A 3D maze graphic made of light gray rectangular blocks, viewed from an isometric perspective, filling the top half of the slide.

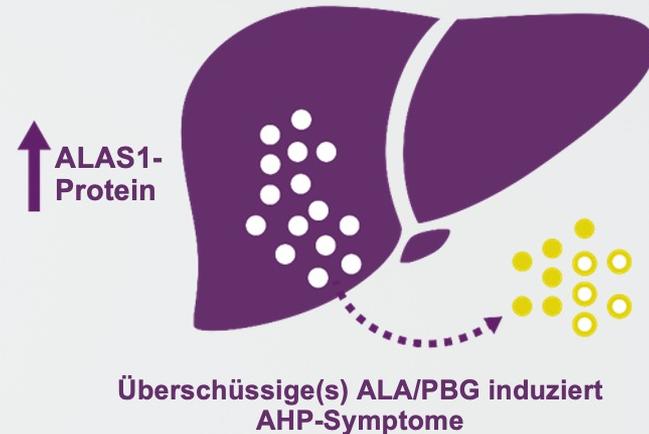
# MODUL 02

## Pathophysiologie der akuten hepatischen Porphyrie (AHP)



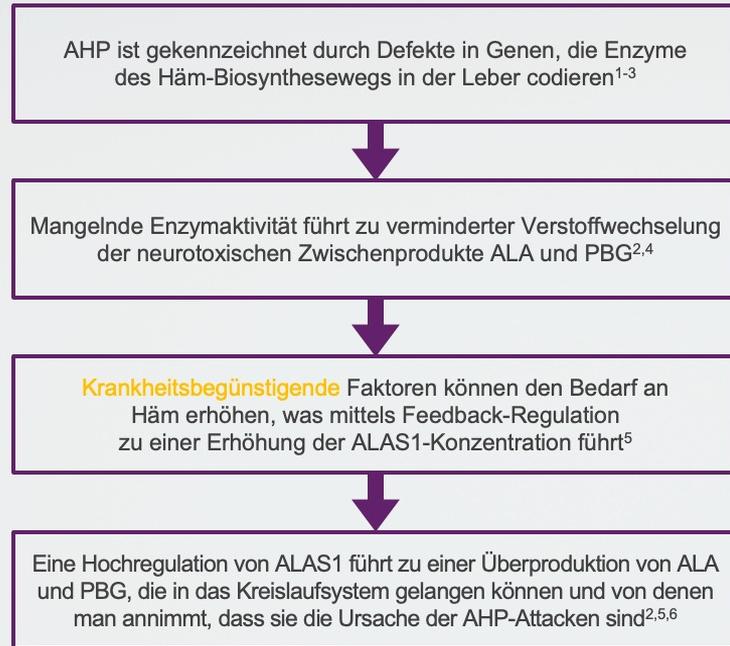
# Einführung in die Pathophysiologie der AHP

- Akute Attacken werden durch Ereignisse begünstigt, die das Enzym Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1) entweder direkt induzieren oder den Bedarf an Hämsynthese in der Leber erhöhen und somit die Hemmung von ALAS1 vermindern<sup>1</sup>
- Eine Hochregulation von ALAS1 ist der Faktor für erhöhte Konzentrationen der neurotoxischen Zwischenprodukte Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG)<sup>1,2</sup>
- Man nimmt an, dass erhöhte Konzentrationen von ALA und PBG für die neuropathologischen Wirkungen bei AHP und die begleitenden Anzeichen und Symptome verantwortlich sind<sup>1,2</sup>
- Attacken und, bei manchen Patienten, chronische Symptome sind mit großflächigen neurologischen Läsionen assoziiert, die zu Funktionsstörungen führen im<sup>1,3</sup>:
  - autonomen Nervensystem
  - zentralen Nervensystem
  - peripheren Nervensystem



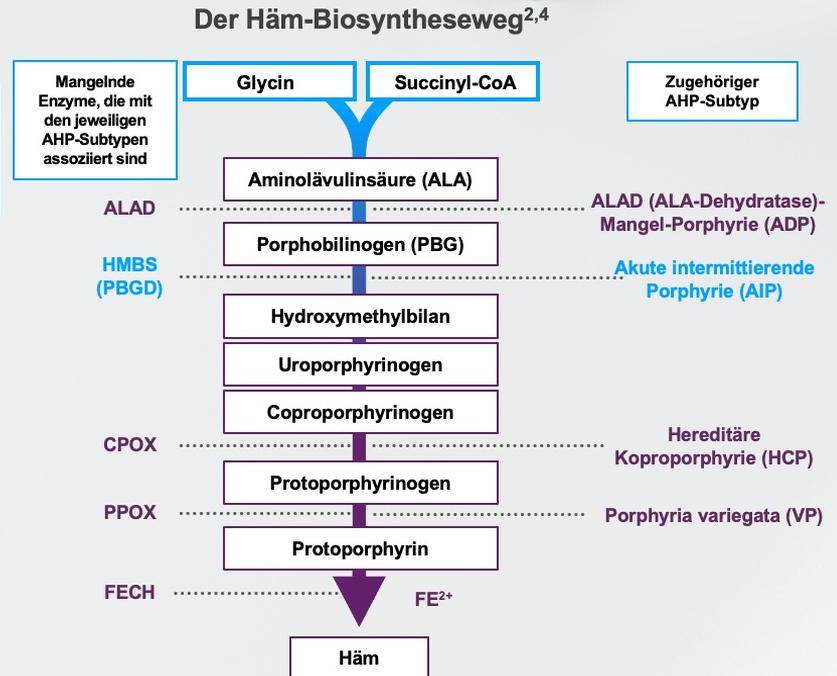
1. Puy H et al. *Lancet*. 2010;375:924-937. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 3. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368.

# Die Hochregulation von ALAS1 führt zur Erhöhung der ALA- und PBG-Konzentrationen



↑  
Erkrankungs-  
begünstigende  
Faktoren

**ALA-  
Synthase 1  
(ALAS1)**

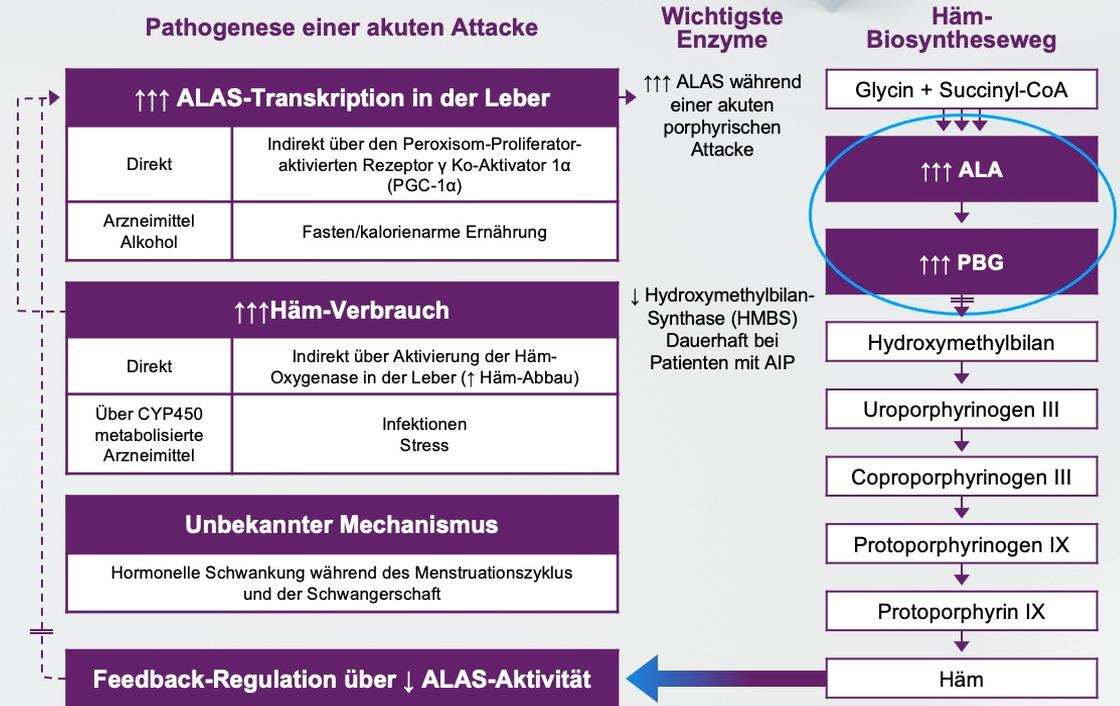


1. Besur S et al. *Metabolites*. 2014;4:977-1006. 2. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214. 3. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 4. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 5. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 6. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

# Die Induktion der ALAS1 ist der wichtigste an AHP-Attacken beteiligte Faktor

## Krankheitsbegünstigende Faktoren und Pathogenese einer akuten Attacke bei AIP<sup>4</sup>

- AHP ist eine Erkrankung mit geringer Penetranz<sup>1</sup>
  - Zwar beträgt der Anteil der Patienten, die eine offensichtliche klinische Erkrankung entwickeln, weniger als 20 %, jedoch kann eine manifeste Erkrankung mit stark beeinträchtigenden und sogar lebensbedrohlichen Attacken assoziiert sein<sup>1</sup>
  - Da die Penetranz relativ gering ist, entsteht nicht bei allen Familienangehörigen mit einer Mutation für die Krankheit auch wirklich eine Erkrankung<sup>2</sup>
- Die geringe Penetranz legt nahe, dass Umweltfaktoren und möglicherweise genetische Modifikatoren eine Schlüsselrolle bei der Begünstigung von Attacken einnehmen<sup>3</sup>

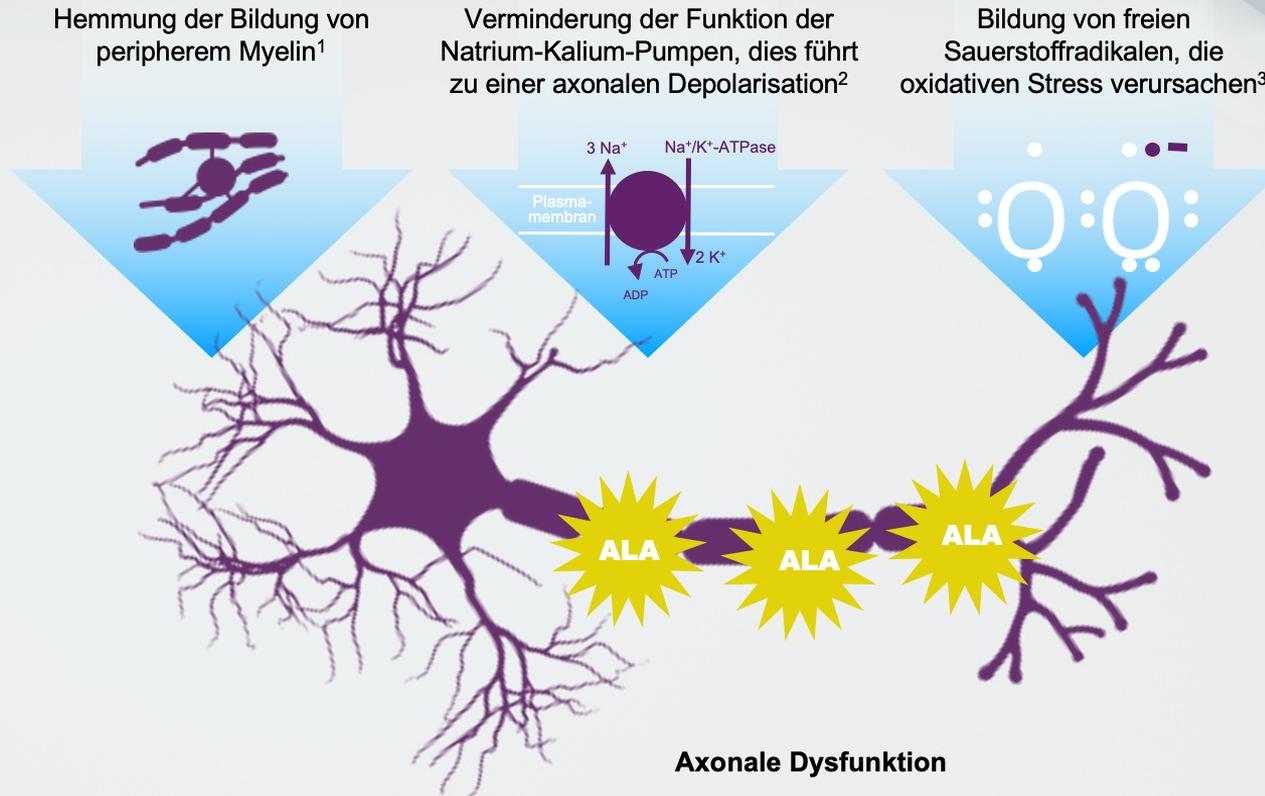


Reproduziert mit Genehmigung von: An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Pischik E und Kauppinen R. *The Application of Clinical Genetics*. 2015;8:201-214. Ursprünglicher Herausgeber: Dove Medical Press Ltd.

1. Ventura P et al. *Eur J Intern Med*. 2014;25:497-505. 2. Whatley SD, Badminton MN. In: Adams MP et al. eds. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk11931/>.

Veröffentlicht am Dienstag, 27. September 2005. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214.

# Vermutete pathophysiologische Mechanismen der Neurotoxizität durch ALA



1. Felitsyn N et al. *J Neurochem.* 2008;106:2068-2079. 2. Lin CS-Y et al. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:2336-2344. 3. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52.

# Klinische Evidenz für die Rolle von ALA und PBG bei AIP-assoziierten Attacken

## Hintergrund

- Eine retrospektive Analyse von 23 konsekutiven Patienten mit Porphyrie-ähnlichen Symptomen aus Taiwan
- Bei 12 der 23 Patienten wurde AIP basierend auf früheren Attacken in der Anamnese, klinischen Manifestationen, begünstigenden Faktoren, erhöhten ALA- und PBG-Konzentrationen im Urin und molekularen genetischen Defekten dokumentiert

## Ergebnisse

- Alle 12 Patienten mit AIP-assoziierten Neuropathien hatten während oder nach einer schweren Attacke mit ZNS-Manifestationen eine motorische Parese
- Die ALA- und PBG-Konzentrationen im Urin waren bei allen 12 Patienten mit AIP während oder nach der Attacken erhöht

## Elektrophysiologische Befunde und ALA- und PBG-Konzentrationen im 24-Stunden-Sammelurin bei 12 Patienten mit AIP

Patiententyp	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit und Elektromyographie	ALA-Konzentration (mg/Tag)*	PBG-Konzentration (mg/Tag)*
AIP-Patienten mit Anomalien der motorischen Nerven (n = 7)	Die oberen Gliedmaßen betreffende motorisch-axonale Neuropathie	38,6	136,9
	Asymmetrische motorische Neuropathie, die überwiegend sowohl den Nervus radialis als auch den linken Nervus peroneus betrifft	34,3	78,9
	Motorisch-axonale Polyneuropathie	63,9	52,1
	Fehlen jeglichen sensorischen und motorischen Aktionspotentials	20,8	70,0
	Motorisch-axonale Neuropathie	87,3	3,9
	Bilaterale radiale Neuropathie	198,1	35,0
	Bilaterale radiale motorische Neuropathie	38,0	38,0
AIP-Patienten mit normalen Befunden (n = 5)	Normal	7,7-318,6	11,4-154,7

\*Referenzbereich für 24-Stunden-Sammelurin: ALA = 0,3–7,4 mg/Tag und PBG = 0–2 mg/Tag.

Kuo H-C et al. *Eur J Neurol.* 2011;66:247-252.

# Zusammenfassung

## Pathophysiologie der AHP

- Attacken und, bei manchen Patienten, chronische Symptome sind mit großflächigen neurologischen Läsionen assoziiert, die zu Funktionsstörungen im autonomen, zentralen und peripheren Nervensystem führen<sup>1,2</sup>
- Es wird angenommen, dass erhöhte Konzentrationen der neurotoxischen Zwischenprodukte ALA und PBG für die neuropathologischen Wirkungen verantwortlich sind<sup>2,3</sup>

## Mechanismen der ALA-Neurotoxizität

- Insbesondere von ALA wird angenommen, dass es neurotoxisch ist und potentiell über verschiedene Mechanismen zu einer axonalen Dysfunktion führt<sup>4-6</sup>
  - Hemmung der Bildung von Myelin<sup>4</sup>
  - Verminderung der Funktion der Natrium-Kalium-Pumpen, dies führt zu einer axonalen Depolarisation<sup>5</sup>
  - Bildung von freien Sauerstoffradikalen, die oxidativen Stress verursachen<sup>6</sup>

## Klinische Evidenz für die Rolle von ALA und PBG bei AHP-Attacken

- Bei allen 12 Patienten, die retrospektiv die Diagnose AHP erhielten, waren die ALA- und PBG-Konzentrationen während oder nach Attacken erhöht<sup>7</sup>
- In anderen Studien wurde gezeigt, dass PBG und ALA während und nach AHP-Attacken erhöht sind<sup>8,9</sup>

1. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 2. Puy H et al. *Lancet*. 2010;375:924-937. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 4. Felitsyn N et al. *J Neurochem*. 2008;106:2068-2079. 5. Lin CS-Y et al. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2336-2344. 6. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis*. 1998;18:43-52. 7. Kuo H-C et al. *Eur J Neurol*. 2011;66:247-252. 8. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558. 9. Marsden JT, Rees DC. *J Clin Pathol*. 2014;67:60-65.