisomales Membranprotein darstellt, welches wesentlich am Import von VLCFA in die Peroxisomen beteiligt ist (Mosser et al. 1981) (siehe Kapitel 1.3). Der exakte Mechanismus, durch den der *ABCD1*-Defekt und die Akkumulation von VLCFA zu Schäden im Gehirn, den Nebennieren und anderen Geweben führt, ist bis heute nicht bekannt.

## 1.2 Klinische Phänotypen und Diagnostik

Die klinische Variabilität der Erkrankung reicht von einer rein endokrinologischen Form (Nebenniereninsuffizienz, ‚*Addison-only*‘) ohne neurologische Symptome bis zu rasch fortschreitenden, entzündlich zerebralen Verlaufsformen, die sowohl im Kindes-, als auch im Erwachsenenalter auftreten können (Moser et al. 1992). Selbst innerhalb einer betroffenen Familie führt der gleiche Gendefekt häufig zu unterschiedlichen Phänotypen (Wichers et al. 1999; Berger et al. 1994). Eine Übersicht der verschiedenen Phänotypen der Erkrankung mit den zugehörigen kernspintomografischen Charakteristika zeigt **Tabelle 1**.

Die frühkindliche Entwicklung bis zum 3.-4. Lebensjahr ist bei allen Genträgern zunächst unauffällig. Häufig ist die Nebenniereninsuffizienz das erste Symptom der X-ALD bei neurologisch noch asymptomatischen Kindern (Dubey et al. 2005). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer chronisch progredienten Neurodegeneration des zentralen und peripheren Nervensystems mit den klinischen Leitsymptomen einer beinbetonten spastischen Tetraparese, Ataxie, neurogenen Blasen-, Mastdarmstörungen, sexuellen Funktionsstörungen und distal symmetrischen Störungen der Oberflächen-, und Tiefensensibilität, meist beginnend in der frühen 3. Lebensdekade (Engelen et al. 2012). Betroffen sind nicht nur alle hemizygoten Männer, sondern auch die heterozygoten weiblichen Genträgerinnen in bis zu 80%, meist jedoch mit leichter Symptomatik und späterem Beginn (Engelen et al. 2014; Huffnagel et al. 2019).

Zusätzlich zur chronisch progredienten, neurodegenerativen Grunderkrankung kommt es zu entzündlich zerebralen Demyelinisierungen, die in ca. 30-35% aller männlichen Genträger bereits um das 6. Lebensjahr als kindlich zerebrale X-ALD (‚*childhood cerebral X-ALD*‘, CCALD) auftreten. Bei erwachsenen Männern tritt ein solcher primär zerebral entzündlicher Befall eher selten auf (im eigenen

Patientengut in etwa 10%, s. **Tab. 2**). Häufiger besteht bereits ein über Jahre bis Jahrzehnte progrediente Adrenomyeloneuropathie (AMN) Variante mit, spastisch-ataktischen Gangstörungen variabler Ausprägung bevor die entzündlichen Demyelinisierungen des Gehirns beginnen (van Geel et al. 2001, de Beer et al. 2014) im Sinne einer sekundären entzündlich demyelinisierenden Transformation. Die eigentliche Ursache für diesen Phänotypenwandel bzw. für die phänotypische Variabilität der Erkrankung als solche ist bislang nicht erklärt, was Aussagen zur Prognose des Krankheitsverlaufes unmöglich macht (Kemp et al. 2012). Daten aus Segregationsanalysen großer X-ALD Familien legen die Existenz eines autosomalen ‚*modifier gene*‘ nahe (Moser et al 1992), allerdings war die Suche nach einem solchen verlaufsmodifizierenden Gen bislang nicht erfolgreich (Wiesinger et al. 2015).

**Tab. 1:** Klinische Phänotypen und kernspintomographische Charakteristika der X-ALD

Phänotyp	Klinische Beschreibung	MRT
Adrenomyeloneuropathie (AMN)	Symptombeginn mit 25 +/- 5 Jahren mit langsamer Progression über Jahrzehnte: spastische Paraparese, sensible Defizite (oft mit thorakalem Niveau), Inkontinenz und sexuelle Dysfunktion, Ataxie. Hirnnervenfunktion intakt, keine kognitiven Defizite	Normales Gehirn-MRT, thorakal betonte Rückenmarkatrophy (ohne Signaländerungen in T1W- oder T2W-Bildern)
AMN mit Beteiligung intrazerebraler oder spinaler Bahnsysteme	Wie AMN, etwas schneller progrediente Form bzw. Befund bei fortgeschrittener AMN, häufig Gehunfähigkeit und Inkontinenz	T2W bilateral erhöhtes Signal in Projektion auf spezifische Nervenbahnen (Tractus corticospinalis, opticus, acusticus und spinothalamicus. Lemniscus lateralis), keine Kontrastmittelaufnahme in T1W-Bildern. Weiterentwicklung zu ACALD in späteren Phasen möglich
Kindlich zerebrale Form ( <i>‘Childhood Cerebral X-</i>	Beginn im Grundschulalter mit Verhaltensauffälligkeiten,	T2W flächige Signalhebung, meist beginnend im Corpus callosum mit Ausbreitung in



ALD', CCALD)	Schulversagen, Hyperaktivität oder Rückzug und kognitiven Defiziten. Später rasch progrediente neurologische Ausfälle (Paresen, Ataxie, epileptische Anfälle, Seh-, Hör-, Schluckstörungen) bis zur völligen Hilflosigkeit oder Tod innerhalb von 2-3 Jahren	die angrenzenden parieto-okzipitale (75%) oder frontale (25%) weiße Substanz. Zerebelläre Mitbeteiligung möglich. Randständig bandförmige Kontrastmittelaufnahme
Adulte zerebrale Form ('Adult Cerebral X-ALD', ACALD)	Anfangs Konzentrations- und Verhaltensstörungen, Psychosen, später immer kognitive Defizite, Demenz. Entwicklung <u>primär</u> (ohne AMN Symptome) oder <u>sekundär</u> (zusätzlich zur teilweise jahrelang bestehenden AMN Symptomen).  In fortgeschrittenen Fällen Hirnnervenmitbeteiligung (Hören, Schlucken, Sprechen, Sehen)	wie CCALD
Olivo-ponto-mesenzephalische Form ('OPCA – like')	Selten Form mit überwiegend Hirnstamm-, und Kleinhirnsymptomen. Meistens schwere kognitive Defizite	Schwere Hirnstamm-, Kleinhirnatrophie sowie kortikale Atrophie. Oftmals ähnliche Demyelinisierungen wie bei ACALD
“Arrestierte” zerebrale Variante	Unvermittelter Stillstand der zerebralen Symptomatik nach typischem Beginn im Kindes-, oder Jugendalter, Übergang zur AMN	Flächige Signaländerungen der weißen Substanz in T2W ohne wesentliche Progression über Jahre, keine Kontrastmittelaufnahme in T1W
Endokrinologische Form “Addison – only”	Nebenniereninsuffizienz  Keine offensichtlichen neurologischen Symptome	Normales MRT.  Cave: MRT-Veränderungen können Jahre vor Beginn der klinischen Symptome auftreten
Präsymptomatische X-ALD	Keine offensichtlichen neurologischen Symptome. Neurophysiologische Untersuchungen zeigen in den meisten Fällen bereits	

	Hinweise für ZNS/PNS-Beteiligung. Das Auftreten von klinischen Symptomen in späteren Stadien ist sehr wahrscheinlich	
Weibliche Phänotypen (X-ALD Genträgerinnen)		
Asymptomatische Genträgerinnen	Kein Nachweis einer neurologischen oder adrenalen Beteiligung bei den meisten Frauen unter 30 Jahren, 20% bleiben dauerhaft symptomfrei	Normales Gehirn-MRT
“Addison – only”	Extrem selten	Normales Gehirn-MRT
AMN	Wie AMN bei Männern, aber meist mildere Symptome und langsames Fortschreiten. Die meisten Frauen behalten ihre Gehfähigkeit, bei 15 - 20% signifikante spastische Paraparese	Meistens normales Gehirn-MRT, in einigen Fällen sichtbare Traktbeteiligung (T2W). Bei etwa 70% Atrophie des Spinalmark (ohne Signaländerungen)
ACALD	Kommt in der Regel nicht vor (einzelne Fälle mit XXY Karyotyp)	s. ACALD

### 1.2.1 Endokrinologische Störungen und Symptome

Eine primäre Nebennierenunterfunktion mit erhöhten Plasmawerten für das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) und erniedrigten oder niedrig normalen Kortisol-Spiegeln sind häufig das erste Zeichen der X-ALD (Dubey et al. 2005). Etwa 80% aller X-ALD Patienten entwickeln klinische Zeichen der Nebenniereninsuffizienz, etwa die Hälfte vor dem 10. Lebensjahr und mit abnehmender Inzidenz im Verlauf des Lebens (Huffnagel et al. 2019). Nicht alle Patienten weisen klinisch manifeste Symptome der Nebenniereninsuffizienz auf obwohl z.T. stark erhöhte ACTH Spiegel gemessen werden können. Im Erwachsenenbereich sind etwa 50% der Patienten ohne Hinweise für einen M. Addison (klinisch symptomfrei, normaler Kortisolanstieg nach ACTH Stimulation).

**Tab. 2:** Phänotypenverteilung bei 99 deutschen X-ALD Familien (Köhler und Sokolowski 2005)

Phenotype	Patients	Frequency (%)
Asymptomatic Boys	35	18,9
Addison only	12	6,5
AMN/AMN tract involvement	39	21,1
ALMN, AMN cerebral	15	8,1
AMN not classified (e.g. no MRI available)	26	14,1
Adult cerebral	14	7,6
Childhood/Adolencent cerebral	44	23,8
<b>All Homozygotes</b>	<b>185</b>	<b>100</b>
Heterozygotes Asymptomatic	36	46,8
Heterozygotes Symptomatic	24	31,2
Heterozygotes not classified	17	22,1
<b>All Heterozygotes</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

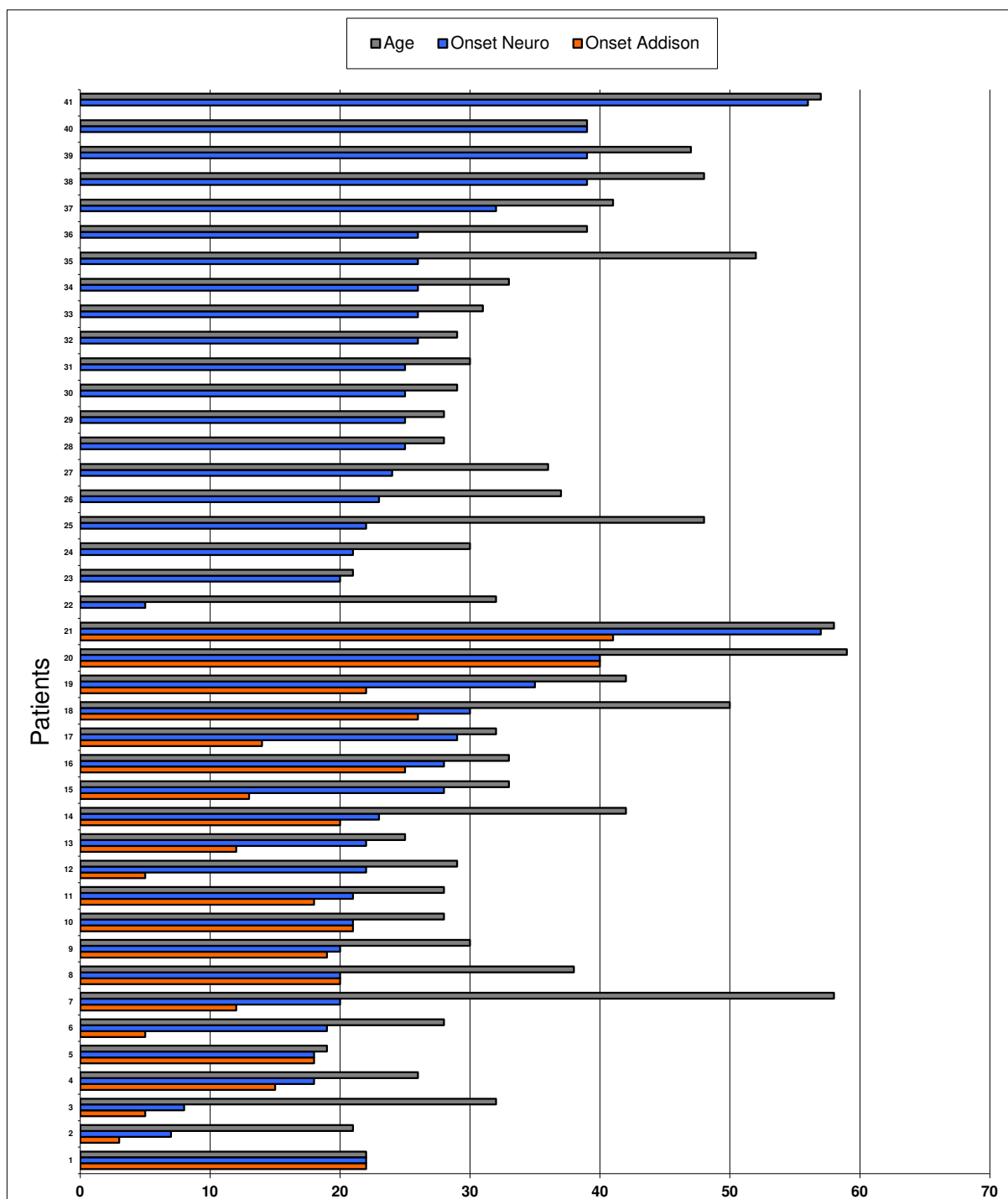
} 50,9  
adult  
males

In einer Studie mit 41 Patienten traten die Nebennierenstörungen in allen Fällen vor oder mit Beginn der neurologischen Symptome auf (**Abb. 1**; Brennemann et al. 1996). Einige Männer waren seit frühester Kindheit hyperpigmentiert, da ungewöhnlich hohe Mengen an ACTH, das auch Melanozyten stimuliert, die abnehmende Nebennierenhormonsekretion kompensiert. Hyperpigmentierte Haut und Schleimhaut können manchmal als dia-gnostischer Schlüssel für das Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz dienen (**Abb. 2 A,B**). Ein weiterer diagnostischer Hinweis ist eine ungewöhnliche Haarverdünnung (**Abb. 2 C,D,E**) und geringe Körperbehaarung bei jungen Männern (König et al. 2000), was möglicherweise auf alterskorreliert erniedrigte Dehydroepiandrosteron-Spiegel an zurückzuführen ist (Wichers-Rother et al. 2005).

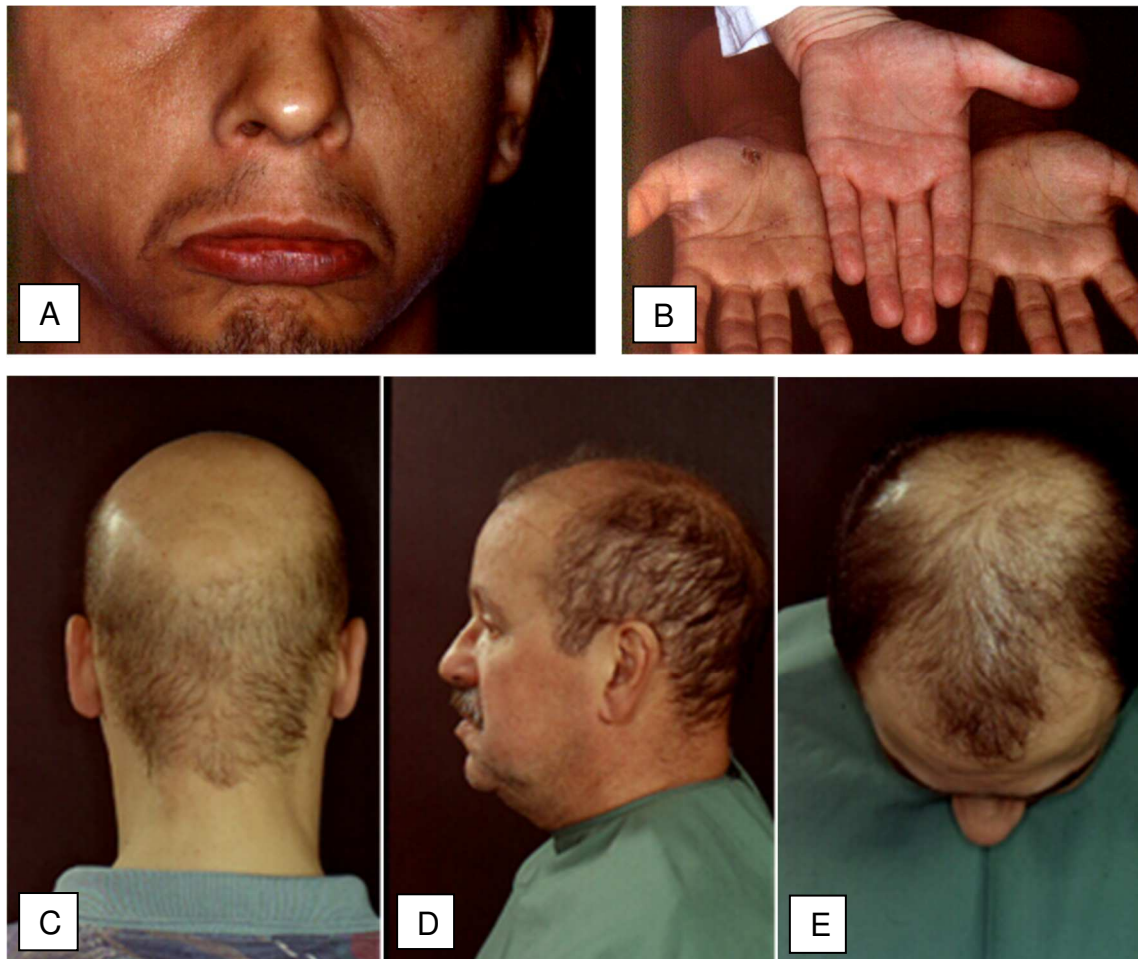
81,6% aller Männer mit X-ALD zeigen eine messbare gonadale Dysfunktion, die sich in Kombination mit der häufig bestehenden Myelopathie und autonomen

Neuropathie (Schulte-Mattler et al. 1996) klinisch bei mehr als der Hälfte der Betroffenen (53,8%) als erektile Dysfunktion manifestiert (Brennemann et al. 1997). Die testikuläre Insuffizienz kann erstes Krankheitssymptom sein (Assies et al. 1997). In den meisten Fällen ist jedoch die Fertilität nicht eingeschränkt (Stradomska et al. 2012).

**Abb. 1:** Auftreten von Nebenniereninsuffizienz und neurologischen Symptomen bei 41 X-ALD Patienten (Brennemann et al. 1996).



**Abb. 2:** Hyperpigmentierte Haut und Schleimhäute bei einem X-ALD Patienten mit Nebenniereninsuffizienz (A,B), ausgedünnte Kopfbehaarung bei drei X-ALD Patienten (C,D,E). (Köhler und Sokolowski 2005).



---

### 1.2.2 Myelopathische Verlaufsformen

Die chronisch progrediente Myelopathie stellt die häufigste Manifestationsform dar mit Symptombeginn im frühen Erwachsenenalter (Moser et al. 1995; Moser et al. 2000; Kemp et al. 2016; Huffnagel et al. 2019). Betroffen sind alle männlichen Genträger und bis zu 80% der weiblichen Genträgerinnen mit progredienten spastisch-ataktischen Gangstörungen, distal betonten, meist symmetrischen sensiblen Störungen der unteren Extremitäten sowie Blasen-, Mastdarm-, und sexuellen Funktionsstörungen (Moser et al. 1995; Kemp et al. 2012). Zusätzlich zeigen sich klinische und neurographische Hinweise für eine senso-motorische, i.d.R. distal symmetrische Polyneuropathie (van Geel et al. 1996). Bis auf sehr leichte psychomotorische Verlangsamung und geringe Defizite in der Testung visueller Gedächtnisfunktionen finden sich in diesem Stadium der Erkrankung keine Hinweise für neuro-kognitive Defizite (Edwin et al. 1996).

Mindestens 50% der erwachsenen Männer mit Myelopathie weisen zusätzlich eine klinisch relevante Nebenniereninsuffizienz auf. Die pathognomonische Kombination aus spastischer Paraparese, peripherer Neuropathie und Nebenniereninsuffizienz, heute bekannt als Adrenomyeloneuropathie, wurde 1976 erstmals von Budka und Mitarbeitern in Wien beschrieben (Budka et al. 1976). Auf die Besonderheiten beim Haarwuchs und der Hautpigmentierung wurde bereits weiter oben eingegangen (vgl. **Abb. 2**).

### 1.2.3 Kindlich zerebrale Verlaufsform

Ein primär zerebraler Beginn der Erkrankung mit entzündlicher Demyelinisierung der zerebralen Marklager ist die charakteristische X-ALD Verlaufsform im Kindesalter (Moser et al. 2001). Klinische Symptome der Erkrankung treten frühestens ab dem 3. Lebensjahr in Erscheinung. Etwa 30-35% aller männlichen Genträger erkranken an dieser kindlich zerebralen Verlaufsform bis zum 10. Lebensjahr. Zu den ersten Symptomen gehören Aufmerksamkeitsstörungen und Verhaltensänderungen. Im Verlauf entwickeln sich Seh- und Hörstörungen, epileptische Anfälle sowie Demenz, bulbäre Symptome und spastische Tetraparese im fortgeschrittenen Stadium. Das mittlere Intervall zwischen dem Beginn der neurologischen Symptomatik und der völligen Hilflosigkeit bzw. schwersten neurologischen Störungen oder Tod beträgt etwa 3 +/- 2 Jahre (Moser et al. 2001; Engelen et al 2012; de Beer et al. 2014).

#### 1.2.4 Adulte zerebrale Verlaufsform

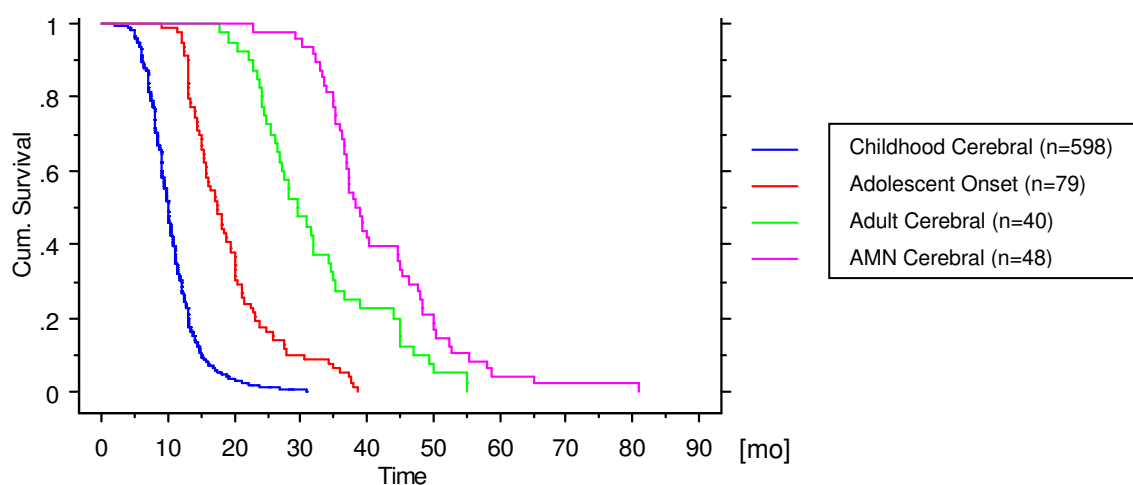
Ein primär zerebraler Beginn im Erwachsenenalter ist mit 2-5% aller männlichen Genträger vergleichsweise selten (Moser et al. 2001). Deutlich häufiger ist ein sekundäres Auftreten zerebraler Demyelinisierungen nach oftmals jahrelangem myelopathischen Krankheitsverlauf (de Beer et al. 2014). Im eigenen Patientengut liegt der Anteil der Patienten mit sekundär im Verlauf aufgetretenen, Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen entlang der Pyramidenbahnen (21,1%) oder in den zerebralen Marklagern (8,1%) bei 29,2% (Köhler et al. 2005). In neueren Studien war der Anteil der Patienten, die im Verlauf von  $10,2 \pm 6,9$  Jahren zerebrale Demyelinisierungen entwickelten sogar bei 63% (de Beer et al. 2014). Die mittlere Lebenserwartung dieser Patienten war mit  $3,4 \pm 2,9$  Jahren stark verkürzt, d.h. das Auftreten einer zerebralen Mitbeteiligung hat im Erwachsenenalter einen vergleichbar dramatischen Einfluss auf den Krankheitsverlauf wie im Kindesalter (**Abb. 6**; Moser 2005).

Die klinische Symptomatik im Erwachsenenalter ist abhängig von der Lokalisation der Schädigung, wobei Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen in nahezu allen Fällen die klinische Leitsymptomatik darstellen, gefolgt von organischen Psychosyndromen und organische Psychosen (besonders bei Mitbeteiligung des Frontalhirns), rasch progredienter spastischer Paraparese (bei Mitbeteiligung der Pyramidenbahnen), Sehstörungen (bei Mitbeteiligung der Sehbahn) und Ataxie (bei Mitbeteiligung des Kleinhirns). Epileptische Anfälle können auftreten, sind jedoch selten das klinische Leitsymptom.

Das Auftreten einer zerebralen Mitbeteiligung geht in aller Regel einher mit einer extrem schlechten Prognose, allerdings kann in wenigen Fällen (vermutlich weniger als 5%) die zerebrale Entzündung aus bislang ungeklärten Gründen zum Stillstand kommen, d.h. eine im Kontrastmittel-MRT nachgewiesene, floride entzündliche Demyelinisierung kann zum Stillstand kommen („arrestierte“ ALD) bzw. konvertieren zur nicht-entzündlichen, myelopathischen Verlaufsform, ohne Hinweise für Kontrastmittelaufnahme in der MRT (Korenke et al. 1996).

Entzündlich zerebrale Verlaufsformen bei weiblichen Genträgerinnen sind extrem selten (Powers et al. 1987, Heffungs et al. 1980; Chen et al. 2014) und wahrscheinlich assoziierte mit einer unvorteilhaften, ‚non-random‘ X-Inaktivierung (Heffungs et al. 1980; Kemp et al. 2012).

**Abb. 6:** X-ALD survival in various cerebral forms (total n=765) (Moser 2005)



### 1.2.5 Neurophysiologische Befunde

Neurophysiologisch normabweichende Befunde sind bei allen symptomatischen und den meisten präsymptomatischen X-ALD-Patienten vorhanden. *Akustisch evozierte Potentiale* sind bei nahezu allen symptomatischen männlichen Patienten und etwa der Hälfte der symptomatischen Genträgerinnen pathologisch mit beidseitig verzögerten Interpeak-Latenzen I-V und reduzierten Reizantwortamplituden (Shimizu et al. 1988; Garg et al. 1983; Moloney et al. 1982).

*Visuell evozierte Potentiale* sind deutlich seltener verzögert, regelhaft jedoch bei zerebralen Verlaufsformen mit Beteiligung visueller Bahnsysteme oder in späten Krankheitsstadien (Kaplan et al. 1997). Im eigenen Patientengut fanden wir VEP Latenzverzögerungen (50' Muster-Umkehr Stimulation) bei 24% der symptomatischen Männer und 9% der symptomatischen, heterozygoten Frauen (Köhler und Sokolowski 2005).

Die höchste Sensitivität erzielen die *somatosensorisch evozierten und magnetisch evozierten Potentiale*, insbesondere bei Reizableitung von oder zu den unteren Extremitäten (Kaplan et al. 1997; Masur et al. 1990; Köhler und Sokolowski 2005). Hier finden sich bei nahezu allen symptomatischen X-ALD Patienten und Patientinnen symmetrisch verzögerte zentrale und periphere Leitungszeiten mit erniedrigten Amplituden oder bereits ausgefallene Reizantworten.

*Neurographische Messung* bei 99 Männern mit AMN und an 38 symptomatischen, heterozygoten Frauen zeigten pathologische Ergebnisse bei Männern häufiger als bei Frauen (87% vs. 67%); in den Beinen häufiger als in den Armen (77% vs.



38%); in der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit häufiger der sensiblen (80% vs. 39%); und in der Latenz (distale Latenz und F-Welle) und Geschwindigkeit häufiger als in der Amplitudenmessung (80% vs. 29%) (Chaudhry et al. 1996). Die Ergebnisse deuten auf eine Mischung aus axonalem Verlust und multifokaler Demyelinisierung hin.

In unseren eigenen longitudinalen Messungen beobachteten wir ein sich änderndes Muster pathologischer Befunde in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. In präsymptomatischen oder sehr frühen Krankheitsstadien liegen bei den meisten Patienten Befunde vor, die auf ein demyelinisierendes Schädigungsmuster peripherer Nerven hindeuten. In späteren Phasen ist eine zusätzliche Reduzierung der Amplituden als Zeichen für eine progressive axonale Schädigung vorhanden. In sehr späten Stadien der AMN sind axonale Muster vorherrschend. Die Prävalenzraten waren vergleichbar mit den Ergebnissen von Chaudhry und Mitarbeitern mit deutlichem Schwerpunkt im Bereich der motorischen Bahnen der unteren Extremitäten (Köhler und Sokolowski 2005).

Das charakteristische neurophysiologische Befundmuster der X-ALD mit bilateral symmetrischen, peripheren und spinalen Leitungsverzögerungen und Amplitudenreduktion, kann eine wertvolle diagnostische Hilfe sein, die X-ALD differentialdiagnostisch von einer chronisch progredienten Multiplen Sklerose oder anderen Krankheiten mit dem Leitsymptom einer progressiven spastischen Paraparese im Erwachsenenalter abzugrenzen (Köhler 2008; Matsumoto et al. 2010).

### 1.2.6 MRT Befunde

Auffällige MRT Befunde sind nicht selten ein erster Hinweis für das Vorliegen einer leukodystrophischen Erkrankung (Aubourg et al. 1992) und somit weichenstellend für die weitere Diagnostik und Therapie.

Konventionelle T1- und T2-gewichte Aufnahmen erlauben a) den Nachweis einer Mitbeteiligung der weißen Gehirnschicht, b) eine ‚grobe‘ Unterscheidung zwischen (i.d.R. multifokalen) erworbenen oder (i.d.R. flächig konfluierenden) angeborenen Veränderungen, c) die Unterscheidung von hypo-, und demyelinisierenden Leukodystrophien (siehe **Abb. 3**) und d) Hinweise auf eine spezifische Ätiologie i.S. eines ‚*pattern recognition*‘ (Schiffmann und Van der Knaap 2009; Steenweg et al. 2010; Köhler et al. 2018).

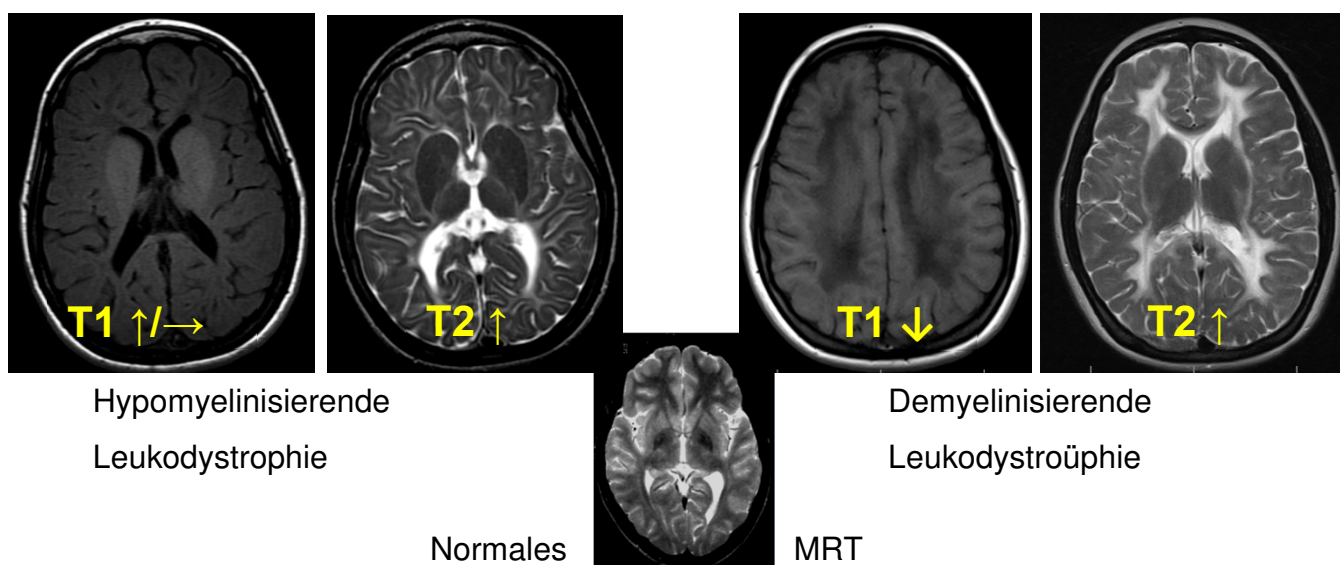
Zur standardisierten Beschreibung der MRT Veränderungen liegt ein krankheitsspezifisches Scoring System zur Quantifizierung des Schweregrades

der Befunde vor (Loes et al. 1994). Die klinische Symptomatik korreliert gut mit dem Schweregrad und der Lokalisation der MRT Veränderungen (Eichler et al. 2007).

Entscheidend für die weitere Prognose ist jedoch das Vorliegen der charakteristischen bandförmigen Kontrastmittelaufnahme am Rand der Läsion (vgl. **Abb. 4 A**) als Hinweis auf einen aktiv demyelinisierenden Prozess mit Zerstörung der Bluthirnschranke (Musolino et al. 2015). Veränderungen des Signals der weißen Substanz in der MRT mit Kontrastmittelaufnahme sind daher von besonderer Bedeutung für therapeutische Entscheidungen wie etwa für die Indikationsstellung zur aHSCT im Frühstadium der Erkrankung.

Patienten im Erwachsenenalter, insbesondere solche mit einer myelopathischen Verlaufsform weisen nur in etwa der Hälfte der Fälle Gehirnveränderungen in der konventionellen MRT auf (Kumar et al. 1995, **Tab. 3**), allerdings findet sich bei den meisten männlichen (AMN-)Patienten und 60 % der symptomatischen heterozygoten Frauen eine diffuse Rückenmarkatrophie ohne Signalveränderungen oder Kontrastmittelaufnahme in der MRT (vgl. **Abb. 4 B**). Die Signalveränderungen entweder flächig ausgeprägt (30%) oder begrenzt auf eine spezifische Nervenbahn, z.B. den Tractus corticospinalis (14%). In wenigen Fällen (2%) findet sich eine Atrophie des Hirnstamms bzw. des Kleinhirns (OPCA-Variante).

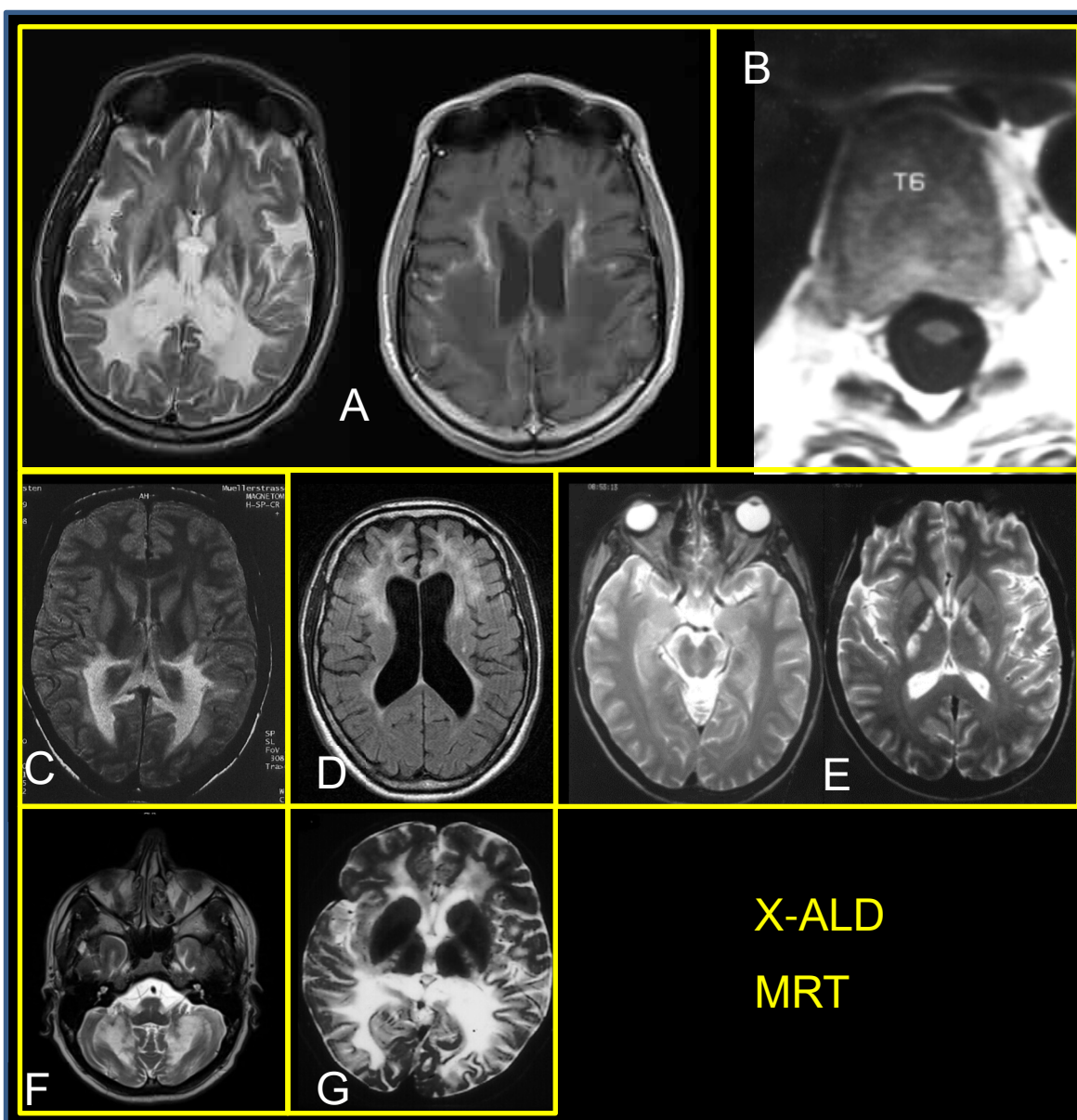
**Abb. 3:** Unterscheidung zwischen hypo- und demyelinisierender Leuko-dystrophie in der konventionellen MRT mittel T1- und T2-gewichteten Sequenzen



**Abbildung 4** stellt die fünf verschiedenen, für die X-ALD beschriebenen MRT-Muster dar (Loes et al. 2003) :

- 1) Parieto-okzipitales Befallsmuster (**Abb. 4 A, C**)
- 2) Frontales Befallsmuster (**Abb. 4 D**)
- 3) Befall des Tractus cortico-spinalis (**Abb. 4 E**)
- 4) Zerelläres Befallsmuster (**Abb. 4 F**)
- 5) Kombiniertes frontales und parieto-okzipitales Befallsmuster (**Abb. 4 G**)

**Abb. 4:** Charakteristische MRT Muster der X-ALD



**Tab. 3:** Häufigkeit abnormer MRT Befunde bei 119 erwachsenen ALD Patienten (Kumar, Köhler et al. 1995)

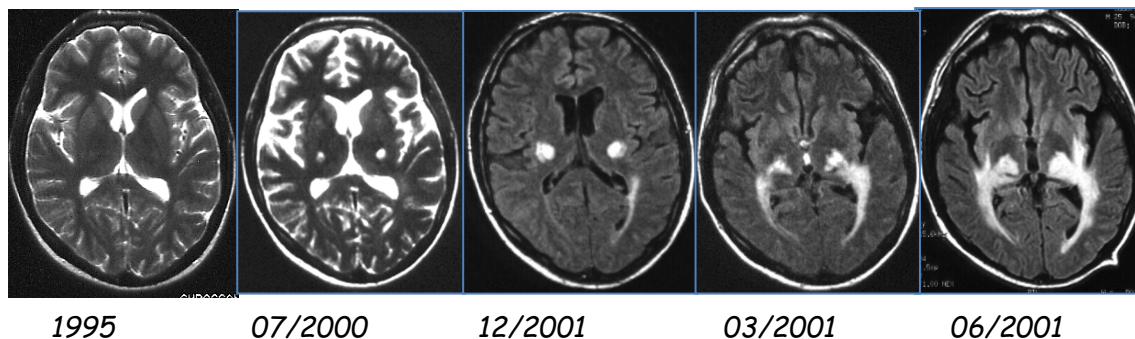
<b>Patients</b>	<b>Normal Brain MRI</b>	<b>Abnormal Brain MRI</b>	<b>Spinal Cord Atrophy</b>
Symptomatic men (N=119)	65/119	54/119 (46%)	18/20
Symptomatic women (N=45)	36/45	9/45 (20%)	6/10
<b>Total Patients (N=164)</b>			

Retrospektive Daten unbehandelter männlicher X-ALD-Patienten mit zuvor normaler Gehirn-MRT zeigten die Entwicklung neu aufgetretener zerebraler Demyelinisierung in 19 % der initial myelopathischen, jetzt zerebral entzündlichen Patienten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10 Jahren (van Geel et al. 2001). Neuere Studien sprechen von bis zu 60% Konversionsraten im Verlauf des Erwachsenenalters (de Beer et al. 2014). Dies zeigt die enorme Bedeutung regelmäßiger klinischer und radiologischer Verlaufsuntersuchungen für die Früherkennung einer entzündlichen Konversion der Erkrankung.

Sequenzielle MRT-Untersuchungen bei AMN-Patienten über Jahre mit zunächst normaler Hirn-MRT können später eine zentripetal fortschreitende Degeneration mit Signalveränderungen in Projektion auf lange Rückenmarksbahnen, speziell der Pyramidenbahn zeigen. Die Läsionen weisen zunächst keine Kontrastmittelaufnahme auf, später kommt es jedoch zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke mit Beginn der Kontrastmittelaufnahme und eine Ausdehnung der MRT Veränderungen in die angrenzende weiße Substanz (**Abb. 5**).

Bei anderen Patienten finden sich ausgedehnte Signalveränderungen der weißen Substanz, die über viele Jahre hinweg völlig stabil bleiben, ohne MRT-Zeichen einer aktiven, entzündlich demyelinisierenden Erkrankung ("arrestierte" Form der X-ALD). Der Nachweis einer Aufnahme von Kontrastmittel ist somit ein entscheidender diskriminierender Faktor für die weitere Krankheitsprognose und wesentliches Kriterium für die Indikation zur Stammzelltherapie.

**Abb. 5:** Sequentielle MRT Untersuchungen mit Darstellung der zentripedalen Bahnendegeneration und zerebral-entzündlichen Konversion eines Patienten mit anfänglich rein myelopathischer Verlaufsform.



### 1.3 Pathogenese, Genetik und Biochemie

Alle Patienten mit X-ALD weisen Mutationen im ABCD1-Gen auf (Mosser et al. 1993). Bislang sind mehr als 800 verschiedene Mutationen in dem aus 10 Exons bestehenden Gen beschrieben ([www.adrenoleukodystrophy.info](http://www.adrenoleukodystrophy.info)). Es besteht keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation, d.h. der gleiche Gendefekt kann auch innerhalb einer Familie und sogar bei eineiigen Zwillingen zu unterschiedlichen klinischen Verlaufstypen führen (Smith et al. 1999; Wichers et al. 1999; Korenke et al. 1996). Dieser Umstand legt die Vermutung nahe, dass eine oder mehrere zusätzliche, sog. ‚*modifier genes*‘ für die Ausprägung der klinischen Symptomatik verantwortlich sein könnten (Maestri and Beaty 1992). Beispielsweise wurde in einer Kohorten-Untersuchung ein Zusammenhang klinischer Phänotypen mit Genveränderungen im Methionin-Metabolismus vermutet (Linnebank, Kemp et al. 2006; Linnebank, Semmler et al. 2006), was jedoch später in einer anderen Patientenkohorte nicht reproduziert werden konnte (Semmler et al. 2009). Auch in umfangreichen, genomweiten Untersuchungen konnte bislang kein ‚*modifier gene*‘ identifiziert werden (Wiesinger et al. 2015), sodass die Ursache für die klinische Heterogenität der Erkrankung weiter ungeklärt bleibt.

Eines der wesentlichsten Schwierigkeiten derartiger Untersuchungen ist ihr Querschnittscharakter, d.h. es ist zu einem bestimmten Untersuchungszeitraum nicht vorhersehbar, ob ein Patient mit AMN Phänotyp nicht doch später in einen zerebralen Phänotyp konvertiert.

Neben der ‚*modifier-gene*‘-Hypothese gibt es Hinweise für nicht-genetische Faktoren als krankheitsmodifizierenden Faktoren, z.B. Kopftraumata oder schwere

---

Infektionen (Weller et al. 1992; Raymond et al. 2010; Bouquet et al. 2015) oder die Beschreibung unterschiedlicher Phänotypen bei monozygoten Zwillingen (Sobue et al. 1994; Korenke et al. 1996; Di Rocco et al. 2001).

Zusammengefasst liegt die Hypothese nahe, dass der primäre *ABCD1*-Gendefekt zwar die biochemischen bzw. endokrinologischen Störungen und die chronische Neurodegeneration bedingt, jedoch für die Entwicklung der zerebral entzündlichen Demyelinisierungen weitere Umweltfaktoren und/oder genetische Faktoren angenommen werden müssen.

Das *ABCD1*-Gen kodiert für ein aus 745 Aminosäuren bestehendes ALD-Protein (ALDP). ALDP zeigt eine starke Homologie zu membranständigen Transportproteinen aus der Gruppe der sog. ‚*ATP-binding cassette transporters*‘ (ABC-Transporter) (Kemp et al. 2011). Das Protein ist mit verantwortlich für den transmembranösen Transport überlangkettiger, gesättigter Fettsäuren (sog. ‚*very long chain fatty acids*‘, VLCFA) in die Peroxisomen zum  $\beta$ -oxidativen Abbau (Singh et al. 1981, van Roermund et al. 2008). ALDP funktioniert als ABC-Halbtransporter, d.h. es bildet ein Dimer mit sich selbst oder einem anderen Protein der *ATP-binding cassette* Transporterfamilie, z.B. *PMP70* oder ein *ALDP-related protein*. Hochregulation der kodierenden Gene für diese Proteine (in den sog. *ABCD2*-, *ABCD3*-Genen) kann die defekte Transporterfunktion von ALDP teilweise ersetzen (Netik et al.; Geillon et al. 2014), was somit ein potentielles ‚*therapeutic target*‘ darstellt (Pujol et al. 2005).

Der defekte peroxisomale Abbau sowie eine vermehrte Neubildung von VLCFA durch eine humane VLCFA-spezifische Elongase (*ELOVL1*, Ofman et al. 2010) führt zu der pathognomonischen Akkumulation von VLCFA in Körperflüssigkeiten und Geweben sowie zum vermehrten Einbau großer Mengen von VLCFA in komplexe Lipide (Kemp et al. 2005), z.B. von Zellmembranen myelinbildender Zellen (Kassmann 2014). Die Bestimmung von VLCFA im Plasma kann als zuverlässiger diagnostischer Marker bei allen männlichen und mind. 80% der weiblichen Genträger gelten (Moser et al. 1999).

Die Akkumulation überlangkettiger Fettsäuren, speziell von C26:0 und C24:0, bevorzugt im Gehirn und Nebennieren, ist die grundlegende biochemische Störung bei allen Formen der X-ALD (Igarashi et al., 1976). Die Bedeutung erhöhter Plasmawerte für VLCFA wird jedoch unterschiedlich bewertet, wahrscheinlich hauptsächlich, weil ein unmittelbar klinischer Effekt einer therapeutischen VLCFA Plasmaspiegel-Normalisierung bislang nicht im gezeigt

---

werden konnte. Allerdings existieren auch keine abgeschlossenen kontrollierten Studien, die dieser Frage systematisch nachgegangen sind.

Andererseits zeigen eine Reihe präklinischer Untersuchungen Hinweise, die auf eine pathogenetische Relevanz der biochemischen Störung schließen lassen, beispielsweise

- führt die Akkumulation von VLCFA zu einer Instabilität von Zellmembranen (Ho et al, 1995)
- führt die Akkumulation pathologischer Mengen von VLCFA in Membranlipiden zu Myelinschäden und Nervenzelluntergang (Paintlia et al, 2003) wobei eine direkte Korrelation besteht zwischen der Menge der angereicherten VLCFA im Hirngewebe und dem Schweregrad der Erkrankung (Asheuer et al., 2005)
- findet sich ein Zusammenhang erhöhter VLCFA Anreicherungen und gestörter Nebennierenfunktion (Whitcomb et al, 1988)
- zeigt sich eine VLCFA bedingt verminderte Membranviskosität in roten Blutkörperchen (Knazek et al, 1983)
- führt die Akkumulation von VLCFA bei Fruchtfliegen (so genannte Bubblegum-Mutanten) zu schweren neuropathologischen Schäden, die unter Therapie mit Lorenzo's Öl und Normalisierung der VLCFA Werte reversibel sind (Min et al, 1999)
- besitzen VLCFA-enhaltende Ganglioside des Gehirns potentiell antigene Wirkung und können somit Auslöser für die deletäre Entzündungsreaktion sein (Takara et al, 2002)
- führt die Akkumulation von VLCFA im X-ALD-Mausmodell zu einer langsam fortschreitenden Neurodegeneration und zu klinischen Symptomen, die der humanen AMN ähneln (Pujol et al, 2002)
- führt die Injektion von VLCFA in Gehirngewebe von Versuchstieren direkt zu Entzündungsreaktionen und Demyelinisierung (Eichler et al., 2008)
- führt die VLCFA Exposition von Gehirnzellen (Oligodendrozyten, Astrozyten) in vitro innerhalb von 24 Stunden zum Untergang der Zellen (Hein et al, 2008)
- kann die toxische Wirkung erhöhter Mengen von VLCFA in verschiedenen Mausmodellen gut belegt werden (Brites et al., 2009)
- kann im Mausmodell durch die Stimulation eines alternativen Abbauweges für VLCFA eine Neurodegeneration verhindert werden (Fourcade et al., 2009)
- führt die VLCFA Erhöhung im Hirngewebe in vitro sowie im Tiermodell (ABCD1/2 *knock-out* Mäuse) zu einer erhöhten Freisetzung von

---

Entzündungsmediatoren die wesentlich an der Entstehung entzündlicher Demyelinisierungen bei X-ALD beteiligt sind (Khan et al., 2010)

- führt die VLCFA Erhöhung im Tiermodell zur Induktion von oxidativem Stress und Neurodegeneration (Fourcade et al., 2008; Galino et al., 2011)
- sind myelinbildende Oligodendrozyten in besonderem Maße sensitiv auf die toxische Wirkung erhöhter Konzentration an VLCFA (Schönfeld und Reiser 2016).

Zusammenfassend liegt somit eine Vielzahl präklinischer Evidenzen vor, die auf eine toxische Wirkung erhöhter Konzentrationen von VLCFA hinweisen, die letztlich die bei X-ALD zu Grunde liegende Pathologie einer chronischen Neurodegeneration mindestens zum Teil erklären können.

Auch für die Entwicklung der zerebralen Entzündung bei CCALD und ACALD scheinen der angeborene Stoffwechseldefekt und die erhöhten VLCFA eine wesentliche Rolle zu spielen.

Der vermehrte Einbau von VLCFA in komplexe Myelinlipide wie Phosphatidylcholin, Sulfatide oder Ganglioside könnte zu einer progredienten Destabilisierung der Myelinscheiden und letztlich zur Demyelinisierung beitragen (Ho et al. 1995, Moser et al. 2001). Beispielsweise führt der vermehrte Einbau in gehirnspezifische Ganglioside zu einer (auto-)immunologischen Reaktion (Tagawa et al. 2002). Eine solche VLCFA-induzierte, antigene Transformation von Myelinlipiden und Lipoproteinen des Myelins, könnte der pathogenetisch relevante Ausgangsbefund für die Entwicklung zerebral entzündlicher Demyelinisierungen sein (Eichler et al. 2008).

Der exakte Zusammenhang zwischen der metabolischen Störung, der toxischen Destabilisierung der Myelinscheiden und dem Auftreten entzündlicher Demyelinisierungen ist bislang nicht gut verstanden. Perivaskuläre Rundzell-Infiltrate (Powers et al. 1992, Ho et al. 2002) und insbesondere die ausgedehnte Makrophageninfiltration und Aktivierung der Mikroglia in der aktiv demyelinisierenden Zone (Powers et al. 2005) sind die wesentlichen Kennzeichen der Entzündungsreaktion bei X-ALD. Viele der eingewanderten Makrophagen und der ortständigen Mikroglia enthalten große Mengen von Myelindebris und kristalline VLCFA-Inklusionen (Schaumburg 1975). Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Befunde zu einer Makrophagen-, und Mikrogliafehlfunktion und zum Verlust ihrer anti-inflammatorischen Kompetenz führt (Eichler et al. 2008).



---

Zusätzlich sind ABCD1-defiziente Monozyten bzw. Makrophagen auf Grund ihrer fehlenden Kompensationsmöglichkeit durch eine extrem niedrige ABCD2-Expression in hohem Maße sensibel auf erhöhte VLCFA Exposition (Weber et al. 2014). Der dadurch resultierende Verlust immunologischer Kompetenzen, insbesondere der Verlust anti-inflammatorischer M2-Effektivität nach intrazerebral migrierter Makrophagen, wird momentan als wesentlicher Faktor für die Entstehung der zerebralen Entzündungsaktivität bei X-ALD gesehen (Weinhofer et al. 2018).

#### 1.4 Aktuelle Therapieoptionen

Eine kausale Therapie der X-ALD ist aktuell nicht verfügbar. Allerdings stehen umfangreiche symptomatische Behandlungsoptionen zur Linderung der Spastik, Ataxie, Neuropathie, Blasen,- Mastdarm,- sexuellen Funktionsstörungen und anderen Symptomen der Leukodystrophie zur Verfügung (Adang et al. 2017). Darüber hinaus können vier Teilaspekte der Erkrankung besonders betrachtet und gesondert überprüft werden in Hinblick auf eine mögliche Behandlungsoption:

- Therapie der Nebennieren- und Gonadeninsuffizienz
- Metabolische Therapie
- Anti-entzündliche und anti-oxidative Behandlungsoptionen
- Stammzell-Transplantation bei entzündlich zerebralen Verlaufsformen

##### 1.4.1 Therapie der Nebennieren- und Gonadeninsuffizienz

Die Nebenniereninsuffizienz im Rahmen der X-ALD manifestiert sich früh und häufig bereits vor dem Auftreten neurologischer Symptome (Dubey et al. 2005, Brennemann et al. 1996, s. **Abb. 1**). Ist die Nebenniereninsuffizienz ohne neurologische Defizite das Erstsymptom der Erkrankung, kann die Diagnosestellung schwierig sein, sodass die notwendige Substitutionstherapie häufig erst verzögert zum Einsatz kommen kann. Unbehandelt besteht ein hohes Morbiditätsrisiko. Die regelmäßige Überprüfung der Nebennierenfunktion mit einem ACTH Stimulationstest ist daher empfehlenswert um rechtzeitig eine Behandlung einleiten zu können (Moser et al. 2007).

Für die Substitution von Glukokortikoiden reichen häufig 20 bis 40 mg täglich, wohingegen ein Mineralokortikoidersatz nicht immer erforderlich ist. Bei akuten Zweiterkrankungen oder starken Stresssituationen muss die Dosis den

---

gestiegenen Anforderungen angepasst werden. Die Hormonersatztherapie hat keinen Einfluss auf die Entwicklung oder das Fortschreiten neurologischer Symptome (Moser et al. 2000).

Bei Männern mit klinisch bestehendem Hypogonadismus ist eine Therapie mit Androgenen indiziert, sofern dieser mit einer niedrigen Serum-Testosteronkonzentration assoziiert ist (Moser et al. 2001). In den meisten Fällen ist die Impotenz jedoch nicht durch Testosteronmangel, sondern durch eine Rückenmarkbeteiligung und/oder Neuropathie im Rahmen der Grunderkrankung verursacht (Brennemann et al. 2007).

#### **1.4.2 Metabolische Therapie**

Der genetisch bedingte Defekt im Stoffwechsel überlangkettiger Fettsäuren und deren Akkumulation in Körperflüssigkeiten und Geweben ist allen Phänotypen der X-ALD gemeinsam. Wenngleich bislang keine erkennbare Beziehung zwischen dem metabolischen Defekt und dem Ausmaß des klinischen Phänotyps, der Krankheitsschwere oder dem Verlauf der X-ALD gezeigt werden konnte, so weisen doch eine Vielzahl präklinischer Befunde auf eine chronisch neurotoxische Wirkung erhöhter VLCFA Spiegel hin (s. Abschnitt 1.3). Konsequenterweise ist die Normalisierung pathologischer erhöhter VLCFA Spiegel ein pathogenetisch begründetes Behandlungskonzept der X-ALD (Semmler et al. 2008).

Frühe klinische Studien zeigten, dass eine diätetische Restriktion von VLCFA alleine auf Grund einer endogenen *de-novo* Synthese nicht ausreicht zur Normalisierung der VLCFA Plasmawerte (Brown et al. 1982). Erst die zusätzliche Gabe einfach ungesättigter Fettsäuren (in Form einer 4:1 Mischung aus Glycerol-Trioleat und Glycerol-Trioleat, bekannt als ‚Lorenzo’s Öl‘) führt über eine kompetitive Hemmung des mikrosomalen Elongationssystems für VLCFA zu einer Normalisierung der VLCFA im Plasma im Verlauf von 4-6 Wochen (Moser et al. 1997, Rizzo et al. 1987 und 1989, Sassa et al. 2014).

1987 zeigten Rizzo et al., dass die Zugabe von Ölsäure zum Medium den VLCFA-Spiegel in kultivierten Hautfibroblasten von X-ALD-Patienten senken kann (Rizzo et al. 1987). Die orale Verabreichung von Glycerol-Trioleat (GTO) an Patienten führte entsprechend zu einer Senkung der VLCFA-Plasmaspiegel um etwa 50%, verbunden mit einer signifikanten Verbesserung der peripheren Nervenleitgeschwindigkeit (Moser et al. 1987).



**Abb. 7:** Filmische Darstellung der Krankengeschichte von Lorenzo Odone im Film „Lorenzo's Öl“

Eine normalisierende Wirkung auf den Plasma-VLCFA-Spiegel wurde jedoch erst durch eine 4:1-Mischung aus GTO und Glycerol-Triercat (GTE) erreicht, die auch als Lorenzo's Öl zu Ehren des Sohnes von Michaela und Augusto Odone, die eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung dieser Therapie spielten, bezeichnet werden kann (Odone 1989, Rizzo et al. 1989).

In einer gemeinsamen Publikation der Ergebnisse aus zwei unabhängigen Studien zur präventiven Wirkung von Lorenzo's Öl (LO) in Hinblick auf das Auftreten von ersten Krankheitszeichen (klinisch oder radiologisch) bei 115 asymptomatischen Jungen mit Behandlungsbeginn vor dem 6. Lebensjahr, konnte erstmals eine partiell präventive Wirkung (späterer Krankheitsausbruch und verzögerte

Demyelinisierungszeichen in der MRT) der LO Therapie im Vergleich mit 797 historischen Kontrollen gezeigt werden (Moser et al. 2003). Ein vergleichbares Ergebnis, ebenfalls mit einem partiell präventiven Effekt, wurde in einer weiteren Studie bei 89 asymptomatischen Jungen (Therapiebeginn mit  $4,7 \pm 4,1$  Jahren) beschrieben (Moser et al. 2005). In dieser Studie zeigte sich erneut ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von neurologischer Erstsymptome und/oder MRT-Veränderungen und der Normalisierung der VLCFA-Plasmaspiegel (Moser et al. 2005), was zu der Behandlungsempfehlung für Jungen ab dem 2. Lebensjahr führte (Moser 2006).

In der Regel liegt die Standarddosis für die Erstbehandlung mit LO bei 1ml/kg Körpergewicht. Die Plasma-VLCFA-Werte sollten regelmäßig überwacht werden, um eine Anpassung der LO-Dosis bis zum Erreichen normaler Plasmawerte vornehmen zu können (Semmler et al. 2008). Die Therapie wird kombiniert mit einer krankheitsspezifischen Diät zur Begrenzung der mit der Nahrung zugeführten Mengen an gesättigten, überlangkettigen Fettsäuren (Infos auf der Homepage der Patientenorganisation ELA Deutschland e.V., [www.ELAEV.de](http://www.ELAEV.de)). Bei den meisten Patienten können normale VLCFA Plasmawerte innerhalb von 4-6 Wochen erreicht werden. Mögliche Nebenwirkungen von LO sind Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Erhöhungen der Leberenzyme, Magen-Darm-Beschwerden und Gingivitis (Kickler et al. 1996, van Geel et al. 1999, Sedlmayr et al. 1995, Korenke et al. 1995, Asano et al 1994).

---

Die Ergebnisse der LO-Behandlung bei bereits symptomatischen Patienten sind widersprüchlich. Eine Reihe kleiner, nicht kontrollierter klinischer Studien kamen zu dem Schluss, dass die LO-Therapie die weitere Progression neurologischer Symptome nicht vollständig verhindert kann (Aubourg et al. 1993, van Geel et al. 1999, Kaplan et al. 1993, Uziel et al. 1991). Allerdings wiesen diese Studien, abgesehen von fehlenden Kontrollgruppen, z.T. gravierende methodische Mängel auf (sehr kleine Kohorten mit unterschiedlichen Phänotypen, zu kurze Beobachtungszeiten, klinisch wenig relevante Bewertungsparameter), sodass eine abschließende Bewertung nicht möglich ist. Es ist jedoch offensichtlich, dass die Behandlung von Patienten mit bereits bestehenden zerebral-entzündlichen Veränderungen (CCALD, ACALD, AMN mit zerebraler Beteiligung) keine Effekte zeigt, wohingegen die Normalisierung von VLCFA bei neurodegenerativeren Formen der ALD (AMN, symptomatische Heterozygoten, Morbus Addison) im Sinne eines (partiell) präventiven Effektes sinnvoll sein kann.

Entsprechend zeigten Ergebnisse einer Langzeit-Follow-up-Studie (mittlere Behandlungsdauer 6,7 Jahre) bei 47 AMN-Patienten ohne zerebrale Beteiligung, die mit 1ml LO/kg Körpergewicht und Diät behandelt wurden, eine signifikante Verlangsamung des Krankheitsverlaufs sowie eine reduzierte Konversionsrate zur entzündlichen ALD (Köhler und Sokolowski, 2005).

Eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie in den USA musste leider, hauptsächlich auf Grund einer mangelnden Rekrutierung, vorzeitig abgebrochen werden (Gerald Raymond, persönliche Mitteilung, Moser et al. 2007).

In der Gesamtbewertung der klinischen Wirksamkeit von Lorenzo's Öl ergibt sich somit eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Behandlung mit LO die Krankheitsprogression bei symptomatischen Patienten verzögert und die Erstmanifestation bei asymptomatischen X-ALD-Trägern in verschiedenen Altersbereichen hinauszögert bzw. verhindert. Möglicherweise wird dieser Effekt durch die zusätzliche Kombination mit konjugierter Linolensäure noch verstärkt (Cappa et al. 2012).

Die Behandlung mit Lorenzo's Öl wird klinisch kombiniert mit einer fettmodifizierten Diät, die bei konsequenter, beratungsgestützter Anwendung zu einer Senkung überlangkettiger Fettsäuren führen kann. Diese diätetische Therapie ist zur Behandlung der Stoffwechselkrankheit medizinisch indiziert für alle Formen der X-ALD, vergleichbar einer Diabetes-Diät, und bedarf einer regelmäßigen Beratung durch geschulte Diätberaterinnen.

---

### 1.4.3 Anti-entzündliche und anti-oxidative Behandlungsoptionen

Vielfache Versuche, die Entzündungsreaktion des Gehirns bei X-ALD medikamentös zu beeinflussen, waren bislang nicht erfolgreich (Naidu et al. 1988). Unter anderen wurden Substanzen wie Cyclophosphamid (Stumpf et al. 1981), Kortikosteroide, Interferone (Korenke et al. 1997), Immunglobuline (Moser et al. 1992, Cappa et al. 1994), Glatirameracetat (eigene Beobachtung), Natalizumab (Prof. Jutta Gärtner, persönliche Mitteilung), Lovastatin (Singh et al. 1998, Engelen et al. 2010) und Verfahren wie Plasmaaustausch (Murphy et al. 1982), sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter versucht, blieben jedoch ohne nachhaltig positive Wirkung.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass der ABCD1-Gendefekt zu einer massiven Störung der oxidativen Stress Homöostase führt mit nachfolgend signifikantem Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung (Fourcade et al. 2008, Fourcade et al. 2015). Entsprechende Biomarker wurden in Erythrozyten und Fibroblasten von X-ALD Patienten pathologisch verändert nachgewiesen (Vargas et al. 2004). Nachdem gezeigt werden konnte, dass antioxidative Substanzen die axonale Degeneration bei X-ALD Mäusen stoppen kann (Lopez-Erauskin et al. 2011), liegen aktuell auch erste ermutigende Behandlungsergebnisse aus einer Pilotstudie bei 13 AMN Patienten nach Behandlung mit einer Kombination aus Alpha-Tocopherol, N-Acetylcystein und Alpha-Liponsäure vor (Casasnovas et al. 2019). Die Studie zeigte nicht nur eine Normalisierung oxidativer Stressparameter im Plasma, Liquor, Urin und peripheren Blutzellen unter dieser Kombinationsbehandlung, sondern auch eine Normalisierung entzündungsfördernder Derivate der Arachidonsäure (TBX2, 12S-HETE und 15S-HETE) und mehrerer entzündungsfördernder Zytokine und Chemokine (IL-8, TNF, IFNA2, IL-4, IL-36A und CCR3) sowie eine Aktivierung schützender Zytokine wie Adiponectin oder Il-10. Für die Autoren liegt damit die Vermutung nahe, dass eine enge Verknüpfung zwischen der Störung in der Elimination von Sauerstoffradikale (ROS) bei X-ALD und der Entwicklung entzündlich demyelinisierender Aktivität besteht, was somit eine Rationale für eine anti-oxidative Therapiestrategie darstellen würde (Casasnovas et al. 2019). Die Ergebnisse dieser Untersuchung müssen jedoch in einer größeren, kontrollierten Studie bestätigt werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen bei X-ALD Mäusen zeigten, dass der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) - Agonist Pioglitazon zu einer verbesserten Mitochondrienfunktion, Verminderung der oxidativen

---

Schäden an Proteinen und DNA, verbesserten energetischen Homöostase (NADH- und ATP-Spiegel), verbesserten enzymatischen Aktivität der Glutathionreduktase und der Pyruvatkinase und letztlich zu einer Verminderung der axonalen Degeneration sowie der motorischen Behinderungen führt (Morato et al. 2013). Eine Phase III Studie mit Pioglitazon wird momentan durchgeführt.

#### **1.4.4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation**

##### **1.4.4.1 Ergebnisse bei kindlich zerebralen Formen**

Bereits frühe post-mortem Untersuchungen bei zerebraler X-ALD hatten deutliche Hinweise für entzündliche Demyelinisierungen mit ausgeprägter, perivaskulär betonter Rundzellinfiltration gezeigt (Griffin et al. 1985, Powers 1985). Hypothetisch wurde diese Entzündungsreaktion in Verbindung gebracht mit der Akkumulation von VLCFA in Myelinlipiden und der daraus resultierenden Myelinzerstörung (Bernheimer et al. 1983, Powers et al. 1992). Unter der Annahme, dass zerebrale Makrophagen bei X-ALD auf Grund der Stoffwechselstörung nicht mehr in der Lage sind den entzündlichen Myelindebris zu entfernen, erfolgte 1984 die erste Knochenmark-Transplantation bei einem 12-jährigen Jungen mit X-ALD (Moser et al. 1984). Die transplantierten Spender-Makrophagen sollten in das Hirngewebe des X-ALD Patienten einwandern und so den entzündlichen Prozess stoppen. Leider zeigte sich bei dem bereits in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung transplantierten Jungen keine klinische Besserung. Er verstarb 141 Tage nach der Transplantation an einer Adenovirus-Infektion. Die erste erfolgreiche Transplantation wurde dann 1990 berichtet bei einem 8-jährigen X-ALD Jungen, der in einem deutlich früheren Krankheitsstadium behandelt wurde (Aubourg et al, 1990). Erstmals war es gelungen die entzündliche Hirnzerstörung zu stoppen mit sehr gutem klinischen Langzeitergebnis.

Der natürliche Krankheitsverlauf der CCALD ist andererseits sehr schwerwiegend. In einer großen retrospektiven Analyse von 283 unbehandelter Jungen mit CCALD am Kennedy-Krieger Institut, Baltimore konnte gezeigt werden, dass nach 5 Jahren bereits 54% der Kinder verstorben waren (Mahmood et al. 2007). Von den noch lebenden Patienten hatten 94% schwere neurologische Defizite und benötigten ständige Hilfe. Demgegenüber zeigte die gleiche Arbeitsgruppe bei transplantierten Patienten eine Langzeit-Überlebensrate von 95%, allerdings unter der Voraussetzung, dass vor Beginn der aHSCT keine oder nur sehr geringe

---

klinische und nur geringe MRT Veränderungen (LOES-Score < 9, Loes et al. 1994) festgestellt wurden.

Inzwischen ist die allogene hämatopoetische Stammzelltherapie eine gut etablierte Therapieoption für die CCALD (Peters et al. 1999, Shapiro et al. 2000, Miller et al. 2011, Baumann et al. 2003, Beam et al. 2007, Mahmood et al. 2007, Kato et al. 2016, Kühl et al. 2018).

Unsere eigene Erfahrung bei 36 transplantierten Jungen bestätigt diese Ergebnisse, wobei zusätzliche Faktoren identifiziert werden konnten, die als prognostische Indikatoren mit bedacht werden müssen, wie etwa das Muster der MRT Veränderungen oder die Stammzellquelle (Kühl et al. 2018).

Als prognostisch eher vorteilhaft konnten danach beispielsweise Patienten mit ‚klassischen‘ parieto-occipitalen MRT-Mustern mit einem LOES-Score < 9 Punkten oder frontale Muster mit Score Werten < 4 Punkten (Loes et al. 1994) identifiziert werden, wohingegen die Mitbeteiligung des Kleinhirns oder Kontrastmittel aufnehmende Läsionen entlang der cortico-spinalen Bahnen eher ungünstige Prognoseindikatoren darstellen, auch dann wenn der LOES-Score insgesamt kleiner als 9 Punkte ist.

**Abbildung 8** zeigt die Behandlungsergebnisse bei 36 transplantierten CCALD Patienten stratifiziert nach vier Gruppen (Kühl et al. 2018):

Gruppe 1a (N=11) erhielt Stammzellen aus einer HLA-identischen Knochenmarkspende. Alle Patienten dieser Gruppe hatten ein ‚vorteilhaftes‘ MRT Muster (parieto-occipitales Muster mit LOES<9, frontales Muster mit LOES<4). Alle Patienten dieser Gruppe zeigten ein exzellentes Langzeit-Transplantationsergebnis ohne jegliche funktionelle Defizite.

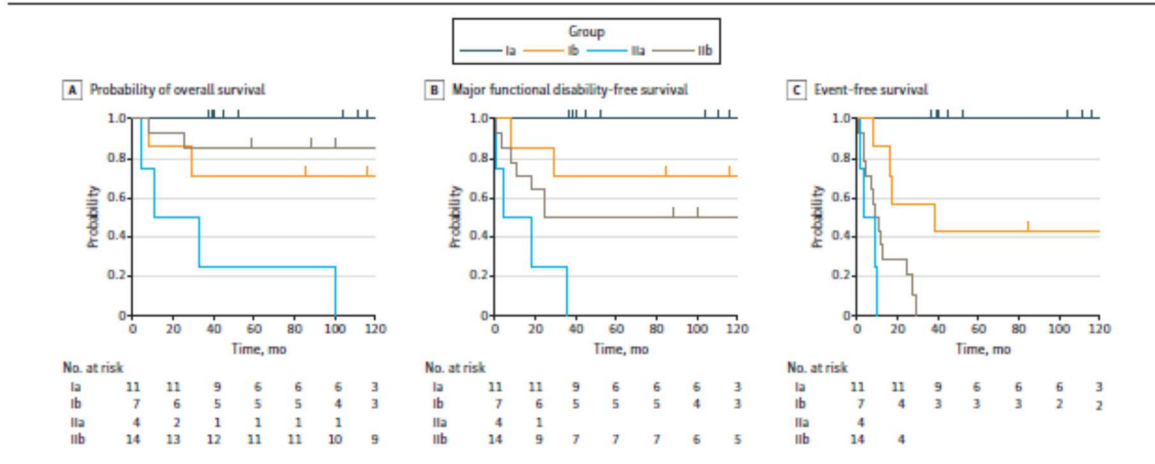
Gruppe 1b (N=7) hatte ebenfalls ein ‚vorteilhaftes‘ MRT-Muster, erhielt jedoch periphere Blutstammzellen oder Stammzellen aus Nabelschnurblut.

Gruppe 2a (N=4) zeigt die sehr schlechten Behandlungsergebnisse bei Patienten mit zerebellärem Befall

Gruppe 2b (N=14) zeigt die Transplantationsergebnisse bei Patienten mit anderen ‚ungünstigen‘ MRT Mustern (LOES < als Gruppe 1a, alle anderen Muster (Loes et al. 2003)).

**Abb. 8:** Überlebenswahrscheinlich für CCALD Patienten nach HSCT, stratifiziert nach MRT Kriterien und Stammzellquelle (Kühl et al. 2018).

Figure. Probability of Survival for Patients with Childhood Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy



2017 veröffentlichten Eichler et al. Ergebnisse einer Phase II/III Studie einer ex-vivo Gentherapiestudie bei Patienten mit früher CCALD (Eichler et al. 2017). In dieser Studie wurden autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen mit einem lentiviralen Vektor gentherapeutisch transfiziert und anschließend reinfundiert. 15 der 17 so behandelten Jungen überlebten (Median 29,4 Monate; 21,6 - 42 Monate) ohne relevante funktionelle Defizite (Eichler et al. 2017).

Beide Therapieoptionen, aHSCT und Gentherapie sind nur erfolgreich in sehr frühen Stadien der CCALD, d.h. es dürfen zum Zeitpunkt der Transplantation noch keine oder nur sehr leichte klinische Symptome vorhanden sein. Weiterhin sollte der radiologische Befund nicht zu weit fortgeschritten sein (LOES-Score max. 9 Punkte) (Miller et al. 2011). Mehrerer Arbeitsgruppen zeigten einheitlich diese Korrelation des Transplantationsergebnisses zum klinischen und radiologischen Status vor HSCT.

Zusammenfassend wird aktuell eine klare Indikation für die aHSCT bei Patienten in frühe Krankheitsstadien einer CCALD gesehen, insbesondere bei präsymptomatischen Patienten mit parieto-occipitalen MRT Befallsmustern. Bereits symptomatische Patienten und solche mit atypischen oder sehr fortgeschrittenen MRT Befallsmustern können im Einzelfall von der Behandlung profitieren wobei allerdings ein behinderungsfreies Überleben negativ korreliert mit den klinischen Symptomen vor aHSCT. Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (schwere neurologische Defizite, Bettlägerigkeit, Inkontinenz, Dysphagie) profitieren nicht von der aHSCT.



#### 1.4.4.2 Rationale für die Anwendung der aHSCT bei adulter zerebraler X-ALD

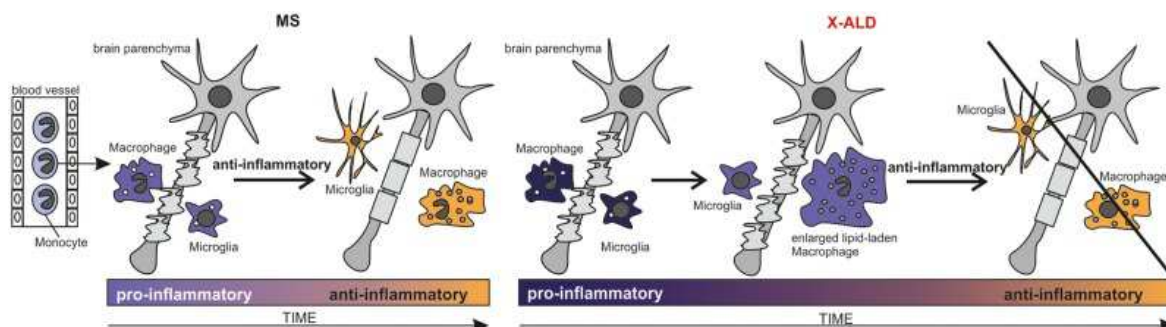
Nur bei einem Teil der Patienten kommt es aus bislang ungeklärter Ursache zur Entstehung entzündlicher Demyelinisierungen, während andere Patienten dauerhaft in einem nicht entzündlichen, chronisch neurodegenerativen Krankheitsstadium verbleiben. Hypothetisch begünstigt die genetische Stoffwechselstörung im Metabolismus überlangkettiger, gesättigter Fettsäuren die Entstehung multipler pathogenetisch wirksamer Faktoren wie Instabilität von Zellmembranen myelinbildender Zellen durch den vermehrten Einbau pathologischer Fettsäuren, metabolische Störungen des Energiestoffwechsels der Zellen und oxidativer Stress (Singh and Pujol 2010). Bis zu 63% aller männlicher Genträger aller Altersstufen tragen ein Risiko für die Entwicklung eines entzündlichen Krankheitsverlaufes (de Beer et al. 2014) und die damit verbundene Verschlechterung der Prognose mit einer verbleibenden Lebenserwartung von nur wenigen Jahren.

Hypothetisch entscheidend für die Entwicklung einer entzündlichen Demyelinisierung ist eine metabolisch bedingte Fehlfunktion des Immunsystems, insbesondere der Makrophagen. ABCD1-defiziente Makrophagen sind anders als B- und T-Zellen nicht in der Lage, den genetischen Stoffwechseldefekt durch Aktivierung paralleler Stoffwechselwege zu kompensieren (Weber et al. 2014). Es kommt zur immunologischen Fehlfunktion der Makrophagen mit anhaltender pro-inflammatorischer Aktivität und zur Apoptose. Der Gendefekt verändert also die immunologische Potenz der Makrophagen (Ruiz et al. 2015, Weinhofer et al. 2018).

Anders als bei der Multiplen Sklerose sind metabolisch gestörte Makrophagen bei X-ALD nicht mehr in der Lage, die nach Phagozytose von Myelindebris physiologischerweise stattfindende Konformitätsänderung von einem pro-inflammatorischen M1-Zustand in den anti-inflammatorischen M2-Zustand zu vollziehen (Weinhofer et al. 2018; s. **Abb. 9**). Die einmal in Gang gesetzte Demyelinisierung schreitet somit voran bis zum vollständigen Verlust des Hirnmyelins.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden gesunde Spenderzellen an einen Empfänger übertragen. Bei der X-ALD werden hämatopoetische, CD34-Ag positive Stammzellen transplantiert, die dann u.a. zu neuen, immunkompetenten Makrophagen ausreifen und sich an dem X-ALD Entzündungsprozess beteiligen können.

**Abb. 9:** Hypothetical model of the progression of CALD when compared to multiple sclerosis (Weinhofer et al. 2018).



Hypothetisch führt die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zur Übertragung immunkompetenter Makrophagen, die nach intrazerebral einwandern und die Entzündung zum Stillstand bringen. Unter dieser Prämisse sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen überprüft werden:

- Die aHSCT kann den natürlichen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen mit
  - Senkung der Mortalitätsrate
  - Abmilderung oder Stillstand der neurologischen Defizite
  - Erhalt kognitiver Fähigkeiten
- Die aHSCT kann die entzündlichen Demyelinisierungen im Gehirn zum Stillstand bringen (gemessen am Rückgang oder Verschwinden der Kontrastmittel-Aufnahme in der MRT)

Weiterhin soll die Untersuchung neue Erkenntnisse erbringen zu den kurz und langfristig zu erwartenden Nebenwirkungen der aHSCT bei X-ALD und zu den prognostischen Indikatoren (klinisch, radiologisch, seitens der Transplantationsparameter, seitens der Stammzellquelle etc.) für ein gutes bzw. schlechtes Langzeitergebnis.

## 2 Publikation

DOI: 10.1002/jimd.12044

ORIGINAL ARTICLE





# Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy

Nils Waldhüter<sup>1</sup> | Wolfgang Köhler<sup>2</sup> | Philipp G. Hemmati<sup>1</sup> | Christian Jehn<sup>1</sup> | Rudolf Peceny<sup>3</sup> | Giang L. Vuong<sup>1</sup> | Renate Arnold<sup>1</sup> | Jörn-Sven Kühl<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department Hematology, Oncology and Tumorimmunology, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Department Neurology, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany

<sup>3</sup>Department Oncology/Hematology/SCT, Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Germany

<sup>4</sup>Department Pediatric Oncology/Hematology/SCT, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

### Correspondence

Jörn-Sven Kühl, Universitätsmedizin Leipzig, Department Pediatric Oncology/Hematology/Hemostaseology, Liebigstr. 20a, 04103 Leipzig, Germany.

Email: joern-sven.kuehl@medizin.uni-leipzig.de

Communicating Editor: Robin Lachmann

### Abstract

The adult cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy (ACALD), an acute inflammatory demyelinating disease, results in a rapidly progressive neurodegeneration, typically leading to severe disability or death within a few years after onset. We have treated 15 men who had developed ACALD with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from matched donors after myeloablative conditioning with busulfan and cyclophosphamide. All patients engrafted and 11 survived (estimated survival  $73 \pm 11\%$ ), 8 with stable cognition and 7 of them with stable motor function (estimated event-free survival  $36 \pm 17\%$ ). Death after transplantation occurred within the first year after HSCT and was caused either primarily by infection ( $N = 3$ ) or due to disease progression triggered by infection ( $N = 1$ ). Patients with minor myelopathic symptoms ( $N = 4$ ) or with no or mild cerebral symptoms pre-transplant ( $N = 7$ ) had an excellent outcome. In contrast, no patient with major neurological symptoms associated with an extensive involvement of pyramidal tract fibres in the internal capsule ( $N = 5$ ) survived without cognitive deterioration. Notably, early leukocyte recovery was associated with dismal outcome for yet unknown reasons. All 10 tested survivors showed a reduction of plasma hexacosanoic acid (C26:0) in the absence of Lorenzo's oil. Over time, the event-free survival could be improved from 2 out of 8 patients (25%) before 2013 to 5 out of 7 patients (71%) thereafter. Therefore, allogeneic HSCT appears to be a suitable treatment option for carefully selected ACALD patients when transplanted from matched donors after myeloablative, busulfan-based conditioning.

### KEYWORDS

X-linked adrenoleukodystrophy, adult cerebral ALD, hematopoietic stem cell transplantation, myeloablative conditioning, magnetic resonance imaging, internal capsule

**Abbreviations:** AACS, adult ALD clinical score; ACALD, adult cerebral ALD; AMN, adrenomyeloneuropathy; ATG, anti-thymocyte globulin; BM, bone marrow; CCALD, childhood cerebral ALD; EDSS, Kurtzke expanded disability status scale; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; MRI, magnetic resonance imaging; PBSC, peripheral blood stem cells; VLCFA, very long chain fatty acids; X-ALD, X-linked adrenoleukodystrophy.

## 1 | INTRODUCTION

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD; OMIM 30100) is the most common inherited peroxisomal disease caused by mutations in the *ABCD1* gene (HGNC: 61). *ABCD1*

dysfunction results in an impaired  $\beta$ -oxidation leading to a characteristic accumulation of saturated very long chain fatty acids (VLCFA), especially hexacosanoic acid (C26:0).<sup>1,2</sup> Most affected tissues are white matter within the brain, spinal cord and adrenal cortex.<sup>3,4</sup> Microglial activation and apoptosis,<sup>5</sup> impairment of microglial anti-inflammatory function<sup>6</sup> as well as dysregulation of oxidative phosphorylation and mitochondrial function in neuroaxons<sup>7</sup> seem to be critical consequences of VLCFA accumulation in the brain.

In childhood and adolescence, an acute cerebral inflammatory demyelination (*childhood cerebral ALD*, CCALD) is the major disease form, affecting 35–40% of all males and leading to rapid white matter destruction with loss of cognitive and neurological functions.<sup>2,4</sup> In adulthood, X-ALD typically becomes manifest in a progressive dying-back axonopathy of long spinal cord tracts and peripheral nerves, called *adrenomyeloneuropathy* (AMN). These patients develop slowly progressive spastic paraparesis as well as sensory and bladder dysfunction.<sup>8</sup> Over time, up to 63% of all AMN patients may develop secondary inflammatory cerebral demyelination.<sup>9</sup> Similar to CCALD, the *adult cerebral ALD* (ACALD), often results in severe disability or death within a few years after onset.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective long-term treatment method in boys with CCALD.<sup>10–14</sup> The replacement of defective microglia by long-lived bone marrow-derived donor macrophages in the brain is presumably the therapeutic principle of HSCT.<sup>15–17</sup> In contrast to children, studies in adult men with cerebral disease are still limited. In addition to anecdotal reports with inconclusive results,<sup>18,19</sup> we have recently demonstrated proof-of-principle for neurological long-term benefit in a subgroup of 14 patients treated with HSCT for ACALD.<sup>20</sup> However, this multi-national study was limited by some heterogeneity in patient and donor selection. In this report, we analyze data of 15 ACALD patients from a single transplant center, conditioned with a uniform myeloablative regimen, to characterize potential indicators for stable neurological and neurocognitive outcome.

## 2 | PATIENTS AND METHODS

### 2.1 | Patients

Data from 15 adult males who underwent HSCT for ACALD at the Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany, were retrospectively analysed (Table 1). Neurological long-term outcome of 8 patients treated before 2013 was reported in a former multicenter study.<sup>20</sup>

Diagnosis of X-ALD was based on elevated concentrations of fasting plasma VLCFA and *ABCD1* gene mutations. Gadolinium enhancement in cerebral demyelinating lesions

as detected by magnetic resonance imaging (MRI) was required for diagnosing ACALD. HSCT was offered to patients on an individually selected, compassionate basis with written informed consent according to the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000.

### 2.2 | Transplantation

Transplant characteristics are summarized (Table 2). All 15 patients received HSCT from a  $\geq 9/10$  human leukocyte antigen (HLA)-matched donor (3 related, 12 unrelated) confirmed by high-resolution DNA typing of HLA class I and II alleles. Four patients received peripheral blood stem cells (PBSC) instead of bone marrow (BM) due to donor preference. After 2013, the CD34+ stem cell dose in PBSC was limited to  $6.0 \times 10^6$  per kg body weight. Myeloablative conditioning consisted of busulfan orally (4 mg/kg from day –9 to day –6) and cyclophosphamide IV (60 mg/kg on day –5 and day –4). Until 2014, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was used to accelerate engraftment in case of neutropenic fever. For prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD), all patients got anti-thymocyte globulin (ATG) (ATG-Fresenius®, now Grafalon®; Neovii, Gräfelfing, Germany) at a cumulative dose of 40 mg/kg divided into 4 doses from day –4 to day –1 and cyclosporine IV from day –2 on. Cyclosporine levels were targeted for 200  $\mu\text{g/l}$  until day +200, thereafter tapered over 3–6 months when GVHD was absent. Additional GVHD prophylaxis depended on varying standards.

First day of white blood cells (WBC)  $>1,000/\mu\text{l}$  for 3 consecutive days was used for definition of engraftment. Donor chimerism was determined by short tandem repeats (STR) analysis on total nucleated cells. Diagnosis of acute GVHD was based on clinical criteria and confirmed by skin biopsies. Overall staging of acute and chronic GVHD was done according to published criteria.<sup>21,22</sup> Transplant toxicity was described following the National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE v.3.0). Follow-up was calculated on surviving patients.

### 2.3 | Data acquisition and assessment of outcome

Patient-related clinical data were obtained through a retrospective review of medical records. Assessment tools were used as described before.<sup>20</sup> The Adult ALD Clinical Score (AACS)<sup>23</sup> is shown in detail (Table S1). Neurological status including MRI was determined for the time points pre-HSCT, 24 months post-HSCT and at last follow-up for evaluable patients. In three patients, MRI scans post-transplant were not performed due to poor clinical status. In addition to overall survival, survival with stable cognition as well as

**TABLE 1** Patients demographics and disease characteristics

#	Age [years]	ΔAMN - ACALD <sup>a</sup> [months]	Adrenomyeloneuropathy symptoms and/ Cerebral symptoms before HSC <sup>b</sup>	AD <sup>c</sup>	EDSS <sup>d</sup> [0–10]	AACSe (Motor 0–6, Bladder 0–3 Sensory 0–3, Cerebral 0–12) [maximum 24 points]	MRI demyelinating lesions <sup>e</sup>							
							MRI-Score <sup>f</sup> [0–34]			White matter		Projection fibers		IC
							PO	FR	CC	CB	BS	BS	IC	
1	47	18 (R)	Severe spastic paraparesis, bladder dysfunction and sensory symptoms / Cognitive deficits increasingly restricting professional life, mild depression, disinhibition	-	6.5	12 (M4,B1,S1,C6)	7	++	-	++	-	++	++	++
2	36	24 (R)	Mild spastic paraparesis, bladder dysfunction, erectile dysfunction and sensory symptoms / Attention deficit	-	3.5	7 (M2,B1,S1,C3)	9.5	++	-	++	-	+	-	-
3	34	95 (F)	Moderate spastic paraparesis, ataxia, bladder dysfunction and sensory symptoms / Disinhibition	-	4	10 (M3,B2,S2,C3)	9	+	+	+	-	*	-	*
4	32	65 (F)	Mild spastic paraparesis, bladder dysfunction and sensory symptoms / Visual field defect with stable cognition, mild attention deficit	+	3	5 (M0,B1,S1,C3)	6	-	+	+	-	-	-	-
5	33	13 (R)	Mild spastic paraparesis / Seizures, impaired vision, dysarthria, attention deficits, obvious neurocognitive deterioration	-	4	10 (M3,B0,S1,C6)	11	++	-	++	-	+	-	-
6	43	224 (F)	Severe spastic paraparesis, bladder dysfunction and sensory symptoms / Disinhibition	+	6.5	12 (M4,B1,S1,C6)	10.5	-	++	++	-	++	++	++
7	47	266 (F)	Severe spastic paraparesis, bladder dysfunction and sensory symptoms / Attention deficit, increasing	-	6.5	13 (M5,B1,S1,C6)	4.5	-	+	+	++	++	++	++
8	26	44 (F)	Moderate spastic paraparesis, mild bladder dysfunction and sensory symptoms / Mild attention deficit (drug abuse)	-	4	8 (M3,B1,S1,C3)	5	+	-	+	-	+	+	+
9	31	20 (R)	Moderate spastic paraparesis and sensory symptoms / Mild cognitive decline, acute psychosis (drug abuse)	-	5.5	13 (M3,B0,S1,C9)	10.5	++	+	++	-	+	+	+
10	27	<6 (R)	Very mild gait ataxia / Depression and cognitive deficits	+	4	9 (M2,B0,S1,C6)	10.5	++	-	++	-	++	++	+++
11	40	144 (F)	Severe spastic paraparesis, bladder dysfunction, ataxia and sensory symptoms / None	+	6.5	8 (M4,B2,S2,C0)	3.5	+	-	+	-	+	+	+
12	27	7 (R)		-	3	5 (M2,B1,S2,C0)	7	++	-	++	-	+	-	-

TABLE 1 (Continued)

#	Age [years]	ΔAMN - ACALD <sup>a</sup> [months]	Adrenomyeloneuropathy symptoms and/ Cerebral symptoms before HSCT <sup>b</sup>	AD <sup>c</sup>	EDSS <sup>d</sup> [0–10]	AACSc (Motor 0–6, Bladder 0–3 Sensory 0–3, Cerebral 0–12) [maximum 24 points]	MRI-Score <sup>e</sup> [0–34]	MRI demyelinating lesions <sup>f</sup>					
								White matter			Projection fibers		
								PO	FR	CC	CB	BS	IC
13	50	246 (F)	Mild spastic paraparesis, bladder dysfunction, ataxia, sensory symptoms and erectile dysfunction / None	-	6	12 (M4,B1,S1,C6)	4.5	++	-	++	-	-	-
14	32	0 (R)	Addison disease and very mild spastic gait ataxia / Mild dizziness reported (medically not verifiable)	+	3	1 (M1,B0,S0,C0)	3	+	-	+	-	-	(+)
15	31	50 (F)	Severe spastic paraparesis, bladder dysfunction, ataxia, sensory symptoms and erectile dysfunction / Disinhibition	-	6	14 (M4,B2,S2,C6)	7	+	-	+	++	++	++

#: Patients in order of transplantation date.

<sup>a</sup>ΔAMN – ACALD: Time period between first symptoms of adrenomyeloneuropathy (AMN) and first detection of adulthood cerebral adrenoleukodystrophy (ACALD) in months – reported by patient (R) or detected in follow-up (F). Patients #10 and #14 were first diagnosed by Addison disease in childhood, then lost to regular follow-up.

<sup>b</sup>Presenting myelopathic and cerebral symptoms suggestive for ACALD in the period between diagnosis of ACALD and stem cell transplantation (HSCT).

<sup>c</sup>AD: Addison disease present (+) or not (-).

<sup>d</sup>EDSS: Kurtzke Expanded Disability Symptom Score just prior to HSCT (0–10 points; 0 = no deficits, 6 = inability to walk without assistance, 10 = death).

<sup>e</sup>AACS: Adult ALD Clinical Score (according to<sup>23</sup>) just prior to HSCT, scoring motor (0–6 points), bladder and sensory (0–3 points, respectively) as well as cortical dysfunction (0–12 points) (in summary 0–24 points; 0 = normal, 24 = maximum dysfunction).

<sup>f</sup>MRI Score (according to<sup>34</sup>): Score for cerebral demyelinating lesions (0 = normal, 34 = maximum demyelination and atrophy).

<sup>g</sup>MRI demyelinating lesions differentiated for white matter involvement of parieto-occipital (PO), frontal (FR), corpus callosum (CC), or cerebellum (CB), Projection fibres: pyramidal tract involvement at brain stem (BS) or in internal capsule (IC) as indicated. Degree of involvement: -, no; +, moderate; ++, extensive. \* Patient #3: atrophy of cerebellum and pons without demyelination. \*\* Patient #10: extensive demyelination of pyramidal tracts in capsula interna and in adjacent thalamus.

TABLE 2 Patients hematopoietic stem cell transplantation characteristics

#	Age at HSCT [years]	Δ ACALD-HSCT [months]	Source (cell dose [CD34 + x10 <sup>6</sup> /kg])	Donor	G-CSF	WBC > 1000/μl [day post HSCT]	Donor chimerism >90%	GVHD acute/chronic	Significant transplant complications (toxicity grade > 2)	Outcome
1	47	8	10/10-MSD BM (9.6)	No	18	Yes	No	No	Transient hepatopathy	Alive & engrafted
2	36	14	10/10-MUD BM (5.0)	Yes	19	Yes	No	No	Sepsis ( <i>E. coli</i> ), pneumonia	Alive & engrafted
3	34	9	10/10-MUD BM (3.0)	No	25	Yes (12 mo)	No	No	(Uro)sepsis (Staph. epidermidis, <i>P. aeruginosa</i> )	Alive & engrafted
4	32	11	9/10-MUD BM (1.4)	No	25	Yes (6 mo)	Grade I / Limited	-	-	Alive & engrafted
5	33	12	9/10-MUD BM (2.2)	Yes	35	Yes	Grade I / No	-	Sepsis (Staph epidermidis, Staph. hemolyticus), pneumonia	Alive & engrafted
6	43	9	10/10-MUD PBSC (13.4)	Yes	15	Yes (3 mo)	No	No	Fatal sepsis (Micrococcus), pneumonia, hemorrhagic cystitis, multi-organ failure	Death@4 mo. (TRM)
7	47	5	10/10-MUD PBSC (9.6)	Yes	9	Not tested	Grade IV / N/A	-	Fatal sepsis/pneumonia, hemorrhagic cystitis, multi-organ failure	Death@0.5 mo. (TRM)
8	26	11	9/10-MUD BM (2.6)	Yes	28	74% (12 mo)	Grade I / Limited	-	-	Alive & engrafted
9	31	19	10/10-MUD PBSC (4.4)	Yes	19	Yes	No	-	-	Alive & engrafted
10	27	22	9/10-MFD BM (1.9)	No	14	Yes (3 mo)	No	No	Sepsis (Staph. haemolyticus), Cytomegalovirus disease with encephalitis	Death@9 mo. (Progression)
11	40	6	10/10-MUD BM (2.3)	No	25	Yes	Grade I / No	-	Sepsis ( <i>E. coli</i> , Staph. haemolyticus), relapsing urogenital infections	Alive & engrafted
12	27	7	10/10-MUD PBSC (4.4)	No	19	Yes	No	No	Hemorrhagic cystitis (BK virus)	Alive & engrafted
13	50	6	10/10-MUD BM (1.9)	No	23	Yes (3 mo)	No	No	Hemorrhagic cystitis	Alive & engrafted
14	32	6	10/10-MSD BM (2.6)	No	27	Yes (18 mo)	No / Limited	-	-	Alive & engrafted
15	31	8	9/10-MUD BM (0.8)	No	16	Yes (3 mo)	Grade II (skin)/ No	-	PT-LPD (EBV), hemorrhagic cystitis, secondary graft failure, fatal sepsis (multiresistant <i>E. coli</i> , Staph epidermidis)	Death@6 mo. (TRM)

#: Patients in order of transplantation date.

ΔACALD-HSCT: Time period from first detection ACALD to HSCT in months.

Donor: MSD = matched sibling donor, MUD = matched unrelated donor; x/10 = HLA-match in class I and II high-resolution typing at 10 loci.

Source: BM = bone marrow, PBSC = peripheral stem cells; stem cell (CD34+) dose in 10<sup>6</sup> cells per kg body weight.

G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor in early post-transplant period.

WBC: First day post-transplant with leukocytes &gt;1000/μl (= engraftment).

Donor chimerism &gt;90% at 24 months post-transplant or time point indicated, otherwise mixed chimerism as per cent donor.

GVHD acute/chronic: grade of acute (maximum grade IV) or chronic (maximum grade extensive) graft-versus-host-disease, N/A = not applicable.

Transplant complications: PT-LPD (EBV) = post-transplant lymphoproliferative disease triggered by Epstein-Barr virus.

Outcome: TRM = transplant-related mortality; death at indicated months post-transplant.

survival with both stable cognitive and motor function, i.e. event-free survival, were assessed.

## 2.4 | Statistical analysis

The Mann–Whitney rank sum test was used for comparisons of continuous variables, the Fisher exact test for categorical variables. Survival was estimated by the Kaplan–Meier method, and comparisons done by the log-rank method. All calculations were done with Sigmaplot 11.0 (Systat Inc., San José, CA, U.S.A.).

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Patient status before HSCT

Patient demographics and clinical symptoms pre-transplant are summarized (Table 1). Various degrees of AMN symptoms, mainly spastic paraparesis, bladder problems, erectile dysfunction, paresthesia or stiff legs, were detected in all patients at onset of ACALD. Four patients were characterized by mild symptoms (EDSS <4), 6 patients by an advanced myelopathy (EDSS ≥6). At least moderate cerebral dysfunction (cerebral domain in AACS >3 points; Table S1) was noticed in 8 patients. The median MRI severity (Loes) score was 7 points (range 3–11). Ten ACALD patients revealed a typical parietooccipital demyelination pattern with corpus callosum involvement, 2 had an additional frontal involvement and 3 others showed frontal white matter demyelination only. Five patients had an extensive bilateral demyelination of the pyramidal tracts in the internal capsule, which correlated in 4 of them with the inability to walk without assistance (EDSS ≥6).

Eight AMN patients with known myelopathy for a median length of 120 months (range 44–266) had regular clinical and radiological follow-up examinations before onset of ACALD. The median EDSS at detection of ACALD was 6.0 points (range 1.0–6.5). Six of these patients had to give up their former profession due to motor dysfunction, one due to partial cognitive deficits. In contrast, 7 patients showed inflammatory brain involvement in their first MRI scan. The median length of reported AMN symptoms in this group was 13 months (range 0–24;  $P < 0.001$ ), the median EDSS at diagnosis of ACALD 3.5 points (range 3.0–4.0;  $P = 0.029$ ). While only 2 patients were unable to work in their former profession due to motor dysfunction, 5 patients suffered from cerebral symptoms such as psychosis, depression, dizziness or seizures. Loes score and MRI demyelination patterns did not differ between long-followed and newly diagnosed patients.

### 3.2 | Hematopoietic recovery, GVHD and non-neurological toxicity

Patient transplant characteristics and complications are summarized (Table 2). The median time to leukocyte recovery (WBC >1,000/μl) was 25 days (range 14–35) after transplanting BM and 17 days (range 9–19;  $P = 0.08$ ) after PBSC. Six patients received G-CSF in the early post-transplant course (3 after BM, 3 after PBSC), 4 of them because of sepsis. All 14 patients surviving the first month became initially transfusion independent. Thirteen of these patients displayed a donor chimerism >90% at last exam. Patient #15 with the lowest transfused CD34+ cell dose (CD34+ 0.8 x 10<sup>6</sup>/kg) developed secondary pancytopenia despite rapid initial engraftment and complete donor chimerism. Two patients developed acute GVHD grade ≥ II. Chronic GVHD occurred in three patients, all limited to the integument and steroid-responsive.

Major non-neurological toxicities were infections and haemorrhagic cystitis. In 8 of 15 patients infection toxicity grade > 2 was diagnosed with at least one bacterium isolated from blood cultures. One fatal infection was associated with initial 3MRGN *E. coli* gut-colonization (patient #15). Five immobile ACALD patients (EDSS >6 during HSCT) developed pneumonia in neutropenia. Post-transplant, 3 of 9 patients with severe bladder dysfunction developed relapsing bacterial cystitis or urosepsis. Four other patients suffered from haemorrhagic cystitis grade > 2; two of them (patients #6 and #15) needed surgical intervention. Patient #10 developed cytomegalovirus disease with encephalitis 3 months post-transplant and patient #15 Epstein–Barr virus-associated lymphoproliferation requiring rituximab. No hepatic, pulmonary or renal toxicity grade > 2 was observed.

### 3.3 | Neurological complications in early post-transplant period

Six of the 9 ACALD patients with limited AMN symptoms prior to transplant (EDSS <6) and all of the 6 patients with severe AMN symptoms (EDSS ≥6) deteriorated in their motor function during the first 6 months post-transplant. With respect to bladder function, 3 out of 4 patients without problems prior to HSCT remained stable. In contrast, 10 of 11 patients with pre-existing bladder dysfunction developed temporary incontinence, 5 of them requiring transurethral catheters.

Beyond the first month post-transplant, 3 patients deteriorated neurologically while suffering from infections. Patient #10 became cortically blind and progressed dramatically during cytomegalovirus disease. Patients #6 and #15, both with advanced AMN, developed recurrent septic episodes while completely bedridden 3 months after transplantation.



### 3.4 | Survival and outcome

Eleven patients are alive at a median follow-up of 56 months (range 20–104 months). The estimated probability of survival is  $73 \pm 11\%$  (mean  $\pm$  SD) (Figure 1A). Causes of death were infection in combination with acute GVHD grade IV at day +13 (patient #7) and septic shock associated with either haemorrhagic cystitis 4 months (patient #6) or with secondary pancytopenia 6 months after HSCT (patient #15). Contributing factors in the two latter patients were immobility and disease progression. Nine months post-transplant, a fourth patient died of ACALD progression after cytomegalovirus disease (patient #10) (Table 2). Non-survival was associated with rapid leukocyte recovery before day +17 (Figure 1B).

Two years after transplant, 9 out of 11 surviving patients had stable cognitive functions, i.e. no changes in cerebral domain of AACs, compared to their pre-transplant status (Table 3). Five of them were also completely stable in their motor function, i.e. no changes in motor domain of AACs. Survival with stable cognition and motor function 2 years post-transplant was 0 out of 8 for patients transplanted before 2013, and 5 out of 7 thereafter ( $P < 0.01$ ).

Beyond two years, patients #8 and #9 with a history of drug abuse further improved in their cognitive function; patients #2 and #4 improved in motor function to their level

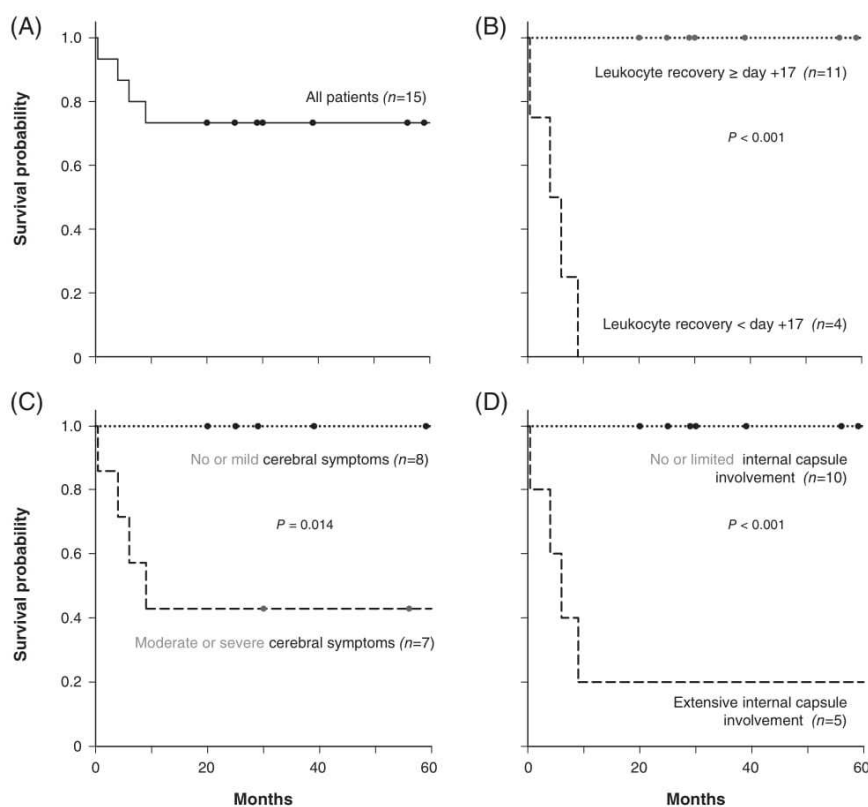
pre-transplant. Among 9 patients with longer follow-up (median 59 months, range 39–104 months), only 2 patients deteriorated moderately. Hence, the current event-free survival is 2 out of 8 (25%) for patients transplanted before, and 5 out of 7 (71%) after 2013 ( $P = 0.132$ ).

Furthermore, a reduction of VLCFA was observed after HSCT. In the absence of Lorenzo's oil, surviving patients showed an average decrease of hexacosanoic acid (C26:0) in plasma by 47% ( $P < 0.01$ ). Four patients revealed even normalized C26:0 plasma levels post-transplant. Addison disease had no impact on outcome.

### 3.5 | Factors influencing transplant outcome

In addition to overall survival, survival with stable cognition and event-free survival were calculated (Table 4).

Patients with the following pre-transplant disease characteristics had a significantly worse outcome than patients who lacked these features: 1) at least moderate cerebral symptoms ( $N = 8$ ; Figure 1C), 2) extensive bilateral pyramidal tract involvement in the internal capsule ( $N = 5$ ; Figure 1D) and 3) demyelination of cerebellum or thalamus ( $N = 3$ ). In contrast, all 4 patients with only mild AMN symptoms (EDSS  $< 4$ ) prior to transplant survived without an event. Moreover, the 8 patients with an EDSS  $< 6$  in the absence of cerebellar or thalamic demyelination had a 100% overall



**FIGURE 1** Kaplan–Meier estimates of survival probability after HSCT. (A) Overall survival for the entire cohort. (B) ACALD patients stratified by time to leukocyte recovery (WBC  $> 1,000/\mu\text{l}$ ). (C) ACALD patients stratified by the presence of moderate or severe cerebral symptoms (cerebral functions domain in Adulthood ALD Clinical Score  $> 3$  points) before transplant. (D) ACALD patients stratified by extensive pyramidal tract involvement in the internal capsule before transplant. Follow-up time is limited to 60 months. Dots indicate censored patients

TABLE 3 Clinical outcome in surviving patients

Clinical outcome 24 month after HSCT (survivors only)				Clinical long-term follow-up (after 24 months)				
EDSS 24 <sup>a</sup>	EDSS [max. 10]	ΔEDSS <sup>b</sup>	Summary of clinical course 24 month after HSCT	Follow-up [months]	AACS last visit (AACS subscores) EDSS last visit	Motor function last visit	Cognitive function last visit	
			AACS 24 <sup>c</sup> (Motor 0–6, Bladder 0–3, Sensory 0–3, Cerebral 0–12)					
1	7	0.5	17 (M5,B2,S1,C9)	5	Post-transplant deterioration of motor and cognitive functions with minor recovery after 12 month and stable course thereafter, but severely handicapped with restricted activity in daily life.	17 (M5,B2,S1,C9) EDSS 7	Stable	Stable
2	4	0.5	8 (M3,B1,S1,C3)	1	Peri- and post-transplant severe deterioration of motor and cognitive function with nearly complete recovery 12 to 24 month later. Retired from work, but fully active.	7 (M2,B1,S1,C3) EDSS 4	Improved	Stable
3	6	2	12 (M4,B3,S2,C3)	2	Post-transplant severe deterioration of motor and cognitive functions with partial recovery after 12 month with good motor stabilization after 12 month. Retired from work, development of depressive mood disorder.	14 (M4,B3,S1,C6) EDSS 6.5	Mildly deteriorated	Deteriorated
4	3	0	7 (M2,B1,S1,C3)	2	Moderate deterioration in motor function, otherwise stable. Graduation from college. Employed.	4 (M0,B0,S1,C3) EDSS 2	Improved	Stable
5	6	2	16 (M4,B3,S3,C6)	6	Transient motor and cognitive deterioration with partial recovery after 12 to 24 month. Deterioration of bladder function. Severely handicapped with restricted activity in daily life.	19 (M4,B3,S3,C9) EDSS 6	Stable	Deteriorated
8	6	2	13 (M4,B2,S1,C6)	2	Moderate deterioration in motor and bladder function post-transplant, moderate cognitive dysfunction also due to drug abuse. Retired from work, but still active with good activity in daily life.	10 (M4,B2,S1,C3) EDSS 6	Stable	Improved
9	6	0.5	13 (M3,B0,S1,C9)	0	Stable motor and bladder functions, transient psychotic episodes that needs hospitalisation. Retired from work, needs support in activity in daily life.	7 (M3,B0,S1,C3) EDSS 6	Stable	Improved
11	6.5	0	8 (M4,B2,S2,C0)	0	Completely stable and fully active (at month 20). Retired from work due to motor dysfunction already pre-transplant.	N/A	N/A	N/A
12	3	0	4 (M2,B1,S1,C0)	-1	Bladder dysfunction slightly improved, otherwise completely stable. Part-time employed in former profession.	4 (M2,B1,S1,C0) EDSS 3	Stable	Stable
13	6.5	0.5	12 (M4,B1,S1,C6)	0	Mild motor deterioration but otherwise stable. Severely handicapped, needs support in activity in daily life.	12 (M4,B1,S1,C6) EDSS 6.5	Stable	Stable
14	3	0	1 (M1,B0,S0,C0)	0	Completely stable. Fully employed in former profession.	N/A	N/A	N/A

#: Patients in order of transplantation date.

<sup>a</sup>EDSS24: Kurtzke Expanded Disability Symptom Score 24 months post-transplant (0–10 points); 0 = no deficits, 6 = inability to walk without assistance, 10 = death.<sup>b</sup>ΔEDSS / ΔAACS: Difference in EDSS or AACS between status pre-transplant and 24 months post-transplant.<sup>c</sup>AACS24: Adult ALD Clinical Score (according to<sup>23</sup>); 24 months post-transplant, scoring motor (0–6 points), bladder and sensory (0–3 points) as well as cortical dysfunction (0–24 points) (in summary 0–24 points; 0 = normal, 24 = maximum dysfunction).

\*N/A: Not applicable, i.e. no follow-up more than 24 months available.

**TABLE 4** Potential risk factors for transplant outcome in ACALD

	<i>N</i>	Overall survival	Survival with stable cognition *	Event-free survival **
<b>All patients</b> [surviving patients]	15	73 ± 11% [ <i>N</i> = 11]	45 ± 16% [ <i>N</i> = 8]	36 ± 17% [ <i>N</i> = 7]
<b>Neurology/imaging before transplant poor prognosis</b>				
EDSS ≥6	6	50 ± 20% [ <i>N</i> = 3]	33 ± 19% [ <i>N</i> = 2]	33 ± 19% [ <i>N</i> = 2]
Moderate or severe cerebral symptoms (C domain AACS >3 points) ***	8	<b>50 ± 18%</b> [ <i>N</i> = 4]	<b>25 ± 15%</b> [ <i>N</i> = 2]	<b>25 ± 15%</b> [ <i>N</i> = 2]
Extensive pyramidal tract involvement in internal capsule (MRI)	5	<b>20 ± 18%</b> [ <i>N</i> = 1]	<b>0%</b> [ <i>N</i> = 0]	<b>0%</b> [ <i>N</i> = 0]
Involvement of cerebellum or thalamus (MRI)	3	<b>0%</b> [ <i>N</i> = 0]	<b>0%</b> [ <i>N</i> = 0]	<b>0%</b> [ <i>N</i> = 0]
<b>Neurology/imaging before transplant Favourable prognosis</b>				
EDSS <4	4	100% [ <i>N</i> = 4]	<b>100%</b> [ <i>N</i> = 4]	<b>100%</b> [ <i>N</i> = 4]
EDSS <6 & without cerebellum or thalamus	8	<b>100%</b> [ <i>N</i> = 8]	<b>66 ± 21%</b> [ <i>N</i> = 6]	<b>50 ± 23%</b> [ <i>N</i> = 5]
<b>Transplant factors of potential relevance</b>				
Age at HSCT >40 years	5	60 ± 22% [ <i>N</i> = 3]	40 ± 22% [ <i>N</i> = 2]	40 ± 22% [ <i>N</i> = 2]
Peripheral blood stem cell transplantation (no bone marrow)	4	50 ± 25% [ <i>N</i> = 2]	50 ± 25% [ <i>N</i> = 2]	50 ± 25% [ <i>N</i> = 2]
Severe infections (toxicity grade > 2)	8	<b>50 ± 18%</b> [ <i>N</i> = 4]	<b>19 ± 16%</b> [ <i>N</i> = 2]	19 ± 16% [ <i>N</i> = 2]
HLA-match 9/10 (versus 10/10)	5	60 ± 22% [ <i>N</i> = 3]	40 ± 22% [ <i>N</i> = 2]	20 ± 18% [ <i>N</i> = 1]
Any graft-versus-host disease	7	71 ± 17% [ <i>N</i> = 5]	57 ± 19% [ <i>N</i> = 4]	43 ± 19% [ <i>N</i> = 3]
Leukocyte recovery before day +17 (WBC > 1000/μl)	4	<b>0%</b> [ <i>N</i> = 0]	<b>0%</b> [ <i>N</i> = 0]	<b>0%</b> [ <i>N</i> = 0]

Kaplan–Meier estimates of the respective survival probability with means ± standard deviation indicated. Log-rank test, multiple comparisons between respective characteristics present versus absent. Bold numbers:  $P < 0.05$ , Bold italic numbers:  $P < 0.01$ . \* Survival with stable cognition: No deterioration in cortical functions detected by relatives ( $N = 2$ ), at work or by neuropsychological testing ( $\Delta IQ < 20$ ,  $N = 6$ ). \*\* Event-free survival: Survival with stable cognition and no deterioration in motor function. \*\*\* Cerebral symptoms: Symptoms assessed by the Adult ALD Clinical Score, i.e. moderate or severe cerebral symptoms (cerebral functions domain >3 points) versus no or mild symptoms ( $\leq 3$  points).

survival and an event-free survival of  $50 \pm 23\%$ , better than patients with more advanced disease. Among different transplant factors, only severe infections grade > 2 and early engraftment had a detrimental effect on survival.

## 4 | DISCUSSION

Adult men with X-ALD bear a substantial risk to develop inflammatory brain demyelination over time, which is usually associated with rapid neurocognitive decline and death. The 5-year-survival in untreated ACALD patients is probably less than 5%<sup>1</sup> with no established treatment option available up to now.

We have recently reported in a proof-of-concept study that HSCT can halt inflammatory demyelination allowing long-term survival with preserved cognition in some ACALD patients. The estimated overall survival in this multicenter analysis was  $57 \pm 13\%$ .<sup>20</sup> In the present single center analysis, all patients received grafts from matched donors after a busulfan-based conditioning with reduced

cyclophosphamide.<sup>24</sup> Busulfan/cyclophosphamide is a well-established regimen for boys with CCALD.<sup>11–13</sup> Busulfan allows for replacement of defective microglia by bone marrow-derived donor macrophages.<sup>25</sup> In addition, serotherapy with ATG was given to limit GVHD.<sup>26</sup> The overall low incidence of GVHD and lack of solid organ toxicity in this study confirms this concept. Notably, neither engraftment failure nor sinusoidal obstructive syndrome occurred, even with the use of oral busulfan. All these measures resulted in a survival rate of  $73 \pm 11\%$ , which is comparable to the 78% survival in the largest single-institution transplant series for boys with CCALD.<sup>12</sup> The fact that no major deterioration occurred beyond 24 months post-transplant implies that the HSCT effect is a long-term stabilization which contrasts with the natural history data.<sup>27</sup>

Noteworthy is the improvement in event-free survival within this cohort over time: while only two patients did not deteriorate among the 8 patients included in the multi-centre study (25%), 5 out of 7 patients (71%) transplanted after 2013 remained stable in cognition and motor function. This

improvement reflects most likely a more critical patient selection. However, the avoidance of obstacles identified within the international series, such as cord blood transplants from mismatched donors, unlimited cell doses in PBSC or high daily ATG doses as well as a shortened median interval between decision for transplant and HSCT, from 6 months before 2013 to 4 months thereafter, may also have contributed.

Homogenous transplant conditions enabled to describe baseline disease risk factors for long-term outcome in this cohort. Not surprisingly, early disease status with minor AMN symptoms (EDSS <4) was associated with an excellent outcome, indicating the need to identify potential HSCT candidates as early as possible. However, pre-existing neurological and psychological disability was frequently present at onset of ACALD and diminished the prospect of an event-free survival. Many of these patients display not only severe motor dysfunction but also bladder or bowel dysfunction as well as cognitive deficits, which may result in complete immobility and non-adherence to therapy in the early post-transplant period. Especially the extensive involvement of pyramidal tracts at the level of the internal capsule correlated with advanced AMN and was confirmed to be an important risk factor for inferior outcome. This subgroup of patients did not only have a poor survival rate, but also a very low chance to preserve motor and cognitive functions post-transplant. Inferior outcome was also observed in patients with at least moderate psychiatric or cognitive deficits as detected by relatives, at work or by abnormal neuropsychological testing, i.e. >3 points in the cerebral functions domain of the AACSS score. The relevance of cerebral symptoms underlines the importance of regular neuropsychological testing during evaluation of AMN patients pre-transplant to identify patients at risk, as has been shown in children.<sup>14</sup> Whether and why patients with cerebellar or thalamus involvement ( $N = 3$ ) really bear a dismal prognosis needs to be elucidated in larger studies.

Relevant transplant factors were more difficult to identify. Age did not play a significant role, although higher age correlated with more advanced AMN. Because of the stringent GVHD prophylaxis, GVHD was largely mild and had no impact on outcome in this small cohort. Surprisingly, early leukocyte recovery was associated with dismal outcome. Although this finding may in part be related to the use of PBSC and G-CSF, it does not explain the rapid initial engraftment in 2 patients after BM transplantation without G-CSF. Currently, we speculate that rapid engraftment is linked to interleukin 6 trans-signalling<sup>28</sup> which seems to be important in neuroinflammation.<sup>29</sup> The only other risk factor for survival was severe infection. Both high rates of infections and of haemorrhagic cystitis occurred in patients with advanced motor and bladder dysfunction prior to transplantation. This

highlights the need for physical therapy and respiratory exercises during hospitalization in this patient group. Primary transurethral catheters, which were placed during conditioning in patients with advanced bladder dysfunction, did not clearly ameliorate cystitis. Future studies may reveal whether replacement of cyclophosphamide by fludarabine reduces treatment toxicity.<sup>30</sup> Unlike our previous study,<sup>20</sup> BM was not anymore the superior stem cell source. PBSC transplantation became safer when stem cell (CD34+) doses were limited,<sup>31</sup> in this study to  $6.0 \times 10^6$  cells per kg body weight. Nevertheless, we still recommend BM because of lower reported GVHD rates<sup>32</sup> and less rapid engraftment.

The reduction in hexacosanoic acid (C26:0) levels in plasma observed after transplantation is similar to that measured in boys transplanted for CCALD.<sup>14</sup> Although we did not expect any long-term effect on AMN, future studies may reveal whether this partial biochemical correction correlates with a slower progression rate of the myelopathy after HSCT.<sup>2,33</sup>

The relatively small series analyzed as well as the lack of pharmacokinetic data are limitations of this study. However, the results indicate that BM transplantation from matched donors after myeloablative, busulfan-based conditioning in an experienced centre generates satisfactory long-term results in ACALD patients. HSCT in ACALD should be preferably offered to patients with limited AMN (EDSS <6) without extensive pyramidal tract involvement and, probably even more important, to patients without advanced cognitive deficits. In addition to an optimal management of infections in the early post-transplant phase, all efforts should be done to avoid GVHD, pro-inflammatory conditions and uncontrolled reactivation of herpes viruses later on. Hence, careful patient selection with inclusion of relatives in a comprehensive decision-making process as well as changes in conditioning and supportive care may serve to improve transplant outcome in the future.

## ACKNOWLEDGMENTS

We are indebted to PD Dr. M. Nagy, Berlin, for the laboratory expertise in performing DNA chimerism and to Dr. rer. nat. D. Hunneman, Göttingen, for measuring VLFCFA in plasma. We thank the non-profit organisations Myelin Project, Germany, ELA Germany, StopALD, U.S.A., and ALD Charity, Switzerland for encouraging and supporting patients and families.

## CONTRIBUTIONS OF INDIVIDUAL AUTHORS

N.W. and W.K. analysed the data, prepared the manuscript and contributed equally to this work as first authors. J.S.K.,

W.K. and R.A. organised this retrospective analysis, discussed all data and finalized the manuscript. W.K. screened all patients and evaluated them neurologically before and after transplantation, R.A. was responsible for transplanting all patients. P.G.H., C.J., R.P. and G.L.V. examined the patients during their transplant stay and follow-up. All authors collected data and revised the manuscript critically.

### CONFLICT OF INTEREST

Wolfgang Köhler, Christian Jehn and Renate Arnold have no conflict of interest.

Nils Waldhüter has received a travel grant from Pfizer.

Philipp G. Hemmati has received a travel grant from Neovii.

Rudolf Peceny has received a travel grant from Sanofi.

Giang L. Vuong has received travel grants from Celgene und Gilead.

Jörn-Sven Kühl has received honoraria from bluebird bio and a travel grant from Neovii.

### INFORMED CONSENT

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study. The internal review board (IRB) was informed, but no formal approval required. All data were collected from medical records.

### REFERENCES

- Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain*. 1997;120(Pt 8):1485-1508.
- Turk BR, Moser AB, Fatemi A. Therapeutic strategies in adrenoleukodystrophy. *Wien Med Wochenschr*. 2017;167:219-226.
- Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie*. 2014;98(100):135-142.
- Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:1465-1474.
- Gong Y, Sasidharan N, Laheji F, et al. Microglial dysfunction as a key pathological change in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol*. 2017;82(5):813-827.
- Weinhofer I, Zierfuss B, Hametner S, et al. Impaired plasticity of macrophages in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2018 Aug;141(8):2329-2342. <https://doi.org/10.1093/brain/awy127>.
- López-Erauskin J, Galino J, Ruiz M, et al. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in the peroxisomal disease X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2013;22(16):3296-3305.
- Köhler W. Leukodystrophies with late disease onset: an update. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(3):234-241.
- de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology*. 2014;83:2227-2231.
- Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1990;322:1860-1866.
- Kühl JS, Kupper J, Baqué H, et al. Potential risks to stable long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e180769.
- Miller WP, Rothman SM, Nascene D, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 2011;118:1971-1978.
- Peters C, Chamas LR, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 2004;104:881-888.
- Shapiro E, Krivit W, Lockman L, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet*. 2000;356:713-718.
- Cartier N, Lewis CA, Zhang R, Rossi FM. The role of microglia in human disease: therapeutic tool or target? *Acta Neuropathol*. 2014;128:363-380.
- Moser HW, Mahmood A. New insights about hematopoietic stem cell transplantation in adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol*. 2007;64:631-632.
- Weber FD, Wiesinger C, Forss-Petter S, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: very long-chain fatty acid metabolism is severely impaired in monocytes but not in lymphocytes. *Hum Mol Genet*. 2014;23:2542-2550.
- Fitzpatrick AS, Loughrey CM, Johnston P, et al. Haematopoietic stem-cell transplant for adult cerebral adrenoleukodystrophy. *Eur J Neurol*. 2008;15:e21-e22.
- Hitomi T, Mezaki T, Tomimoto H, et al. Long-term effect of bone marrow transplantation in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Eur J Neurol*. 2005;12:807-810.
- Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, et al. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2017;140:953-966.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-956.
- Przepiorcka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:825-828.
- Köhler W, Sokolowski P. A new disease-specific scoring system for adult phenotypes of x-linked adrenoleukodystrophy. *J Mol Neurosci*. 1999;13:247-252.
- Bertz H, Potthoff K, Mertelsmann R, Finke J. Busulfan/cyclophosphamide in volunteer unrelated donor (VUD) BMT: excellent feasibility and low incidence of treatment-related toxicity. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:1169-1173.
- Capotondo A, Milazzo R, Politi LS, et al. Brain conditioning is instrumental for successful microglia reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:15018-15023.

26. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al. for the ATG-Fresenius Trial Group. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 2011; 117:6375-6382.
27. 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;49:186-194.
28. Tvedt TH, Lie SA, Reikvam H, et al. Pretransplant levels of CRP and interleukin-6 family cytokines; effects on outcome after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Mol Sci*. 2016;17:E1823.
29. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16:448-457.
30. Ben-Barouch S, Cohen O, Vidal L, Avivi I, Ram R. Busulfan fludarabine vs busulfan cyclophosphamide as a preparative regimen before allogeneic hematopoietic cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51: 232-240.
31. Remberger M, Torlen J, Ringden O, et al. Effect of total nucleated and CD34(+) cell dose on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21: 889-893.
32. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 94:179-188.
33. Semmler A, Köhler W, Jung HH, Weller M, Linnebank M. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(9):1367-1379.
34. Loes DJ, Hite S, Moser H, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:1761-1766.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

**How to cite this article:** Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*. 2019;1–12. <https://doi.org/10.1002/jimd.12044>

### 3 Zusammenfassung

Die X-chromosomale vererbte Adrenoleukodystrophie gehört zu den häufigsten monogenetischen, neurodegenerativen Erkrankungen im Kindes-, und Erwachsenenalter. Das defekte *ABCD1-Gen* ist lokalisiert auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq28) und kodiert für ein ATP-bindendes, membranständiges, peroxisomales Transporterprotein (ALDP) für Coenzym A aktivierte, sehr langkettige Fettsäuren (VLCFAs), die in den Peroxisomen  $\beta$ -oxidativ abgebaut werden. In Abwesenheit von ALDP ist der Transport von VLCFAs in die Peroxisomen beeinträchtigt, was zu einer diagnostisch verwertbaren Akkumulation dieser Fettsäuren in Geweben und Körperflüssigkeiten von X-ALD Patienten führt.

Der identische Gendefekt führt zu einer bemerkenswerten phänotypischen Heterogenität. Mit zunehmendem Alter entwickelt sich bei allen männlichen und mindestens 20% der weiblichen Genträgern eine chronisch progrediente Myelopathie mit spastisch-ataktischer Gangstörung, distal symmetrischen sensiblen Defiziten und Blasen,- Mastdarm,- und Sexualfunktionsstörungen. Diese neurodegenerative Verlaufsform der X-ALD wird pathogenetisch in Verbindung mit der metabolischen Störung und einer chronisch neurotoxischen Wirkung hoher VLCFA Werte gebracht.

30-35% der männlichen Kinder vor dem 10. Lebensjahr sowie mindestens 20% aller männlichen Genträger im Erwachsenenalter entwickeln aus bislang ungeklärter Ursache zusätzlich entzündlich zerebrale Demyelinisierungen. Mit dem Auftreten dieser entzündlichen Hirnveränderungen verschlechtert sich die Prognose drastisch mit Entwicklung schwerster neurologischer Defektsyndrome oder Tod in über 95% der Fälle nach 3-5 Jahren.

Basierend auf den guten Transplantationsergebnissen bei der kindlich zerebralen Verlaufsform, werden in der hier vorgestellten Studie erstmals Langzeit-Behandlungsergebnisse (20 bis 104 Monate post-transplant) bei 15 erwachsenen Patienten im Alter zwischen 26 und 47 Jahren nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSCT) und myeloablativer Konditionierung mit Busulfan und Cyclophosphamid vorgestellt. Elf der fünfzehn Patienten überlebten (*estimated survival*  $73 \pm 11\%$ ), 8/15 mit stabiler Kognition und 7/15 ohne weitere Progression der motorischen Defizite (*estimated event-free survival*  $36 \pm 17\%$ ). Vier Patienten starben im ersten Jahr nach aHSCT, drei in Folge schwerer

---

Infektionen und ein Patient auf Grund einer Infekt-assoziierten Krankheitsprogression.

Die detaillierte Aufarbeitung der einzelnen Krankheitsverläufe erlaubt darüber hinaus Aussagen über klinische und bildgebende Prognosefaktoren, die von großer Bedeutung für die Indikationsstellung bei zukünftigen Patienten sein können. So zeigen beispielsweise Patienten mit leichten bis mäßig ausgeprägten Symptomen (EDSS < 4) vor aHSCT deutlich bessere Langzeitergebnisse als Patienten mit bereits schweren neurologischen Defiziten (EDSS  $\geq$  6) vor Beginn der Behandlung. Weitere Indikatoren für ein unvorteilhaftes Langzeit-Transplantationsergebnis waren kognitive Defizite (C-Domäne des *Adult ALD Clinical Score* > 3) und bildgebende Faktoren wie die entzündliche Mitbeteiligung des Cerebellums oder der Pyramidenbahnen.

Die Studie zeigt, dass die aHSCT nach myeloablativer Konditionierung eine effektive Behandlungsoption darstellt bei ausgewählten Patienten mit der ansonsten infaust verlaufenden, adulten zerebralen Verlaufsform der X-ALD. Bei sorgfältiger Indikationsstellung können etwa zwei Drittel der Patienten mit einem guten Langzeitergebnis rechnen, etwa ein Drittel sogar ohne weitere Krankheitsprogression (nach durchschnittlich mehr als 2 Jahren), was im krassen Gegensatz zu den Erwartungen im natürlichen Verlauf der X-ALD steht.

Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass in der Studie nur 15 Patienten eingeschlossen werden konnten, sodass weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkohorten notwendig sind um die Ergebnisse zu bestätigen. Entsprechend sind bereits Vorbereitungen zur Einrichtung eines HSCT-Registers unter Beteiligung weiterer Europäischer und US-amerikanischer Transplantationszentren in Gang gesetzt worden mit dem Ziel einer systematischen retro- und prospektiven Auswertung der Transplantationsergebnisse bei adulten X-ALD Patienten.



---

## 4 Literaturverzeichnis

- Adang LA, Sherbini O, Ball L, Bloom M, Darbari A, Amartino H, DiVito D, Eichler F, Escolar M, Evans SH, Fatemi A, Fraser J, Hollowell L, Jaffe N, Joseph C, Karpinski M, Keller S, Maddock R, Mancilla E, McClary B, Mertz J, Morgart K, Langan T, Leventer R, Parikh S, Pizzino A, Prange E, Renaud DL, Rizzo W, Shapiro J, Suhr D, Suhr T, Tonduiti D, Waggoner J, Waldman A, Wolf NI, Zerem A, Bonkowsky JL, Bernard G, van Haren K, Vanderver A; Global Leukodystrophy Initiative (GLIA) Consortium. **Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies.** Mol Genet Metab. 2017;122(1-2):18-32.
- Asano J, Suzuki Y, Yajima S, Inoue K, Shimozawa N, Kondo N, Murase M, Orii T. **Effects of erucic acid therapy on Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy.** Brain Dev, 1994;16(6):454-458.
- Asheuer M, Bieche I, Laurendeau I, Moser A, Hainque B, Vidaud M, Aubourg P. **Decreased expression of ABCD4 and BG1 genes early in the pathogenesis of X-linked adrenoleukodystrophy.** Hum Mol Genet. 2005 May 15;14(10):1293-303.
- Assies J, Gooren LJ, Van Geel B, Barth PG. **Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study.** Int J Androl. 1997;20(5):315-21.
- Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, Rolland MO, Debré M, Chaussain JL, Griscelli C, Fischer A, Bougnères PF. **Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation.** N Engl J Med. 1990;322(26):1860-1866.
- Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Lemaitre A, Boureau F, Mayer M, Kalifa G. **Brain MRI and electrophysiologic abnormalities in preclinical and clinical adrenomyeloneuropathy.** Neurology. 1992;42:85-91.
- 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;329:745-752.
- Beam D, PoeMD, Provenzale JM, Szabolcs P, Martin PL, Prasad V, Parikh S, Driscoll T, Mukundan S, Kurtzberg J, Escolar ML. **Outcomes of unrelated umbilical cord blood transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy.** Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(6):665-674.
- Baumann M, Korenke GC, Weddige-Diedrichs A, Wilichowski E, Hunneman DH, Wilken B, Brockmann K, Klingebiel T, Niethammer D, Köhl J, Ebell W, Hanefeld F. **Haematopoietic stem cell transplantation in 12 patients with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy.** Eur J Pediatr. 2003;162(1):6-14.

- 
- Bernheimer H, Budka H, Müller P. **Brain tissue immunoglobulins in adrenoleukodystrophy: a comparison with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.** *Acta Neuropathol.* 1983;59(2):95-102.
- Berger J, Molzer B, Fae I, Bernheimer H. **X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): a novel mutation of the X-ALD gene in 6 members of a family presenting with 5 different phenotypes.** *Biochem Biophys Res Commun* 1994;05:1638-1643.
- Blaw ME. **Melanodermic type leucodystrophy (adrenoleukodystrophy)** , in Vinken PJ, Bruyn GWE (eds): *Leucodystrophies and Poliodystrophies.* Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1970, pp. 128-133.
- Bouquet F, Dehais C, Sanson M, Lubetzki C, Louapre C. **Dramatic worsening of adult-onset X-linked adrenoleukodystrophy after head trauma.** *Neurology.* 2015;85(22):1991-3.
- Brennemann W, Köhler W, Zierz S, Klingmüller D. **Occurrence of adrenocortical insufficiency in adrenomyeloneuropathy.** *Neurology.* 1996;47:605.
- Brennemann W, Köhler W, Zierz S, Klingmüller D. **Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy.** *Eur J Endocrinol.* 1997;137(1):34-9.
- Brites P, Mooyer PA, El Mrabet L, Waterham HR, Wanders RJ. **Plasmalogens participate in very-long-chain fatty acid-induced pathology.** *Brain.* 2009;132(Pt 2):482-92.
- Brown FR 3rd, Van Duyn MA, Moser AB, Schulman JD, Rizzo WB, Snyder RD, Murphy JV, Kamoshita S, Migeon CJ, Moser HW. **Adrenoleukodystrophy: effects of dietary restriction of very long chain fatty acids and of administration of carnitine and clofibrate on clinical status and plasma fatty acids.** *Johns Hopkins Med J.* 1982;151(4):164-72
- 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; discussion 71.
- Cappa M, Bizzarri C, Petroni A, Carta G, Cordeddu L, Valeriani M, Vollono C, De Pasquale L, Blasevich M, Banni S. **A mixture of oleic, erucic and conjugated linoleic acids modulates cerebrospinal fluid inflammatory markers and improve somatosensorial evoked potential in X-linked adrenoleukodystrophy female carriers.** *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep;35(5):899-907.
- Budka H, Sluga E, Heiss WD. **Spastic paraplegia associated with Addison's disease: adult variant of adreno-leukodystrophy.** *J Neurol* 1976;213:237-250.
- Chaudhry V, Moser HW, Cornblath DR. **Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy.** *JNNP.* 1996;61:181-185.

- 
- Czarnecki, Krzysztof, Eisenecker, Ulrich W. **Generative Programming.: Methods, Tools and Applikations.** 2000. Addison-Wesley Longman, Amsterdam.
- de Beer M, Engelen M, van Geel BM. **Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy.** *Neurology.* 2014;83(24):2227-31.
- Chen X, Chen Z, Huang D, Liu X, Gui Q, Yu S. **Adult cerebral adrenoleukodystrophy and Addison's disease in a female carrier.** *Gene.* 2014 Jul 10;544(2):248-51.
- Di Rocco M, Doria-Lamba L, Caruso U. **Monozygotic twins with X-linked adrenoleukodystrophy and different phenotypes.** *Ann Neurol.* 2001 Sep;50(3):424.
- 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 Apr;146(4):528-32
- Eichler F, Mahmood A, Loes D, Bezman L, Lin D, Moser HW, Raymond GV. **Magnetic resonance imaging detection of lesion progression in adult patients with X-linked adrenoleukodystrophy.** *Arch Neurol.* 2007 May;64(5):659-64.
- Eichler FS, Ren JQ, Cossoy M, Rietsch AM, Nagpal S, Moser AB, Frosch MP, Ransohoff RM. **Is microglial apoptosis an early pathogenic change in cerebral X-linked adrenoleukodystrophy?** *Ann Neurol.* 2008 Jun;63(6):729-42.
- Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, Armant M, Dansereau C, Lund TC, Miller WP, Raymond GV, Sankar R, Shah AJ, Sevin C, Gaspar HB, Gissen P, Amartino H, Bratkovic D, Smith NJC, Paker AM, Shamir E, O'Meara T, Davidson D, Aubourg P, Williams DA. **Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy.** *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1630-1638.
- Edwin D, Speedie LJ, Kohler W, Naidu S, Kruse B, Moser HW. **Cognitive and brain magnetic resonance imaging findings in adrenomyeloneuropathy.** *Ann Neurol.* 1996 Oct;40(4):675-8.
- Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, Hijzen M, van der Wardt LA, van Geel BM, de Visser M, Wanders RJ, Poll-The BT, Kemp S **Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy.** *N Engl J Med.* 2010 Jan 21; 362(3):276-7.
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, Poll-The BT. **X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management.** *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:51.

- 
- Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. **X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment.** *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Oct;14(10):486.
- Fourcade S, Ruiz M, Camps C, Schlüter A, Houten SM, Mooyer PA, Pàmols T, Dacremont G, Wanders RJ, Giròs M, Pujol A. **A key role for the peroxisomal ABCD2 transporter in fatty acid homeostasis.** *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Jan;296(1):E211-21.
- Fourcade S, López-Erauskin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, Kemp S, Villarroya F, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otin M, Pujol A. **Oxidative damage compromises energy metabolism in the axonal degeneration mouse model of X-adrenoleukodystrophy.** *Antioxid Redox Signal.* 2011 Oct 15;15(8):2095-107.
- Galino J, Ruiz M, Fourcade S, Schlüter A, López-Erauskin J, Guilera C, Jove M, Naudi A, García-Arumí E, Andreu AL, Starkov AA, Pamplona R, Ferrer I, Portero-Otin M, Pujol A. **Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy.** *Hum Mol Genet.* 2008 Jun 15;17(12):1762-73.
- Garg BP, Markand ON, DeMyer WE, Warren C. **Evoked response studies in patients with adrenoleukodystrophy and heterozygous relatives.** *Arch Neurol.* 1983;40:356.
- 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 Dec;18(6):660-4
- Haberfeld, W. & Spieler, F. **Zur diffusen Hirn-Rückenmarkssklerose im Kindesalter.** *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde.* 1910;40:436. <https://doi.org/10.1007/BF01629013>
- Hein S, Schönfeld P, Kahlert S, Reiser G. **Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture.** *Hum Mol Genet.* 2008 Jun 15;17(12):1750-61.
- Igarashi M, Schaumburg HH, Powers J, Kishimoto Y, Kolodny E, Suzuki K: **Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy.** *J Neurochem* 1976;26:851-860.
- Heffungs W, Hameister H, Ropers HH. **Addison disease and cerebral sclerosis in an apparently heterozygous girl: evidence for inactivation of the adrenoleukodystrophy locus.** *Clin Genet.* 1980 Sep;18(3):184-8
- 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 Invest. 1995 Sep;96(3):1455-63.
- Huffnagel IC, Dijkgraaf MGW, Janssens GE, van Weeghel M, van Geel BM, Poll-The BT, Kemp S, Engelen M. **Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow.** Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):30.
- Huffnagel IC, van Ballegoij WJC, van Geel BM, Vos JMBW, Kemp S, Engelen M. **Progression of myelopathy in males with adrenoleukodystrophy: towards clinical trial readiness.** Brain. 2019 Feb 1;142(2):334-343.
- Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, Kemp S, Engelen M, Eichler F. **The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration.** J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jan 1;104(1):118-126.
- Kaplan PW, Tusa RJ, Shankroff J, Heller J, Moser HW. **Visual evoked potentials in adrenoleukodystrophy: a trial with glycerol trioleate and Lorenzo oil.** Ann Neurol. 1993;34:169-174.
- Kaplan PW, Kruse B, Tusa RJ, Shankroff J, Rignani J, Moser HW. **Visual system abnormalities in adrenomyeloneuropathy.** Ann Neurol. 1995;37:550-552.
- Kaplan PW, Tusa RJ, Rignani J, Moser HW. **Somatosensory evoked potentials in adrenomyeloneuropathy.** Neurology. 1997;48:1662-1667.
- Kato S, Yabe H, Takakura H, et al. **Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: a report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.** Pediatr Transplant. 2016;20(2):203-214. doi:10.1111/ptr.12672
- Kemp S, Berger J, Aubourg P. **X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects.** Biochim Biophys Acta. 2012 Sep;1822(9):1465-74.
- Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. **Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history.** Nat Rev Endocrinol. 2016 Oct;12(10):606-15.
- Khan M, Singh J, Gilg AG, Uto T, Singh I. **Very long-chain fatty acid accumulation causes lipotoxic response via 5-lipoxygenase in cerebral adrenoleukodystrophy.** J Lipid Res. 2010 Jul;51(7):1685-95.
- Kickler TS, Zinkham WH, Moser A, Shankroff J, Borel J, Moser H. **Effect of erucic acid on platelets in patients with adrenoleukodystrophy.** Biochem Mol Med. 1996;57(2):125-133.

- 
- Knazek RA, Rizzo WB, Schulman JD, Dave JR. **Membrane microviscosity is increased in the erythrocytes of patients with adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy.** J Clin Invest. 1983 Jul;72(1):245-8.
- Köhler W, Sokolowski P. **Clinical Phenotypes, Diagnosis and Treatment of X-linked Adrenoleukodystrophy with special Emphasis on its Manifestation in Adulthood in Understanding and Treating Adrenoleukodystrophy.** Hrsg. Berger J, Stöckler-Ipsiroglu S, Köhler W, SPS Verlagsgesellschaft, 2005, Heilbronn.
- Köhler W. **Diagnostic algorithm for the differentiation of leukodystrophies in early MS.** J Neurol. 2008 Dec;255 Suppl 6:123-6.
- Köhler W, Curiel J, Vanderver A. **Adulthood leukodystrophies.** Nat Rev Neurol. 2018 Feb;14(2):94-105.
- König A, Happle R, Tchitcherina E, Schaefer JR, Sokolowski P, Köhler W, Hoffmann R. **An X-linked gene involved in androgenetic alopecia: a lesson to be learned from adrenoleukodystrophy.** Dermatology. 2000;200(3):213-8.
- Korenke GC, Hunneman DH, Kohler J, Stockler S, Landmark K, Hanefeld F. **Glyceroltrioleate/glyceroltrierucate therapy in 16 patients with X-chromosomal adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy: effect on clinical, biochemical and neurophysiological parameters.** Eur J Pediatr. 1995;154(1):64-70.
- Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, Doerr HG, Wilichowski E, Hunneman DH, Hanefeld F. **Cerebral adrenoleukodystrophy (X-ALD) in only one of monozygotic twins with an identical X-ALD genotype.** Ann Neurol. 1996 Aug;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. 1996 Sep;15(2):103-7.
- Korenke GC, Christen HJ, Kruse B, Hunneman DH, Hanefeld F. **Progression of X-linked adrenoleukodystrophy under interferon-beta therapy.** J Inherit Metab Dis. 1997 Mar; 20(1):59-66.
- Kühl JS, Kupper J, Baqué H, Ebell W, Gärtner J, Korenke C, Spors B, Steffen IG, Strauss G, Voigt S, Weschke B, Weddige A, Köhler W, Steinfeld R. **Potential Risks to Stable Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy.** JAMA Netw Open. 2018 Jul 6;1(3):e180769.
- Kumar AJ, Köhler W, Kruse B, Naidu S, Bergin A, Edwin D, Moser HW. **MR findings in adult-onset adrenoleukodystrophy.** AJNR Am J Neuroradiol. 1995 Jun-Jul;16(6):1227-37.

- 
- Linnebank M, Kemp S, Wanders RJ, Kleijer WJ, van der Sterre ML, Gärtner J, Fliessbach K, Semmler A, Sokolowski P, Köhler W, Schlegel U, Schmidt S, Klockgether T, Wüllner U. **Methionine metabolism and phenotypic variability in X-linked adrenoleukodystrophy.** *Neurology*. 2006;14;66(3):442-3.
- Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, Latchaw RE, Krivit W. **Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations.** *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Oct;15(9):1761-6.
- Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, Raymond GV. **Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy.** *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):369-74.
- Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. **Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study.** *Lancet Neurol*. 2007; 6(8):687-692.
- Marlijn de Beer, Marc Engelen, Björn M. van Geel. **Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy.** *Neurology* Dec 2014, 83 (24) 2227-2231
- Masur H, Zierz S, Ludolph AC, Elger CE, Palm DG. **Corticomotoneuronal latencies after non-invasive stimulation of the motor cortex in adrenomyeloneuropathy and adrenoleukodystrophy: results in patients and their relatives.** *Funct Neurol*. 1990;5:55-59.
- Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Yugeta A, Shirota Y, Yuasa K, Sato F, Matsukawa T, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Ugawa Y. **Efferent and afferent evoked potentials in patients with adrenomyeloneuropathy.** *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Feb;112(2):131-6
- Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, Eisengart J, Leiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ. **Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report.** *Blood*. 2011;118(7): 1971-1978.
- Min KT1, Benzer S. **Preventing neurodegeneration in the Drosophila mutant bubblegum.** *Science*. 1999 Jun 18;284(5422):1985-8.
- Moloney JB, Masterson JG. **Detection of adrenoleukodystrophy carriers by means of evoked potentials.** *Lancet*. 1982;16:852-853.
- Moser HW, Moser AB, Kawamura N, Murphy J, Suzuki K, Schaumburg H, Kishimoto Y. **Adrenoleukodystrophy: elevated C26 fatty acid in cultured skin fibroblasts.** *Ann Neurol* 1980;7:542-549.

- 
- 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;31:1241-1249.
- Moser AB, Borel J, Odone A, Naidu S, Cornblath D, Sanders DB, Moser HW. **A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: biochemical and preliminary clinical results in 36 patients.** Ann Neurol. 1987 Mar;21(3):240-9.
- Moser HW, Moser AB, Smith KD, Bergin A, Borel J, Shankroff J, Stine OC, Merette C, Ott J, Krivit W, Shapiro E. **Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy.** J Inher Metab Dis. 1992;15(4):645-64.
- Moser HW, Köhler W, Borel J. **The many faces of X-linked adrenoleukodystrophy: implications for pathogenesis and the evaluation of therapy.** in Functions and Biogenesis of Peroxisomes in Relation to Human Disease. Wanders R. J. A., Schutgens R. B. H., Tabak H. F., eds. 1995:227-246, North-Holland, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo.
- Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, Moser HW. **Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls.** Ann Neurol 1999;45:100-110.
- Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. **X-linked adrenoleukodystrophy.** In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Eighth Edition ed. New York: McGraw Hill. 2001. 3257-3301.
- Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, Lu SE. **X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients.** Neuropediatrics. 2000, 31(5), 227-239.
- Moser HW, Raymond GV, Koehler W, Sokolowski P, Hanefeld F, Korenke GC, Green A, Loes DJ, Hunneman DH, Jones RO, Lu SE, Uziel G, Giros ML, Roels F. **Evaluation of the preventive effect of glyceryl trioleate-trierucate ("Lorenzo's oil") therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials.** Adv Exp Med Biol. 2003;544:369-87.
- Moser HW. **Adrenoleukodystrophy: Historical review, clinical spectrum, and aspects of treatment; current developments and evaluation of therapies in Understanding and Treating Adrenoleukodystrophy.** Hrsg. Berger J, Stöckler-Ipsiroglu S, Köhler W, SPS Verlagsgesellschaft. 2005. Heilbronn.
- 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 Jul;62(7):1073-80.
- Moser HW. **Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy.** NeuroRx. 2006.3(2), 246-253.



- 
- Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, Brereton NH, Raymond GV. **"Lorenzo's oil" therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: rationale and current assessment of efficacy.** J Mol Neurosci. 2007 Sep;33(1):105-13.
- 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 361:726-730, 1993.
- Murphy JV, Marquardt KM, Moser HW, Van Duyn MA. **Treatment of adrenoleukodystrophy by diet and plasmapheresis.** Ann Neurol. 1982;12:220.
- Musolino PL, Gong Y, Snyder JM, Jimenez S, Lok J, Lo EH, Moser AB, Grabowski EF, Frosch MP, Eichler FS. **Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy.** Brain. 2015 Nov;138(Pt 11):3206-20.
- Naidu S, Bresnan MJ, Griffin D, O'Toole S, Moser HW. **Childhood adrenoleukodystrophy. Failure of intensive immunosuppression to arrest neurologic progression.** Arch Neurol. 1988 Aug; 45(8):846-8.
- Odone A, Odone M. **Lorenzo's Oil. A new treatment for adrenoleukodystrophy.** J Pediatr Neurosci. 1989;5:55-61.
- Paintlia AS1, Gilg AG, Khan M, Singh AK, Barbosa E, Singh I. **Correlation of very long chain fatty acid accumulation and inflammatory disease progression in childhood X-ALD: implications for potential therapies.** Neurobiol Dis. 2003 Dec;14(3):425-39.
- 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):881-888.
- Powers JM, Schaumburg HH. **The adrenal cortex in adreno-leukodystrophy.** Arch Pathol 1973;96:305-310.
- Powers JM. **Adreno-leukodystrophy (adreno-testiculo-leukomyeloneuropathic-complex).** Clin Neuropathol. 1985 Sep-Oct;4(5):181-99.
- Powers JM, Moser HW, Moser AB, Ma CK, Elias SB, Norum RA. **Pathologic findings in adrenoleukodystrophy heterozygotes.** Arch Pathol Lab Med. 1987 Feb;111(2):151-3.
- Powers JM, Schaumburg HH. **Adreno-leukodystrophy (sex-linked Schilder's disease). A pathogenetic hypothesis based on ultrastructural lesions in adrenal cortex, peripheral nerve and testis.** Am J Pathol 1974;76:481-491.

- 
- Powers JM, Liu Y, Moser AB, Moser HW. **The inflammatory myelinopathy of adreno-leukodystrophy: cells, effector molecules, and pathogenetic implications.** J Neuropathol Exp Neurol. 1992 Nov;51(6):630-43.
- Pujol A, Hindelang C, Callizot N, Bartsch U, Schachner M, Mandel JL. **Late onset neurological phenotype of the X-X-ALD gene inactivation in mice: a mouse model for adrenomyeloneuropathy.** Hum Mol Genet. 2002 Mar 1;11(5):499-505
- Raymond GV, Seidman R, Monteith TS, Kolodny E, Sathe S, Mahmood A, Powers JM. **Head trauma can initiate the onset of adreno-leukodystrophy.** J Neurol Sci. 2010;290(1-2):70-4.
- Rizzo WB, Phillips MW, Dammann AL, Leshner RT, Jennings SS, Avigan J, Proud VK. **Adrenoleukodystrophy: dietary oleic acid lowers hexacosanoate levels.** Ann Neurol. 1987 Mar;21(3):232-9.
- 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 Nov;39(11):1415-22.
- Sassa T, Wakashima T, Ohno Y, Kihara A. **Lorenzo's oil inhibits ELOVL1 and lowers the level of sphingomyelin with a saturated very long-chain fatty acid.** J Lipid Res. 2014 Mar;55(3):524-30.
- Schiffmann, R. & van der Knaap, M. S. **Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders.** Neurology 2009;72:750–759.
- Schilder, P. **Zur Kenntnis der sogenannten diffusen Sklerose.** Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie.1912;10:1.
- Schilder, P. **Zur Frage der Encephalomyelitis periaxialis diffusa.** Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie.1913;15:359.
- Schöls L, Bösch S, Krägeloh-Mann I, Köhler W, Steilin M. **S1-Leitlinie Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter.** 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Schönfeld P, Reiser G. **Brain Lipotoxicity of Phytanic Acid and Very Long-chain Fatty Acids. Harmful Cellular/Mitochondrial Activities in Refsum Disease and X-Linked Adrenoleukodystrophy.** Aging Dis. 2016 Mar 15;7(2):136-49. doi: 10.14336/AD.2015.0823.
- Schulte-Mattler WJ1, Lindner A, Zierz S. **Autonomic neuropathy in a patient with adrenomyeloneuropathy.** Eur J Med Res. 1996 Nov 25;1(12):559-61.
- Sedlmayr P, Plecko B, Paschke E, Zenz W, Ramschak H, Toplak H, Wascher TC, Wilders-Truschnig M, Stöckler S. **Severely depressed natural killer cell activity of patients with adrenoleukodystrophy under treatment with Lorenzo's oil.** J Inherit Metab Dis, 1995;18(1):101-102.

- 
- Semmler A, Köhler W, Jung HH, Weller M, Linnebank M. **Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy.** Expert Rev Neurother. 2008 Sep;8(9):1367-79.
- Semmler A, Bao X, Cao G, Köhler W, Weller M, Aubourg P, Linnebank M. **Genetic variants of methionine metabolism and X-ALD phenotype generation: results of a new study sample.** J Neurol. 2009 Aug;256(8):1277-80.
- Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqué I, Peters C, Cowan M, Harris R, Blanche S, Bordigoni P, Loes D, Ziegler R, Crittenden M, Ris D, Berg B, Cox C, Moser H, Fischer A, Aubourg P. **Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy.** Lancet. 2000;356(9231):713-718.
- Shimizu H, Moser HW, Naidu, S. **Auditory brainstem response and audiologic findings in adrenoleukodystrophy: Its variant and carrier.** Otolaryngol Head Neck Surg. 1988;98:215.
- Siemerling, E. & Creutzfeldt, H.G. **Bronzkrankheit und sklerosierende Enzephalomyelitis.** Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 1923;68:217.
- Singh I, Pahan K, Khan M. **Lovastatin and sodium phenylacetate normalize the levels of very long chain fatty acids in skin fibroblasts of X-adrenoleukodystrophy.** FEBS Lett. 1998;426:342-346.
- Singh I, Pujol A. **Pathomechanisms underlying X-adrenoleukodystrophy: a three-hit hypothesis.** Brain Pathol. 2010 Jul;20(4):838-44.
- 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 Dec;36(6):912-5.
- Steenweg, ME, Vanderver A, Blaser S, Bizzi A, de Koning TJ, Mancini GM, van Wieringen WN, Barkhof F, Wolf NI, van der Knaap MS. **Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders.** Brain 2010;133:2971–2982.
- Stradomska TJ1, Kubalska J, Janas R, Tylki-Szymanska A. **Reproductive function in men affected by X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy.** Eur J Endocrinol. 2012 Feb;166(2):291-4.
- Stumpf DA, Hayward A, Haas R, Schaumburg HH. **Adrenoleukodystrophy: Failure of immunosuppression to prevent neurological progression.** Arch Neurol. 1981;38:48.
- Uziel G, Bertini E, Bardelli P, Rimoldi M, Gambetti M. **Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy.** Dev Neurosci. 1991;13:274-279.

- 
- 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): 290-299.
- van Geel BM, Koelman JH, Barth PG, Ongerboer de Visser BW. **Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study**. Neurology. 1996 Jan; 46(1):112-8
- 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 Feb;49(2):186-94.
- van der Knaap MS, Bugiani M. **Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms**. Acta Neuropathol. 2017 Sep;134(3):351-382.
- van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf NI. **Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies**. Lancet Neurol. 2019 Jul 12. pii: S1474-4422(19)30143-7.
- Vanderver A, Prust M, Tonduti D, Mochel F, Hussey HM, Helman G, Garbern J, Eichler F, Labauge P, Aubourg P, Rodriguez D, Patterson MC, Van Hove JL, Schmidt J, Wolf NI, Boespflug-Tanguy O, Schiffmann R, van der Knaap MS; GLIA Consortium. **Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies**. Mol Genet Metab. 2015 Apr;114(4):494-500.
- Weber FD, Wiesinger C, Forss-Petter S, Regelsberger G, Einwich A, Weber WH, Köhler W, Stockinger H, Berger J. **X-linked adrenoleukodystrophy: very long-chain fatty acid metabolism is severely impaired in monocytes but not in lymphocytes**. Hum Mol Genet. 2014 May 15;23(10):2542-50.
- Weinhofer I, Zierfuss B, Hametner S, Wagner M, Popitsch N, Machacek C, Bartolini B, Zlabinger G, Ohradanova-Repic A, Stockinger H, Köhler W, Höftberger R, Regelsberger G, Forss-Petter S, Lassmann H, Berger J. **Impaired plasticity of macrophages in X-linked adrenoleukodystrophy**. Brain. 2018 Aug 1;141(8):2329-2342.
- Weller M, Liedtke W, Petersen D, Opitz H, Poremba M. **Very-late-onset adrenoleukodystrophy: possible precipitation of demyelination by cerebral contusion**. Neurology. 1992 Feb;42(2):367-70.
- 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 Jan;81(1):185-8.
- Wichers M, Köhler W, Brennemann W, Boese V, Sokolowski P, Bidlingmaier F, Ludwig M. **X-linked adrenomyeloneuropathy associated with 14 novel X-**

---

**ALD-gene mutations: no correlation between type of mutation and age of onset.** Hum Genet. 1999 Jul-Aug;105(1-2):116-9.

Wichers-Rother M, Grigull A, Sokolowski P, Stoffel-Wagner B, Köhler W. **Adrenal steroids in adrenomyeloneuropathy. Dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione and 17alpha-hydroxyprogesterone.** J Neurol. 2005 Dec;252(12):1525-9.

Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. **The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis.** Appl Clin Genet. 2015 May 2;8:109-21.

## Darstellung des eigenen Beitrags und Erklärung

### Erklärung

(Spezifikation des Beitrages zur Publikation bei geteilter Erstautorenschaft).

Wolfgang Köhler, geboren am 05.04.1957 in Kirchen (Sieg) leistete zu vorliegender Publikation *"Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy"* folgende Beiträge:

- Konzeption und Planung der Studie in Zusammenarbeit mit Frau Professor Dr. med. R. Arnold und Herrn Dr. med. J.S. Köhl
- Klinische Datenerhebung und neurologische Untersuchung aller Patienten zu allen Zeitpunkten vor und nach der Transplantation
- Auswertung der klinisch-neurologischen Daten in Zusammenarbeit mit Dr. med. N. Waldhüter (hämatologischen Daten)
- Ausarbeitung des Manuskripts in Zusammenarbeit mit Dr. med. N. Waldhüter (geteilte Erstautorenschaft)
- Revision und Einsendung der Veröffentlichung in Zusammenarbeit mit allen Co-Autoren

4.4.2019

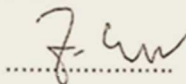
Datum



Prof. Dr. med. R. Arnold

2.7.2019

Datum



Dr. med. J.S. Köhl

03.04.19

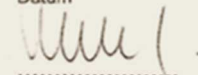
Datum



Dr. med. N. Waldhüter

1.4.19

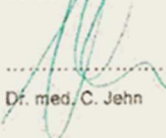
Datum



Dr. med. P.G. Hemmati

6.10.2019

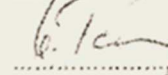
Datum



Dr. med. C. Jehn

4.10.2019

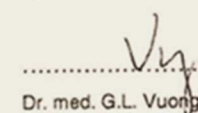
Datum



Dr. med. R. Pecery

1. u. 19

Datum



Dr. med. G.L. Vuong

2.9.2019

Datum



W. Köhler

## Selbständigkeitserklärung

### Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

22.10.2019

.....  
Datum



.....  
Unterschrift

---

## Lebenslauf

Name: Wolfgang Köhler

Geburtsdatum, -ort: 05. April 1957 in Kirchen/Sieg

### Studium und berufliche Ausbildung

- 1980 – 1986 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
- 12/1986 Staatsexamen in Medizin
- 01/1987 Approbation als Arzt
- 02/1987 – 03/1988 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie des Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin (Prof. Dr. med. G. Hertel)
- 04/1988 – 12/1993 Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie, Krankenhaus Moabit, Berlin (Prof. Dr. med. G. Hertel)
- 11/1991 – 10/1992 Assistenzarzt in der Klinik für Psychiatrie, Krankenhaus Moabit, Berlin (Dr. med. J. Albrecht)
- 03/1993 Facharzt für Neurologie
- 01/1994 – 12/1998 Oberarzt in der Klinik für Neurologie, KH Moabit, Berlin  
Neurolog. Konsiliararzt im Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin
- 01/1999 – 12/2017 Chefarzt der Klinik für Neurologie und Neurologische Intensivmedizin im Fachkrankenhaus Hubertusburg, Wernsdorf  
Leiter der Spezialambulanz für Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen  
Spezialsprechstunde für Botulinum-Toxin Behandlung bei Spastik und Dystonie  
Neurol. Konsiliararzt im Herzzentrum und Parkkrankenhaus Leipzig sowie in multiplen regionalen Krankenhäusern der Regionen Nord-, und Mittelsachsen
- 11/2014 – 11/2016 Honorarprofessur für klinische Neurologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Nanjing, PR China
- 01/2018 – heute Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Leipzig (Prof. Dr. med. J. Claßen)  
Ärztlicher Leiter des Medizinischen Zentrums für Erwachsene mit komplexen Behinderungen (MZEB)  
Leiter der Leukodystrophie Sprechstunde



---

## **Berufliche Aktivitäten und Mitgliedschaften**

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

European Neurological Society (ENS)

Mitglied im Scientific Panel Multiple Sclerosis

Mitglied im Scientific Panel Myasthenia gravis und NMJ Disorders

Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

Deutsche Gesellschaft für neurologische Intensiv- und Notfallmedizin

Arbeitsgemeinschaft für neurologische Intensivmedizin der DGN

Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Stoffwechselerkrankungen

Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe

Regionalbeauftragter für die Region Torgau – Oschatz (2000-2017)

Deutsche Myasthenie Gesellschaft

Mitglied im ärztlichen Beirat (2000 bis 2014)

Initiator und Koordinator der „Adrenoleukodystrophy - International Research Group“, Berlin 1988

Bundesverein Leukodystrophie (seit 1997)

Gründungsmitglied und Vorsitz des wissenschaftlichen und medizinischen Beirats

European Leukodystrophy Association, Deutschland (seit 2013)

Vorsitz des wissenschaftlichen und medizinischen Beirats

United Leukodystrophy Foundation, USA

Mitglied im wissenschaftlichen Beirat 1997-2019

European Leukodystrophy Association International (seit 2012)

Member of the Scientific and Medical Advisory Board (2012-2014, seit 2018)

European Adrenomyeloneuropathy Board (Founding member, 2013)

Member of the Steering Committee

Myelin Project Deutschland (seit 2009)

Vorsitz des wissenschaftlichen und medizinischen Beirats

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG, seit 1999)

Mitglied des wissenschaftlichen und medizinischen Beirats

Vorsitz des ärztlichen Beirats im Landesverband Sachsen

GERman NETwork for REsearch on AuToimmune Encephalitis (GENERATE)

Gründungsmitglied und erster Netzwerksprecher 2014-2016

Mitglied des wissenschaftlichen und medizinischen Beirats seit 2016

Principal Investigator multipler, kontrollierter, z.T. multizentrischer Studien (Phase II, Phase III) zum Schlaganfall, Myasthenia gravis, Leukodystrophien und der Multiplen Sklerose.

---

Regelmäßige editorielle Tätigkeit für wissenschaftliche Publikationen

(Neurology, Journal of Neurology, Archives of Neurology/JAMA Neurology, Brain, Endocrinology, Review of Neurotherapeutics, CNS Drugs, Journal of Clinical Apheresis, Molecular Genetics and Metabolism and Journal of Metabolic Inherited Disease)

Regelmäßige wissenschaftliche Vorträge und Publikationen, insbesondere zu seltenen Myelinerkankungen.

Leipzig, den 22. Oktober 2019

A handwritten signature in black ink, reading 'Wolfgang Köhler'. The signature is written in a cursive style with a large, stylized 'W' and 'K'.

Wolfgang Köhler

---

## Eigene Publikationen (mit Bezug zur Dissertation)

### Originalartikel und Reviews

1. Nils Waldhüter, **Wolfgang Köhler**, Philipp G. Hemmati, Christian Jehn, Rudolf Peceny, Giang L. Vuong, Renate Arnold, Jörn-Sven Kühl. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Mar;42(2):313-324.
2. Jörn-Sven Kühl, Jana Kupper, Hermann Baqué, Wolfram Ebell, Jutta Gärtner, Christoph Korenke, Birgit Spors, Ingo G. Steffen, Gabriele Strauss, Sebastian Voigt, Bernhard Weschke, Almuth Weddige, **Wolfgang Köhler**, Robert Steinfeld. Potential risk pattern factors for stable long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *JAMA Netw Open.* 2018 Jul 6;1(3):e180769.
3. Weinhofer, Isabelle, Zierfuss, Bettina; Hametner, Simon; Wagner, Magdalena; Popitsch, Niko; Machacek, Christian; Bartolini, Barbara; Zlabinger, Gerhard; Ohradanova-Repic, Anna; Stockinger, Hannes; **Köhler, Wolfgang**; Höftberger, Romana; Regelsberger, Günther; Forss-Petter, Sonja; Lassmann, Hans; Berger, Johannes. Impaired plasticity of macrophages in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain.* 2018 Aug 1;141(8):2329-2342
4. Hamilton EMC, Tekturk P, CiX-ALDella F, van Rappard DF, Wolf NI, Yalcinkaya C, Çetincelik Ü, Rajae A, Kariminejad A, Paprocka J, Yapici Z, Bošnjak VM, van der Knaap MS; **MLC Research Group**. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: Characterization of disease variants. *Neurology.* 2018 Apr 17;90(16):e1395-e1403.
5. Mendes MI, Gutierrez Salazar M, Guerrero K, Thiffault I, Salomons GS, Gauquelin L, Tran LT, Forget D, Gauthier MS, Waisfisz Q, Smith DEC, Simons C, van der Knaap MS, Marquardt I, Lemes A, Mierzewska H, Weschke B, **Koehler W**, Coulombe B, Wolf NI, Bernard G. Bi-allelic Mutations in EPRS, Encoding the Glutamyl-Prolyl-Aminoacyl-tRNA Synthetase, Cause a Hypomyelinating Leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2018 Apr 5;102(4):676-684.
6. **Köhler W**, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol.* 2018 Feb;14(2):94-105.
7. Jörn-Sven Kühl, Felipe Suarez, Godfrey Gillett, Philipp Hemmati, John Snowden, Michael Stadler, Giang L. Vuong, Patrick Aubourg, **Wolfgang Köhler**, Renate Arnold. Long-term outcomes after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain.* 2017;140:753-766.
8. Schöls L, Bösch S, Krägeloh-Mann I, **Köhler W**, Steilin M. S1-Leitlinie Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

9. Antonella Castellano, Nico Papinutto, Marcello Cadioli, Gianluca Brugnara, Antonella Iadanza, Graziana Scigliuolo, Davide Pareyson, Graziella Uziel, **Wolfgang Köhler**, Patrick Aubourg, Andrea Falini, Roland G. Henry, Letterio Salvatore Politi and Ettore Salsano. Quantitative Magnetic Resonance Imaging of the Spinal Cord and Brain in Adrenomyelo-neuropathy: In Vivo Assessment of Structural Changes. *Brain*. 2016 Jun;139(Pt 6):1735-46.
10. Jany PL, Agosta GE, Benko WS, Eickhoff JC, Keller SR, **Köhler W**, Koeller D, Mar S, Naidu S, Marie Ness J, Pareyson D, Renaud DL, Salsano E, Schiffmann R, Simon J, Vanderver A, Eichler F, van der Knaap MS, Messing A. CSF and Blood Levels of GFAP in Alexander Disease. *eNeuro*. 2015 Oct 1;2(5). pii: ENEURO.0080-15.2015.
11. Pouwels PJ, Vanderver A, Bernard G, Wolf NI, Dreha-Kulczewski SF, Deoni SC, Bertini E, Kolschütter A, Richardson W, Ffrench-Constant C, **Köhler W**, Rowitch D, Barkovich AJ. Hypomyelinating leukodystrophies: Translational research progress and prospects. *Ann Neurol*. 2014 Jun 11.
12. Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, Naidu S, Schiffmann R, Fisher K, Raguz AB, Blumkin L, **H-ABC Research Group**, van Berkel CGM, Waisfisz Q, Abbink TEM, Wolf NI, van der Knaap MS. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC): further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation. *Brain*. 2014 Jul;137(Pt 7):1921-30.
13. Christiane Kehrer, Samuel Groeschel, Birgit Kustermann-Kuhn, Friederike Bürger, **Wolfgang Köhler**, Alfried Kohlschütter, Annette Bley, Robert Steinfeld, Volkmar Gieselmann and Ingeborg Krägeloh-Mann. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2014 Feb 5;9(1):18.
14. Franziska Weber, Christoph Wiesinger, Sonja Forss-Petter, Günther Regelsberger, Angelika Einwich, Willi Weber, **Wolfgang Köhler**, Hannes Stockinger, Johannes Berger. X-linked adrenoleukodystrophy: Very long-chain fatty acid metabolism is severely impaired in monocytes but not in lymphocytes. *Hum Mol Genet*. 2014 May 15;23(10):2542-50.
15. van der Knaap MS, Lai V, **Köhler W**, Salih MA, Fonseca MJ, Benke TA, Wilson C, Jayakar P, Aine MR, Dom L, Lynch B, Kálmánchey R, Pietsch P, Errami A, Scheper GC. Megalencephalic leukoencephalopathy with cysts without MLC1 defect. *Ann Neurol*. 2010 Jun;67(6):834-7.
16. Weber T, **Köhler W**. Entmarkungserkrankungen. *Der Nervenarzt* 2010;81(4):471-496
17. **Köhler W**. Leukodystrophies with late disease onset: an update. *Curr Opin Neurol*. 2010 Jun;23(3):234-41.
18. Semmler A, Bao X, Cao G, **Köhler W**, Weller M, Aubourg P, Linnebank M. Genetic variants of methionine metabolism and X-X-ALD phenotype generation: results of a new study sample. *J Neurol*. 2009 Aug;256(8):1277-80.

19. **Köhler W**. Diagnostic algorithm for the differentiation of leukodystrophies in early MS. *J Neurol*. 2008 Dec;255 Suppl 6:123-6.
20. Maier EM, Mayerhofer PU, Asheuer M, **Köhler W**, Rothe M, Muntau AC, Roscher AA, Holzinger A, Aubourg P, Berger J. X-linked adrenoleukodystrophy phenotype is independent of ABCD2 genotype. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Dec 5;377(1):176-80.
21. Semmler A, **Köhler W**, Jung HH, Weller M, Linnebank M. Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Expert Rev Neurother*. 2008 Sep;8(9):1367-79.
22. Hehr U, Bauer P, Winner B, Schule R, Olmez A, **Koehler W**, Uyanik G, Engel A, Lenz D, Seibel A, Hehr A, Ploetz S, Gamez J, Rolfs A, Weis J, Ringer TM, Bonin M, Schuierer G, Marienhagen J, Bogdahn U, Weber BH, Topaloglu H, Schols L, Riess O, Winkler J. Long-term course and mutational spectrum of spatacsin-linked spastic paraplegia. *Ann Neurol*. 2007 Dec;62(6):656-65
23. van der Knaap MS, Linnankivi T, Paetau A, Feigenbaum A, Wakusawa K, Haginoya K, **Köhler W**, Henneke M, Dinopoulos A, Grattan-Smith P, Brockmann K, Schiffmann R, Blaser S. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: follow-up and pathology. *Neurology*. 2007 Jul 10;69(2):166-71.
24. Linnebank M, Semmler A, Kleijer WJ, van der Sterre ML, Gärtner J, Fliessbach K, Sokolowski P, **Köhler W**, Schlegel U, Klockgether T, Wanders RJ, Schmidt S, Wüllner U, Kemp S. The cystathionine beta-synthase variant c.844\_845ins68 protects against CNS demyelination in X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mutat*. 2006 Oct;27(10):1063-4.
25. Linnebank M, Kemp S, Wanders RJ, Kleijer WJ, van der Sterre ML, Gärtner J, Fliessbach K, Semmler A, Sokolowski P, **Köhler W**, Schlegel U, Schmidt S, Klockgether T, Wüllner U. Methionine metabolism and phenotypic variability in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):442-3.
26. Wichers-Rother M, Grigull A, Sokolowski P, Stoffel-Wagner B, **Köhler W**. Adrenal steroids in adrenomyeloneuropathy. Dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione and 17alpha-hydroxyprogesterone. *J Neurol*. 2005 Dec;252(12):1525-9.
27. Moser HW, Raymond GV, **Koehler W**, Sokolowski P, Hanefeld F, Korenke GC, Green A, Loes DJ, Hunneman DH, Jones RO, Lu SE, Uziel G, Giros ML, Roels F. Evaluation of the preventive effect of glyceryl trioleate-trierucate ("Lorenzo's oil") therapy in X-linked adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials. *Adv Exp Med Biol*. 2003;544:369-87.
28. Blattner R, Von Moers A, Leegwater PA, Hanefeld FA, Van Der Knaap MS, **Köhler W**. Clinical and genetic heterogeneity in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC). *Neuropediatrics*. 2003 Aug;34(4):215-8. Review.
29. Schmidt S, Marrosu GM, Kölsch H, Haase CG, Ferenczik S, Sokolowski P, **Köhler W**, Schmidt M, Papassotiropoulos A, Heun R, Grosse-Wilde H,

- 
- Klockgether T. Genetic variations and humoral immune responses to myelin oligodendroglia glycoprotein in adult phenotypes of X-linked adrenoleukodystrophy. *J Neuroimmunol.* 2003 Feb;135(1-2):148-53
30. Schmidt S, Haase CG, Bezman L, Moser H, Schmidt M, **Köhler W**, Linington C, Klockgether T. Serum autoantibody responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein and myelin basic protein in X-linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2001 Sep 3;119(1):88-94.
  31. Alger S, Green A, **Köhler W**, Sokolowski P, Moser H. Proceedings of the 4th International Workshop of the Adrenoleukodystrophy International Research Group (X-ALD-IRG), University of York, 3 September 1998. *J Inherit Metab Dis.* 2000 Jul;23(5):449-52.
  32. König A, Happel R, Tchitcherina E, Schaefer JR, Sokolowski P, **Köhler W**, Hoffmann R. An X-linked gene involved in androgenetic alopecia: a lesson to be learned from adrenoleukodystrophy. *Dermatology.* 2000;200(3):213-8.
  33. Kloehn S, Arendt T, **Köhler W**, Fölsch UR, Mönig H. Primary adrenal cortex insufficiency and subclinical neurological changes in a young man. Primary adrenal cortex insufficiency (Addison disease) in x-chromosome linked adrenoleukodystrophy. *Internist (Berl).* 2000 Feb;41(2 Pt 2):218-22.
  34. Wichers M, **Köhler W**, Brennemann W, Boese V, Sokolowski P, Bidlingmaier F, Ludwig M. X-linked adrenomyeloneuropathy associated with 14 novel X-ALD-gene mutations: no correlation between type of mutation and age of onset. *Hum Genet.* 1999 Jul-Aug;105(1-2):116-9.
  35. Heim P, Claussen M, Hoffmann B, Conzelmann E, Gärtner J, Harzer K, Hunneman DH, **Köhler W**, Kurlemann G, Kohlschütter A. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet.* 1997 Sep 5;71(4):475-8.
  36. Brennemann W, **Köhler W**, Zierz S, Klingmüller D. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy. *Eur J Endocrinol.* 1997 Jul;137(1):34-9.
  37. Edwin D, Speedie LJ, **Köhler W**, Naidu S, Kruse B, Moser HW. Cognitive and brain magnetic resonance imaging findings in adrenomyeloneuropathy. *Ann Neurol.* 1996 Oct;40(4):675-8
  38. Brennemann W, **Köhler W**, Zierz S, Klingmüller D. Occurrence of adrenocortical insufficiency in adrenomyeloneuropathy. *Neurology.* 1996 Aug;47(2):605.
  39. Kumar AJ, **Köhler W**, Kruse B, Naidu S, Bergin A, Edwin D, Moser HW. MR findings in adult-onset adrenoleukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995 Jun-Jul;16(6):1227-37

---

## Handbücher und Buchkapitel

40. Moser HW, **Köhler W**, Borel J, Bergin A, Panoscha R, Davoli CT, McGuinness M, Smith K. The Many Faces of X-Linked Adrenoleukodystrophy: Implications for Pathogenesis and the Evaluation of Therapy in Wanders RJA, Schutgens RBH. „Peroxisomal Disorders in Relation to Function and Biogenesis of Peroxisomes“ Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam (1995)
41. **Köhler W**, Lange R, Engelsing M, Jacobs J, Hertel G. (1993) 7S-Immunglobulintherapie bei X-chromosomaler Adrenoleukodystrophie (X-X-ALD). In: Internationales Behring Immunologie Symposium „Infektionen und Autoimmunerkrankungen II: Therapie mit Immunglobulinen und deren Derivaten“ Universitätsverlag Jena, 56-71
42. **Köhler W**, Sokolowski P. Clinical Phenotypes, Diagnosis and Treatment of Adulthood X-linked Adrenoleukodystrophy in Berger J, Stöckler-Ipsiroglu S, Köhler W (Hrsg.) Understanding and Treating Adrenoleukodystrophy – present state and future perspectives. (2003) sps publications, Heilbronn
43. Zettl UK, **Köhler W**, Buchmann J. Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Thieme Verlag 2007, Stuttgart
44. **Köhler W**, Schwarze J. Enzephalopathien und leukodystrophische Erkrankungen in Klingelhöfer J, Berthele A (Hrsg). Klinikleitfaden Neurologie. 6. Auflage (2017) Urban und Fischer Verlag.
45. **Köhler W**. Leukodystrophien des Erwachsenenalters in Berlit P. (Hrsg) Klinische Neurologie. 4. Auflage (2017). Springer Verlag.
46. **Köhler W**, Sieb JP. Myasthenia gravis. 5. Auflage (2012) Uni-Med Verlag, Bremen.
47. **Köhler W**. Kapitel: Klinik der Multiplen Sklerose; DifferentiX-ALDiagnose der MS; Pathophysiologisch ansetzende Therapie; Therapie des akuten Schubs; Plasmapherese und Immunadsorption in Schmidt RM, Hoffmann F, Faiss J, **Köhler W**, Zettl U (Hrsg) Multiple Sklerose. 7. Auflage (2017), Urban und Fischer, München und Jena.
48. Berrouschot J, **Köhler W**, Sakowitz OW. Neurologische Intensivmedizin - kompakt-. Bände 1-8 (Band 8, 2018), Eigenverlag.
49. **Köhler W**. Kapitel Neuromuskuläre Übertragungsstörungen und Entzündliche Myopathien in Stangel M (Hrsg) Immunglobuline in der Neurologie. UNI-MED Verlag, 4. Auflage 2014.
50. **Köhler W**. Kapitel Leukodystrophien in Zettl U, Sieb J (Hrsg) Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen. Elsevier, 1. Auflage 2018.

---

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit ist das Ergebnis eines sehr langen Weges, der sich bereits 1988 mit der Diagnose meines ersten X-ALD Patient öffnete und auf dem ich bis heute gehe. Die X-ALD des Erwachsenenalters war damals in der Neurologie eine weitgehend unbekannte Erkrankung und ohne Hoffnung auf Heilung. Zumindest für einen Teil der Patienten ist dies heute anders.

Den Weg zu gehen wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung vieler Kolleginnen und Kollegen. Meinem ersten Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Günter Hertel möchte ich danken für seine Ermutigungen, nachhaltige Unterstützung und hervorragende klinische Ausbildung zum Neurologen. Ich habe später selten Menschen getroffen, die so wie er ‚intuitiv klinisch-neurologisch‘ und patientenorientiert denken und handeln.

Besonderer Dank gilt meinem langjährigen Mentor und Freund, Prof. Dr. med. Hugo Wolfgang Moser (verst. 20.01.2007) und seiner Frau Ann Moser, die beide unvergleichlich viele und bahnbrechende Beiträge zum Verständnis der X-ALD beitrugen. Bereits der erste Kontakt mit Prof. Moser Ende der 80er Jahre, war tief prägend für meine weitere Arbeit mit X-ALD und anderen Leukodystrophien.

Die ersten Überlegungen, erwachsene Patienten mit X-ALD zu transplantieren erforderte mutige Mitstreiter, zumal die bis dato vorliegenden Ergebnisse bei erwachsenen Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung alles andere als ermutigend waren. Ich danke deshalb ganz herzlich den Berliner Kollegen, Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Ebell und Herrn Dr. med. Jörn-Sven Kühl (jetzt am Universitätsklinikum Leipzig) aus der Pädiatrischen Onkologie, Hämatologie der Charité sowie Frau Prof. Dr. med. Renate Arnold und Herrn Dr. med. Nils Waldhüter und deren Teamkollegen aus der Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie der Charité für die lange und immer kollegiale Zusammenarbeit an diesem Projekt.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Joseph Claßen für seine Unterstützung, Geduld und anhaltenden Ermutigungen, insbesondere aber auch für die Möglichkeit meine bisherige Arbeit in einer konstruktiven und wissenschaftlich innovativen Weise am Universitätsklinikum Leipzig weiter fortführen zu können.



Nicht zuletzt, ein herzliches Dankeschön an meine Familie,  
insbesondere meine Frau Doris, für Ihre vorbehaltlose Unterstützung und  
endlose Geduld, wenn es mal wieder länger gedauert hat als erwartet.

Lieben Dank!