

Diplomarbeit

**Untersuchung von PatientInnen der
Leberambulanz der Universitätsklinik für Innere
Medizin auf das Vorliegen eines Morbus Gaucher**

Peter Voss

Mat.Nr.: 0311319

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Stauber

Ao. Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

Graz am

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht haben.

Graz am

Peter Voss

Vorwort

Genetisch bedingte Speicherkrankheiten, wie z.B. Morbus Gaucher, Morbus Fabry oder das Tay-Sachs Syndrom, sind in unseren Breitengraden relativ selten. Morbus Gaucher müsste mit einer Homozygotenfrequenz zwischen 1:40.000 und 1:60.000 in Österreich aus epidemiologischer Sicht ca. 130 bis 200 PatientInnen betreffen.

Die hohe Dunkelziffer dieser Erkrankung wird durch die Tatsache sichtbar, dass am Landeskrankenhaus Graz, dem zweitgrößten Krankenhaus Österreichs, seit Jahrzehnten bei keinem/r Patient/in ein Morbus Gaucher diagnostiziert wurde.

Die Gründe sind vielfältig und liegen einerseits in der Heterogenität des Krankheitsbildes, andererseits wird eine große Zahl von Gaucher-PatientInnen erst im Erwachsenenalter diagnostiziert. Darüber hinaus führt das fehlende Bewusstsein für diese Erkrankung beim medizinischen Personal oft dazu, dass vom Beginn der Symptomatik bis zur korrekten Diagnose oft Jahre vergehen. Schließlich fließt auch eine hohe Anzahl an Fehldiagnosen in die beschriebene Problematik mit ein. Verursacht werden diese durch eine Vielzahl an verschiedenen Organmanifestationen der Gaucher-Krankheit, die jeweils unterschiedlich ausgeprägt sein können.

In dieser Studie wurden PatientInnen der Leberambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz aus dem Jahr 2006 auf mögliche Symptom- und Laborkonstellationen hin überprüft, welche die Diagnose eines Morbus Gaucher wahrscheinlich machen. Viele der untersuchten PatientInnen laufen in der Ambulanz unter den Diagnosen Hepatopathie unklarer Ätiologie, Steatosis hepatis oder nicht-alkoholische Fettleber (NAFL), was die Wahrscheinlichkeit einer nicht diagnostizierten lysosomalen Speicherkrankheit erhöht.

Ziel dieser Arbeit ist es, geeignete Screeningkriterien zu finden, um die Diagnose eines Morbus Gaucher in Zukunft einfacher zu gestalten. Darüber hinaus sollten mögliche PatientInnen, die noch nicht diagnostiziert wurden, identifiziert und einer adäquaten Therapie zugeführt werden.

Weiters würde auch der Stammbaum allfälliger betroffener PatientInnen analysiert werden, um Familienmitglieder, die Träger einer krankheitsverursachenden Mutation sind, herauszufinden und eine Therapie sowie eine genetische Beratung anzubieten.

Im Zeitraum der vorliegenden Studie führte auch mein Kollege, Hr. Cand. med. Patrick Thurner, an der Stoffwechselambulanz der medizinischen Universitätsklinik Graz eine Untersuchung mit ähnlicher Fragestellung durch. Aus diesem Grund haben wir die Kapitel 1 bis 4 zusammen verfasst und im selben Wortlaut in die jeweilige Arbeit eingefügt. Hr. Thurner behandelt in seinem Theorieteil die Diagnostik des Morbus Gaucher, hier wird auf die Therapie genauer eingegangen.

Danksagungen

Ich danke meinen Betreuern, Herrn Prof. Dr. Rudolf Stauber und Herrn Prof. Dr. Hermann Toplak, die mich an die Thematik dieser Arbeit herangeführt haben und unter deren Anleitung ich diese Arbeit verfassen und vollenden durfte. Sie hatten immer ein offenes Ohr für auftretende Schwierigkeiten und haben mich bei Problemen, sei es bei der Datenerhebung, der PatientInnenkontakte oder schließlich beim Schreiben der Diplomarbeit, bestens unterstützt.

Großer Dank gebührt Herrn Univ.-Prof. Eduard Paschke und seinem Team im Stoffwechsellabor der Kinderklinik für die umfassende Auswertung und Befundung der Laborproben.

Weiters möchte ich den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen vom Blocklabor I der Medizinischen Universitätsklinik Graz für das Zusammenstellen und Überlassen der PatientInnenliste für die Leberambulanz aus dem Jahr 2006 danken.

Der Firma Actelion danke ich für das Sponsoring des Morbus Gaucher Abends und dem zur Verfügung stellen des Lehrbuchs „Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher“.

Allen Vortragenden am Morbus Gaucher Abend danke ich für die exzellente Einführung in die Thematik, wodurch ich mir ein solides Basiswissen über diese Erkrankung erwerben konnte.

Besonderer Dank gebührt dem Team in der Leberambulanz, im besonderen Studienschwester Nicole, für die tatkräftige Unterstützung bei der Termineinteilung, der PatientInneninformation und –aufklärung und den Blutabnahmen.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht hat und mich in diesem Lebensabschnitt in jeder Hinsicht immer unterstützt hat.

Zusammenfassung

Hintergrund: Morbus Gaucher ist mit einer Homozygotenfrequenz von ca. 1:40.000 bis 1:60.000 eine relativ seltene Erkrankung, jedoch die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Viele Gaucher-PatientInnen sind noch nicht diagnostiziert, da die Erkrankung sehr mannigfaltig verlaufen kann. Dadurch werden häufig Fehldiagnosen gestellt, nicht zuletzt weil Mediziner durch die Seltenheit der Erkrankung zu wenig sensibilisiert dafür sind. Diese Arbeit untersuchte PatientInnen der medizinischen Universitätsklinik Graz, die an einer unklaren Leberfunktionsstörung (Steatose, NAFL etc.) leiden, auf das mögliche Vorliegen eines Morbus Gaucher.

Methode: Es wurden aus einer Liste sämtlicher erstellten Laborwerte für die Leberambulanz im Jahr 2006 all jene PatientInnen herausgefiltert, deren Blutparameter für die Werte alkalische Phosphatase (AP), Thrombozytenzahl, Bilirubin und Ferritin festgelegte Grenzwerte über- bzw. unterschritten. Alle diese PatientInnen wurden schriftlich zu einer Blutuntersuchung eingeladen. Die Blutproben wurden am Labor für Stoffwechselerkrankungen an der Kinderklinik der medizinischen Universitätsklinik Graz ausgewertet und befundet.

Ergebnisse: Aus der Gesamtliste von 1440 PatientInnen erfüllten 264 die Auswahlkriterien. Davon mussten 100 PatientInnen aus verschiedenen Gründen von der Studie ausgeschlossen werden und 164 wurden somit zu der Blutuntersuchung eingeladen. Dieser Einladung leisteten 54 PatientInnen Folge, davon 32 Männer und 22 Frauen. Es wurden die Enzyme β -Glukozerebrosidase und Chitotriosidase bestimmt, wobei alle StudienteilnehmerInnen Werte im Normbereich aufwiesen. Bei 2 PatientInnen war die Blutprobe fehlerhaft, wodurch die β -Glukosidase nicht bestimmt werden konnte, die Chitotriosidase war jedoch auch hier normal hoch. Somit fand sich bei keinem der untersuchten Patienten ein Hinweis für das Vorliegen eines Morbus Gauchers.

Schlussfolgerung: Aufgrund der relativ hohen Ausschlussquote und der niedrigen Beteiligung an der Untersuchung selbst (ca. ein Drittel) ist die Aussagekraft hinsichtlich der gewählten Screeningmethode eingeschränkt. Es konnte zwar kein(e) Patient(in) mit Gaucher-Erkrankung identifiziert werden, jedoch konnte jeder, der in die Studie involviert war, hinsichtlich eines Wissenszuwachses und einer Sensibilisierung für lysosomale Speicherkrankheiten und deren Ausprägungen profitieren.

Abstract

Background: With an homozygous frequency of about 1:40.000 to 1:60.000, Gaucher's disease is a relatively rare disease, but the most common lysosomal storage disorder. Many Gaucher-patients are not diagnosed yet, because the disease can proceed in various ways and therefore misdiagnoses are frequently made, not least because doctors are not sensitised enough to recognise it, due to the infrequency of the disease. This paper tested patients of the Medical University Hospital of Graz, who suffered from a liver dysfunction of unknown origin (e.g. steatosis, NAFL), for the possible presence of Gaucher's disease.

Methods: From a list of all tested blood levels from the outpatient's clinic for liver diseases in the year 2006 all those patients were extracted, that met the determined cut offs for alkaline phosphatase (AP), platelet-count, bilirubin and ferritin. All of these patients were asked in writing to take a blood test. The blood samples were analysed and adjudged at the laboratory for metabolic diseases at the paediatric clinic of the Medical University Hospital of Graz.

Results: 264 patients out of the original list of 1440 fulfilled the selection criteria, 100 people of them had to be excluded because of various reasons and therefore 164 were invited to take the blood test. Ultimately 54 followed the invitation, 32 men and 22 women. The enzymes β -glucosidase and chitotriosidase were determined, whereby all participants had normal values. The blood samples of 2 patients were corrupted, therefore it was not possible to determine β -glucosidase, however, chitotriosidase was normal. No patient with Gaucher's disease could be spotted.

Conclusions: Because of the relatively high drop-out-rate and the poor attendance to the blood tests, the chosen screening criteria is less conclusive. Although no patient may have been identified, everyone who was involved in this study gathered knowledge and was sensitised for lysosomal storage disorders and their characteristics.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Abkürzungen	x
1 Einleitung	1
2 Klinik und Klassifikation	2
2.1 Nicht-neuronopathische Verlaufsform	2
2.1.1 Milz	3
2.1.2 Leber	3
2.1.3 Skelett	3
2.1.4 Lunge	4
2.1.5 Malignome	4
2.2 Neuronopathische Verlaufsform	5
2.2.1 Akute neuronopathische Verlaufsform	5
2.2.2 Chronisch neuronopathische Verlaufsform	5
2.3 Ätiologie und Pathogenese	5
3 Epidemiologie	6
4 Natürlicher Verlauf und Prognose	7
4.1 Schweregradeinteilung	8
5 Therapie	11
5.1 Therapieziele	11
5.2 Enzyersatztherapie (ERT)	11
5.2.1 Entwicklung des Enzympräparates	11
5.2.2 Nicht-neuronopathischer Verlauf	12
5.2.2.1 Lebensqualität	12
5.2.2.2 Hämatologische Befunde	13
5.2.2.3 Hepatosplenomegalie	13
5.2.2.4 Knochenveränderungen	13
5.2.2.5 Lungenbeteiligung	13
5.2.3 Akuter neuronopathischer Verlauf	14
5.2.4 Chronisch neuronopathischer Verlauf	14
5.2.5 Spezielle Aspekte bei Kindern	14
5.2.6 Dosisfindung	15
5.2.7 Therapiemonitoring	17

5.2.8	Nebenwirkungen der ERT	17
5.2.9	ERT und Schwangerschaft.....	18
5.3	Therapie durch Substratreduktion.....	18
5.3.1	Wirkstoff.....	18
5.3.2	Dosierung	18
5.3.3	Nebenwirkungen.....	19
5.3.4	Warnhinweise	19
5.3.5	Einschränkung der Zulassung	20
5.4	Vergleich zwischen ERT und SRT.....	20
5.5	Zukünftige Therapieansätze	22
5.5.1	Gentherapie	22
5.5.2	Chaperon-Therapie.....	23
5.6	Begleitende Therapiemaßnahmen.....	23
6	Methoden	24
6.1	Datenerhebung	24
6.1.1	Kontaktaufnahme mit den PatientInnen	25
6.2	Bestimmung von Chitotriosidase und β -Glukozerebrosidase.....	26
7	Ergebnisse – Resultate	27
7.1	Einzelergebnisse.....	27
7.2	Statistische Analyse	28
7.2.1	Deskriptive Statistik	28
7.2.2	Korrelationen	30
7.2.2.1	Korrelation zwischen GC und AP	30
7.2.2.2	Korrelation zwischen GC und Bilirubin	31
7.2.2.3	Korrelation zwischen GC und Thrombozyten	31
7.2.2.4	Korrelation zwischen GC und Ferritin.....	32
7.2.2.5	Korrelation zwischen Chitotriosidase und AP.....	32
7.2.2.6	Korrelation zwischen Chitotriosidase und Bilirubin.....	33
7.2.2.7	Korrelation zwischen Chitotriosidase und Thrombozyten.....	33
7.2.2.8	Korrelation zwischen Chitotriosidase und Ferritin.....	34
7.2.2.9	Korrelation zwischen Chitotriosidase und Alter	34
7.2.2.10	Korrelation zwischen Chitotriosidase und Altersgruppen	35
8	Diskussion.....	36
9	Literaturverzeichnis	37
	Anhang – PatientInnenschreiben Leberambulanz	43
	Lebenslauf.....	44

Abbildungsverzeichnis

Natürlicher Verlauf der nicht-neuronopathischen Gaucher-Krankheit (Typ 1).....	8
Effekt von ERT und SRT auf das Lebertumoren 21	21
Effekt von ERT und SRT auf die Thrombozytenzahl 21	21
Wirkung von ERT und SRT auf die Chitotriosidase 22	22
Ausschlussgründe, prozentuell aufgeschlüsselt 25	25
Boxplotdiagramm für die Glukozerebrosidase 29	29
Boxplotdiagramm für die Chitotriosidasewerte..... 29	29
Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und alkalischer Phosphatase 30	30
Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Bilirubin 31	31
Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Thrombozytenzahl 31	31
Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Ferritin 32	32
Korrelation zwischen Chitotriosidase und alkalischer Phosphatase 32	32
Korrelation zwischen Chitotriosidase und Bilirubin 33	33
Korrelation zwischen Chitotriosidase mit der Thrombozytenzahl 33	33
Korrelation zwischen Chitotriosidase mit Ferritin 34	34
Korrelation zwischen Chitotriosidase und Alter 34	34
Boxplot-Diagramm Chitotriosidase vs. Altersgruppe..... 35	35

Tabellenverzeichnis

Klinische Einteilung der Verlaufsformen des Morbus Gaucher.....	2
GauSSI-I Score in vereinfachter Darstellung	9
Behandlungsempfehlungen zur Enzyersatztherapie	16
Nebenwirkungen von Miglustat	19
Einschlusskriterien	24
Referenzbereiche für GC und CHIT	26
GC und CHIT-Werte der PatientInnen der Leberambulanz	28
Mittelwerte, Maxima und Minima für GC und CHIT	28

Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AP	alkalische Phosphatase
Bili. ges.	Gesamtbilirubin
CHIT	Chitotriosidase
chron.	chronisch
CLL18	siehe PARC
CT	Computertomographie
E/kg	Einheiten pro Kilogramm
ERT	Enzymersatztherapie
FUO	fever of unknown origin
GauSSI-I	Gaucher Disease Severity Score Index – Type I
GC	β -Glukozerebrosidase
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
KG	Körpergewicht
LSD	lysosomal storage diseases
LPS	Leberparenchymschaden
LTX	Lebertransplantation
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NAFL	nichtalkoholische Fettleber (non alcoholic fatty liver)
NIH	National Institutes of Health
NS	nicht signifikant
PARC	pulmonary activation regulated chemokine
SSI	severity score index
SRT	Substratreduktionstherapie
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Die Gaucher-Krankheit ist mit einer Homozygotenfrequenz von ca. 1:40.000 bis 1:60.000 die häufigste lysosomale Speicherkrankheit (lysosomal storage disease, LSD). Sie folgt einem autosomal rezessiven Erbgang und es liegt ihr eine genetisch bedingte Störung des Enzyms β -Glukozerebrosidase (GC) zu Grunde. Dies führt zu einer Abbaustörung des Substrates Glukozerebrosid, welches sich dadurch in verschiedenen Geweben anhäuft. Die Erstbeschreibung der Gaucher-Krankheit erfolgte 1882 von ihrem Namensgeber Philippe Charles Ernest Gaucher. [1, 2]

Goldstandard in der Diagnose des Morbus Gaucher ist nach wie vor die Messung der Glukozerebrosidase-Aktivität in Leukozyten, das verantwortliche Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 1. [3]

Das Enzym selbst wurde bereits 1977 aus der Plazenta isoliert, es wurde jedoch erst viel später entdeckt, dass nur ein modifiziertes Enzym auch klinisch wirksam ist. So dauerte es bis zum Jahre 1991, bis das erste Enzymersatzpräparat auf den Markt gebracht wurde. Das aktuelle Medikament Imiglucerase wird inzwischen rekombinant gewonnen. [4]

Eine weitere, neuere Therapieform ist die Substratreduktionstherapie (SRT), bei der die Synthese von Glukozerebrosid gehemmt wird. Die klinische Wirkung dieser Therapieform wurde von Cox et al. mit dem Substrathemmer N-Butyl-Deoxy-nojirimycin (Miglustat) erstmals bewiesen, im Jahr 2002 wurde das Präparat unter bestimmten Indikationen zugelassen. [5]

Die ERT ist bis heute die Standardtherapie für die nicht-neuronopathischen Formen des Morbus Gaucher, diese Behandlung hat keine wesentlichen Nebenwirkungen und ermöglicht frühzeitig diagnostizierten PatientInnen ein normales Leben. [6]

2 Klinik und Klassifikation

Bisher wurden bei der Klassifikation des Morbus Gaucher die Typen I bis III unterschieden da eine eindeutige Zuordnung jedoch selten gelingt, wird heute zunehmend in die nicht-neuronopathische und die akute oder chronische neuronopathische Verlaufsform unterteilt. [7]

Klinische Einteilung der Verlaufsformen des Morbus Gaucher			
	Nicht-neuronopathisch	Neuronopathisch	
		akut	chronisch
Inzidenz	≈ 1:40.000 bis 1: 60.000 (≈ 1:400 Ashkenazim-Juden)	< 1.100.000	< 1:50.000 bis zu < 1:100.000
Ethnische Gruppe	Panethnisch, u.a. gehäuft bei Ashkenazim-Juden	Panethnisch	Panethnisch
Alter bei Ausbruch der Krankheit	Jedes Alter	Säuglingsalter	Kindheit
ZNS-Symptomatik	nicht vorhanden	schwer	progressive Verschlechterung
Hepatosplenomegalie	leicht bis schwer	mäßig	leicht bis schwer
Hämatologische Symptomatik	leicht bis schwer	schwer	leicht bis schwer
Ossäre Symptomatik	nicht vorhanden bis schwer	nicht vorhanden	mäßig bis schwer

Tabelle 1: Klinische Einteilung der Verlaufsformen des Morbus Gaucher [6]

2.1 Nicht-neuronopathische Verlaufsform

Die nicht-neuronopathische Verlaufsform des Morbus Gaucher ist durch einen chronischen Verlauf gekennzeichnet. Dabei können Hepatosplenomegalie, veränderte hämatologische Parameter und gelegentlich Knochenmanifestationen auftreten, während das Nervensystem per definitionem nicht betroffen ist.

Durch die Ablagerung von Speicherzellen (Makrophagen, die Glukozerebrosidase phagozytiert haben, s.u.) in den verschiedenen Geweben können Symptomatik und die unterschiedliche Krankheitsausprägung erklärt werden. Häufig stellt sich schon in jungen Jahren eine Splenomegalie ein, die in weiterer Folge zu Hypersplenismus mit Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie führt.

2.1.1 Milz

Eine Vergrößerung der Milz kann bei so gut wie allen PatientInnen gefunden werden, sie ist bei milden Verläufen oft das erste Symptom und bei symptomatischen PatientInnen klinisch sowie durch Sonographie immer festzustellen. [8] Eine ausgeprägte Splenomegalie kann zu Beschwerden durch Druck auf Nachbarorgane führen, wobei in einem sehr ausgeprägten Fall sogar Dyspareunien sowie erhöhter Harndrang ausgelöst wurden. [9] Weiters kann es auch zu Milzinfarkten kommen. Sind über 25% der Milz betroffen präsentieren sich die PatientInnen mit akutem Abdomen, Fieber, metabolischer Azidose und Hyperurikämie. [27]

Die größte Gefährdung für PatientInnen mit Morbus Gaucher geht von den Blutungskomplikationen und drohenden Milzrupturen aus, in der Vergangenheit war eine häufige Todesursache auch die Splenektomie selbst. Verlässliche Untersuchungen zur Lebenserwartung der chronisch nicht-neuronopathischen Verlaufsform existieren zwar nicht, man kann aber unter Enzyersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT) davon ausgehen, dass sie leicht bis mäßig vermindert ist, da gleichzeitig ein erhöhtes Malignomrisiko vorliegt. [6, 14]

2.1.2 Leber

Eine Hepatomegalie kommt bei den meisten PatientInnen vor, ist aber meist weniger ausgeprägt als die gleichzeitige Splenomegalie. Leberversagen oder eine portale Hypertension sind seltene Komplikationen, jedoch ausschlaggebend für die Prognose. [9, 10]

Auch bei leichter Leberbeteiligung findet sich eine Erhöhung der Transaminasen und der γ -GT, eine Hyperbilirubinämie wird meist durch eine Infektion, Morbus Gilbert oder eine andere Erkrankung hervorgerufen. [27]

2.1.3 Skelett

Eine Knochenbeteiligung kann, wie bei viszeralen Symptomen, sehr unterschiedlich in Intensität und Ausprägung ausfallen. Das Spektrum reicht von asymptomatischen PatientInnen, die lediglich eine erhöhte Technetiumaufnahme in der Knochenszintigraphie zeigen bis zu schwerwiegenden pathologischen Frakturen und starken Knochenschmerzen. [9]

Skelettbeschwerden sind insgesamt häufig (ca. 75%), Knochenkrisen (akute schmerzhaft Anfälle neben dem chronischen Knochenschmerzen) treten bei bis zu 20 bis 40% der PatientInnen auf. Längerfristig ist der Skelettbefall wohl das eklatanteste Merkmal und beeinträchtigt die Lebensqualität massiv. [11]

Unter den Skelettmanifestationen ist in 80% die „Erlenmeyer-Kolben-Auftreibung“ zu finden. Andere Knochenschäden sind sehr variabel an Phalangen, Kieferknochen oder Wirbelkörpern anzutreffen. Durchblutungsstörungen mit Ischämien können zu Hüftkopfnekrosen führen. Wird ein Morbus Gaucher schon im Kindesalter symptomatisch, kommt es meist zu Minderwuchs und Dystrophie. [6]

2.1.4 Lunge

In der Vergangenheit wurde eine pulmonale Beteiligung bei Morbus Gaucher eher als Seltenheit, dafür mit schweren Konsequenzen, angesehen. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass Lungenmanifestationen durchaus häufig sind und direkte Zusammenhänge zwischen Severity Score Index (SSI) und Lungensymptomatik sowie Lebergröße und Atemwegsobstruktion bestehen. Kerem et al. zeigten weiters, dass in 42% der 95 untersuchten PatientInnen eine Reduktion der Diffusionskapazität der Lunge vorlag, was meist allerdings nicht mit einer klinischen Symptomatik einherging. In dieser Studie wurde nicht verfolgt, ob eine pulmonale Hypertension (PH) zu der Verminderung der Diffusionskapazität beitrug. Bei 3% der PatientInnen wurde eine solche PH gefunden, allerdings könnte diese auch sekundär durch die chronische Hypoxämie aufgrund interstitieller Infiltration, Leberbeteiligung oder Pulmonalembolien durch Knocheninfarkte oder Frakturen entstanden sein. [12]

Sehr stark ausgeprägte Formen der PH kommen v.a. nach einer Splenektomie vor, obwohl splenektomierte PatientInnen keine schwereren Leber- oder Knochenmanifestationen zu erleiden scheinen. Zusätzlich dürften deshalb genetische Faktoren für Verlauf und Schweregrad mitbestimmend sein (positive Familienanamnese und ACE I Genpolymorphismus). [13]

2.1.5 Malignome

Gaucher-Patienten erkranken mit höherer Wahrscheinlichkeit an malignen Tumoren. Im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht ein 3,6fach erhöhtes Risiko für Malignome im Allgemeinen. Für hämatologische Neoplasien, wie Myelome, Leukämie oder Lymphome, besteht ein 14,7fach erhöhtes Risiko. Diese Zahlen publizierten Shiran et al. im Jahr 1993 in einer retrospektiven Studie. [14]

2.2 Neuronopathische Verlaufsform

2.2.1 Akute neuronopathische Verlaufsform

Charakteristisch für die neuronopathische Verlaufsform sind schwere neurologische Komplikationen sowie eine massive Hepatosplenomegalie und schwerer Knochenbefall. Durch die rasche Progredienz der Erkrankung kommt es zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr für gewöhnlich zum Tode. Der durch Fütterungsschwierigkeiten und Gedeihstörungen gekennzeichnete Krankheitsbeginn erfolgt meist im zweiten oder dritten Lebensmonat, die neurologische Symptomatik zeigt sich nach sechs bis zwölf Monaten mit Dysphagie, Stridor und Augenmuskellähmungen, seltener Krampfanfällen. Im Finalstadium kommt es zu schwerster Kachexie, Gelenkkontrakturen und therapieresistenten Infektionen. [6]

2.2.2 Chronisch neuronopathische Verlaufsform

Im Gegensatz zur akuten Verlaufsform zeigt die chronische einen späteren Krankheitsausbruch sowie eine verlangsamte Progredienz. Die klinische Ausprägung ist sehr vielfältig, wobei sich der Großteil im zweiten und dritten Lebensjahr, jedoch gut ein Drittel erst um das 10. Lebensjahr manifestiert. Die Klinik beginnt mit Fieber unklarer Genese (FUO), Blutungsneigung und Hepatosplenomegalie, die abdominelle Beschwerden hervorruft. Im Blutbild zeigt sich eine ausgeprägte Panzytopenie, die durch Knochenmarksinfiltration und den gleichzeitigen Hypersplenismus zustande kommt. Die neurologischen Symptome sind oft eine Blickapraxie sowie eine leichte mentale Retardierung, Choreoathetosien und Krampfanfälle. [6, 15]

Tayebi et al. beschrieben im Jahr 2003 17 Gaucher-PatientInnen mit zwölf verschiedenen Mutationen, die an einem früh auftretenden, therapieresistenten Parkinson erkrankt waren. Die Studie kam zu dem Resultat, dass ein Morbus Gaucher zwar nicht direkt pathogenetisch, jedoch ein prädisponierender Faktor für eine Parkinson-Erkrankung ist. [16]

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Morbus Gaucher ist durch einen autosomal rezessiven Erbgang charakterisiert und zählt zu der Gruppe der Sphingolipidosen, der auch Morbus Niemann-Pick, Morbus Fabry oder Morbus Tay-Sachs angehören. Zellen, vor allem die des Nervensystems, nutzen Sphingolipide zur Signalübertragung und Interaktion.

Neben dem Defekt der β -Glukozerebrosidase, einem lysosomalen Enzym, kann die Ursache der Speicherung auch ein defektes Aktivatorprotein (Saposin-C) sein, was weltweit bisher nur bei zwei Familien beschrieben worden ist. [17]

Komplexe Glykosphingolipide, welche Bestandteile von Zellmembranen sind, werden durch Beteiligung der Glukozerebrosidase degradiert und hydrolytisch abgebaut. Bei Störung dieses Abbaus kann das Substrat Glukozerebrosid nicht in Glukose und Zeramid gespalten werden und wird von Makrophagen phagozytiert, welche dann „Gaucher-Zellen“ genannt werden. Die größte Menge an Glukozerebrosid entsteht beim Abbau von Erythrozyten und Leukozyten im retikuloendothelialen System. [18]

Die spezifischen Gaucher-Zellen lagern sich in Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten und gelegentlich in der Lunge ab und können in diesen Geweben nachgewiesen werden. Diese Organe stellen auch die klinischen Prädilektionsstellen der Erkrankung dar.

In der Milz kann der Anstieg der Glukozerebrosidkonzentration um das 10 bis 1.000fache erhöht sein, wogegen der Anstieg im Plasma weit weniger ausgeprägt ist. [19]

Da sich die mannigfaltige Symptomatik der Krankheit selbst durch massive Einlagerung von Gaucher-Zellen in die verschiedenen Gewebe nicht erklären lässt, wird vermutet, dass die Infiltration mit Glukozerebrosid auch zu einer Makrophagenaktivierung mit Freisetzung von lysosomalen Proteinen und Zytokinen (z.B. TNF- α) führt. Die höchsten TNF- α Level wurden bei schweren Verläufen des neuronopathischen Typs gemessen. [20]

Weiters findet auch eine vermehrte Expression des Enzyms Chitotriosidase (CHIT) statt. CHIT wird vermehrt von aktivierten Makrophagen gebildet, deshalb korreliert die Plasmakonzentration der CHIT mit der Gesamtbelastung des Körpers an Gaucher-Zellen. Es ist jedoch wahrscheinlicher, dass Makrophagen und eventuell deren Vorstufen beim Morbus Gaucher speziell aktiviert sind und somit exzessiv CHIT produzieren. Diese These wird dadurch gestützt, dass die Chitotriosidaselevel initial unter Enzymersatztherapie stark abfallen, weil sich eben dieser Aktivierungsstatus ändert. Die Chitotriosidase ist dadurch ein gut messbarer Parameter für das Ansprechen einer Therapie und zur Verlaufskontrolle geworden. Die Chitotriosidasespiegel (Normalwert bis 200 nmol/ml/h) können bei Morbus Gaucher auf das 100 bis 1000fache erhöht sein. Andere Erkrankungen, die zu einer Erhöhung der CHIT führen, sind die Leishmaniose und die Sarkoidose, hier wurden in bisherigen Messungen jedoch nur Spitzenwerte von max. 1800 nmol/ml/h gemessen, was die Werte beim Vorliegen eines Morbus Gaucher weit unterschreitet. Ca. 5% der Bevölkerung produzieren aufgrund eines Gendefekts auf Chromosom 1 keine Chitotriosidase. [21]

3 Epidemiologie

Epidemiologisch kommt Morbus Gaucher in allen Populationen vor. Eine besonders hohe Prävalenz gibt es in der Bevölkerungsgruppe der Ashkenazim-Juden, innerhalb derer die nicht-neuronopathische Form eine Häufigkeit von ca. 1:400 aufweist. Es gibt Studien zur Prävalenz in den Niederlanden und Australien, von denen auf eine Prävalenz für die übrigen Populationen von 1:50.000 geschlossen wird. Allerdings handelt es sich um relativ ungenaue Angaben, da viele PatientInnen ohne oder mit fehlerhaften Diagnosen aufgrund des sehr heterogenen Erscheinungsbildes des Morbus Gaucher existieren dürften. Der Phänotyp weist in unterschiedlichen Populationen verschiedene Charakteristika auf, da die einzelnen Mutationen in jeder Population mit anderen Häufigkeiten vorkommen. [6, 22, 23]

Bei Ashkenazim-Juden sind die häufigsten Mutationen die Punktmutation N370S (70 bis 75%) und die Frameshiftmutation 84GG (~10%), welche eine Null-Mutation ist. Hier treten hauptsächlich nicht-neuronopathische Verlaufsformen auf. Eine Kombination aus N370S und 84GG führt meist zu einer schweren nicht-neuronopathischen Verlaufsform, während die homozygote N370S-Mutation meist nur sehr leichte bis klinisch inapparente Verläufe zeigt. Zimran et al. zeigten 1993 in einer Studie an 593 gesunden Ashkenazim-Juden und 62 bekannten Gaucher-PatientInnen, dass eine Diskrepanz zwischen N370S-Allelen und 84GG-Allelen bei Gesunden und PatientInnen besteht.

So betrug das Verhältnis von N370S zu 84GG in der PatientInnenpopulation 6,38 zu 1, während das Verhältnis in der gesunden Bevölkerung 14,8 zu 1 ausfiel. Dies ist nur erklärbar, wenn einige Kombinationen tödlich verlaufen würden oder wenige bis keine klinischen Symptome hervorrufen. Die einzig bekannte letale Mutation wäre die homozygote 84GG-Frame-Shift-Mutation, die mit einer Frequenz von 1:212,521 jedoch nicht statistisch relevant ist. Somit ist der milde Verlauf einer N370S-Homozygotie mit größter Wahrscheinlichkeit der Grund für das o.a. Missverhältnis. [24]

Die stark erhöhte Prävalenz der Gaucher-Krankheit bei der Population der Ashkenazim-Juden im Vergleich zu anderen Populationen ist bisher nicht geklärt. Durch die Beteiligung mehrerer Mutationen kann ein Zufall nahezu ausgeschlossen und das gehäufte Auftreten durch Selektion angenommen werden. Somit muss zumindest für Heterozygote ein Selektionsvorteil bestehen, ähnlich dem Selektionsvorteil der Sichelzellanämie in Malariagebieten.

Für das ebenfalls bei den Ashkenazim gehäufte Auftreten der hex-A Mutation, die für die Tay-Sachs Krankheit verantwortlich ist, wurde beispielsweise eine erhöhte Resistenz gegen Tuberkulose vermutet. Grund dafür ist, dass heterozygote hex-A Träger erstens weniger häufig an Tuberkulose erkrankten und zweitens in Gebieten mit sehr hohen Inzidenzen für Tuberkulose beheimatet waren. Für Morbus Gaucher konnte bisher allerdings kein Selektionsvorteil bewiesen werden, was nicht zuletzt daran liegen könnte, dass die Faktoren, die zu der Selektion geführt haben, heute kaum bis gar nicht mehr vorhanden sind. [25, 26]

4 Natürlicher Verlauf und Prognose

Morbus Gaucher nimmt unbehandelt einen chronisch progredienten Verlauf, der durch unterschiedliche Krankheitsmanifestationen in verschieden starker Ausprägung gekennzeichnet sein kann (Abbildung 1). Tritt die Krankheit schon im jüngeren Alter auf ist der Verlauf für gewöhnlich schwerer und rascher progredient und mit massiver Vergrößerung und Funktionseinschränkung der Leber, Panzytopenien und ausgeprägtem Knochenbefall verbunden. Nicht selten führt diese schwere Krankheitsausprägung innerhalb der ersten zwei Lebensdekaden zum Tode. Deshalb müssen v.a. Kinder und Jugendliche früh diagnostiziert und einer Therapie zugeführt werden. Die Schwere der Organomegalie muss nicht zwangsläufig mit der Schwere der Knochenbeteiligung zusammenhängen, generell entstehen viszerale Komplikationen bevor Skelettläsionen auftreten. Bei Kindern kommt es, unabhängig von der Krankheitsausprägung, zu einer Wachstumsretardierung, die geistige Entwicklung bleibt hingegen unbeeinflusst. Bei manchen PatientInnen bricht die Erkrankung erst in späteren Lebensabschnitten aus und nimmt dann meist einen milden Verlauf. Da seit fast 20 Jahren die Enzymersatztherapie als Behandlung zur Verfügung steht, gibt es nur wenige Studien über unbehandelte LangzeitpatientInnen. [6, 27, 28]

Während vor allem die N370S-Mutation in der Bevölkerung der Ashkenazim-Juden einen benignen Verlauf nimmt, kommt es laut einer Studie aus Südafrika bei fast allen Betroffenen des sogen. Afrikaner-Stammes zu einem schnell fortschreitenden Verlauf mit schwer ausgeprägter Symptomatik. Auch Betroffene in Japan sind mit einem progressiven Verlauf, verbunden mit häufigen Komplikationen, konfrontiert. Die genaue Mutation im Afrikaner-Stamm wird in der Studie nicht angegeben, in Japan ist die häufigste Mutation L444P, eine Punktmutation. [29, 30]

Organ/Manifestationsbereich	mögl. Punkte
Skelett	
Knochenmarksinfiltration	0 bis 3
Impairment of mineral component	0 bis 3
Osteonecrosis	0 bis 3
Pathologische Frakturen	0 oder 2
Hämatologie	
Hämoglobinkonzentration	0 bis 3
Weißer Blutkörperchen	0 bis 3
Thrombozytenzahl	0 bis 3
Blutgerinnung	0 oder 1
Biologische Marker	
Chitotriosidase	0 bis 3
CLL18	0 bis 3
Milz	
Läsionen in Bildgebung	0 oder 3
Splenektomie	0 oder 2
Volumen	0 bis 3
Leber	
Lebererkrankung	0 oder 3
Volumen	0 bis 2
Lunge	
Pulmonale Hypertension	0 bis 2
Lungenversagen	0 bis 2
Neurologische Erkrankungen	
	0 bis 3
maximale Punktezahl	42

Tabelle 2: GauSSI-I Score in vereinfachter Darstellung [31]

Jeder Bereich hat eine eigene Wertigkeit, angepasst an das Ausmaß der Komplikationen, die dort durch einen Morbus Gaucher entstehen können. So werden im Vergleich zu Zimrans SSI die hämatologischen Parameter stärker und die viszerale Komplikationen geringer gewichtet. Größte Bedeutung erlangen die Knochenmanifestationen, die entscheidend für Lebensqualität und Verlauf sind, im SSI werden diese kaum berücksichtigt. Umgekehrt wurde die Gewichtung neurologischer Beschwerden sehr verringert, da diese beim Typ I ohnehin sehr selten auftreten und im Allgemeinen milde ausfallen. Di Rocco et al. zeigten in ihrer Studie auch, dass der GauSSI-I sensitiver auf Besserungen der Klinik unter ERT reagiert als der SSI und somit besser dafür geeignet ist, um das Ansprechen auf eine Therapie zu überprüfen. Ausständig ist bisher noch eine Validation des GauSSI-I gegenüber anerkannten Standardtests zur Überprüfung klinischer Auswirkungen von Therapien. [31]

Etablierte Biomarker zur Beurteilung des Krankheits- respektive Therapieverlaufs sind die Chitotriosidase und CCL18 im Plasma. CCL18 ist ein Chemokin (in weiterer Folge PARC – Pulmonary activation regulated chemokine genannt), dass wie die Chitotriosidase kein spezifisches

Krankheitszeichen darstellt, sondern die Glukozerebrosid-Belastung im Körper widerspiegelt. Das Ausmaß der Erhöhung muss nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung im SSI übereinstimmen. Dies hat mehrere Gründe, einerseits dass der SSI nicht die Anzahl an Gaucher-Zellen selbst, sondern eher Symptomausprägungen misst, andererseits nehmen Gaucher-Zellen in verschiedenen Organen unterschiedlich viel Einfluss auf PARC-Spiegel. Zudem ist die Ausscheidung von PARC über die Niere individuell unterschiedlich hoch. [32]

PARC ist auch bei sehr milden Verläufen erhöht und stellt eine gute Alternative für PatientInnen dar, die an einem homozygoten Gendefekt für Chitotriosidase leiden. PARC-Konzentrationen korrelieren gut mit viszeralen Beschwerden und reagieren sensibel auf eine ERT. [33]

Weiters ist PARC auch ein guter Verlaufsparemeter für das Therapiemonitoring unter ERT, da PARC im Gegensatz zur Chitotriosidase die Besserung von Milzgröße und Thrombozytenzahl unverzerrt widerspiegelt. Die Bestimmung mittels ELISA ist im Vergleich zur sauren Phosphatase oder der Chitotriosidase unkompliziert und leicht zugänglich. Die Messung von PARC bleibt jedoch der Verlaufs- und Therapiekontrolle vorbehalten, da auch andere LSD zu Erhöhungen der Plasmaspiegel führen können. [34]

Eine pulmonale Beteiligung geht in der Regel mit gravierender viszeraler und hämatologischer Symptomatik einher und ist besonders häufig bei chronisch neuronopathischen Verlaufsformen oder homozygoten L444P-Mutationen anzutreffen. [35, 36]

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist bei Morbus Gaucher nur relativ schwach ausgeprägt.

Eine größere Studie von Amato et al. zeigte, dass selbst unter Zwillingen unterschiedliche Manifestationsalter und Krankheitsverläufe auftreten können. [37]

Milde Mutationen wie die N370S-Mutation (Punktmutation) sind generell mit der nicht-neuronopathischen Verlaufsform assoziiert und treten bei neuronopathischen Verläufen so gut wie nie auf. Bei Homozygoten für die L444P-Mutation (Punktmutation) kommt es besonders häufig zu neuronopathischen Verlaufsformen mit einem früheren Manifestationsalter. Allerdings gibt es auch homozygote L444P-Träger, die an einer nicht-neuronopathischen Form des Morbus Gaucher leiden, deshalb kann dieser Genotyp nicht allein für die neurologische Symptomatik verantwortlich gemacht werden. [38]

Ein Beispiel für eine Null-Mutation ist die 84GG-(Frameshift)Mutation, die ein nicht funktionierendes oder gar kein Enzym produziert. Im Tiermodell hat sich gezeigt, dass ein homozygoter Genotyp einer Null-Mutation nicht mit dem Leben vereinbar ist, es wurde auch ein pränataler Todesfall mit einer solchen Mutation beschrieben. [39, 40]

Ein gemischter Genotyp mit zwei verschiedenen Null-Mutationen auf jedem Allel wurde bisher nicht gefunden. [27]

5 Therapie

5.1 Therapieziele

Die Therapieziele beim Morbus Gaucher beziehen sich einerseits auf die Besserung der Symptomatik, wie ein Rückgang der Hepatosplenomegalie, Normalisierung der Blutwerte und Schmerzfreiheit. Andererseits sollen Knochenkomplikationen und eine daraus resultierende Invalidisierung verhindert werden und Lebensqualität, Leistungsfähigkeit sowie Mobilität sollen gesteigert werden. Bei Kindern soll durch rechtzeitigen Therapiebeginn eine normale geistige und körperliche Entwicklung gewährleistet werden. [6]

5.2 Enzymersatztherapie (ERT)

5.2.1 Entwicklung des Enzympräparates

Nachdem entdeckt wurde, dass dem Morbus Gaucher eine Verminderung der Glukozerebrosidase-Aktivität zugrunde liegt, wurde an den National Institutes of Health (NIH) das Enzym aus der Plazenta gereinigt und konzentriert. Die so gewonnene Glukozerebrosidase hatte nach intravenöser Verabreichung jedoch keine wesentlichen klinischen Effekte, obwohl dadurch die Glukozerebrosidspiegel im Plasma und in der Leber gesenkt wurden. Dies liegt daran, dass nicht-modifizierte Glukozerebrosidase relativ gleichmäßig in verschiedenen Zelltypen aufgenommen wird und so nur in geringen Konzentrationen in die Makrophagen gelangt. [41]

Später wurde entdeckt, dass Makrophagen einen für Mannose und β -Azetylglukosamin spezifischen Rezeptor besitzen, über den sie Glykoproteine aufnehmen. Durch Abspaltung aller Zuckerseitenketten der Glukozerebrosidase entwickelte man die Alglucerase. Diese Modifizierung führte zu einer nahezu „selektiven“ Aufnahme des Enzyms in die Makrophagen. [42]

1991 erhielt die Enzymersatztherapie mit Alglucerase ihre Zulassung. Die Dosierung wurde in den meisten Ländern mit 60 E/kg KG festgelegt. Die Therapie wurde in mehreren Studien als gut wirksam und verträglich befunden. [9, 45]

Durch die große Anzahl an Plazenten, die für die Herstellung der Alglucerase (Ceredase®) notwendig waren, war die Produktion sehr teuer und logistisch aufwändig. Nach einigen Jahren gelang die Herstellung eines rekombinanten Enzyms, der Imiglucerase (Cerezyme®), das in tierischen Zellen (Hamster-Ovarialzellen) produziert und gewonnen wird. Imiglucerase ist genauso verträglich und wirksam wie die Alglucerase, sie kann weltweit in ausreichenden Mengen produziert werden und das theoretisch mögliche Restrisiko einer Infektion entfällt. Der Preis für das rekombinante Enzym ist jedoch durch die hohen Entwicklungskosten kaum gesunken. Alglucerase ist heute nicht mehr am Markt erhältlich. [6, 43]

5.2.2 Nicht-neuronopathischer Verlauf

5.2.2.1 Lebensqualität

Ein Großteil der PatientInnen gibt schon wenige Wochen nach Behandlungsbeginn eine gesteigerte Leistungsfähigkeit und bessere Lebensqualität an, oft wird sogar von einem „neuen“ Leben gesprochen. Manche PatientInnen ändern ihre Lebensumstände, wechseln den Beruf oder beginnen zu studieren. Bei Kindern kommt es zu einem massiven Wachstumsschub und die Teilnahme am Sportunterricht ist wieder möglich. [6]

1993 und 1994 wurde erstmals ein positiver Einfluss der ERT auf die Lebensqualität dokumentiert, allerdings nur bei kleinen PatientInnenkollektiven. [44, 45] Symptome wie chronische Müdigkeit und Energielosigkeit besserten sich nach sechs Monaten deutlich, interessanterweise noch bevor es zu einer Veränderung der hämatologischen Parameter oder der Leber- und Milzgröße kam.

Die PatientInnen erhielten alle 14 Tage eine Enzymdosierung zwischen 20 und 60 E/kg KG, bei fast allen stellte sich eine Verbesserung der Lebensqualität ein.

In zwei weiteren Studien wurde in den Jahren 1997 bis 1999 in Nordamerika eine Besserung der Lebensqualität auch an größeren Kohorten gezeigt. [46, 47]

Mit Hilfe des SF-36-Tests, der Fragebögen zur Selbsteinschätzung von psychischen, körperlichen und sozialen Aspekten der Lebensqualität enthält, wurde bei 25 PatientInnen mit nicht-neuronopathischem Verlauf die Lebensqualität analysiert und um weitere psychologische Aspekte mit standardisierten Symptomchecklisten erweitert. Energiesteigerung und Verbesserung der Müdigkeit stellten sich bereits nach sechs Monaten Therapie, und damit rascher als die weiteren Parameter des SF-36-Tests, ein. Nach 18 Monaten Enzymersatztherapie zeigten die meisten PatientInnen eine Verbesserung in allen SF-36 Punkten. Obwohl vor Beginn der Therapie kein wesentlicher Unterschied bezüglich psychologischer Funktionen von Gaucher-PatientInnen im Vergleich zur Normalbevölkerung bestand, ergab sich nach zweijähriger Therapie eine signifikante Verbesserung. [46]

SF-36-Fragebögen wurden auch bei der größten angelegten Studie zur Lebensqualitätsanalyse benutzt, die bei 212 PatientInnen in den USA durchgeführt wurde. In fünf von acht der SF-36 Subskalierungen war die Lebensqualität gegenüber der Normalbevölkerung signifikant vermindert. PatientInnen ohne vorherige Splenektomie zeigten einen besseren körperlichen und psychischen Status als PatientInnen, die splenektomiert oder nur kurz einer ERT zugeführt worden waren. Bei 80% der PatientInnen besserte sich der Gesundheitszustand maßgeblich, bei ca. 50% kam es auch zu einer Besserung der emotionalen Situation. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität waren bei weiblichen und älteren PatientInnen ausgeprägter als bei männlichen und jüngeren. Je länger die PatientInnen die ERT erhalten hatten, desto höher wurde der Faktor für die Verbesserung (1x nach einem Jahr, 1,4x nach zwei Jahren, 2,8x nach vier Jahren). Ältere splenektomierte PatientInnen, die schon einen Gelenkersatz erhalten hatten, gaben jedoch vier Jahre nach Therapiestart immer noch eine Verschlechterung der Lebensqualität in Bezug auf die Normalbevölkerung an. [6, 48]

5.2.2.2 Hämatologische Befunde

Ein halbes Jahr nach Therapiebeginn zeigten fast alle PatientInnen neben einer Verbesserung der klinischen Symptomatik auch eine zunehmende Normalisierung der Laborparameter. So stieg der Hämoglobinwert nach sechs Monaten im Mittel um 1,5g/dl, nach zwölf Monaten um 2,1 g/dl an. Die Thrombozytenzahl stieg bei einem milden Krankheitsverlauf meist schon nach sechs bis zwölf Monaten bis zum Normalwert an, bei einem schweren Krankheitsverlauf immerhin um das 1,6fache nach 12 Monaten. [49]

5.2.2.3 Hepatosplenomegalie

Nach vier bis sechs Monaten kam es beim Großteil aller PatientInnen zu einer Rückbildung der Hepatosplenomegalie. Nach sechs Monaten war die mittlere Milzgröße um 25%, die Lebergröße um 15% verringert, nach zwölf Monaten um 34% bzw. 24%. Die größte Reduktion der Hepatosplenomegalie wurde nach 24 Monaten erreicht, danach verlief die Reduktion nur noch sehr langsam. [49]

Bei sehr ausgeprägter Splenomegalie kommt es auch nach mehreren Jahren Therapie nicht mehr zur kompletten Remission der Organgröße. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich an einer starken Fibrosierung des Organs.

5.2.2.4 Knochenveränderungen

Im Röntgenbild finden sich bei den meisten PatientInnen nach zwölf bis achtzehn Monaten nach wie vor die für Morbus Gaucher typischen Knochenveränderungen. Eine Verbesserung ist normalerweise erst zwei bis drei Jahre nach Therapiebeginn im MR nachweisbar. [50]

Jüngere PatientInnen mit milder Knochenbeteiligung sprechen meist am besten an. Das schlechteste Outcome haben PatientInnen mit starkem Knochenbefall. Nach zweijähriger ERT waren bei mehr als der Hälfte der PatientInnen die Knochenschmerzen deutlich gelindert, bei 94% traten keine Knochenkrisen mehr auf. [49]

5.2.2.5 Lungenbeteiligung

Verbesserungen der pulmonalen Manifestationen durch die ERT wurden bisher in keiner größeren Studie untersucht. Es wurden nur wenige Fallberichte publiziert, die sehr kontroverse Ergebnisse liefern. So kam es in einer Publikation bei zwei von vier Kindern zu einer Verbesserung der Lungenmorphologie und der klinischen Symptomatik. [51]

Die Wirkung der ERT auf eine Spätfolge des Morbus Gaucher, der pulmonalen Hypertonie, ist ebenfalls nur durch wenige Fallstudien dokumentiert. In einer Studie von Pelini et al. wurde bei einem Patienten mit einem nicht-neuronopathischen Verlauf durch Alglucerase eine Verbesserung der Sauerstoffkonzentration im Blut erreicht. In einer anderen Studie von Dawson et al. hingegen besserte sich die pulmonale Hypertonie bei einem Patienten trotz ERT nicht, obwohl es zu einer deutlichen Verbesserung der restlichen klinischen Symptome kam. [52, 53]

Die genaue Enzymdosis, die bei pulmonaler Hypertonie gewählt werden sollte, ist bisher nicht bekannt. Aufgrund der schlechteren Aufnahme des Enzyms im Lungengewebe empfiehlt es sich jedoch, mit einem hohen Dosisregime von 60 E/kg KG alle zwei Wochen zu therapieren. [6]

Bakst et al. zeigten, dass durch die kontinuierliche Gabe eines Prostazyklins (Epoprostenol) der Pulmonalarteriendruck sowie der pulmonalvaskuläre Widerstand gesenkt werden können. [54]

5.2.3 Akuter neuronopathischer Verlauf

Es konnte keine Besserung der neurologischen Symptome bei der akuten neuronopathischen Verlaufsform des Morbus Gaucher durch die ERT beobachtet werden. Auch mit einer Steigerung der normalen intravenösen Imiglucerase-Dosis konnte im Liquor keine nennenswerte Erhöhung der Glukozerebrosidase-Aktivität herbeigeführt werden. [55]

Auch die intrathekale Infusion von Glukozerebrosidase war wirkungslos. Für den Substratinhibitor Miglustat, der die Blut-Hirn-Schranke relativ gut passiert, gibt es bisher keine Untersuchungen zur Wirkung auf die akute neuronopathische Verlaufsform. [6]

5.2.4 Chronisch neuronopathischer Verlauf

Die ERT ist eine sichere und effektive Behandlung für die systemischen Manifestationen der chronisch neuronopathischen Verlaufsform. Sie vermindert die Hepatosplenomegalie, normalisiert die Blutparameter und verbessert die Knochendichte. [56]

In einer Studie entwickelten drei von acht PatientInnen eine progressive myoklonische Enzephalopathie [56], in einer weiteren verschlechterte sich eine bestehende Epilepsie bei zwei PatientInnen, einer dieser Patienten entwickelte darauf hin eine Depression, der zweite bekam zusätzlich myoklonische Anfälle. Bei zwei weiteren PatientInnen dieser Studie besserte sich allerdings ein bestehender Intentionstremor. Erikson et al. kommen in diesem 10jährigen Follow-up von acht PatientInnen zu dem Schluss, dass die ERT neurologische Manifestationen verlangsamt, jedoch nicht aufhalten kann. Weiters sei die erhöhte Epileptizität im Vergleich zu unbehandelten PatientInnen immer noch vorteilhaft. [57]

Obwohl kaum eine signifikante Menge des zugeführten Enzyms die Blut-Hirn-Schranke überschreiten dürfte, schreitet die Neurodegeneration bei hochdosierter Therapie kaum voran. In Einzelfällen kommt es zur Besserung der neurologischen Symptomatik. [7, 56]

Der Verlauf der neurologischen Manifestationen ist sehr variabel, die ERT sollte hoch dosiert (100 bis 120 E/kg KG) und frühzeitig begonnen werden, um effektiv und sicher zu wirken und einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der PatientInnen nehmen zu können. [6]

5.2.5 Spezielle Aspekte bei Kindern

Im Schnitt sind Gaucher-PatientInnen von dem nicht-neuronopathischen Typ zum Diagnosezeitpunkt 17,5 Jahre alt. Nahezu die Hälfte davon wird vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert und davon 68% vor dem 5. Lebensjahr. Dies macht den nicht-neuronopathischen Typ keineswegs zur „adulten“ Verlaufsform, wie er früher oft bezeichnet wurde. Je früher sich die Krankheit manifestiert, desto schwerer ist im Allgemeinen der Verlauf, wobei dieser jedoch erheblich von Fall zu Fall variieren kann. [38]

Bei Kindern stehen vor allem Knochenkomplikationen, Wachstumsretardierung und verzögerte Pubertätsentwicklung im Vordergrund. Eine Studie zeigte eine signifikante Inzidenz (~ 50%) von Wachstumsretardierung in den ersten zwei Lebensjahrzehnten, wobei sich drei Wachstumsmuster herauskristallisierten:

- 28% waren im Vergleich zur Gesamtpopulation und ihrem Familienhintergrund normal entwickelt.
- 22% zeigten ein vermindertes Wachstum im Vergleich zum Familienhintergrund.
- 50% hatten eine Wachstumsretardierung sowohl im Vergleich zu der Gesamtpopulation als auch in Bezug auf ihre Familie.

Nach Therapie mit Alglucerase mit einer Dosis von 30 E/kg KG alle vier Wochen erreichten fast alle PatientInnen die für ihren genetischen Hintergrund zu erwartende Körpergröße. [28]

Es zeigte sich allerdings, dass höhere Dosierungen (60 E/kg KG, alle zwei Wochen) allgemein zu einem schnelleren Therapieansprechen führen und für die Behandlung der Knochenbeteiligung notwendiger sind, als für viszerale und hämatologische Manifestationen. [49]

Deshalb wurden Konsensusempfehlungen etabliert, die zu einer Dosis von 60 E/kg KG alle zwei Wochen mit Imiglucerase zur Initialtherapie bei Kindern rät. Außerdem werden häufigere Verlaufsuntersuchungen alle sechs Monate gefordert, da es bei Kindern zu einem fulminanteren Krankheitsverlauf kommen kann. Frühsymptome und Komplikationen wie Wachstumsretardierung, Wachstumsstillstand, Schmerzen und häufige Blutungen sind Indikationen zur ERT. eine frühzeitige Behandlung ist vor allem notwendig, um eine optimale Knochenmasse nach der Pubertät zu erreichen, was vor Osteoporose im höheren Lebensalter schützt. [58]

5.2.6 Dosisfindung

Anfangs wurde in den USA eine Dosierung von 60 E/kg KG pro Woche bzw. alle zwei Wochen in ersten Studien erprobt. Mit dieser Dosierung konnte eine Verbesserung der Hepatosplenomegalie und der Blutparameter erzielt werden. [49]

Diese Besserung lässt sich bei einigen PatientInnen auch mit einer niedrigeren Dosis erreichen, jedoch muss bei vielen die Dosis Schritt für Schritt erhöht werden, um einen Therapieerfolg zu erzielen. Aus Fallberichten ist bekannt, dass manche PatientInnen, die mit niedrigen Dosierungen oder nach einem „low dose – high frequency“ Regime behandelt wurden, häufig wegen Knochenkomplikationen auf eine hohe Dosis umgestellt werden müssen. Dies war vor allem dann der Fall, wenn die Initialdosis von 60 E/kg KG zu schnell reduziert wurde. [59, 60]

Die Dosierung sollte sich v.a. nach den Knochenmanifestationen richten, da höhere Dosierungen hier eine schnellere Verbesserung bringen als niedrigere. [45]

Bei einigen PatientInnen reicht eine geringe Dosierung nicht aus, um überhaupt Speichersubstanz zu vermindern, deshalb ist es sinnvoller, mit einer mittleren oder hohen Dosis zu beginnen (Initialdosis), um diese nach klinischer Besserung langsam zu reduzieren (Erhaltungsdosis). [6]

Dosisempfehlung	Indikation
Initialtherapie	
100-120 E/kg KG alle zwei Wochen i.v.	Kleinere Kinder mit chronisch neuronopathischer Verlaufsform im Anfangsstadium der Erkrankung.
60 – 100 E/kg KG alle zwei Wochen i.v.	Erwachsene mit chron. neuronopathischem Verlauf
60 E/kg KG alle zwei Wochen i.v.	Schwerer Skelettbefall, massive Hepatosplenomegalie, Panzytopenie, pulmonale Hypertonie oder andere schwere Komplikationen. Klinische Manifestation vor dem 10. Lebensjahr.
20 E/kg KG alle zwei Wochen i.v.	Hepatosplenomegalie mit Hypersplenismus ohne wesentlichen Skelettbefall
Dosisanpassung	
stufenweise Erhöhung um 20 E/kg KG	Fehlende Besserung bei Dosierungen unter 60 E/kg KG nach sechs Monaten.
stufenweise Reduktion um 10-20 E/kg KG	Nach zwölf Monaten ohne schwere Knochenprobleme mit deutlicher Verbesserung der hämatologischen Veränderungen und Hepatosplenomegalie Bei schweren Knochenkomplikationen erst nach 3-4 Jahren oder später, wenn bildgebende Verfahren weitere Komplikationen ausschließen.
Bei Kindern: Dosisreduktion im Verlauf	Indirekt durch Gewichtszunahme, wenn es zu einer Wachstumsnormalisierung und Besserung der anderen Komplikationen gekommen ist.
Erhaltungstherapie	
15 – 60 E/kg KG alle zwei Wochen i.v. als Langzeit-Dauertherapie	Dauerhafte Dosis, um die Wiederbeladung mit Glukozerebroside zu verhindern.

Tabelle 3: Behandlungsempfehlungen zur Enzyersatztherapie [6, 61]

Tabelle 3 zeigt die verschiedenen Behandlungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin, die auch von der Österreichischen Gaucher Gesellschaft empfohlen werden.

Eine hohe Dosis (60 E/kg KG alle zwei Wochen) erhalten PatientInnen mit schwerem Skelettbefall, massiver Hepatosplenomegalie und Panzytopenie. Da das Lungengewebe im Vergleich zu anderen Organen nur schlecht vom Enzym erreicht wird, wird diese Dosierung auch bei pulmonaler Hypertonie empfohlen. [12]

Mittlere Dosierungen von 30 bis 40 E/kg KG alle zwei Wochen ist für PatientInnen mit ausgeprägter Hepatosplenomegalie und/oder Panzytopenie ohne Skelettmanifestationen (Knochenkrisen, Nekrosen, pathologische Frakturen) vorgesehen.

Niedrige Dosierungen (20 E/kg KG alle zwei Wochen) erhalten PatientInnen mit Hepatosplenomegalie und Zeichen eines Hypersplenismus ohne Skelettbefall oder Knochenkomplikationen. [6]

5.2.7 Therapiemonitoring

Um die richtige Dosis individuell für jede(n) Patientin(en) zu finden, ist ein genaues Monitoring der ERT notwendig; einerseits um das Wohl der PatientInnen nicht durch eine zu niedrige Dosis zu gefährden, andererseits um die Kosten für eine unnötig hohe Dosis zu reduzieren. [6]

Nach den deutschen Arzneimittelrichtlinien für Imiglucerase ist die niedrigste wirksame Dosis von 15 E/kg KG alle zwei Wochen sowohl als Initial- als auch als Erhaltungstherapie zu wählen. Eine höhere Initialdosis (60 E/kg KG) ist nur in speziellen Fällen indiziert (z.B. Knochenmanifestationen). Eine Dosiserhöhung setzt eine ausreichend lange Behandlung mit der Mindestdosis voraus und ist anhand klinischer Symptome zu begründen und zu dokumentieren. [62]

Eine routinemäßige Kontrolle sollte mindestens halbjährlich bis jährlich erfolgen. Zur Überwachung des Therapieerfolges hat sich die Messung der Chitotriosidase als nützlich erwiesen, da die Enzymhöhe mit der Gesamtmenge der im Körper gespeicherten Glukozerebroside korreliert. [21] So ist eine Erhöhung der Chitotriosidase nach einer Dosisreduktion ein Zeichen für eine kommende klinische Verschlechterung und stellt eine Indikation zur Erhöhung der Dosis dar.

Neuere Studien weisen das Zytokin PARC als sensitiveren Biomarker zum Therapiemonitoring aus. PARC-Werte unter ERT spiegeln die Verbesserung von Milzgröße und Thrombozytenwerten besser und unverzerrter wider als die Chitotriosidase. Sie können auch bei PatientInnen mit einem Gendefekt für Chitotriosidase bestimmt werden und ihre Bestimmung mittels ELISA ist nicht so aufwändig wie die der Chitotriosidase, die nur in speziellen Labors durchgeführt werden kann und sollte. [34] Bisher hat die PARC-Messung jedoch noch nicht Einzug in die Therapieleitlinien der Österreichischen Gaucher Gesellschaft gefunden. [63]

Die MRT dient als Standardverfahren zur Evaluierung von Skelettmanifestationen unter ERT. [50] Zur Beurteilung und Dokumentation des Verlaufs der Organomegalie von Leber und Milz dient die abdominelle Sonographie, eine genaue Bestimmung der Organgrößen kann jedoch nur durch eine MRT erfolgen. [64]

5.2.8 Nebenwirkungen der ERT

Die ERT wird im Allgemeinen sehr gut vertragen, ist sicher und führt nur sehr selten zu Nebenwirkungen. In der Literatur wurde jedoch ein Fall beschrieben, bei dem es nach mehreren Infusionen mit Imiglucerase zu einer anaphylaktoiden Reaktion mit Flushsymptomatik, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit und Palpitationen kam. Auf Alglucerase hingegen zeigte der Patient bis auf eine diskrete Hautrötung im Infusionsbereich keinerlei Reaktionen. [65]

Im ersten Jahr unter ERT bilden sich bei ca. 15% der PatientInnen neutralisierende Antikörper gegen Glukozerebrosidase, was jedoch meist ohne klinische Auswirkungen bleibt, deshalb ist eine Antikörperbestimmung nicht zwingend erforderlich. [6, 66]

Laut den Fachinformationen zu Cerezyme® (Imiglucerase) sind die häufigsten Nebenwirkungen Atemwegsbeschwerden, Urtikaria, Angioödem, Pruritus und Ausschlag. Seltener kann es zu Kopfschmerz, Schwindel, Parästhesien, Zyanose, Tachykardie, Flush und Arthralgien kommen. Ein weiterer Nebeneffekt der Therapie ist eine Gewichtszunahme von ca. zwei bis fünf Kilogramm. Die Ursachen dafür sind unter anderem ein geringerer Energieverbrauch und gesteigerter Appetit durch allgemein besseres Wohlbefinden. [6]

5.2.9 ERT und Schwangerschaft

In einer größeren Studie untersuchten Elstein et al. 66 Schwangerschaften von 43 Patientinnen, wovon 17 Patientinnen 23 Schwangerschaften mit einer ERT, 26 Patientinnen 43 Schwangerschaften ohne ERT durchlebten. Bei jeweils vier Frauen in jeder Gruppe kam es zu postpartalen Blutungen, sieben waren transfusionspflichtig, wobei fünf davon mehr als zwei Blutprodukte benötigten. Nur in einem Fall trat eine Knochenkrise als Exazerbation der Grunderkrankung ein. In der Gruppe der mit ERT behandelten Patientinnen zeigte sich eine signifikant erhöhte Inzidenz an Infektionen (7:23 gegen 1:43), obwohl der Enzyersatz normalerweise positive Auswirkungen auf die Immunlage hat. Der Grund für die höhere Infektionsrate ist nicht geklärt.

Abgesehen von den postpartalen Blutungen und den Infektionen gibt es jedoch keinerlei Anzeichen für negative Folgen für Mutter und Kind durch eine ERT während der Schwangerschaft. Es kann überlegt werden, eine ERT vor Planung der Schwangerschaft auszusetzen, um die Rate an Spontanaborten zu vermindern. Das generelle Outcome war in beiden Gruppen, behandelt sowie unbehandelt, vergleichbar. Die Kinder sind alle gesund und in Bezug auf ihr Alter normal entwickelt, was durch regelmäßige pädiatrische Nachuntersuchungen gesichert wird. [67]

5.3 Therapie durch Substratreduktion

5.3.1 Wirkstoff

Das Prinzip der Substratreduktionstherapie (SRT) besteht im Gegensatz zur ERT nicht darin, das Enzym zu ersetzen, um die Speichersubstanz abzubauen, sondern die Synthese des Glukozerebrosids durch Inhibitoren zu hemmen. Es wurden zwei Substanzklassen gefunden, die das Enzym Glykosyltransferase (Katalysator für die Glykosphingolipid-Synthese) zu hemmen vermögen:

- PDMP (1-Phenyl-2-Decanoylamino-3-Morpholinol-1-Propanol),
- N-alkylierte Imino-Zuckeranaloge (z.B. N-Butyl-Deoxyglukonojirimycin).

N-Butyl-Deoxyglukonojirimycin (OGT 918) oder auch Miglustat (Zavesca®) wurde in klinischen Studien am Menschen getestet. [6]

5.3.2 Dosierung

In einer Studie von Cox et al. wurden 28 Probanden ein Jahr lang mit Miglustat behandelt (100 mg dreimal täglich). Es zeigte sich eine signifikante Besserung der Hepatosplenomegalie sowie ein Abfall der Chitotriosidasewerte, jedoch nur geringfügige Verbesserung der Thrombozytenzahl.

Über die Wirkung auf Knochenmanifestationen konnte durch die kurze Dauer der Studie keine Aussage getroffen werden. [5]

Laut der Fachinformation für Zavesca® wird für Erwachsene eine Anfangsdosis von 100 mg dreimal am Tag empfohlen, welche bei schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen auf 100 mg ein- oder zweimal täglich reduziert werden kann. Für Kinder unter Jugendliche unter 18 sowie für PatientInnen über 70 Jahre sind keine klinischen Erfahrungen vorhanden, deshalb wird die Anwendung von Zavesca® in diesen Altersschichten nicht empfohlen.

5.3.3 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung in der Studie von Cox et al. war Diarrhoe (79%), die sich kurz nach der Anwendung von Miglustat einstellte. Nach längerer Therapiezeit wurde dieser Nebeneffekt schwächer oder konnte erfolgreich mit Loperamid oder einem Opiat behandelt werden.

Zwei PatientInnen mussten aufgrund zunehmender Parästhesien aus der Studie ausgeschlossen werden. [5]

Weitere Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 aufgelistet. [6]

Stoffwechsel, Ernährung	
sehr häufig (>10%)	Gewichtsverlust
häufig (1-10%)	verminderter Appetit, Gewichtszunahme
Nervensystem	
sehr häufig (>10%)	Tremor (>30%), Schwindel, Kopfschmerz, Beinkrämpfe
häufig (1-10%)	Parästhesie, periphere Neuropathie
Augen	
sehr häufig (> 10%)	Sehstörungen
Gastrointestinaltrakt	
sehr häufig (>10%)	Durchfall, Blähungen, Unterleibsschmerz, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen
häufig (1-10%)	Verdauungsstörungen, Völlegefühl

Tabelle 4: Nebenwirkungen von Miglustat [6]

Sehr häufige Nebenwirkungen sind Gewichtsverlust, Tremor, Schwindel, Kopfschmerz, Beinkrämpfe sowie die bereits erwähnten gastrointestinalen Beschwerden. Eine kognitive Dysfunktion, wie sie in älterer Literatur beschrieben wurde, konnte mittlerweile als Nebenwirkung von Miglustat ausgeschlossen werden. [68]

5.3.4 Warnhinweise

Laut der Fachinformation zu Zavesca® sollte das Präparat nur mit größter Vorsicht bei niereninsuffizienten PatientInnen angewendet werden, da eine enge Korrelation zwischen Nierenfunktion, Miglustat-Clearance und der Miglustat-Plasmakonzentration besteht.

Weiters liegen keine ausreichenden Daten für schwangere Patientinnen vor. Im Tierversuch zeigten sich eine erhöhte Abortrate, eine beeinträchtigte Überlebensfähigkeit von Embryonen und

Störungen des Geburtsvorgangs, deshalb ist Miglustat in der Schwangerschaft kontraindiziert. Männer sollten während der Einnahme und bis zu drei Monate nach der letzten Einnahme von Miglustat eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden, da Miglustat die Spermio-genese beeinträchtigt.

5.3.5 Einschränkung der Zulassung

Zavesca® wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen und unterliegt deshalb gewissen Einschränkungen, die in jährlichen Abständen aktualisiert werden. Dies geschieht, weil es aufgrund der Seltenheit des Morbus Gaucher nicht möglich war, alle Aspekte des Arzneimittels ausreichend zu prüfen.

Folgende Einschränkungen wurden gemacht: [6, 69]

- Miglustat ist nur bei PatientInnen indiziert, die keine ERT erhalten können bzw. diese aus medizinischen oder persönlichen Gründen nicht mehr fortsetzen können.
- Miglustat sollte PatientInnen mit leichtem oder mäßig schwerem Verlauf vorbehalten sein.
- Das Medikament sollte nicht unter 18 Jahren oder über 65 Jahren und nicht bei PatientInnen mit der neuronopathischen Verlaufsform eingesetzt werden.
- Während Schwangerschaft oder Stillzeit ist Miglustat kontraindiziert.
- Nur Ärzte mit Erfahrung in der Therapie des Morbus Gaucher sollten eine SRT überwachen.

5.4 Vergleich zwischen ERT und SRT

Ein direkter Vergleich zwischen Enzymersatztherapie und Substratreduktionstherapie ist derzeit nicht möglich, da Imiglucerase bisher in keiner direkten oder randomisierten Studie gegen Miglustat ausgetestet wurde. Miglustat ist derzeit für die Therapie leichterer Formen der Gaucher-Krankheit vorbehalten. Jedenfalls ist ein Rückgang der Organomegalie (siehe Abbildung 2) und ein Anstieg der Thrombozytenzahl (siehe Abbildung 3) unter ERT bei schweren Verlaufsformen deutlicher ausgeprägt als bei milden Verläufen. [49]

Trotzdem ist es möglich einen mit Vorsicht zu interpretierenden Vergleich zwischen beiden Therapien zu machen, da für die ERT Daten für milde sowie schwere Krankheitsverläufe vorliegen. Es zeigt sich dass Miglustat einen relativ geringeren und langsameren Einfluss auf die Blutparameter sowie auf die Hepatomegalie nimmt (siehe Abbildung 2). Die Thrombozytenzahl wird durch die ERT rascher gebessert und auch die Chitotriosidasewerte normalisieren sich deutlich schneller als unter Miglustat (siehe Abbildung 4). [5, 49]

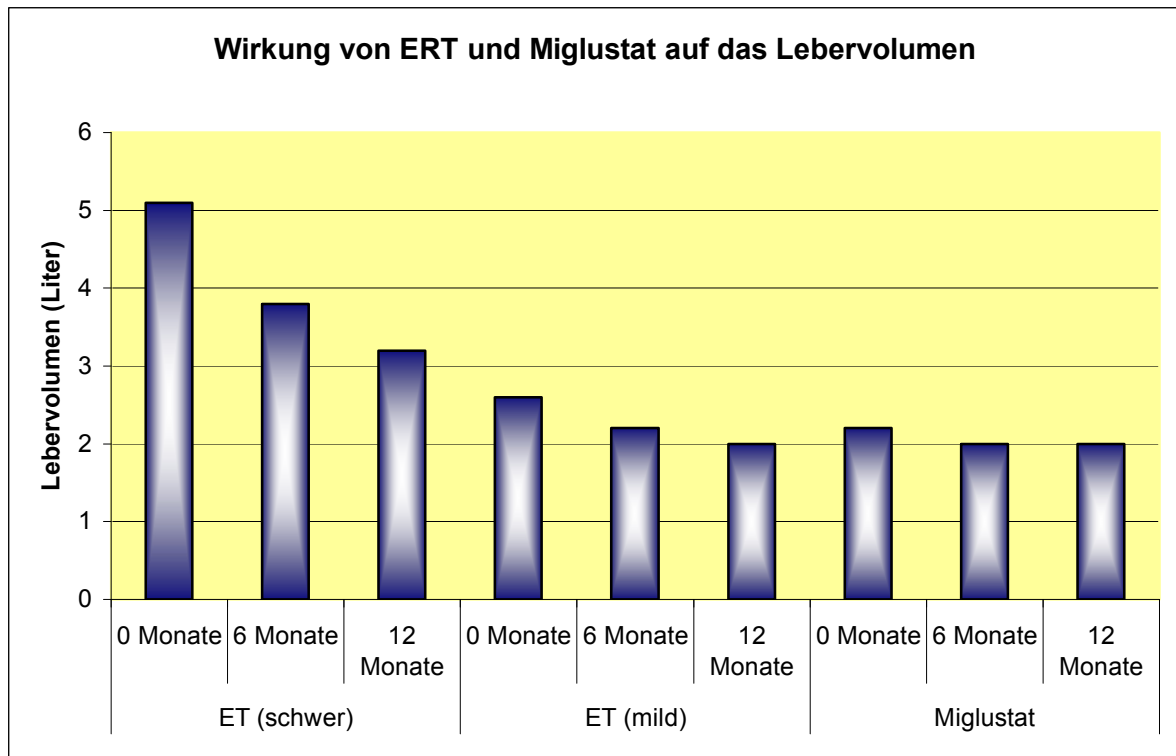


Abbildung 2: Effekt von ERT und SRT auf das Lebert Volumen [6]

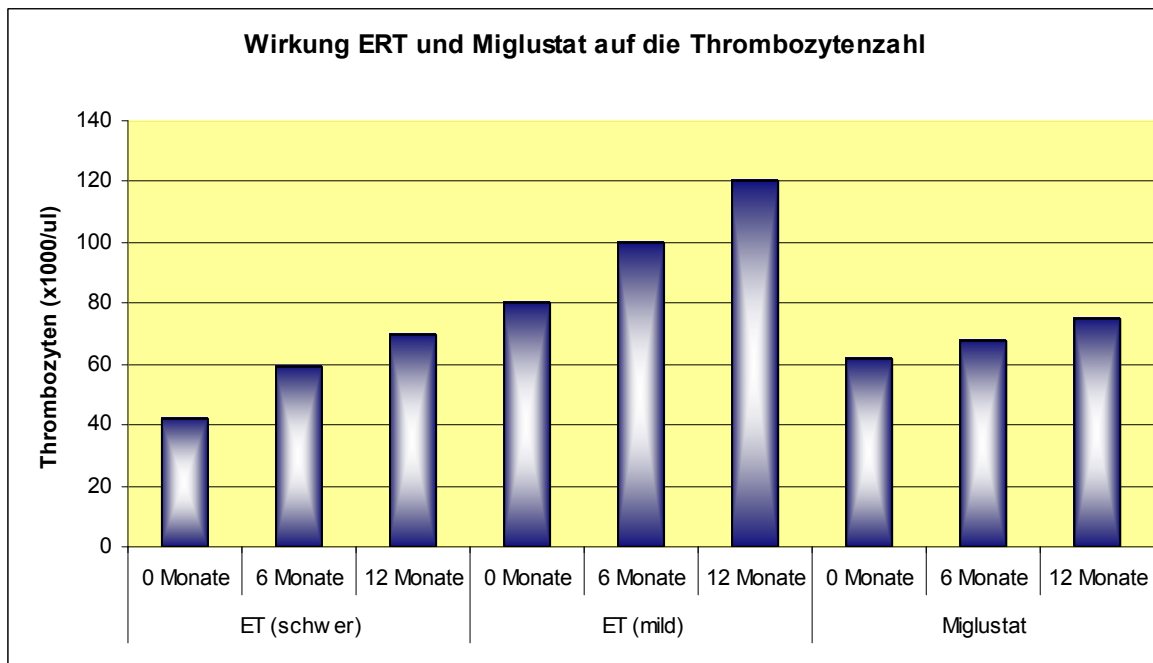


Abbildung 3: Effekt von ERT und SRT auf die Thrombozytenzahl [6]

Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen die Wirkung der Enzymersatztherapie (ET) im Vergleich zu 3x100 mg pro Tag Miglustat auf Lebert Volumen bzw. Thrombozytenzahl. Über den Balken ist das Vielfache der Veränderung nach sechs und zwölf Monaten im Vgl. zum Ausgangswert angegeben. [6]

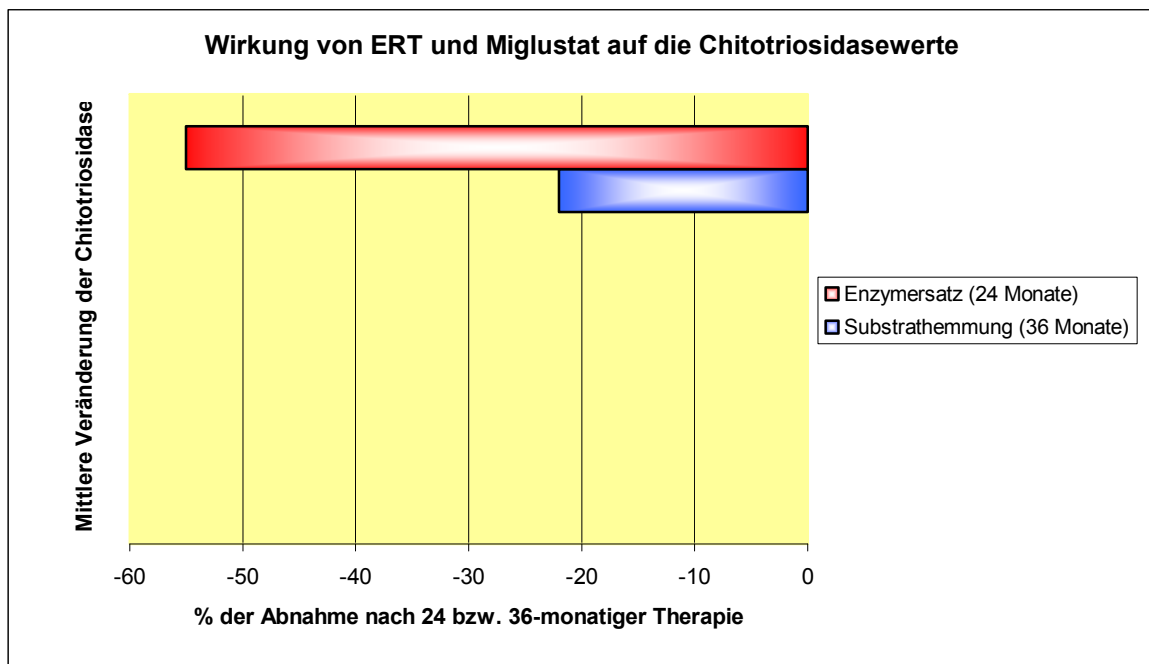


Abbildung 4: Wirkung von ERT und SRT auf die Chitotriosidase [6]

Abbildung 4 zeigt die Wirkung von ERT nach zwei Jahren und die Wirkung von 3x100 mg tgl. Miglustat über 3 Jahre auf die Chitotriosidasewerte. [6]

Vorteile der SRT liegen in der oralen Applikation, die die Lebensqualität positiv beeinflusst und das Risiko von infusionsbedingten Komplikationen durch Venenverweilkanülen etc. ausschalten. Weiters wird den wenigen PatientInnen eine Therapiemöglichkeit eröffnet, die allergische Reaktionen auf Imiglucerase oder neutralisierende Antikörper gegen das Enzym entwickelt haben. Eine Kombination aus Miglustat und ERT bringt keine signifikanten Vorteile gegenüber einer Monotherapie. [65, 70]

5.5 Zukünftige Therapieansätze

5.5.1 Gentherapie

Lysosomale Speicherkrankheiten stellen prinzipiell eine gute Indikation für die Gentherapie dar, einerseits weil sie gut beschriebene, monogene Krankheiten sind, andererseits weil lysosomale Enzyme keinen komplexen Regulationsmechanismen unterliegen. Außerdem ist die notwendige Enzymaktivität für den Abbau von Speichersubstanz mit etwa 20 bis 30% relativ gering, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. [6]

Bei der Gentherapie wird das defekte Genom gegen ein ex-vivo gezüchtetes, gesundes Genom ausgetauscht. Für die Einschleusung in den Körper werden virale Vektoren (Adenoviren, Lentiviren und Retroviren) verwendet. Jüngere Studien brachten im Tierexperiment viel versprechende Ergebnisse für die Zukunft. [71, 72, 73]

5.5.2 Chaperon-Therapie

Chaperone sind Proteine, die andere Proteine vor Missfaltung schützen. Für die Behandlung des Morbus Gaucher wurde von Sawkar et al. ein Imino-Zucker als Chaperon getestet, der die Haltbarkeit der Glukozerebrosidase verlängert, indem ihre Degradierung inhibiert wird. Dies führt zu einer erhöhten Stabilität und Wirksamkeit des Enzyms, was in Zukunft eine Möglichkeit zur Kombinationstherapie mit Substratreduktion darstellen könnte. [74]

5.6 Begleitende Therapiemaßnahmen

Vor allem wenn eine rasche Besserung der Knochenmanifestationen angestrebt wird, kann in einzelnen Fällen bei ausgeprägter Milzvergrößerung und starker Blutungsneigung eine Splenektomie durchgeführt werden. Es besteht der Verdacht, dass Hypersplenismus die Wirkung der ERT auf die Knochen verzögert. Häufig führt der Knochenbefall zur Zerstörung von Gelenken, vor allem des Hüftgelenks. Vor orthopädischen Maßnahmen zur Behandlung der Knochenkomplikationen empfiehlt sich eine hoch dosierte und lang applizierte ERT um die Knochenstruktur zu stärken. Zusätzlich können auch Osteoklastenhemmstoffe verabreicht werden (z.B. Pamidronat oder Alendronat). [75] Weiters sollten die PatientInnen einer intensiven physikalischen Therapie mit leichter körperlicher Belastung zugeführt werden. Regelmäßige körperliche Aktivität beugt der Knochendestruktion selbst bei schwerem Knochenbefall vor.

Splenektomierte bzw. autosplenektomierte PatientInnen müssen gegen Pneumokokken und Hämophilus influenzae geimpft werden. [6]

PatientInnen mit Morbus Gaucher sollten ein intensives onkologisches Screening und regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen erhalten, da Inzidenz und Prävalenz maligner Tumore deutlich erhöht sind, was vor allem auf Tumoren des lymphatischen Systems zutrifft. [14]

6 Methoden

6.1 Datenerhebung

Das Blocklabor I der Universitätsklinik Graz erstellte für die Leberambulanz eine Liste aller PatientInnen, für die im Jahr 2006 Laborwerte bestimmt wurden, welche einen indirekten Hinweis auf Morbus Gaucher geben könnten. Hierbei handelte es sich um die alkalische Phosphatase (AP 37°C), die Thrombozytenzahl, das Gesamtbilirubin (Bili. ges.) und das Ferritin. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass die AP, das Gesamtbilirubin und Ferritin bei Gaucher-PatientInnen erhöht sind [2, 76, 77] und die Thrombozytenzahl aufgrund der meist vorhandenen Splenomegalie erniedrigt ist. [9]

Andere, so genannte lysosomale Verlaufparameter, wie das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) oder die saure Phosphatase, werden in der Leberambulanz nicht standardmäßig erhoben und konnten deshalb nicht in die Studie miteinbezogen werden.

Als Einschlusskriterien wurde das Über- bzw. Unterschreiten eines oder mehrerer der folgenden Parameter definiert:

Laborwert	Einheit	Wert
AP	U/l	> 200
Bili ges	mg/dl	> 3,0
Ferritin	ng/ml	> 500
Thrombo	G/l	< 75

Tabelle 5: Einschlusskriterien

Die betreffenden Laborwerte (s.o.) wurden im Jahr 2006 an der Leberambulanz für insgesamt 1440 PatientInnen bestimmt. Davon erfüllten 264 PatientInnen die Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5), von denen 164 Personen in die Studie aufgenommen werden konnten. Die restlichen 100 Personen wurden nach genauerer Durchsicht der PatientInnenakten aus der Studie ausgeschlossen.

Die Gründe für einen Ausschluss waren:

- 31 PatientInnen waren bis zu Studienbeginn verstorben.
- 46 PatientInnen zeigten in späteren Labortests Werte, die nicht mehr den Einschlusskriterien entsprachen.
- Sechs PatientInnen befanden sich bereits in anderen Studien.
- Drei PatientInnen hatten eine Lebertransplantation (LTX).
- Drei PatientInnen hatten ein erhöhtes Ferritin bei Hämochromatose.
- Jeweils zwei PatientInnen hatten eine Hyperbilirubinämie bei Gilbert-Meulengracht Syndrom oder einen medikamentös-toxischen Leberparenchymschaden (LPS).
- Ein Patient hatte ein fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom (HCC).
- Sechs PatientInnen litten an unterschiedlichen Erkrankungen, die die pathologischen Laborwerte hinreichend erklären konnten.

Eine prozentuelle Aufschlüsselung der Ausschlussgründe zeigt die Abbildung 5:

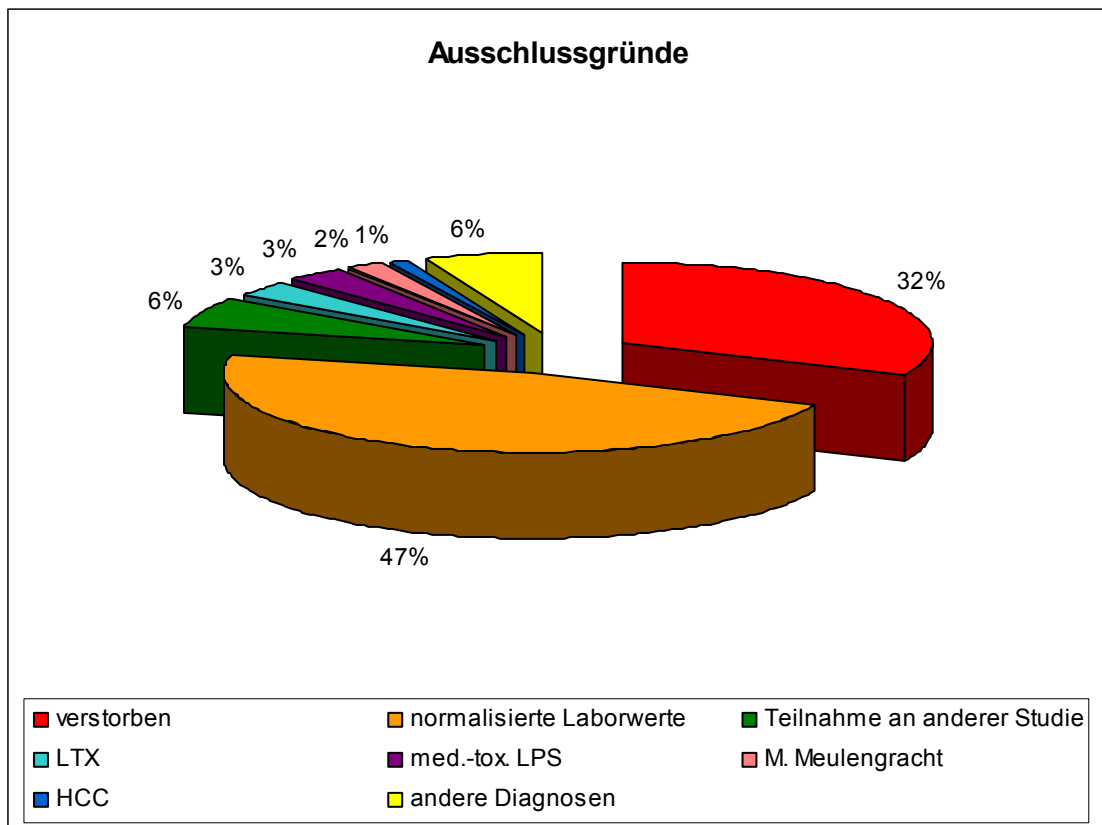


Abbildung 5: Ausschlussgründe, prozentuell aufgeschlüsselt

Von den verbleibenden 164 PatientInnen wurden im Laufe der Studie 54 PatientInnen untersucht, die restlichen 110 PatientInnen sind der Einladung zur Teilnahme an der Studie nicht gefolgt bzw. waren nicht erreichbar. Von den 54 untersuchten PatientInnen waren 32 männlich im Alter von 17 bis 75 Jahren (Durchschnittsalter: 54 Jahre) und 22 weiblich im Alter von 29 bis 77 Jahren (Durchschnittsalter 59 Jahre).

6.1.1 Kontaktaufnahme mit den PatientInnen

PatientInnen, die bereits aus einem anderen Grund einen bestehenden Termin an der Leberambulanz hatten, wurden im Zuge dessen über die Studie mündlich aufgeklärt. Bei Bereitschaft zur Teilnahme wurden die notwendigen Blutröhrchen zusätzlich zum Standardlabor mit abgenommen. Die restlichen PatientInnen wurden in einem Brief, der zusammen mit Prof. Stauber verfasst wurde, schriftlich über die Studie informiert (siehe Anhang PatientInnenschreiben). Darin wurden sie eingeladen, entweder nur zu einer Blutabnahme zu kommen oder gleich einen umfassenden Kontrolltermin auf der Leberambulanz wahrzunehmen. Die PatientInnen hatten telefonisch die Möglichkeit, sich genauer über die Vorgehensweise zu informieren und einen Termin zu vereinbaren, vor der Blutabnahme erfolgte noch einmal eine persönliche Aufklärung über Sinn und Zweck der Studie.

6.2 Bestimmung von Chitotriosidase und β -Glukozerebrosidase

Zur Bestimmung von Chitotriosidase und β -Glukozerebrosidase wurden jeder Patientin bzw. jedem Patienten jeweils ein 6ml EDTA-Vollblut und 10ml Nativblut zur Serumgewinnung abgenommen. Die Durchführung, Auswertung und anschließende Befundung der eingesandten Proben unterlag Herrn Univ. Prof. Dr. Eduard Paschke, Leiter Arbeitsgruppe für Biochemie angeborener Stoffwechselerkrankungen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, und seinem Team.

Die Normalwerte und die pathologischen Werte bei Morbus Gaucher für Chitotriosidase und β -Glukozerebrosidase sind in Tabelle 6: Referenzbereiche für GC und CHIT angeführt.

	normal	M. Gaucher	Einheit
GC	> 3	0 - 1,8	U/mg Protein
CHIT	< 1000	5800-51800	nmol/ml/h

Tabelle 6: Referenzbereiche für GC und CHIT

7 Ergebnisse – Resultate

7.1 Einzelergebnisse

Tabelle 7 zeigt die Laborergebnisse aller ProbandInnen für die Enzyme β -Glukozerebrosidase (GC) und Chitotriosidase (CHIT). Für die Patienten Nr. 25 und Nr. 41 konnten keine β -Glukozerebrosidase-Werte ermittelt werden, da die Blutprobe fehlerhaft war.

Pat.Nr.	Alter	Geschlecht	GC	CHIT
1	55	W	6,60	108,5
2	49	M	10,98	43,6
3	71	W	12,90	142,8
4	69	M	6,96	65,8
5	41	M	3,66	67,3
6	66	W	8,16	74,7
7	64	W	3,48	69,2
8	35	M	8,88	22,5
9	69	M	8,88	122,6
10	51	M	12,84	25,5
11	22	M	4,74	33,3
12	66	M	9,18	49,8
13	46	M	5,22	36,7
14	50	M	6,84	302,0
15	77	W	9,96	183,7
16	30	M	4,02	44,4
17	63	W	2,64	184,1
18	67	M	3,60	76,0
19	54	M	6,42	125,3
20	41	M	10,02	27,7
21	45	W	3,00	19,7
22	65	M	6,42	69,6
23	36	M	7,62	54,8
24	62	M	8,10	36,3
25	18	M	Fehler	17,1
26	64	W	5,22	81,1
27	60	W	7,08	70,8
28	67	M	7,92	250,8
29	57	W	6,60	137,0
30	39	W	3,96	39,6
31	68	M	5,40	115,2

32	70	M	7,80	41,2
33	66	W	5,52	166,0
34	57	M	5,22	67,7
35	37	M	4,38	58,3
36	65	M	11,10	98,4
37	68	W	7,56	39,0
38	46	M	7,80	44,6
39	71	M	8,88	63,6
40	69	W	4,50	175,2
41	64	M	Fehler	75,0
42	55	M	6,48	79,6
43	74	M	7,86	136,3
44	65	M	7,68	114,4
45	57	W	6,54	73,8
46	54	W	8,94	214,4
47	44	W	7,32	54,4
48	79	M	3,78	71,3
49	50	M	7,44	129,3
50	53	W	7,38	90,9
51	60	W	5,46	165,9
52	56	W	3,96	65,1
53	30	W	3,60	118,6
54	77	W	7,38	71,3

Tabelle 7: GC und CHIT-Werte der PatientInnen der Leberambulanz

7.2 Statistische Analyse

7.2.1 Deskriptive Statistik

In Tabelle 8 werden der Mittelwert aller β -Glukozerebrosidase- und Chitotriosidasewerte sowie der Maximalwert und der Minimalwert nach Geschlechtern getrennt aufgelistet. Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen eine graphische Darstellung mittels Boxplot.

Geschlecht	MW GC	Maximalwert	Minimalwert	MW CHIT	Maximalwert	Minimalwert
männlich	7,20	12,84	3,60	80,19	302,00	17,10
weiblich	6,26	12,90	2,64	106,63	214,40	19,70

Tabelle 8: Mittelwerte, Maxima und Minima für GC und CHIT

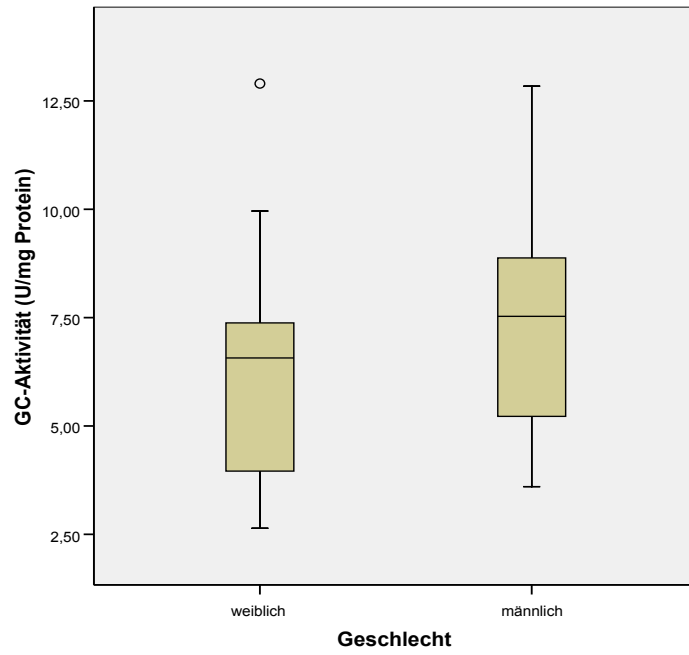


Abbildung 6: Boxplotdiagramm für die Glukozerebrosidase

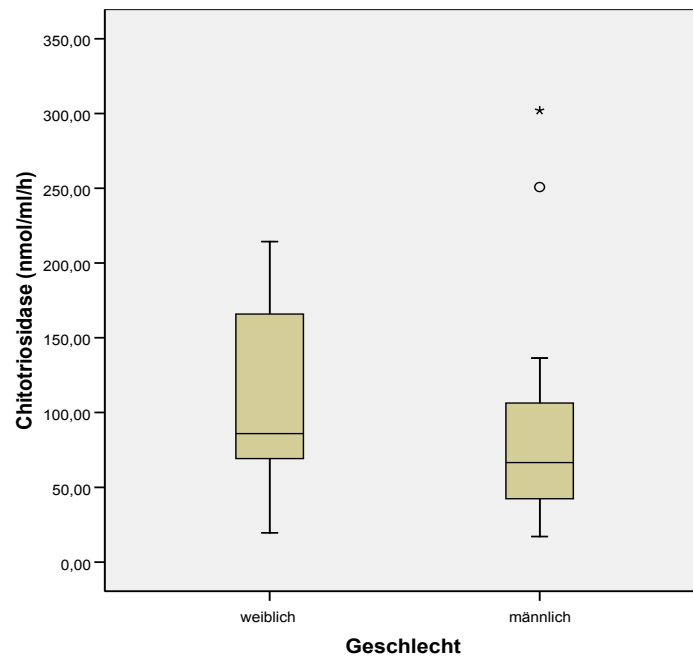


Abbildung 7: Boxplotdiagramm für die Chitotriosidasewerte

7.2.2 Korrelationen

Für normalverteilte Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet, für nicht-normalverteilte Daten der Korrelationskoeffizient nach Spearman.

7.2.2.1 Korrelation zwischen GC und AP

Abbildung 8 zeigt die Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und alkalischer Phosphatase. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten.

Pearson: 0,252 (nicht signifikant, NS)

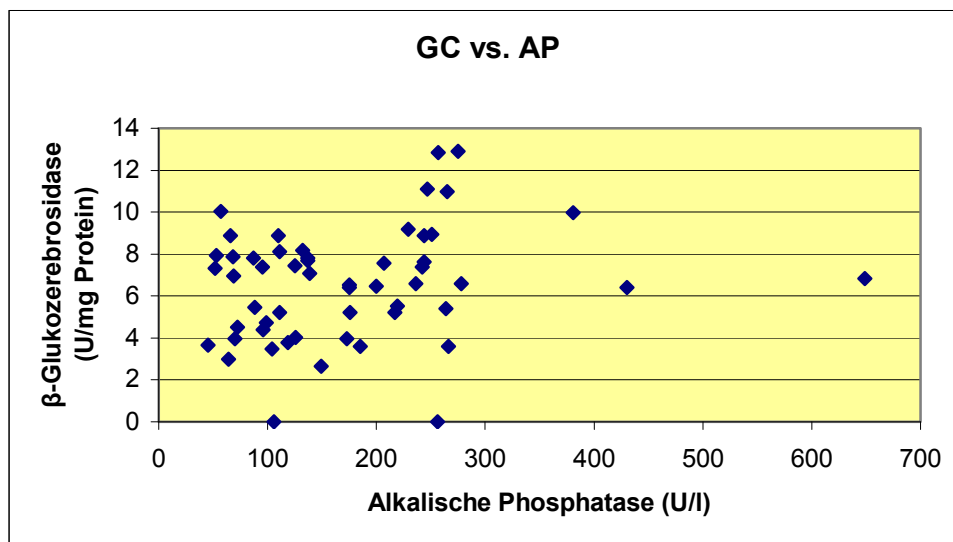


Abbildung 8: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und alkalischer Phosphatase

7.2.2.2 Korrelation zwischen GC und Bilirubin

Abbildung 9 zeigt die Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und dem Gesamtbilirubin. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: -0,064 (NS).

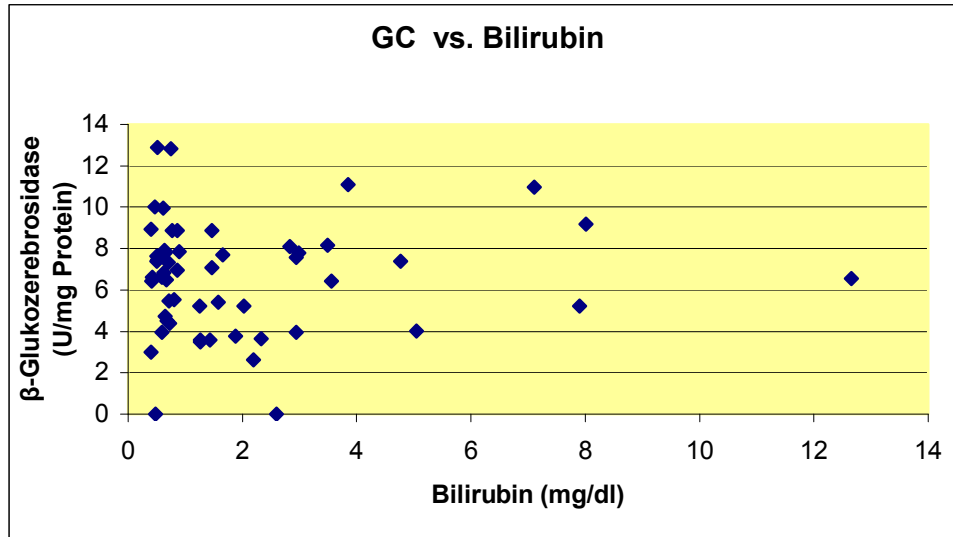


Abbildung 9: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Bilirubin

7.2.2.3 Korrelation zwischen GC und Thrombozyten

Abbildung 10 zeigt die Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und der Thrombozytenzahl. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Pearson: 0,438 ($p < 0,01$)

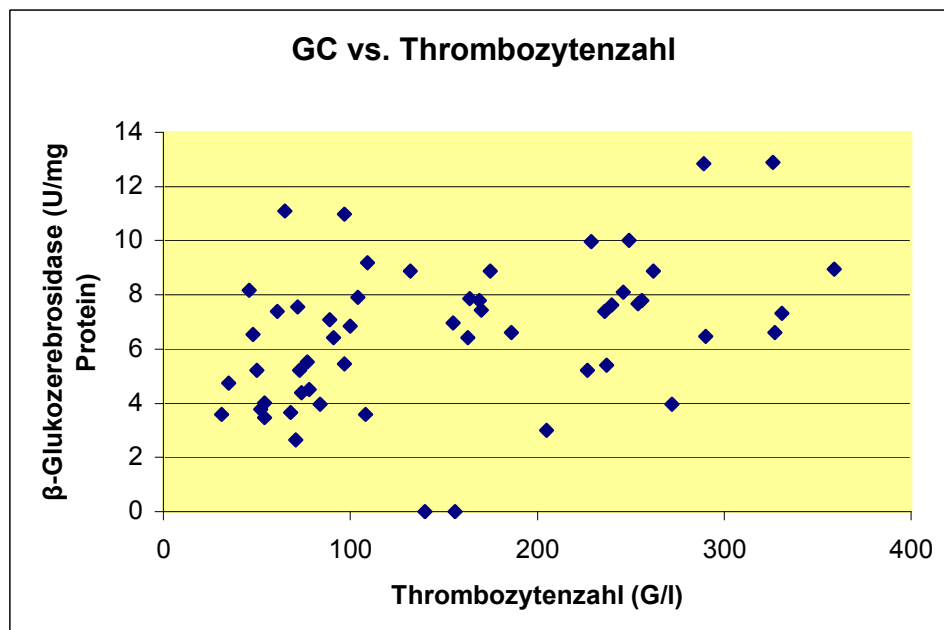


Abbildung 10: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Thrombozytenzahl

7.2.2.4 Korrelation zwischen GC und Ferritin

Abbildung 11 zeigt die Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und dem Ferritin. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Pearson: 0,258 (NS).

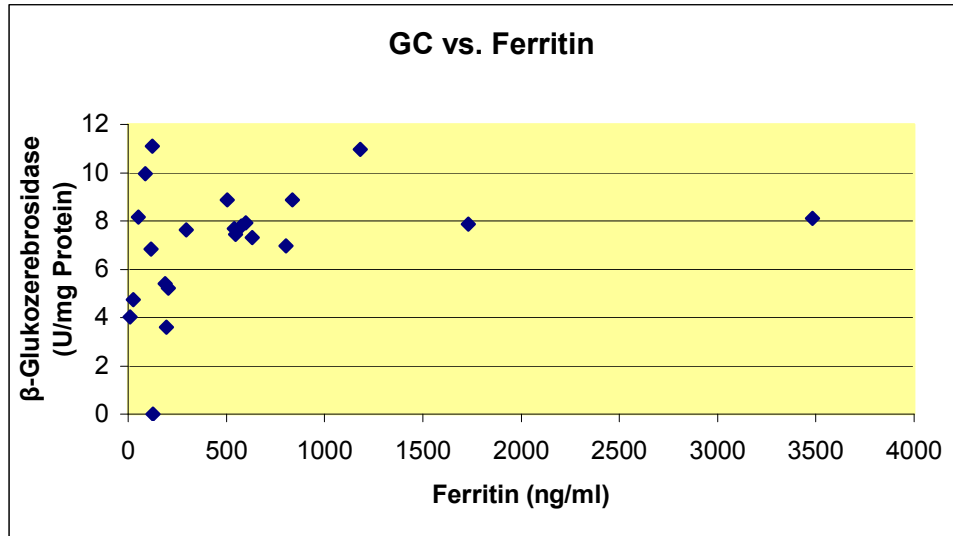


Abbildung 11: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Ferritin

7.2.2.5 Korrelation zwischen Chitotriosidase und AP

Abbildung 12 zeigt die Korrelation zwischen Chitotriosidase und der alkalischen Phosphatase. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: 0,260 (NS).

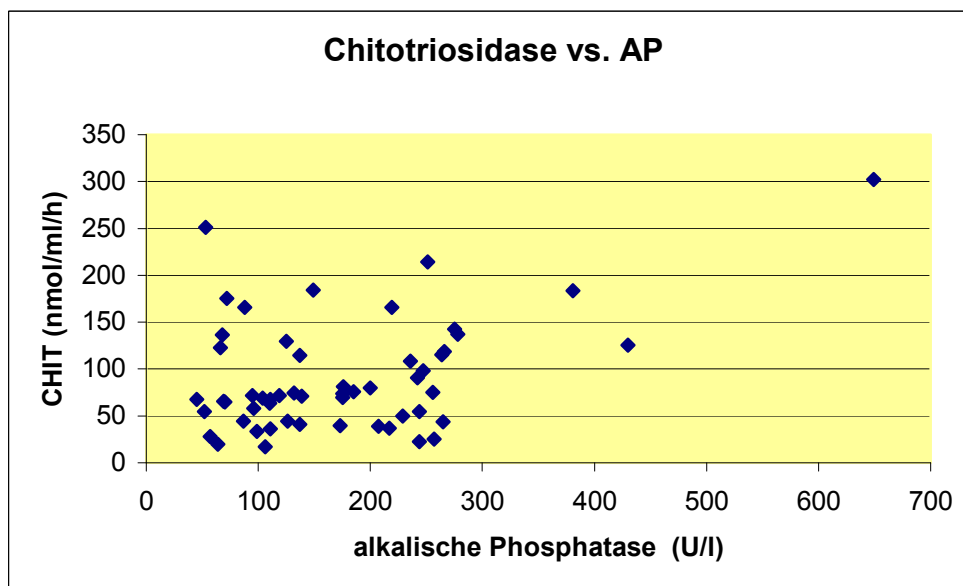


Abbildung 12: Korrelation zwischen Chitotriosidase und alkalischer Phosphatase

7.2.2.6 Korrelation zwischen Chitotriosidase und Bilirubin

Abbildung 13 zeigt die Korrelation zwischen Chitotriosidase und dem Gesamtbilirubin. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: -0,222 (NS).

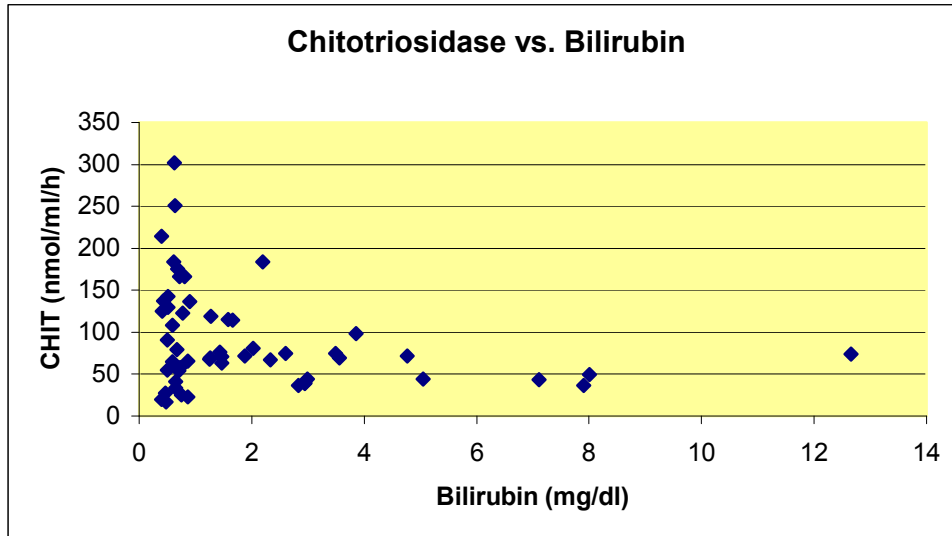


Abbildung 13: Korrelation zwischen Chitotriosidase und Bilirubin

7.2.2.7 Korrelation zwischen Chitotriosidase und Thrombozyten

Abbildung 14 zeigt die Korrelation zwischen Chitotriosidase und der Thrombozytenzahl. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: 0,011 (NS).

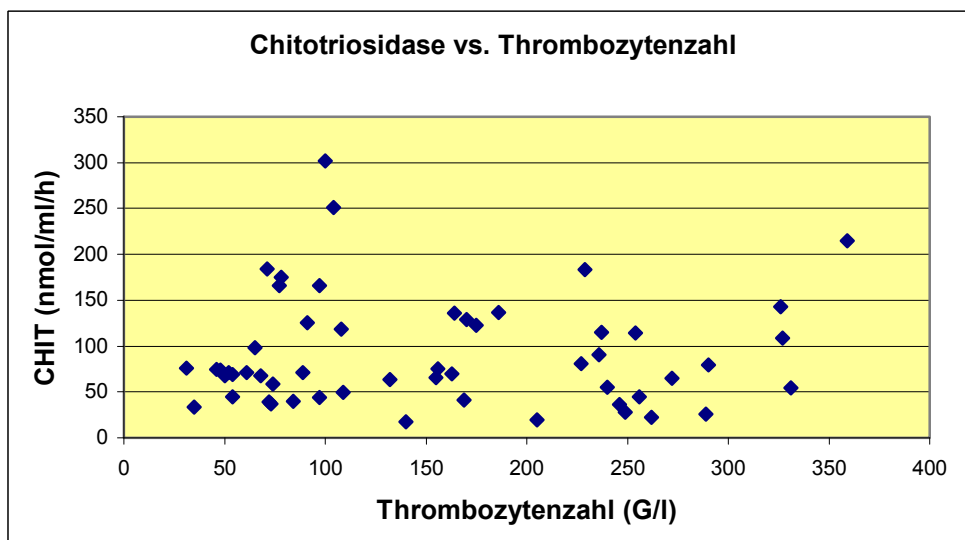


Abbildung 14: Korrelation zwischen Chitotriosidase mit der Thrombozytenzahl

7.2.2.8 Korrelation zwischen Chitotriosidase und Ferritin

Abbildung 15 zeigt die Korrelation zwischen Chitotriosidase und der alkalischen Phosphatase. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: -0,099 (NS).

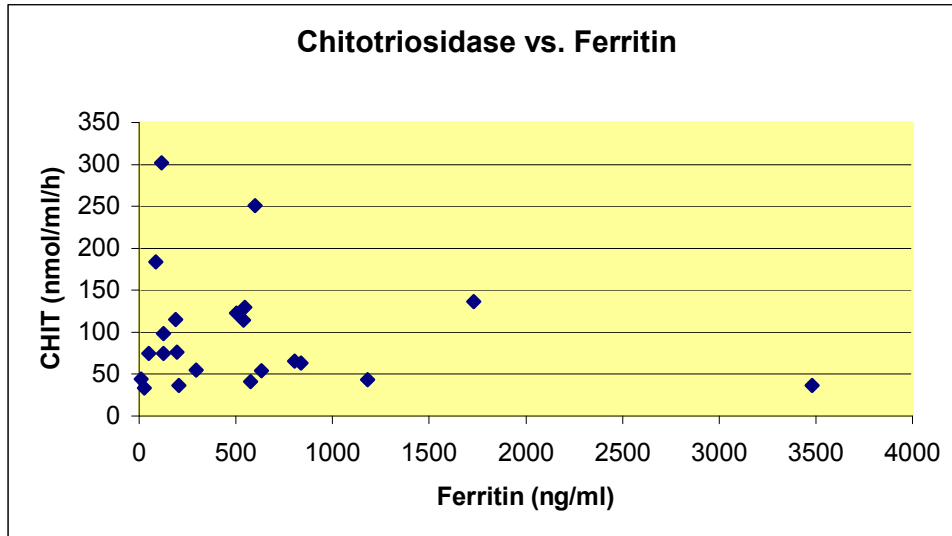


Abbildung 15: Korrelation zwischen Chitotriosidase mit Ferritin

7.2.2.9 Korrelation zwischen Chitotriosidase und Alter

Abb zeigt die Korrelation zwischen Chitotriosidase und dem Patientenalter. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation. Spearman 0,299 ($p < 0,01$)

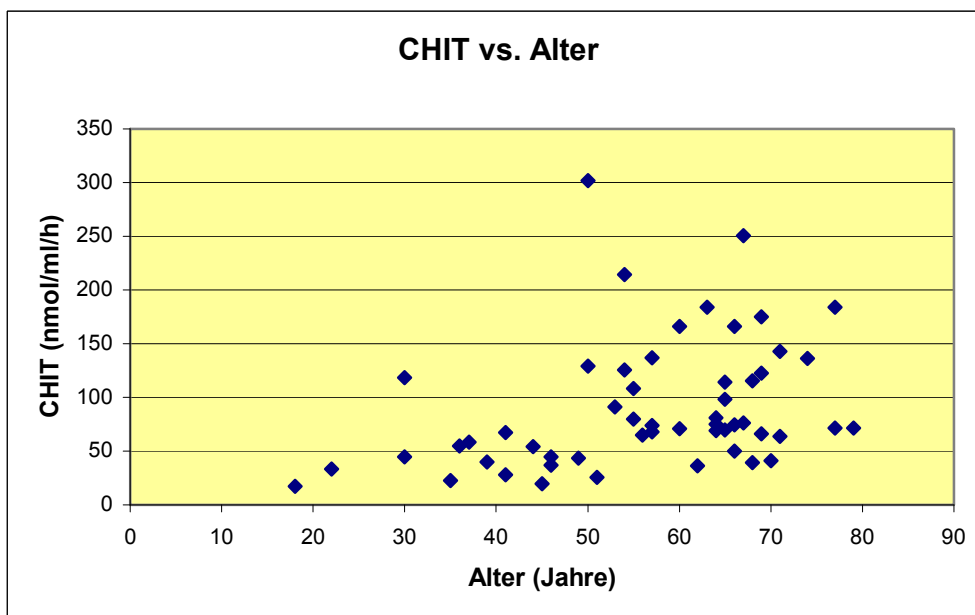


Abbildung 16: Korrelation zwischen Chitotriosidase und Alter

7.2.2.10 Korrelation zwischen Chitotriosidase und Altersgruppen

Nach einer Studie von Kurt et al. besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Chitotriosidasewerten von Patient unter 45 Jahren und über 60 Jahren. [78]

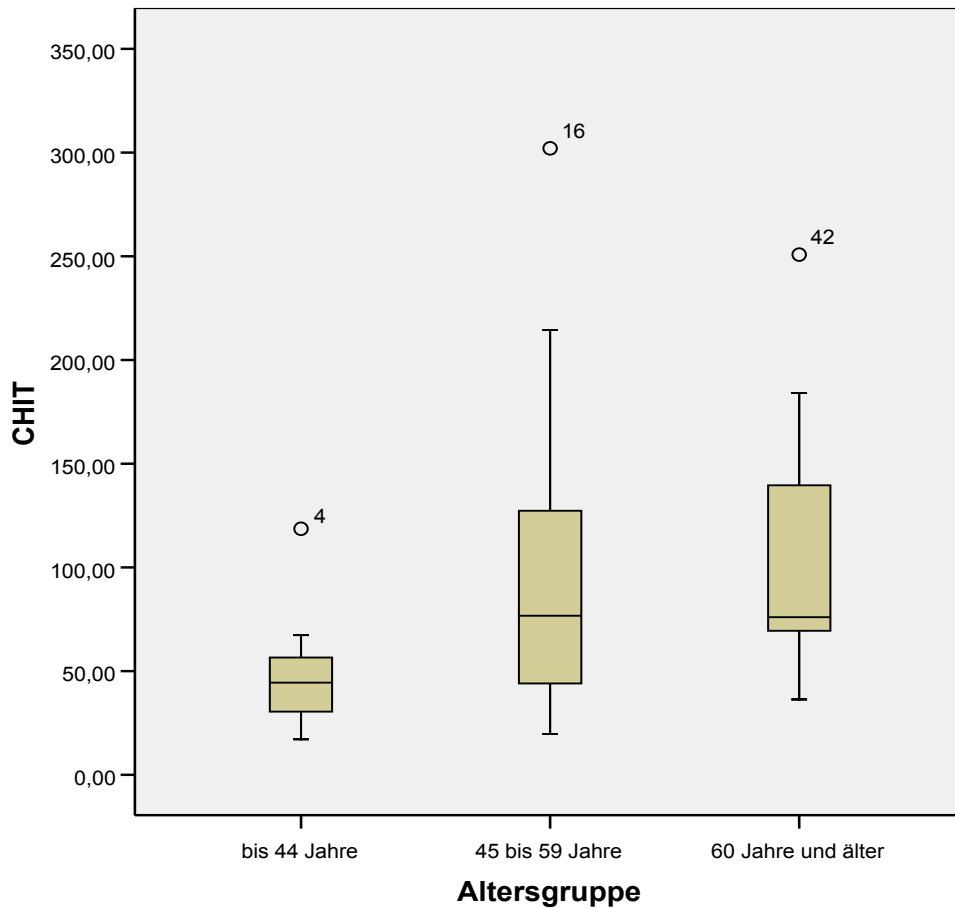


Abbildung 17: Boxplot-Diagramm Chitotriosidase vs. Altersgruppe

In Abbildung 17: Boxplot-Diagramm Chitotriosidase vs. Altersgruppe werden die Mittelwerte für die Altersgruppen der unter 45jährigen, der 45 bis 59jährigen und der 60jährigen und älteren Patienten dargestellt. Da die Chitotriosidasewerte nicht normalverteilt ist, wird ein Kolmogorov-Smirnov Test angewandt. Dieser zeigt, dass der Unterschied zwischen der jüngsten und der ältesten Patientengruppe sehr signifikant ist ($p=0,01$).

8 Diskussion

In der Leberambulanz ergab die Untersuchung der β -Glukozerebrosidase und der Chitotriosidase bei keinem der 54 getesteten PatientInnen pathologisch veränderte Werte, welche auf das Vorliegen eines Morbus Gaucher hinweisen würden.

Patientin Nr. 17 zeigte zwar eine leicht erniedrigte β -Glukozerebrosidase-Aktivität, die jedoch immer noch deutlich über dem Grenzwert für Morbus Gaucher (1,8) lag.

Für die Patienten Nr. 25 und Nr. 41 konnte aufgrund einer fehlerhaften Blutprobe keine β -Glukozerebrosidase bestimmt werden. Da die Chitotriosidasewerte bei beiden PatientInnen im Normalbereich lagen, liegt auch hier mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit kein Morbus Gaucher vor. Generell lagen die Chitotriosidasewerte aller ProbandInnen im unteren Normalbereich und weit entfernt von den für Morbus Gaucher typischen Werten (5800 bis 51800 nmol/ml/h).

Es zeigt sich bei gesunden ProbandInnen, dass Frauen im Mittel höhere Chitotriosidasewerte (Mittelwert 106,63) als Männer (Mittelwert 80,19) haben. Hingegen war die Konzentration der β -Glukozerebrosidase etwas niedriger (Mittelwert 6,26 für Frauen und 7,20 für Männer).

Es zeigt sich außerdem ein Anstieg der Chitotriosidase mit dem Alter. Patienten und Patientinnen unter 45 Jahren weisen im Mittel einen Chitotriosidasewert von 48,91 auf, die Altersgruppe ab 60 Jahren 104,08. Diese Beobachtung deckt sich mit einer Studie von Kurt et al., in der signifikante Unterschiede zwischen den Chitotriosidasewerten älterer und jüngerer PatientInnen festgestellt wurden. [78]

Außer zwischen β -Glukozerebrosidase und der Thrombozytenzahl konnte keine signifikante Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase bzw. Chitotriosidase und den gewählten Laborparametern ermittelt werden.

Die relativ hohe Ausschlussquote (100 PatientInnen von 264) und das relativ geringe Feedback auf die Einladung zur Blutuntersuchung (54 von 164 PatientInnen) dürften wesentlich zum negativen Ausgang der Studie beigetragen haben. Weitere Studien mit größerer Patientenzahl wären notwendig, um die Aussagekraft der gewählten Screeningkriterien zu dokumentieren.

Nichtsdestotrotz konnten alle MitarbeiterInnen an dieser Studie wichtige Kenntnisse über Diagnose und Management des Morbus Gaucher erwerben und wurden durch die intensive Beschäftigung mit diesem Thema sensibilisiert, seltene Speichererkrankungen in die Differentialdiagnose unklarer Hepathopathien einzubeziehen.

9 Literaturverzeichnis

- 1 Gaucher PCE. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans *leucemie*. [academic thesis]. Paris, France; 1882
- 2 Mikosch P, Korak W, Würtz F, Kolig C, Svejda B. 37jähriger Mann mit Hepatosplenomegalie und Osteoporose. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2006; 13(4), 116-118
- 3 Ginns EI, Choudary PV, Tsuji S, Martin B, Stubblefield B, Sawyer J, Hozier J, Barranger JA. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1985 Okt ;82(20):7101-5.
- 4 Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, Mankin HJ, Murray GJ, Parker RI, Argoff CE. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.* 1991 Mai 23;324(21):1464-70.
- 5 Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M, u. a. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000 Apr 29;355(9214):1481-5.
- 6 Niederau C. Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher. 1. Aufl. Uni-Med, Bremen; 2004.
- 7 Vellodi A, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001 Juni ;24(3):319-27.
- 8 Hill SC, Reinig JW, Barranger JA, Fink J, Shawker TH. Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. *Radiology.* 1986 Sep ;160(3):631-4.
- 9 Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, u. a. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 Nov ;71(6):337-53.
- 10 James SP, Stromeyer FW, Stowens DW, Barranger JA. Gaucher disease: hepatic abnormalities in 25 patients. *Prog Clin Biol Res.* 1982 ;95131-42.
zitiert bei: Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, u. a. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 Nov ;71(6):337-53.
- 11 Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet.* 2004 Feb ;65(2):77-86.
- 12 Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, Bar Ziv Y, Hadas-Halpern I, Melzer E, Cahan C, Branski D, Zimran A. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Respir J.* 1996 Feb ;9(2):340-5.
- 13 Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, u. a. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol. Genet. Metab.* 77(1-2):91-8.
- 14 Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer.* 1993 Juli 1;72(1):219-24.
- 15 Harris CM, Shawkat F, Russell-Eggitt I, Wilson J, Taylor D. Intermittent horizontal saccade failure ('ocular motor apraxia') in children. *Br J Ophthalmol.* 1996 Feb ;80(2):151- 8.

- 16 Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, Orvisky E, LaMarca ME, Wong K, Rosenbaum H, Schiffmann R, Bembi B, Sidransky E. Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Mol. Genet. Metab.* 2003 Juni ;79(2):104-9.
- 17 Christomanou, H., Aignesberger, A. & Linke, R.P., 1986. Immunochemical characterization of two activator proteins stimulating enzymic sphingomyelin degradation in vitro. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, 367(9), 879-90.
- 18 Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, Shapiro D. Demonstration of a deficiency of glucocerebroside-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J. Clin. Invest.* 1966 Juli ;45(7):1112-5.
- 19 Suzuki K. Glucosylceramide and related compounds in normal tissues and in Gaucher disease. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1982 ;95:219-30.
zitiert bei: Niederau C. Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher. 1. Aufl. Uni-Med, Bremen; 2004
- 20 Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A, Dimitriou E, Van Weely S, Hollak CE, Van Oers MH, Aerts JM. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in Gaucher disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996 Dez 16;1317(3):219-22.
- 21 Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Invest.* 1994 März ;93(3):1288-92.
- 22 Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 105(1-2):151-6.
- 23 Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan 20;281(3):249-54.
- 24 Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 1991 Okt ;49(4):855-9.
- 25 Rotter JI, Diamond JM. What maintains the frequencies of human genetic diseases? *Nature.* 329(6137):289-90.
- 26 Diamond JM. Human genetics. Jewish lysosomes. *Nature.* 1994 März 24;368(6469):291-2.
- 27 Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease.
zitiert bei: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Four Volume Set. 0008. Aufl. Mcgraw-Hill; 2001.
- 28 Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble TJ, u. a. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J. Pediatr.* 1996 Juli ;129(1):149-53.
- 29 Goldblatt J, Beighton P. Gaucher disease in the Afrikaner population of South Africa. *S Afr Med J.* 1979 Feb 10;55(6):209-10.
- 30 Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Type 1 Gaucher disease: phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells Mol Dis.* 1998 März ;24(1):73-81.
- 31 Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, Mariani G, Cappellini MD. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica.* 2008 Aug ;93(8):1211-8.

- 32 Boot RG, Verhoek M, de Fost M et al.
Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):33-9.
- 33 Aerts JMFG, Hollak CEM, van Breemen M, Maas M, Groener JEM, Boot RG. Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl*. 2005 März ;94(447):43-6; discussion 37-8.
- 34 Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JMFG, Cox TM. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 35(2):259-67.
- 35 Santamaria F, Parenti G, Guidi G et al.
Pulmonary manifestations of Gaucher disease: an increased risk for L444P homozygotes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 März ;157(3 Pt 1):985-9.
- 36 Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, Bar Ziv Y, Hadas-Halpern I, Melzer E, Cahan C, Branski D, Zimran A. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Respir J*. 1996 Feb ;9(2):340-5.
- 37 Amato D, Stachiw T, Clarke JTR, Rivard GE. Gaucher disease: variability in phenotype among sibs. *J Inher Metab Dis*. 2004 ;27(5):659-69.
- 38 Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, u. a. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch. Intern. Med*. 2000 Okt 9;160(18):2835-43.
- 39 Tybulewicz VL, Tremblay ML, LaMarca ME, Willemsen R, Stubblefield BK, Winfield S, Zablocka B, Sidransky E, Martin BM, Huang SP. Animal model of Gaucher's disease from targeted disruption of the mouse glucocerebrosidase gene. *Nature*. 1992 Juni 4;357(6377):407-10.
- 40 Tayebi N, Cushner SR, Kleijer W, Lau EK, Damschroder-Williams PJ, Stubblefield BK, Den Hollander J, Sidransky E. Prenatal lethality of a homozygous null mutation in the human glucocerebrosidase gene. *Am J Med Genet*. 1997 Nov 28;73(1):41-7.
- 41 Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med*. 1974 Nov 7;291(19):989-93.
zitiert bei: Niederau C. Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher. 1. Aufl. Uni-Med, Bremen; 2004.
- 42 Schlesinger PH, Doebber TW, Mandell BF, White R, DeSchryver C, Rodman JS, u. a. Plasma clearance of glycoproteins with terminal mannose and N-acetylglucosamine by liver non-parenchymal cells. *Biochem. J*. 1978 Okt 15;176(1):103-9.
- 43 Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, u. a. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannosylated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann. Intern. Med*. 1995 Jan 1;122(1):33-9.
- 44 Verderese CL, Graham OC, Holder-McShane CA, Harnett NE, Barton NW. Gaucher's disease: a pilot study of the symptomatic responses to enzyme replacement therapy. *J Neurosci Nurs* 1993 Okt; 25(5):296-301.
zitiert bei: Niederau C. Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher. 1. Aufl. Uni-Med, Bremen; 2004.

- 45 Niederau C, Holderer A, Heintges T, Strohmeyer G. Glucocerebrosidase for treatment of Gaucher's disease: first German long-term results. *J. Hepatol.* 1994 Okt ;21(4):610-7.
zitiert bei:
Niederau C. Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher. 1. Aufl. Uni-Med, Bremen; 2004.
- 46 Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res* 1999 Mai ;8(3):263-8.
- 47 Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res* 1998 Aug ;7(6):521-34.
- 48 Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res* 1998 Juli ;7(5):373-86.
- 49 Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, u. a. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am. J. Med.* 2002 Aug 1;113(2):112-9.
- 50 Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, Doppelt S, Mankin HJ. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: evaluation with quantitative CT. *Radiology.* 1989 Jan ;170(1 Pt 1):143-6.
- 51 Banjar H. Pulmonary involvement of Gaucher's disease in children: a common presentation in Saudi Arabia. *Annals of Tropical Paediatrics.* 1998 März ;18(1):55-9.
zitiert bei:
Niederau C. Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher. 1. Aufl. Uni-Med, Bremen; 2004.
- 52 Pelini M, Boice D, O'Neil K, LaRocque J. Glucocerebrosidase treatment of type I Gaucher disease with severe pulmonary involvement. *Ann. Intern. Med.* 1994 Aug 1;121(3):196-7.
- 53 Dawson A, Elias DJ, Rubenson D, Bartz SH, Garver PR, Kay AC, u. a. Pulmonary hypertension developing after alglucerase therapy in two patients with type 1 Gaucher disease complicated by the hepatopulmonary syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1996 Dez 1;125(11):901-4.
- 54 Bakst AE, Gaine SP, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol therapy for pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Chest.* 1999 Okt ;116(4):1127-9.
- 55 Migita M, Hamada H, Fujimura J, Watanabe A, Shimada T, Fukunaga Y. Glucocerebrosidase level in the cerebrospinal fluid during enzyme replacement therapy--unsuccessful treatment of the neurological abnormality in type 2 Gaucher disease. *Eur. J. Pediatr.* 2003 Juli ;162(7-8):524-5.
- 56 Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, u. a. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J. Pediatr.* 2001 Apr ;138(4):539-47.
- 57 Erikson A, Forsberg H, Nilsson M, Aström M, Månsson J. Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatr.* 2006 März ;95(3):312-7.
- 58 Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, u. a. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J. Pediatr.* 2004 Jan ;144(1):112-20.
- 59 Ida H, Rennert OM, Kato S, Ueda T, Oishi K, Maekawa K, u. a. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J. Inher. Metab. Dis.* 1999 Feb ;22(1):63-73.

- 60 Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, Horev G, Frish A, Zaizov R. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 1998 Sep ;24(3):296-302.
- 61 Beck M, et al. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen. Diagnostik und Therapie des M. Gaucher. [Internet] Frankfurt und Düsseldorf 2003/2004. [cited: 2008 July 7] available on: <http://www.aps-med.de/documents/mgaucher-22-12-2007.pdf>
- 62 Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 1. Dezember 2003. [cited: 2008 July 9] available on: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-40/2003-12-01-AMR-Imiglu.pdf>
- 63 Leitlinien zu Morbus Gaucher. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. März 2006 [Internet] [cited: 2009 February 2] http://www.morbus-gaucher-oegg.at/wp-content/uploads/gen_leitlinien.pdf
- 64 Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Sarbia M, Häussinger D, Mödder U. Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. *Abdominal Imaging.* 25(3):286-9.
- 65 Aviner S, Levy Y, Yaniv I, Cohen IJ. Anaphylactoid reaction to imiglucerase, but not to alglucerase, in a type I Gaucher patient. *Blood Cells Mol. Dis.* 1999 Apr ;25(2):92-4.
- 66 Ponce E, Moskovitz J, Grabowski G. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: effect of neutralizing antibodies to acid beta-glucosidase. *Blood.* 1997 Juli 1;90(1):43-8.
- 67 Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Samueloff A, Zimran A, u. a. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004 Feb ;190(2):435-41.
- 68 Elstein D, Guedalia J, Doniger GM, Simon ES, Antebi V, Arnon Y, u. a. Computerized cognitive testing in patients with type I Gaucher disease: effects of enzyme replacement and substrate reduction. *Genet. Med.* 2005 Feb ;7(2):124-30.
zitiert bei: Schmitz J, Poll LW, vom Dahl S. Therapy of adult Gaucher disease. *Haematologica.* 2007 Feb ;92(2):148-52.
- 69 Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR). Zavesca – Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Stand Juli 2007. [cited 2008 July 28] available on: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/zavesca/zavesca.htm>
- 70 Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, u. a. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood.* 2007 Okt 1;110(7):2296-301.
- 71 Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, Månsson J, Olsson K, Ehinger M, u. a. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006 Sep 12;103(37):13819-24.
- 72 McEachern KA, Nietupski JB, Chuang W, Armentano D, Johnson J, Hutto E, u. a. AAV8-mediated expression of glucocerebrosidase ameliorates the storage pathology in the visceral organs of a mouse model of Gaucher disease. *The Journal of Gene Medicine.* 2006 Juni ;8(6):719-29.

- 73 Kim EY, Hong YB, Lai Z, Kim HJ, Cho Y, Brady RO, u. a. Expression and secretion of human glucocerebrosidase mediated by recombinant lentivirus vectors in vitro and in vivo: implications for gene therapy of Gaucher disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004 Mai 28;318(2):381-90.
- 74 Sawkar AR, Cheng W, Beutler E, Wong C, Balch WE, Kelly JW. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta -glucosidase: a therapeutic strategy for Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002 Nov 26;99(24):15428-33.
- 75 Ciana G, Cuttini M, Bembi B. Short-term effects of pamidronate in patients with Gaucher's disease and severe skeletal involvement. *N. Engl. J. Med.* 1997 Sep 4;337(10):712.
- 76 Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, u. a. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM.* 2000 Apr ;93(4):237-44.
- 77 Boerner D. Klinischer, laborchemischer und radiologischer Langzeitverlauf der individualisierten Enzyersatztherapie des Morbus Gaucher. [Dissertation]. [Düsseldorf, Deutschland]. Heinrich Heine Universität Düsseldorf; 2002. 79.
- 78 Kurt I, Abasli D, Cihan M, Serdar MA, Olgun A, Saruhan E, Erbil MK. Chitotriosidase levels in healthy elderly subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr ;1100:185-8.

Anhang – PatientInnenschreiben Leberambulanz

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz Universitätsklinik für Innere Medizin

Vorstand: Univ. Prof. Dr. Ernst Pilger

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, Telefon: +43 (316) 385-2863, Fax: +43 (316) 385-3062

E-Mail: medunivklin@meduni-graz.at, Internet: <http://www.uni-graz.at/unewwww/>



Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.

Medizinische Universität Graz

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und
Hepatologie

Leiter

o. Univ. Prof. Dr. Günter J. Krejs

Tel. +43 (316) 385-4388

Fax +43 (316) 385-7560

Herr ««AddressBlock»»

28. Jänner 2008

Sehr geehrter Herr «Name»,

Sie erhalten diesen Brief, weil Sie Patient unserer Leberambulanz sind bzw. waren. Wir möchten Sie hiermit zu einer Untersuchung einladen, die möglicherweise weitere Ursachen Ihrer Lebererkrankung nachweisen kann. Dafür ist lediglich eine Blutabnahme (2 Röhrchen) in der Leberambulanz erforderlich. Auf Wunsch können Sie diese Blutabnahme mit einer kompletten hepatologischen Kontrolluntersuchung verbinden.

Bitte vereinbaren Sie dafür einen Termin mit Schwester Nicole, Tel. 0316/385-6815 (Di-Fr 8-12h).

Für weitere Fragen können Sie sich auch gerne an uns wenden.

Mit freundlichen Grüßen

Cand. med. Peter Voss

0664/39 69 915

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Stauber

0316/385-80268

Auenbruggerplatz 1
A-8036 Graz
Österreich

Tel. +43 (316) 385-0
Internet: www.klinikum-graz.at
E-Mail: direktion@klinikum-graz.at

FN 49003 p
DVR 0468533
ATU 28619206
BIC HYSTAT2G

Landeshypothekenbank Steiermark
BLZ 56000
Konto 20241042007
IBAN AT845600020241042007

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Peter Voss
Geburtsdatum: 27.09.1982
Geburtsort: Klagenfurt, Kärnten
Familienstand: ledig
Derzeitiger Wohnort: Leonhardplatz 3/10, 8010 Graz
Telefonnummer: 0664/3969915
E-Mail: peter.voss@stud.meduni-graz.at

Ausbildungsweg und Schule

- **1988 – 1993**
Vorschule und Volksschule II Spittal/Drau
- **1993 – 2001**
BRG Spittal/Drau (Schwerpunktzweig Informatik), Matura am 18.06.2001 absolviert
- **WS 2002/03 – SS 2003**
Fachhochschulstudium „Medizinische Informationstechnik“ FH Kärnten
- **seit WS 2003**
Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Berufstätigkeit

- **2000 - 2002**
Regelmäßig Feriapraktika in den Sommerferien sowie in der Zeit zwischen Matura und Präsenzdienst bei der Fa. Gabor Spittal im Versandlager, überwiegend Logistik- und Inventurtätigkeiten
- **April 2008 bis Dezember 2008**
Geringfügige Mitarbeit im Parafinarchiv der Biobank am Zentrum für medizinische Forschung in Graz

Famulaturen

- **Februar 2005, Juli 2006**
KH Spittal/Drau an den Abteilungen für Innere Medizin
- **Juli 2005**
KH Spittal/Drau an den Abteilungen für Innere Medizin und Unfallchirurgie
- **Februar 2007**
LKH Graz an der Abteilung für Urologie
- **Juli 2007**
KH Spittal/Drau an der Abteilung für Anästhesiologie
- **August 2007**
Auslandsfamulatur in Brünn, Tschechische Republik im Universitätskrankenhaus St. Anna an der Abteilung für Kardiologie und Angiologie