

Diplomarbeit

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

Patrick Thurner

Mat.Nr.: 0310822

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. Hermann Toplak

Ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Stauber

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 habe.

Graz am

Patrick Thurner

Vorwort

Wenn man während des Studiums in einer Pathologie- oder Pathophysiologievorlesung eine Krankheit namens Morbus Gaucher hört, denkt ein Student sich erstens, wie er sich diesen Namen wohl merken kann und zweitens, wozu sich merken, wo diese Krankheit doch so selten ist. Trotzdem gibt es sie und sollte auch beachtet werden.

Mit einer Homozygotenfrequenz zwischen 1:40.000 und 1:60.000 müssten in Österreich ca. 130 bis 200 PatientInnen an einem Morbus Gaucher leiden. Dass es eine hohe Zahl an nicht diagnostizierten, vom Morbus Gaucher betroffenen, PatientInnen geben muss, zeigt auch die Tatsache, dass am LKH-Graz seit Jahrzehnten keine Gaucher-PatientInnen aufscheinen.

Gründe dafür sind einerseits, die große Heterogenität des Beschwerdebildes, welche von klinisch beschwerdefrei bis schwerkrank reicht, andererseits von der Unkenntnis behandelnder Ärzte über diese Krankheit. Dies führt oft dazu, dass das Intervall zwischen klinischer Manifestation und korrekter Diagnose meistens Jahre beträgt, wo aber gerade der frühzeitige Beginn einer Therapie für die/den Betroffene/n sehr wichtig ist. Dass Diagnosen mit Morbus Gaucher eher durch Zufall als durch gezielte Untersuchungen gefunden werden, zeigt ein Fallbericht eines 37-jährigen Patienten mit unauffälliger Klinik. Univ.- Doz. Dr. Peter Mikosch, von der 2. Medizinischen Abteilung des LKH-Klagenfurt entdeckte bei einem Routinelabor des Patienten, eine Leuko- und Thrombozytopenie, sowie in weiterer Folge auch eine Hepatosplenomegalie. Weitere Untersuchungen ergaben auch ossäre Veränderungen, wie zum Beispiel eine nicht altersentsprechende Osteopenie. Mit diesen „Cardinalsymptomen“ wurde dann die Diagnose Morbus Gaucher des nicht-neuronopathischen Typs gestellt.

Da es seit einiger Zeit mit der Enzymersatztherapie (ERT) und der Substratreduktionstherapie (SRT) geeignete Therapieansätze gibt und somit den Betroffenen wirklich geholfen werden kann, brachte Hr. Prof. Dr. Toplak zur Überlegung, Gaucher-PatientInnen mit Hilfe von geeigneten und einfachen Screeningkriterien zu erfassen und somit die Diagnose zu beschleunigen.

Das Ziel dieser Arbeit war es PatientInnen mit ungeklärter Leberfunktionsstörung aus der Datenbank der Stoffwechselambulanz, welche im Jahr 2007 eine Zahl von 3970 PatientInnen umfasste, herauszufiltern und diese nach den festgesetzten Parametern und dazugehörigen Cut-Off-Werten zu screenen.

Weiters würde auch der Stammbaum betroffener PatientInnen analysiert werden, um weiter Träger dieser Erbkrankheit herauszufinden und des weiteren eine Therapie sowie eine genetische Beratung anzubieten.

Im Zeitraum der vorliegenden Studie führte auch mein Kollege, Hr. Cand. med. Peter Voss, an der Leberambulanz 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. Voss behandelt in seinem Theorieteil die Therapie des Morbus Gaucher, hier wird auf die Diagnostik genauer eingegangen.

Danksagungen

Ich danke meinen Betreuern, Herrn Prof. Dr. Hermann Toplak und Herrn Prof. Dr. Rudolf Stauber, welche meinem Freund und Kollegen Cand. med. Peter Voss und mir das Vertrauen geschenkt haben und uns ermöglicht haben unsere Diplomarbeit unter ihrer Aufsicht zu verfassen. Trotz ihres engen Terminkalenders haben sie Zeit gefunden, uns, in diesem bis dato unbekanntem Terrain, zu unterstützen. Sei es durch Ratschläge, Anregungen oder Räumlichkeiten, die uns zur Verfügung gestellt wurden.

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

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 ein solides Basiswissen über diese Erkrankung erwerben konnte.

Danke sagen möchte ich auch dem Team in der Stoffwechselambulanz, die mich während meiner Arbeit in der Ambulanz in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht hat und mich immer in jeglicher Hinsicht bestens beraten und unterstützt hat, sowie Cand. med. Peter Voss für die gute Zusammenarbeit im Zuge dieser Diplomarbeit.

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Morbus Gaucher, die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, wird durch eine gestörte Aktivität der β -Glukozerebrosidase verursacht. Derzeit sind über 200 Mutation dieses Enzyms bekannt und die Manifestation reicht hier von klinisch unauffällig bis tödlich. Mit der Einführung einer geeigneten Therapie wurde der Morbus Gaucher für die Medizin und somit für seine Diagnose wieder interessant. Um auch auf der Universitätsklinik Graz mögliche PatientInnen mit einem nicht diagnostizierten Morbus Gaucher zu finden, wurden PatientInnen der Stoffwechselambulanz mit einer unklaren Leberfunktionsstörung auf das Vorliegen dieser Krankheit untersucht.

Methode: Das PatientInnenkollektiv ergab sich aus einer elektronischen Datenbank der Stoffwechselambulanz. Mithilfe der Laborparameter, alkalische Phosphatase, Thrombozytenzahl, Bilirubin und Ferritin und festgesetzter Grenzwerte wurden geeignete PatientInnen für die weitere Untersuchung herausgefiltert. Alle diese PatientInnen wurden telefonisch bzw. schriftlich zu einer Blutuntersuchung eingeladen. Die Blutproben wurden am Labor für Stoffwechselerkrankungen an der Kinderklinik der medizinischen Universitätsklinik Graz ausgewertet und befundet.

Ergebnisse: Ausgehend von einer Zahl von 3970 PatientInnen, welche sich durch das Kriterium einer Leberdysfunktion auf 479 reduzierte erfüllte kein/e Patient/Patientin die Auswahlkriterien. 26 PatientInnen, davon 21 Männer und 5 Frauen, wurden aufgrund ihrer bekannten Nebendiagnosen, die mit einem Morbus Gaucher vereinbar waren, selektiert. Der Einladung zur Blutprobenentnahme leisteten schließlich 16 PatientInnen, davon 12 Männer und 4 Frauen, Folge. Die Bestimmung der Enzyme β -Glukozerebrosidase und Chitotriosidase ergab bei allen StudienteilnehmerInnen normale Werte und somit lag bei keinem/er Patient/in ein Hinweis auf das Vorhandensein eines Morbus Gaucher vor.

Schlussfolgerung: Die Anwendung der Laborparameter und der zugehörigen Cut-Off Werte brachte, im Gegensatz zur Leberambulanz, keinen Erfolg. Die Tatsache, dass die gewählten Kriterien sehr auf die Leber bezogen waren, dürfte hier den Ausschlag gegeben haben. Deshalb ist diese Screeningmethode bei diesem Patientenkollektiv zu überdenken. Dennoch konnten sowohl die untersuchten PatientInnen, welche sich im Rahmen der Studie einer

Routinekontrolle unterzogen, als auch die Mitarbeiter, durch Wissenszuwachs, davon profitieren.

Abstract

Background: Gaucher`s disease, the most frequent lysosomal storage disorder is caused by a disturbed activity of the β -glucosidase. At the moment over 200 mutations of this enzyme are known and its manifestation reaches from clinically irrelevant to lethal. With the introduction of a suitable therapy Gaucher`s disease became interesting again for medicine and its diagnosis. In order to find potential patients (male and female) with a not diagnosed Gaucher`s disease at the medical faculty of Graz University, patients of the outpatient clinic for metabolic diseases with an unspecified liver dysfunction were examined with regard to this disease.

Method: The selection of patients (male and female) resulted from an electronic database of the metabolic ambulance. With the help of the laboratory parameters alkaline phosphatase, platelet-count, bilirubin and ferritin as well as previously specified cut-offs suitable patients (male and female) were filtered for further exams. All of these patients were invited by phone or letter to a blood test. The blood samples were analysed and adjudged at the laboratory for metabolic diseases at the paediatric clinic of the medical faculty of Graz University.

Results: Based on an original number of 3970 patients (male and female) which was reduced by criteria of liver dysfunction to 479 none of them matched the criteria of selection. 26 patients (21 males and 5 females) were chosen due to their secondary diagnoses which were compatible with Gaucher`s disease. 16 patients (12 males and 4 females) responded to the invitation for taking blood samples. The evaluation of β -glucosidase and chitotriosidase enzymes resulted in normal parameters for all participants and so none of the patients showed a sign of Gaucher`s disease.

Conclusion: Thus, the application of the laboratory as well as the accompanying cut-off parameters was - as opposed to the outpatient clinic for liver diseases - not successful. The fact that the chosen criteria were specifically connected with the liver may have determined the outcome here. Therefore this screening method is probably not suitable for this selection of patients (male and female).

Still, both the patients who underwent a routine exam in the course of this study, and the collaborators who gained scientific knowledge could benefit from these tests.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	ii
Danksagungen	iv
Zusammenfassung	v
Inhaltsverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
Abkürzungen	xii
1 Einleitung	1
2 Klinik und Klassifikation	2
2.1 Nicht-neuronopathische Verlaufsform	3
2.1.1 Milz	3
2.1.2 Leber	4
2.1.3 Skelett	4
2.1.4 Lunge	5
2.1.5 Malignome	5
2.2 Neuronopathische Verlaufsform	6
2.2.1 Akute neuronopathische Verlaufsform	6
2.2.2 Chronisch neuronopathische Verlaufsform	6
2.3 Ätiologie und Pathogenese	7
3 Epidemiologie	8
4 Natürlicher Verlauf und Prognose	9
4.1 Schweregradeinteilung	11
5 Diagnostik	15
5.1 Allgemeine Symptome	15
5.2 Anamnese und klinischer Befund	16
5.3 Labor	19
5.4 Diagnostisches Vorgehen	21
5.5 Die Knochenerkrankung beim Morbus Gaucher	22
5.5.1 Pathophysiologie und klinische Komplikationen der Knochenerkrankung	22
5.5.2 Beurteilung und Überwachung der Skelettpathologie	24
5.5.2.1 Qualitative Verfahren	24
5.5.2.2 Quantitative Verfahren	25
5.5.2.3 Semiquantitative Verfahren	27
5.5.3 Schlussfolgerung	28
6 Methoden	29
6.1 Datenerhebung	29
.....	30
6.1.1 Kontaktaufnahme Stoffwechselambulanz	32

6.2	Bestimmung von Chitotriosidase und β -Glukozerebrosidase.....	32
7	Ergebnisse – Resultate	33
7.1	Stoffwechselambulanz	33
7.2	Statistische Analyse	34
7.2.1	Deskriptive Statistik	34
7.2.2	Korrelationen	35
7.2.2.1	Korrelation zwischen GC und AP	36
7.2.2.2	Korrelation zwischen GC und Bilirubin	36
7.2.2.3	Korrelation zwischen GC und Thrombozyten	37
7.2.2.4	Korrelation zwischen Chitotriosidase und AP	37
7.2.2.5	Korrelation zwischen Chitotriosidase und Bilirubin	38
7.2.2.6	Korrelation zwischen Chitotriosidase und Thrombozyten.....	39
8	Diskussion	39
9	Literaturverzeichnis	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der nicht-neuronopathischen Gaucher-Krankheit [6]	11
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Morbus Gaucher	20
Abbildung 3: Düsseldorf-Gaucher-Score (modifizierter „Rosenthal-Score“).....	28
Abbildung 4: Auflistung der PatientInnen-Anzahl und vorhandener Laborwerte	30
Abbildung 5: Auflistung der Patienten mit relevanten Nebendiagnosen	31
Abbildung 6: Boxplotdiagramm für β -Glukozerebrosidase.....	34
Abbildung 7: Boxplotdiagramm für Chitotriosidasewerte	35
Abbildung 8: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und alkalischer Phosphatase	36
Abbildung 9: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Bilirubin.....	36
Abbildung 10: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Thrombozytenzahl.....	37
Abbildung 11: Korrelation zwischen Chitotriosidase und alkalischer Phosphatase.....	37
Abbildung 12: Korrelation zwischen Chitotriosidase und Bilirubin	38
Abbildung 13: Korrelation zwischen Chitotriosidase und Thrombozytenzahl	39

Tabellenverzeichnis

Klinische Einteilung der Verlaufsformen des Morbus Gaucher [6].....	2
GauSSI-I Score in vereinfachter Darstellung [31]	12
Häufige Beschwerden bei Morbus Gaucher.[6]	15
Klinische Befunde bei Morbus Gaucher [6].....	17
Untersuchungsprogramm bei Verdacht auf Morbus Gaucher [6]	19
Radiologic Stages of Skeletal Lesions in Gaucher Disease (non-neuronopathic).[27].....	22
Gene, die mit Osteoporose und/oder Knochenerkrankungen korrelieren, und deren Funktion.	24
Laborwerte als Einschlusskriterien.....	30
Referenzbereiche für GC und CHIT	32
β -Glukosidase- und Chitotriosidasewerte der PatientInnen der Stoffwechselambulanz	33

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-PatientInnen 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, Choreoathetosen 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 ist die häufigste Mutation die Punktmutation N370S (70 bis 75%), bei der Asparagin gegen Serin an Stelle 370 des reifen β -Glukozerebrosidase Proteins ausgetauscht ist. Die zweithäufigste Mutation ist die Frameshiftmutation 84GG (~10%), bei der ein zusätzliches Guanin an Stelle nt 84 in die cDNA eingebaut wird. Ein Allel mit einer solchen so genannten Null-Mutation produziert kein Enzym. Bei beiden Mutationen 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 Askhenazim-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. Bei dieser Mutation wird Leucin gegen Prolin an Stelle 444 des reifen β -Glukozerebrosidase Proteins ausgetauscht. [27, 29, 30]

Zimran et al. beobachteten 29 PatientInnen durchschnittlich für 5,6 Jahre (Alter von 2 bis 13 Jahren), 18 davon zeigten keinerlei Krankheitsprogression innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 1 – 13 Jahren. Bei nur fünf PatientInnen, die alle entweder eine L444P oder 84GG-Mutation aufwiesen, verschlechterte sich der SSI. [9]

Die akut neuronopathische Verlaufsform führt meist innerhalb der ersten zwei Lebensjahre zum Tode. Bei der chronisch neuronopathischen Verlaufsform hingegen gibt es keine Untersuchungen zu der Lebenserwartung, jedoch erreichen viele PatientInnen das Erwachsenenalter. Hier stehen neben neurologischen Symptommanifestationen viszerale Beschwerdebilder, wie bei einer schweren Verlaufsform des nicht-neuronopathischen Typs, im Vordergrund. Prognostisch entscheidend sind vor allem die Schwere der Knochenbeteiligung sowie pulmonale Manifestationen. [6]

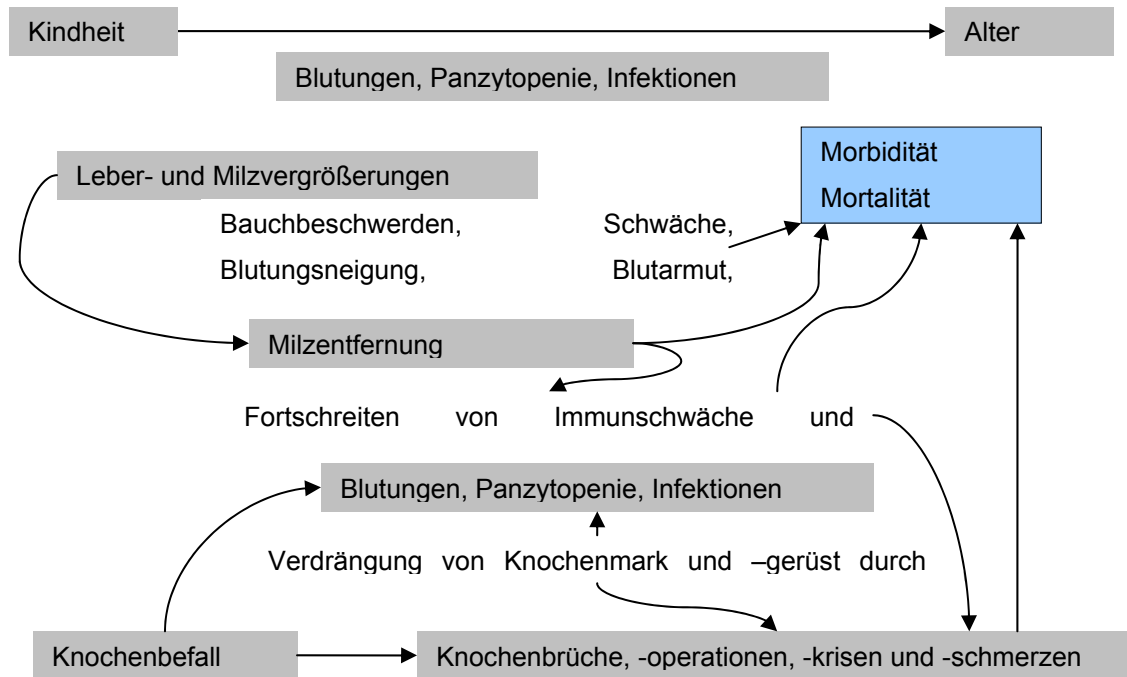


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der nicht-neuronopathischen Gaucher-Krankheit [6]

4.1 Schweregradeinteilung

Derzeit gibt es keine allgemein anerkannte Einteilung der Schweregrade des Morbus Gaucher. Eine umstrittene Klassifikation ist der von Zimran et al. eingeführte SSI, der relativ kompliziert und für die klinische Praxis zu wenig relevant ist. [6, 9]

Aufgrund besserer Erfahrung mit der klinischen Heterogenität und dem Ansprechen verschiedener Therapien sowie neuen Laborparametern zur Messung der Krankheitsausprägung und neueren bildgebenden Verfahren, wurde von Di Rocco et al. 2008 der Gaucher Severity Score Index I (GauSSI-I) entwickelt. [31] Dieser Score berücksichtigt mehrere Bereiche nach Organsystemen aufgeschlüsselt und vergibt je nach Relevanz der Beschwerden verschieden viele Punkte. Einen vereinfachten Überblick über den Score gibt Tabelle 2:

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), das 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 Verlaufsparmeter 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 Diagnostik

5.1 Allgemeine Symptome

Der Morbus Gaucher beginnt bei einem Erwachsenen mit der Symptomkombination aus allgemeiner Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit und Knochenbeschwerden. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Symptome:

Fast immer
<ul style="list-style-type: none">○ Abgeschlagenheit○ Leichte Ermüdbarkeit○ Knochenschmerzen
Häufig
<ul style="list-style-type: none">○ Erhöhte Blutungsneigung○ Nachblutungen bei Bagateltraumen oder Operationen○ Hypermenorrhoe○ Metrorrhagien○ Epistaxis○ Zahnfleischbluten○ Hautblutungen○ Oberbauchbeschwerden bei Hepatosplenomegalie○ Erhöhte Infektneigung○ Häufige Zahnbehandlungen○ Unklare Hauteffloreszenzen○ Geburtshilfliche Komplikationen
Selten
<ul style="list-style-type: none">○ Okuläre Beschwerden (Fremdkörpergefühl, Visusminderung)○ Belastungsdyspnoe (bei Pulmonaler Hypertonie)
Bei Kindern
<ul style="list-style-type: none">○ Oberbauchbeschwerden○ Gedeihstörungen○ Knochenschmerzen

Tabelle 3: Häufige Beschwerden bei Morbus Gaucher.[6]

Die Adynamie muss aufgrund der jahrelangen Adaptation gezielt anamnestisch differenziert werden (Zahl und Länge der Ruhepausen, Einschränkung von beruflichen familiären und sozialen Aktivitäten, Ausmaß der Freizeitaktivitäten). Der unbehandelte Morbus Gaucher gleicht einer chronischen Entzündung mit erhöhtem Grundumsatz, der auf einer Aktivierung der lipidbeladenen Makrophagen (Gaucher-Zellen) mit Bildung bestimmter Zytokine beruht. Der Knochenbefall ist beim Morbus Gaucher ein großes Problem und die Lebensqualität der PatientInnen mit nicht-neuronopathischer Verlaufsform wird maßgeblich durch die Knochen- und Gelenkveränderungen beeinträchtigt. Die Knochenbeschwerden umfassen ein Spektrum von meist tief im Schaffbereich lokalisierten dumpfen Knochenschmerzen der unteren Extremitäten, Gelenkschmerzen und Knochenkrisen (fiebrhafte Knochenbeschwerden mit schwerem Krankheitsgefühl) bis hin zum Auftreten von pathologischen Frakturen. Knochenschmerzen gehören zu den am häufigsten spontan geäußerten Beschwerden. Die Ermittlung des Analgetikabedarfs dient der weiteren Objektivierung. [6]

Bei Kindern stehen Oberbauchbeschwerden aufgrund der Hepatosplenomegalie im Vordergrund. Knochenschmerzen aufgrund von Infarkten, Knochenkrisen, Frakturen und Osteonekrosen sowie Gedeihstörungen treten ebenfalls in Erscheinung. Eine Lungenbeteiligung konnte bisher aber nicht beobachtet werden. [41]

5.2 Anamnese und klinischer Befund

Bei der Anamnese und bei Befunden sollte man bei Anämie, Thrombozytopenie, pathologische MR-Befunde, Hepatosplenomegalie und Erhöhung bestimmter lysosomaler Surrogatparameter, einen Morbus Gaucher in Betracht ziehen. Circa 25 bis 30% der PatientInnen sind zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung bereits splenektomiert. Oftmals haben Behandlungen des Skelettsystems stattgefunden, z.B. wegen eines Morbus Perthes oder anderer aseptischer Knochennekrosen. Nicht selten finden sich anamnestische Hinweise auf geburtshilfliche Komplikationen, z.B. Blutungen oder Pathologische Frakturen unter der Geburt.[6] Bei Kindern ist es wichtig neurologische Auffälligkeiten, wie z.B. pathologische Augenbewegungen, auszuschließen und nach Hörstörungen zu fragen. Die

neurologischen Tests sollten am besten von einem Kinderneurologen durchgeführt werden. [41]

Neben der Patientenanamnese sollte auch die Familienanamnese erhoben werden, die Fragen nach der regionalen Herkunft, gleichartiger Symptome bei Geschwistern, sowie frühzeitige Todesfälle in der Eltern- und Großelterngeneration beinhalten sollte. Tabelle 4 beinhaltet typische gaucherassozierte klinische Befunde.

Häufig
<ul style="list-style-type: none"> ○ Splenomegalie, oft ausgeprägt ○ Hepatomegalie, oft weniger ausgeprägt ○ Knocheninfarkte ○ Pathologische Frakturen ○ Avaskuläre Knochennekrosen ○ Osteolysen, Osteopenien, Osteoporose ○ Anämie ○ Thrombozytopenie ○ Leukozytopenie ○ Pseudotumoren ○ Hautblutungen (Petechien, Sugillationen, Ekchymosen) ○ Purpura ○ Milzinfarkte
Selten
<ul style="list-style-type: none"> ○ Pulmonale Hypertonie ○ Leberzirrhose ○ Glaskörperinfiltration ○ Herzinsuffizienz und Perikarditis ○ Glomerulopathie ○ Colitis

Tabelle 4: Klinische Befunde bei Morbus Gaucher [6]

Die Splenomegalie bei der nicht-neuronopathischen Verlaufsform tritt in Folge der Glukozerebrosid-Speicherung bereits in der Jugend auf. Zum typischen klinischen Bild gehört auch die Lebervergrößerung, die in der Regel das Anderthalb- bis Zweifache der oberen Norm überschreitet. Nur selten entwickelt sich daraus eine Leberinsuffizienz oder eine Zirrhose.[6]

In der Literatur gibt es Berichte von einem erhöhten Risiko für ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC). Seit längerem bekannt ist aber auch das allgemein erhöhte Risiko für Malignome (speziell aus dem hämatologischen Formenkreis wie z.B.: Multiple Myelome). Allerdings konnten einige Studien keinen Risikoanstieg gegenüber der Normalbevölkerung feststellen. Abgesehen von der Seltenheit, können beim Morbus Gaucher auch andere Bereiche Gastrointestinalsystems involviert sein, wo er sich als sog. Gaucher-Pseudotumor oder Gaucherom präsentieren kann. Hier ist es wichtig Malignome sofort auszuschließen. Im Allgemeinen kann die Erkrankung jedes Organ befallen. [42,44]

Vor allem die häufigste Mutation, N370S, äußert sich durch schleichende Symptombildung aufgrund der noch vorhandenen Restaktivität des Enzyms. Somit kann sich die Diagnose verzögern, was aber zu irreversiblen Komplikationen führen kann. Eine Studie von Mistry et al zeigte, dass erwachsene PatientInnen mit der nicht-neuronopathischen Verlaufsform vom ersten Auftreten von Symptomen bis zur endgültigen Diagnose durchschnittlich 48 Monate warten. [43] Zusätzlich diagnostizierten Hämatonkologen, die 2/3 der PatientInnen betreuten, einen Morbus Gaucher nur 20% der Fälle aufgrund der klassischen Symptome (Anämie, Thrombozytopenie, Organomegalie und Knochenschmerzen). [44]

Bei schweren Verlaufsformen empfiehlt sich eine zahnärztliche Untersuchung, da der Unterkieferknochen als langer Röhrenknochen häufig ähnliche Destruktionen wie Femur und Tibia aufweisen kann. Die Kieferbeteiligung ist in vielen Fällen asymptomatisch und wird oft nur zufällig durch ein Routineorthopantomogramm diagnostiziert. [45]

Wenn es zu einer der seltenen pulmonalen Komplikation kommt, kann dies zu Störungen der Lungenfunktion und pulmonaler Hypertonie führen. Es sollte in gegebenen Fall eine Pulsoxymetrie, Thoraxröntgen sowie EKG und Echokardiografie durchgeführt werden. Im Bedarfsfalle müssen Stressechokardiografie, Rechtsherzkatheter-Untersuchung und eine hochauflösende Lungen-CT zur Analyse des Lungenparenchyms erfolgen. [6]

In Tabelle 5 sind die erforderlichen apparativen Untersuchungen bei Verdacht auf einen Morbus Gaucher aufgelistet.

- Körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchungen
 - Blutbild (inkl. Differenzialblutbild, Retikulozyten, Howell-Jolly-Körper)
 - Klinische Chemie
 - Chitotriosidase
 - Ferritin
 - Saure nicht-tartrathemmable Phosphatase
 - ACE
 - Elektrophorese
 - Gerinnungsdiagnostik
- Glukozerebrosidase-Bestimmung aus EDTA-Blut
- Molekulargenetische Analyse
- Ultraschall des Abdomens
- Röntgen des Achsenskeletts und des Beckens
- MRT der Wirbelsäule und/oder der Beine
- Thoraxröntgen in zwei Ebenen
- EKG
- Echokardiographie
- Zusätzliche fachärztliche Untersuchungen je nach betroffenem Organsystem (Neurologie, Orthopädie, Ophthalmologie)

Tabelle 5: Untersuchungsprogramm bei Verdacht auf Morbus Gaucher [6]

5.3 Labor

Die hämatologische Untersuchung bei Gaucher-PatientInnen enthüllt oft eine Panzytopenie, die vor allem bei unbehandelten PatientInnen mit Hepatosplenomegalie zu finden ist. Anämie, Thrombozytopenie und weniger häufig die Leukozytopenie können gleichzeitig oder unabhängig voneinander auftreten. Laut dem ICGG (International Collaborative Gaucher Group) Gaucher-Register zeigten 15% eine schwere Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenanzahl von $<60 \times 10^9 /l$, 45% zeigten eine moderate Thrombozytopenie (Thrombozyten $>60- <120 \times 10^9 /l$) und 40% zeigten eine milde Thrombozytopenie (Thrombozyten $>120- <150 \times 10^9 /l$) zum Zeitpunkt der Diagnose. Die Blutungstendenz steht nicht immer in Beziehung zur absoluten

Thrombozytenanzahl sondern kann auch durch Störungen der plasmatischen Gerinnung oder durch eine gestörte Thrombozytenfunktion verursacht sein. [46]
 Die klinisch-chemische Labordiagnostik ist von zentraler Bedeutung, da sie zur Diagnosesicherung, zum Ausschluss und zur Verlaufskontrolle eines Morbus Gaucher dient. Ein sinnvoller Algorithmus, der auch dem Nicht-Spezialisten eine einfache Ausschlussdiagnostik ermöglicht ist in Abbildung 2 dargestellt. [6]

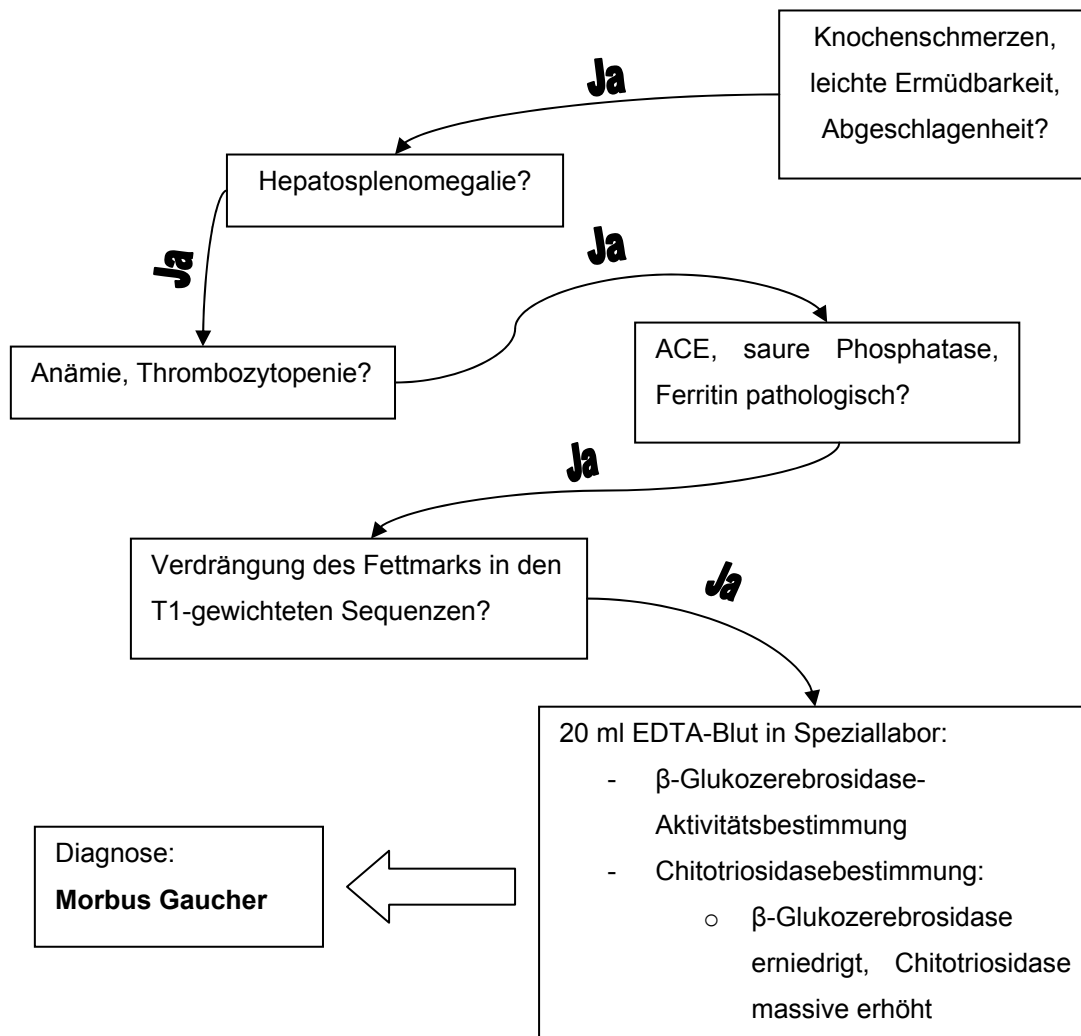


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Morbus Gaucher

Neben den Blutbildveränderungen dient die Messung von nicht-tartrathemmbarer saurer Phosphatase, ACE, Lysozym und Serumferritin der Verlaufskontrolle und Überwachung der Compliance. Eine nicht unerhebliche Anzahl von Gaucher-PatientInnen weist Erhöhungen der Transaminasen und auch der Cholestaseparameter AP/Gamma-GT auf, die unter Therapie in der Regel rückläufig sind. [6]

Die Plasma-Chitotriosidase hat sich als nützlicher Marker für Diagnose und Verlaufskontrolle etabliert, da er bei Gaucher-PatientInnen oft um das 100-1000fache der Norm erhöht ist. Die Chitotriosidase-Level spiegeln nicht unbedingt ein bestimmtes Symptom wieder sondern sind die Spiegelung der Gaucher-Zellen-Belastung im Körper. Der einzige Nachteil bei diesem Parameter ist die Tatsache das 5-6% der Population, Gaucher-PatientInnen eingeschlossen, eine unzureichende Chitotriosidaseaktivität besitzen, aufgrund eines gestörten Chitotriosidasegens. [47]

5.4 Diagnostisches Vorgehen

Klassischerweise wurde die Diagnose Morbus Gaucher aufgrund des Nachweises einer spezifischen Speicherzelle, der Gaucher-Zelle, vermutet, die aber auch nur bei Homozygoten vorhanden ist. Allerdings wurden ähnliche Zellen (Pseudo-Gaucher-Zellen) in einer Vielfalt an anderen Erkrankungen gefunden wie z.B. bei der Chronischen myeloischen Leukämie, der Thalassämie oder dem Morbus Hodgkin. Mittlerweile ist zur Diagnosesicherung lediglich die Untersuchung von EDTA- oder Heparin-Blut erforderlich.[48] Aus diesem Material erfolgt die direkte Messung der β -Glukozerebrosidase in Leukozyten. Kultivierte Fibroblasten, Zellen aus dem Amnion und den Chorionzotten können ebenfalls verwendet werden. Aufgrund der nichtinvasiven biochemischen und molekularen Techniken sollten histologische Untersuchungen von Knochen, Leber und Milz unterbleiben. Heterozygote Gaucher-PatientInnen weisen im Durchschnitt nur die Hälfte der β -Glukozerebrosidaseaktivität auf. Ein Drittel fällt in die normale Bandbreite und wird somit als gesund eingestuft. [6] Die enzymbasierte Diagnose hat sich für die Unterscheidung zwischen der neuronopathischen und nicht-neuronopathischen Form als nicht brauchbar erwiesen. Da der Nachweis eines Morbus Gaucher erhebliche Konsequenzen und eine teure Therapie mit sich zieht sollte in weiterer Folge eine DNA-Analyse angeordnet werden. Da die Ergebnisse eher qualitativ anstatt quantitativ und extrem sicher sind hat die DNA-Analyse mehrere Vorteile gegenüber der Enzymdiagnostik. Obwohl schon viele Allele des Morbus Gaucher identifiziert worden sind, ist mit einem normalen Ergebnis die Krankheit nicht zur Gänze auszuschließen. Vor allem bei der nicht-jüdischen Bevölkerung gibt es sporadische und ungewöhnliche Mutationen die oft nicht registriert werden. Für

den klinischen Verlauf spielt die Genotypisierung aufgrund der kaum vorhandenen Genotyp-Phänotyp-Korrelation nur eine untergeordnete Rolle. [27]

5.5 Die Knochenerkrankung beim Morbus Gaucher

5.5.1 Pathophysiologie und klinische Komplikationen der Knochenerkrankung

Der Skelettbefall, der maßgeblich die Morbidität der Gaucher-PatientInnen bestimmt, resultiert aus zwei separaten Prozessen, deren Zusammenhang bis jetzt nicht ganz geklärt ist. Erstens kommt es zu einem Verlust der Knochendichte und zweitens zu einer komplexen Beteiligung des Knochenmarks, wo es zur Anhäufung von Gaucher-Zellen kommt. Diese Akkumulation führt zu vaskulären Veränderungen, Infarkten und Narbenbildung im Markbereich. Es kommt zur fokalen und lokalen Ausbildung von Abnormalitäten, die sich mit der modernen Bildgebung erfassen lassen. Eine Auflistung der radiologischen Erscheinungsbilder der Skelettläsionen findet sich in Tabelle 6. [27]

Stage	Type of lesion/site involved	Radiographic appearance
1	Diffuse osteoporosis/tubular bones and vertebrae	Coarse trabecular pattern of osteoporosis
2	Medullary expansion/femora, long bones, ribs	Loss of normal concavity above femoral condyles; Erlenmeyer flask deformity
3	Localized destruction (osteolysis)/long bones	Small erosions (well defined or moth eaten); cortex rarefied and endosteally notched; ground-glass veiling
4	Ischemic necrosis, sclerosis, osteitis/long bones	Patch densities and erosions; serpiginous sclerotic streaks; layered periostitis; sequestra
5	Diffuse destruction; epiphyseal collapse; osteoarthritis/hips, shoulders, vertebrae, sacroiliac joints	Flattening or irregular destruction of femoral or humeral heads; mixed lytic and sclerotic foci; larger "soap bubble" pattern

Tabelle 6: Radiologic Stages of Skeletal Lesions in Gaucher Disease (non-neuronopathic).[27]

Die Skelettpathologie hat bei PatientInnen mit Gaucher-Krankheit eine hohe Prävalenz und geht oft mit erheblichen Schmerzen, Einschränkungen der Beweglichkeit und einem äußerst negativen Einfluss auf die Lebensqualität einher.

Zu den Skelettmanifestationen des Morbus Gaucher zählen: [6]

- Osteopenie
- Erlenmeyer-Kolben-Deformität
- Knochennekrosen, Knochenkrisen, Knochenschmerzen, Knochenfrakturen
- Wachstumsverzögerung/-störung im Kindesalter

Wenn man beim Morbus Gaucher von einem chronischen Entzündungsprozess ausgeht, nimmt man an, dass bei der Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen durch Sekretion von Zytokinen, wie Interleukin-1, Interleukin-10 und Tumornekrosefaktor die Funktion der Osteoblasten und Osteoklasten beeinflusst wird, da Gaucher-Zellen wie aktivierte Makrophagen funktionieren. Diese Zytokine wurden mit anderen Krankheitsbildern des Skeletts, wie rheumatoide Arthritis, in Verbindung gebracht, bei denen es zu entzündlichen Prozessen, Knochenresorption und lytischen Läsionen kommt. Der Mechanismus, wie Knochenmarkzellen durch Gaucher-Zellen ersetzt werden und Ödeme und Ischämien verursachen, ist nicht bekannt. Es existieren auch keine Daten die zeigen, dass Gaucher-Zellen den Knochen direkt abbauen. Osteoklasten weisen keine Glukozerebrosidspeicherung auf und zeigen auch eine normale zelluläre Morphologie. Das Ausmaß der Skelettbeteiligung und der Krankheitsprogression ist bei den betroffenen PatientInnen individuell sehr unterschiedlich. Daten des Gaucher-Registers, welches die größte Datensammlung von PatientInnen mit dieser Krankheit besitzt, weisen darauf hin, dass nahezu alle PatientInnen mindestens einen radiologischen Befund der Skelettbeteiligung aufweisen, mehr als die Hälfte Knochenschmerzen und bis zu ein Drittel schwere pathologische Skelettveränderungen wie Knochennekrose oder Spontanfrakturen haben. [27,49,6]

Die Gruppe von Arnheim et al. vermutet dass sich der Skelettbefall, mit seiner Knochendichteabnahme, sich mit genetischen und epigenetischen Faktoren für Knochendichte in den Familien der Gaucher-PatientInnen überlappt. Es wurden mehrere Polymorphismen von Genen identifiziert, die mit Osteoporose in der Normalpopulation in Verbindung gebracht werden können und somit die Tendenz für Osteopathie bei Gaucher-PatientInnen verstärken. Die betroffenen Gene sind in Tabelle 7 dargestellt. [50]

Gen	Funktion
○ Interleukin 1	Involviert in die Differenzierung von Osteoblasten/-klasten
○ CYP1A1	Kodiert für ein Enzym der Cytochrom P450-Familie, welches mit Osteoporose korreliert
○ COL1A1	Kodiert eine Kollagenkomponente; assoziiert mit Knochendichte
○ LRP5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5)	Wird in Zusammenhang mit Osteoblastendifferenzierung gebracht; assoziiert mit Osteoporose
○ BMP4 (bone morphogenetic protein 4)	Verwandt mit der TGF- β -Familie; verantwortlich für Knochenentwicklung
○ ESR2 (estrogen receptor β 2)	Wird in Knochenzellen exprimiert; assoziiert mit Knochendichte
○ VDR (expression and nuclear activation of the vitamin D receptor)	Notwendig für die Effekte von Vitamin D

Tabelle 7: Gene, die mit Osteoporose und/oder Knochenerkrankungen korrelieren, und deren Funktion.

5.5.2 Beurteilung und Überwachung der Skelettpathologie

5.5.2.1 Qualitative Verfahren

Die Bewertung der Knochenmarksbeteiligung wurde für das klinische Management, im Sinne des Monitorings der Therapie immer wichtiger. Die MRT (Magnetresonanztomographie) ist hier die Modalität der Wahl für die Beurteilung des Knochenbefalls, da sie einen exzellenten Weichteilkontrast, für das Erkennen von fokalen und diffusen Läsionen, bietet. [51]

Zu den verwendeten Protokollen zählen die T1-gewichteten Spinecho- und Turboechosequenzen, STIR (short time inversion recovery) –Sequenzen sowie T2-gewichtetes Spinecho, TSE (Turbo-Spinecho) oder T2* und Gradientenechosequenzen. Das durch Gaucher-Zellen infiltrierte Knochenmark ist durch ein abnormales hypointenses Signal in der konventionellen T1- und T2-gewichteten Spinecho-Sequenz charakterisiert, was eine Abnahme des Fettmarks bedeutet, welches durch die Gaucher-Zellen verdrängt wird. Diese Auffälligkeit ist bei den meisten Gaucher-PatientInnen in der Wirbelsäule, vor allem im lumbalen Bereich, immer evident, auch wenn der Befall der Extremitäten oft variiert. Da das Knochenmark im jungen Alter noch zu einem Großteil aus rotem Mark besteht, müssen die MRT-Aufnahmen mit Vorsicht interpretiert werden, da die normalen Knochenmarksveränderungen, von der Infiltration durch Gaucher-Zellen unterschieden werden müssen. [52]

Übersichtsröntgenaufnahmen sind breit verfügbar, relativ preiswert und können zur Erkennung der Erlenmeyer-Kolben-Deformität, sowie den meisten Frakturen verwendet werden, bieten aber für viele Skelettmanifestationen der Gaucher-Krankheit keine ausreichende Sensitivität. Da die fokalen Läsionen fast überall im Skelett auftreten können, würde es mehrerer Aufnahmen bedürfen, was eine hohe Strahlenbelastung zur Folge hätte und besonders bei Kindern nicht wünschenswert ist. Auch die CT (Computertomographie) wird hauptsächlich zur Beurteilung der viszeralen Organe, wie Leber und Milz verwendet. Unter besonderen Umständen aber auch zur Beurteilung des Knochenbefalls, wenn kein MRT zur Verfügung steht, ein Patient nicht MRT-fähig ist oder nur bestimmte Schnitte erwünscht sind. Die nuklearmedizinischen Techniken sind zwar sehr sensitiv, haben aber im Vergleich zum MRT eine geringe räumliche Auflösung. Sie können für die Unterscheidung zwischen Knochenkrisen und Osteomyelitiden hilfreich sein. [52,6]

5.5.2.2 Quantitative Verfahren

Die DEXA (Dual-Energy-X-ray-Absorptiometrie) ist eine gängige und weitverbreitete Methode zur Messung der Knochendichte bei Osteoporose und kommt ebenfalls bei Gaucher-PatientInnen zum Einsatz. Die Ergebnisse werden mit gesunden, dem Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppen, verglichen

und mit dem sogenannten Z-Wert angegeben. Dieser Wert ist bei Gaucher-PatientInnen niedriger als bei Gesunden. Eher unbrauchbar ist die DEXA bei der Beurteilung von lokalen Veränderungen aber gut bei Messung einer generalisierten Osteopenie. Aufgrund der gauchertypischen Knochenstörungen, wie avaskuläre Nekrosen, Knocheninfarkte oder Wirbelkörperbrüche wird oft eine zu hohe Knochendichte angenommen. Die Knochendichte kann auch mit der quantitativen Computertomographie (QCT) gemessen werden, und zwar sowohl mit der Single-Energy-QCT (SEQCT) oder der Dual-Energy-QCT (DEQCT). Mit der QCT ist man in der Lage, im Gegensatz zur DEXA, zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen zu unterscheiden, denn trabekulärer Knochenverlust ist ein besserer Indikator für Osteopenie, da er eine höhere Umsatzrate besitzt. [52,6] Bei PatientInnen mit Skelettkomplikationen (Osteonekrosen, Knochenkrisen oder pathologischen Frakturen) war der Fettanteil im Knochenmark immer niedrig, während er bei PatientInnen ohne Skelettkomplikationen zwischen normal und stark erniedrigt variierte. Diese führte zur Annahme, dass ein niedriger Fettanteil in Verbindung mit einer starken Infiltration von Gaucher-Zellen steht.

Das quantitative chemische Schichtbildverfahren (QCSI) kann zur Messung der Abnahme des Fettgehalts im Knochenmark verwendet werden, da es hier möglich ist das Fettsignal vom Wassersignal zu trennen und somit kann der Fettanteil quantitativ gemessen werden. Mit Hilfe von QCSI wurden Veränderungen des Knochenmarks durch die Enzymersatztherapie nachgewiesen. Zu den Nachteilen zählen Schwierigkeiten bei der Interpretation und die schlechte Verfügbarkeit. [49,52]

Der Knochenumsatz ist definiert als ein gleichzeitiger Prozess von Knochenaufbau (Bildung des Knochengerüsts mit anschließender Kalzifikation) und Knochenabbau durch von Osteoblasten produzierten Proteasen und durch Osteoklasten medierte Dekalzifikation. Das Wissen über diese Prozesse führte zur Entwicklung von Methoden zur Untersuchung biochemischer Marker, die Rückschlüsse auf den Knochenumsatz ziehen lassen. Diese Methoden setzen den PatientInnen keiner Strahlung aus, sind wiederholbar, relativ günstig und quantitativ. Einige dieser Marker könnten dazu verwendet werden, das Risiko für Frakturen bei Osteoporose vorherzusagen. [49]

Derzeit gibt es keinen Biomarker, der mit den Knochenkomplikationen korreliert oder mit dem man eine Prognose abgeben kann. [53]

5.5.2.3 Semiquantitative Verfahren

5.5.2.3.1

Vertebra-Disc Ratio

Die Berechnung des Verhältnisses von Wirbel zu Bandscheibe, als semiquantitatives Verfahren, dient zur Messung der Knochenmarkinfiltration in der Lendenwirbelsäule. Er wird als das Verhältnis der T1-gewichteten MRT-Signalintensität des dritten Lendenwirbels (L3) zu der einer benachbarten gesunden Bandscheibe angegeben. Daten aus dem Academic Medical Center in Amsterdam haben ergeben, dass das Verhältnis von Wirbel zu Bandscheibe bei PatientInnen mit Gaucher-Krankheit signifikant niedriger war als bei gesunden Probanden. [52]

5.5.2.3.2

Rosenthal-Stagingsystem

Das von Rosenthal et al an 24 PatientInnen entwickelte System teilt die untere Extremität in 11 Abschnitte mit Gaucher-Zellen Infiltration ein. Die Studie zeigte eine Knochenmarkinfiltration von proximal nach distal unter relativer Aussparung der Epiphysen. Der Score ist das nummerierte Gebiet wo mit einer MRT der größte Befall durch Gaucher-Zellen festgestellt wurde. [52,6]

5.5.2.3.3

Düsseldorf-Gaucher-Score

Einen ähnlichen Ansatz verfolgte das Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf, siehe Abbildung 3. Dieses System unterscheidet aber zwischen homogener und heterogener Knochenmarkinfiltration innerhalb eines betroffenen Knochensegments und korreliert deshalb besser mit anderen Symptomen der Erkrankung. Die Anwendbarkeit der beiden Scores ist aber begrenzt, da sie die Infiltration der Wirbelsäule nicht berücksichtigen und auch nicht mit den QCSI-Ergebnissen korrelieren.

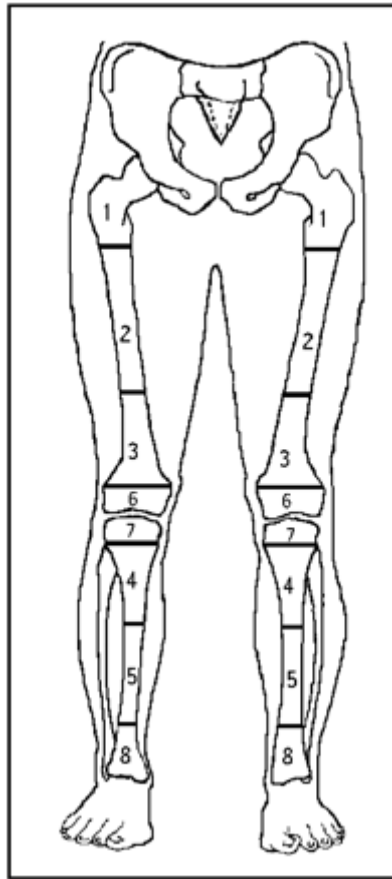


Abbildung 3: Düsseldorf-Gaucher-Score (modifizierter „Rosenthal-Score“)

5.5.3 Schlussfolgerung

Durch die Heterogenität von Ausmaß und Schweregrad der unterschiedlichen Skelettpathologien bei PatientInnen mit Gaucher-Krankheit, können die pathologischen Skelettveränderungen für viele PatientInnen mit erheblichen Schmerzen, Behinderungen und eingeschränkter Lebensqualität verbunden sein. Bei allen PatientInnen mit Gaucher-Krankheit sollte die Entwicklung und Progression der Skelettpathologie regelmäßig überwacht werden. Weiters sollten Kandidaten für die ERT so früh wie möglich vor der Entwicklung irreversibler pathologischer Skelettveränderungen identifiziert werden. [6]

Hierzu sollten folgende Empfehlungen beachtet werden:

- Die MRT ist die sensitivste Methode zur Beurteilung der Knochenmarksinfiltration.
- Die DEXA ist die Methode der Wahl zur Messung der Knochendichte.
- Wenn möglich sollten Übersichtsaufnahmen nicht routinemäßig als einzige Methode durchgeführt werden, obwohl sie durchaus wertvolle Informationen beitragen können.

Die ERT ist teuer und für ihren optimalen Effekt sollte eher auf die Prävention als auf Palliation gesetzt werden, als universales therapeutisches Prinzip mit eindeutiger Relevanz für die Skelettmanifestationen.

6 Methoden

6.1 Datenerhebung

Ausgehend von einer elektronischen Datenbank der Stoffwechselambulanz, welche zu diesem Zeitpunkt (17.6.2007) 3970 PatientInnen umfasste, wurden 479 PatientInnen aufgrund einer Leberfunktionsstörung unbekannter Ursache herausgefiltert und für die Datenerhebung verwendet. Von diesen 479 waren 253 männlich und 226 weiblich. Die ausgewählten Laborwerte, welche einen indirekten Hinweis auf einen Morbus Gaucher geben könnten, stützen sich auf einige Angaben in der Literatur. In dieser wird darauf hingewiesen, dass die alkalische Phosphatase, das Gesamtbilirubin und Ferritin bei Gaucher-PatientInnen erhöht sind [2, 54, 55] und die Thrombozytenzahl aufgrund der meist vorhandenen Splenomegalie erniedrigt ist. [9]

Da aber die Datenbank der Stoffwechselambulanz keine von uns benötigten Laborwerte enthielt, wurden diese aus den Laborbefunden der Krankenakten erhoben. Weiters wurde auch auf Zusatzdiagnosen, wie zum Beispiel Osteoporose, Thrombopenie oder Splenektomie geachtet, welche auf einen Morbus Gaucher hinweisen könnten. Bei 57 PatientInnen konnten keine Laborwerte erhoben werden, bedingt durch fehlende Krankenakten oder Unvollständigkeit. Von den restlichen 422 PatientInnen konnten bei 412 die Thrombozytenanzahl, bei 387 das Gesamtbilirubin und bei 385 die alkalische Phosphatase eruiert werden. Bei 35 PatientInnen waren Werte von

Thrombozytenanzahl, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase vorhanden (Abbildung 4). Nur bei einem Patienten war auch der Ferritinwert vorhanden, welcher aber im Normbereich war.

Als Einschlusskriterien definierten wir das Über- bzw. Unterschreiten eines oder mehrerer der folgenden Parameter:

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

Tabelle 8: Laborwerte als Einschlusskriterien

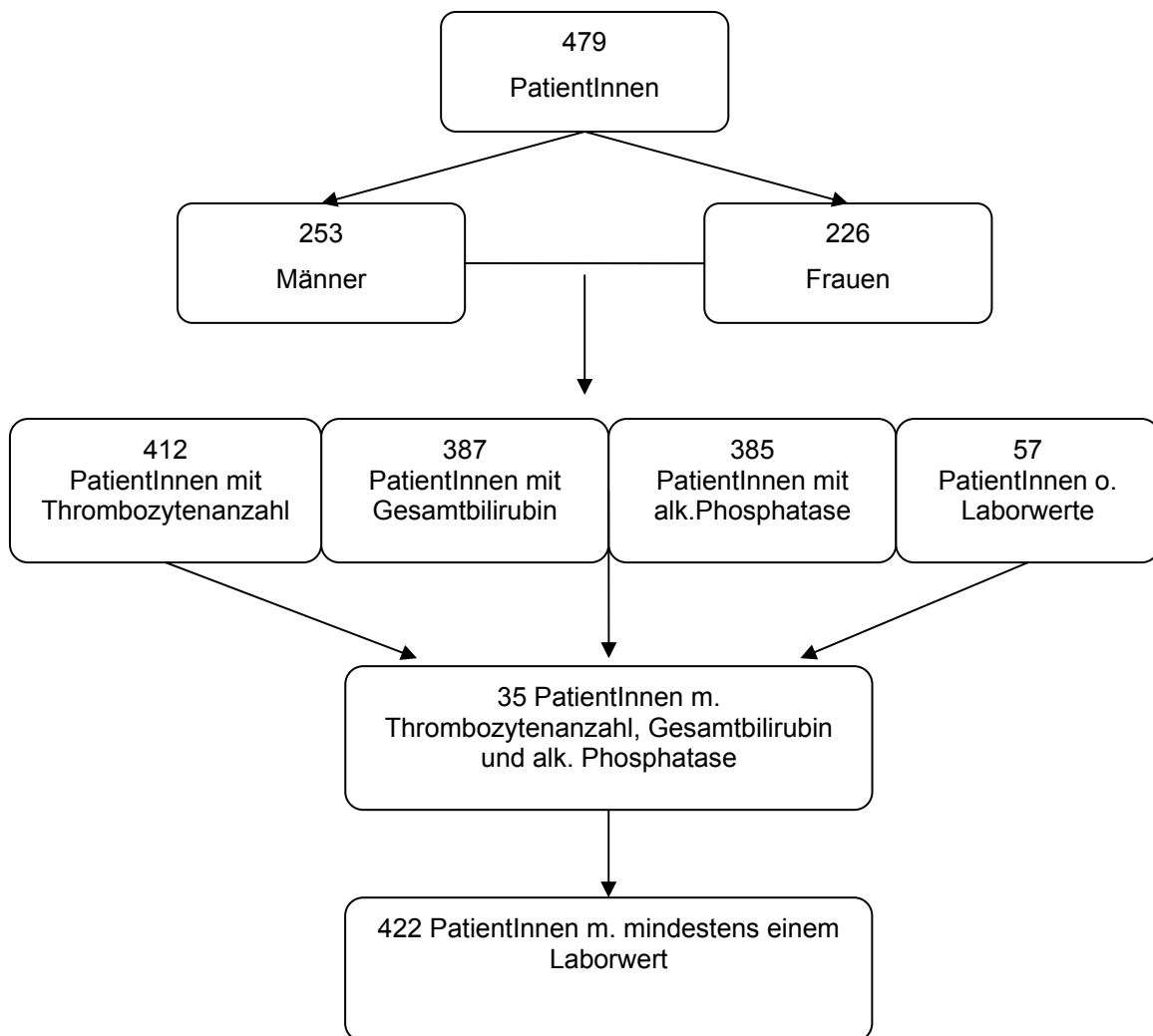


Abbildung 4: Auflistung der PatientInnen-Anzahl und vorhandener Laborwerte

Mit den Einschlusskriterien aus Tabelle 8 konnte kein Patient bzw. Patientin aus der Gesamtanzahl von 422 erfasst werden. Deshalb wurde das Augenmerk auf die Nebendiagnosen gelegt, welche mit einem Morbus Gaucher assoziiert sind. Herausgefiltert wurden daraufhin 15 PatientInnen (12 männlich, 3 weiblich) mit Osteoporose bzw. Osteopenie, 7 PatientInnen (5 männlich, 2 weiblich) mit Thrombozytopenie, ein Patientin mit Osteoporose und Thrombozytopenie, ein Patient mit Zustand nach Splenektomie, ein Patient mit NASH, sowie ein Patient mit Hepatosplenomegalie.

(Abbildung 5)

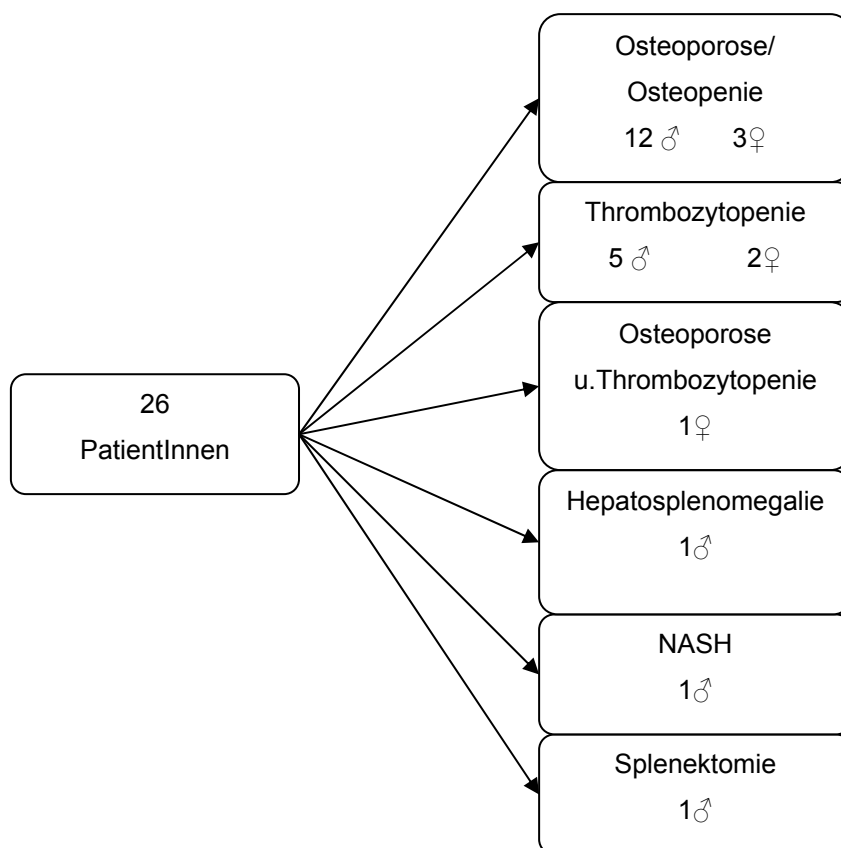


Abbildung 5: Auflistung der Patienten mit relevanten Nebendiagnosen

6.1.1 Kontaktaufnahme Stoffwechselambulanz

Da sich die Zahl der betroffenen PatientInnen auf 26 (21 männlich, 5 weiblich) beschränkte wurde beschlossen, telefonisch Kontakt aufzunehmen. Den PatientInnen wurde der Grund des Anrufes ausführlich erklärt und auf anfallende Fragen eingegangen. Ebenfalls wurde das Angebot gemacht die Blutabnahme mit einer Kontrolluntersuchung auf der Stoffwechselambulanz zu verbinden. Die Termine wurden dann mit Herrn Prof. Dr. Toplak koordiniert. Wo keine telefonische Kontaktaufnahme möglich war, wurden die PatientInnen mit einem Brief, ähnlich dem der Leberambulanz (siehe Anhang PatientInnenschreiben), über die Studie informiert. Es wurde auch hier die Möglichkeit eingeräumt sich telefonisch weiter zu erkundigen.

6.2 Bestimmung von Chitotriosidase und β -Glukozerebrosidase

Zur Bestimmung von Chitotriosidase und β -Glukozerebrosidase wurden jeder Patientin bzw. 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 9: 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 9: Referenzbereiche für GC und CHIT

7 Ergebnisse – Resultate

7.1 Stoffwechselambulanz

Von den 26 PatientInnen wurden 16 (12 männlich, 4 weiblich) untersucht, eine Patientin war zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben, die restlichen 9 PatientInnen lehnten ab bzw. waren nicht erreichbar.

Tabelle 12 zeigt die Laborergebnisse aller Probanden für die Enzyme β -Glukosidase und Chitotriosidase.

Pat.Nr.	Alter	Geschlecht	β -Glukosidase	Chitotriosidase
S1	67	W	6,42	60,4
S2	69	M	8,76	73,6
S3	43	M	7,86	52,3
S4	63	M	9,54	54
S5	65	W	9,9	325,2
S6	69	M	19,44	85,2
S7	42	M	8,76	439,8
S8	59	M	8,64	57,8
S9	74	M	7,62	66,1
S10	63	M	6,36	74,9
S11	62	M	6,36	59,83
S12	65	W	7,02	78,8
S13	42	M	5,22	41
S14	61	M	7,11	71,26
S15	62	W	6,96	57
S16	47	M	13,98	31

Tabelle 10: β -Glukosidase- und Chitotriosidasewerte der PatientInnen der Stoffwechselambulanz

7.2 Statistische Analyse

7.2.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte, sowie Maximal- und Minimalwerte, für die β -Glukozerebrosidase und Chitotriosidase nach Geschlechtern getrennt. In Abbildung 6 und Abbildung 7 ist eine graphische Darstellung mittels Boxplot ersichtlich.

Geschlecht	MW GC	Maximalwert	Minimalwert	MW CHIT	Maximalwert	Minimalwert
männlich	9,14	19,44	5,22	92,40	439,8	31
weiblich	7,57	9,96	6,42	130,35	325,2	57

Tabelle 11: Mittelwerte, Maxima und Minima für GC und CHIT

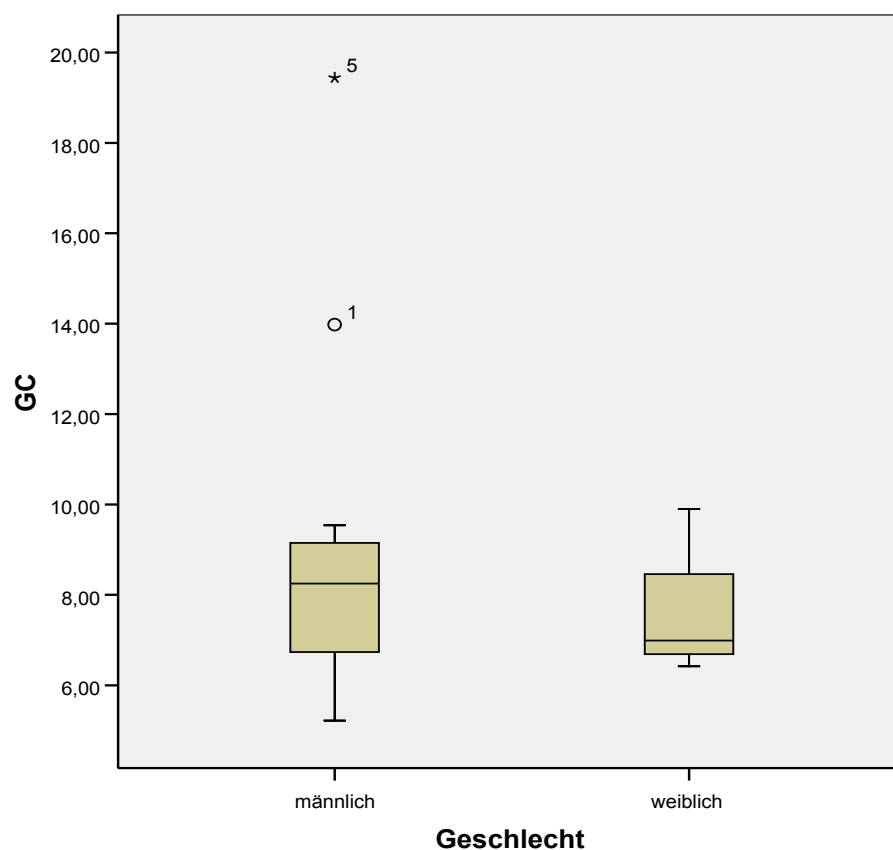


Abbildung 6: Boxplotdiagramm für β -Glukozerebrosidase

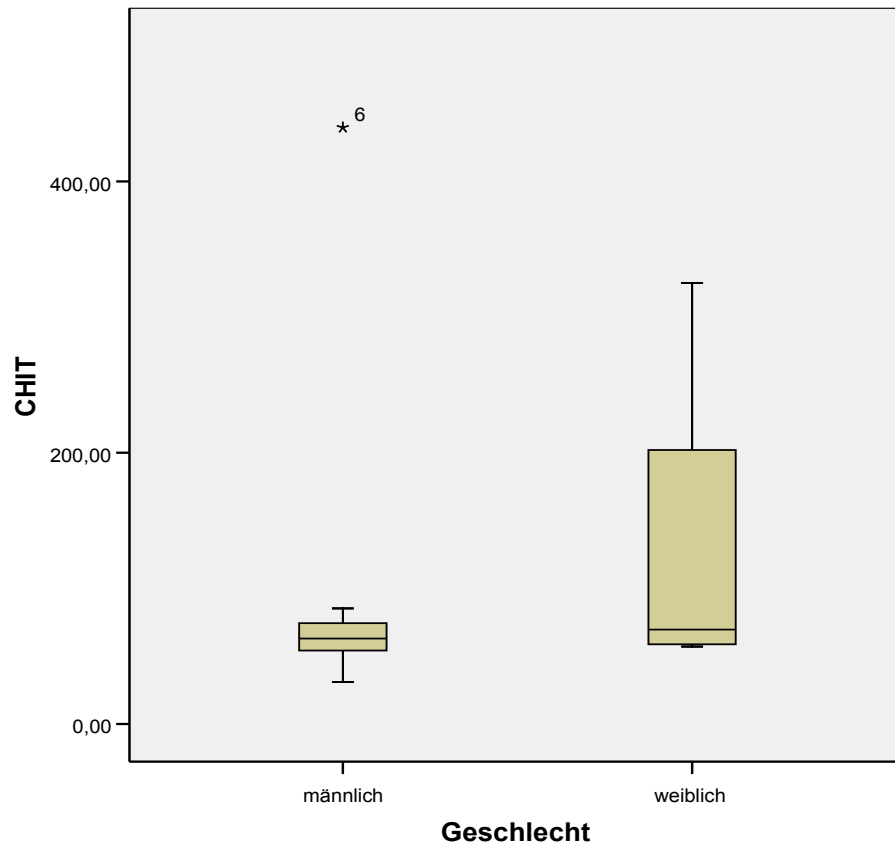


Abbildung 7: Boxplotdiagramm für Chitotriosidasewerte

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: 0,434 (nicht signifikant, NS)

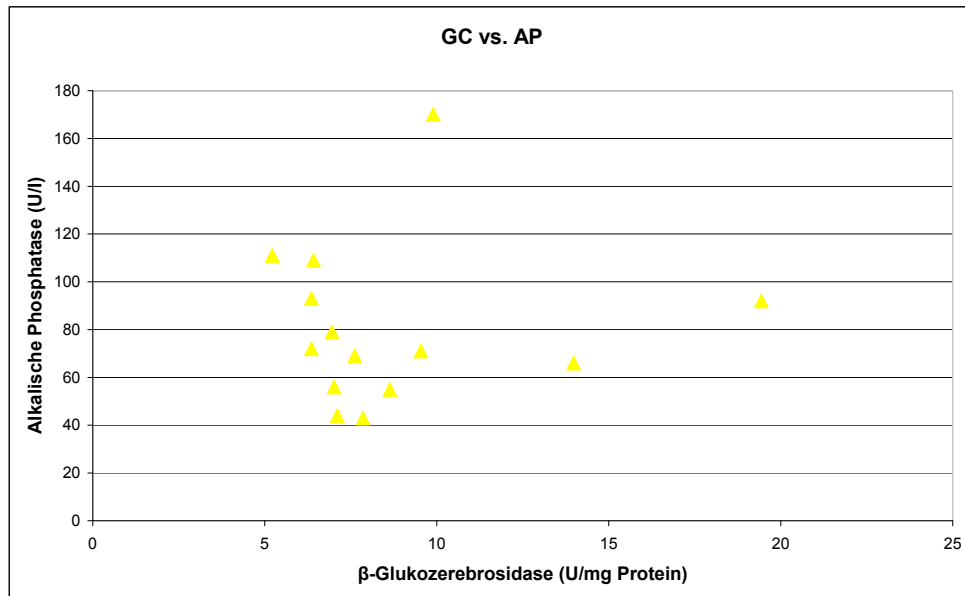


Abbildung 8: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und alkalischer Phosphatase

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: 0,069 (NS).

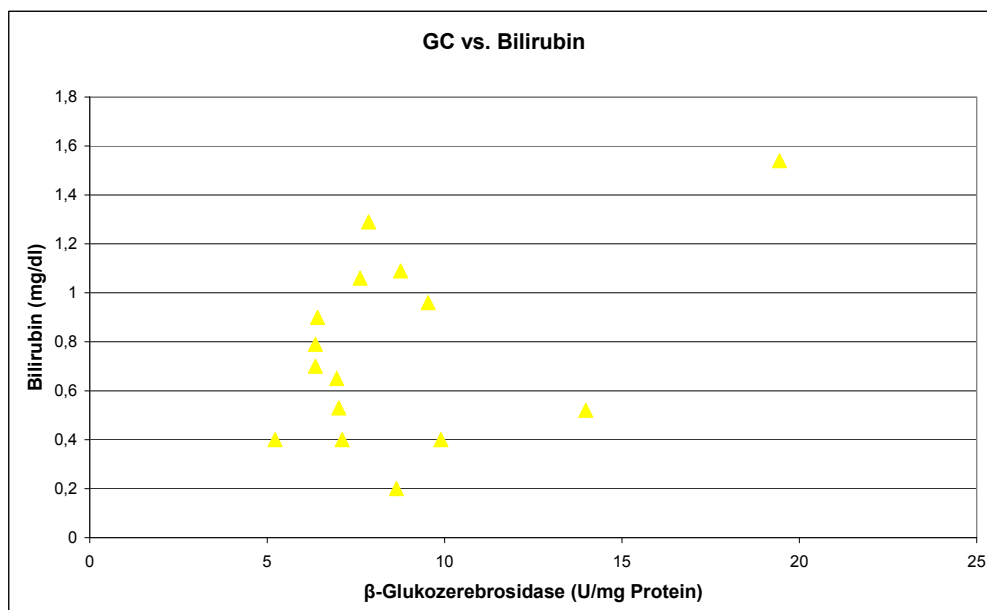


Abbildung 9: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Bilirubin

7.2.2.3 Korrelation zwischen GC und Thrombozyten

Abbildung 10 zeigt die Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und der Thrombozytenzahl. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: -0,350 (NS)

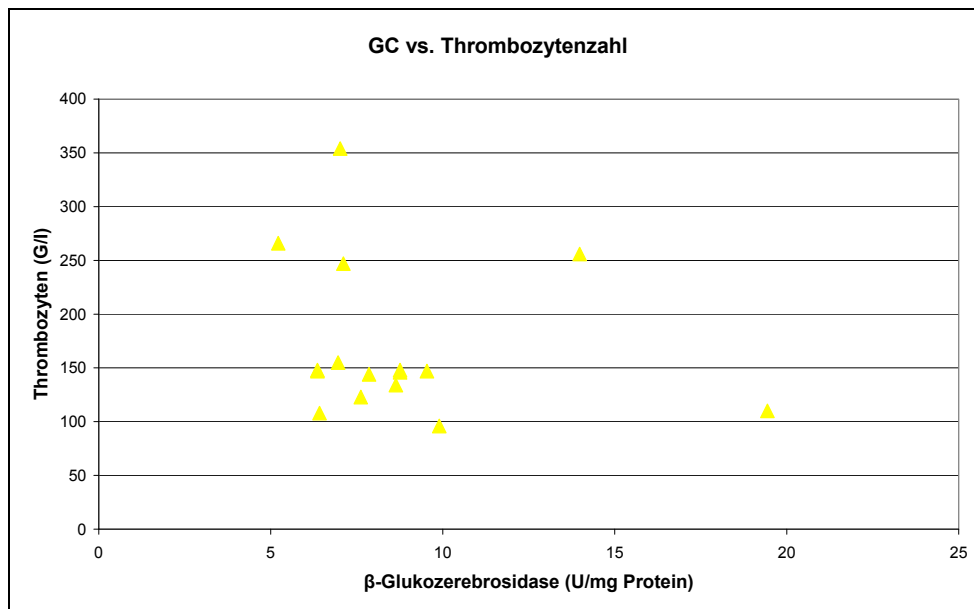


Abbildung 10: Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase und Thrombozytenzahl

7.2.2.4 Korrelation zwischen Chitotriosidase und AP

Abbildung 11 zeigt die Korrelation zwischen Chitotriosidase und der alkalischen Phosphatase. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: 0,147 (NS).

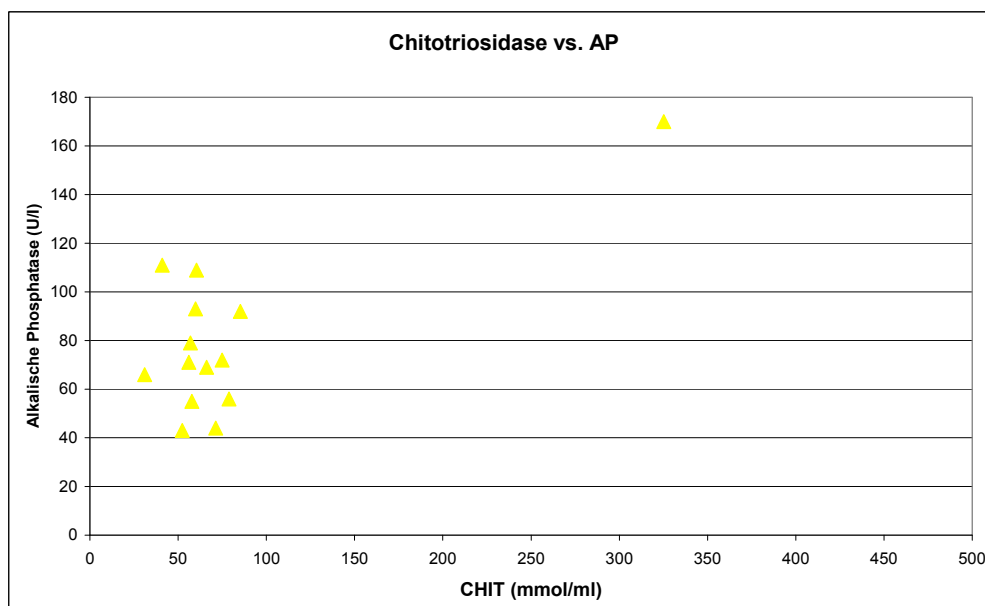


Abbildung 11: Korrelation zwischen Chitotriosidase und alkalischer Phosphatase

7.2.2.5 Korrelation zwischen Chitotriosidase und Bilirubin

Abbildung 12 zeigt die Korrelation zwischen Chitotriosidase und dem Gesamtbilirubin. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: 0,204 (NS).

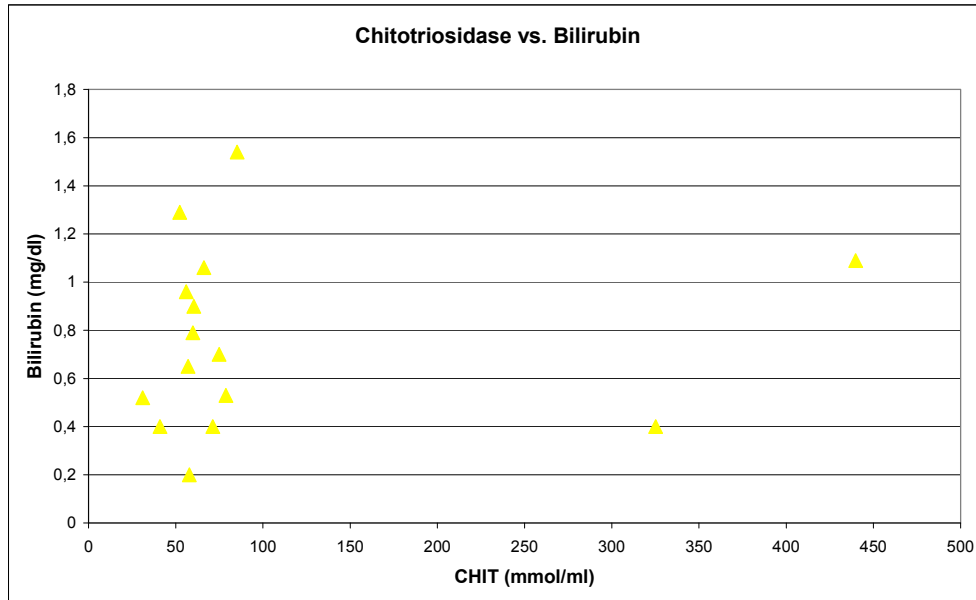


Abbildung 12: Korrelation zwischen Chitotriosidase und Bilirubin

7.2.2.6 Korrelation zwischen Chitotriosidase und Thrombozyten

Abbildung 13 zeigt die Korrelation zwischen Chitotriosidase und der Thrombozytenzahl. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen Werten. Spearman: -0,371 (NS).

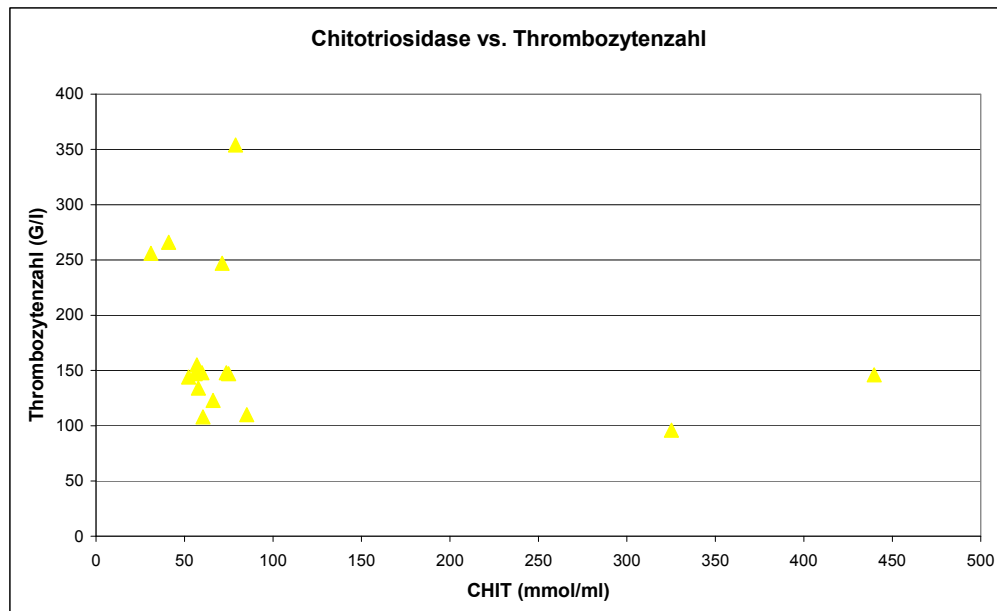


Abbildung 13: Korrelation zwischen Chitotriosidase und Thrombozytenzahl

8 Diskussion

Aufgrund der Tatsache einer Therapiemöglichkeit des Morbus Gaucher, nimmt diese Krankheit, neben dem ebenfalls behandelbaren Morbus Fabry, eine Sonderstellung im Pool der lysosomalen Speicherkrankheiten ein. Durch diesen Umstand wuchs auch das Interesse an dieser lysosomalen Störung, was sich ebenfalls in der rezenten Literatur widerspiegelt. Umso wichtiger ist es nun die betroffenen PatientInnen ausfindig zu machen und einer Therapie zuzuführen.

Ein Schritt in diese Richtung war es nun, in der Stoffwechselambulanz des LKH-Graz, wo es sich vorwiegend um PatientInnen mit Glucose- bzw. Lipidstoffwechselstörungen handelt, nach Fällen zu suchen. Aufgrund der doch sehr hohen Ausgangszahl von 3970 PatientInnen wurde die Leberdysfunktion als primäres Selektionskriterium herangezogen. Dieser zwar doch sehr weitgefaste Begriff der Leberdysfunktion bezieht jedoch die Leber als zentrales

Stoffwechselorgan mit ein und ist somit als primäres Einschlusskriterium durchaus passend.

Mit 479 PatientInnen wurde schließlich mit der Anwendung der festgelegten Parameter (Thrombozytenanzahl, AP, Bilirubin und Ferritin) und den dazugehörigen Cut-Off-Werten begonnen. Im Gegensatz zum Patientenscreening auf der Leberambulanz von Kollege cand.med. Peter Voss, zeigte sich hier aber, dass diese Werte für die PatientInnen der Stoffwechselambulanz nicht anwendbar waren, da die Einschlusskriterien bei keinem/er Patienten/in überschritten bzw. unterschritten wurden. Die Tatsache dass die festgelegten Parameter, bis auf die Thrombozytenanzahl, stark auf die Leber bezogen sind, sind diese Cut-Off-Werte eher auf die Patientenpopulation der Leberambulanz zugeschnitten, wofür die ebenfalls deutlich erhöhte PatientInnenanzahl spricht.

Die Fallzahl von 26 ergab sich somit durch die bekannten Nebendiagnosen, wie z.B.: Osteoporose/Osteopenie, Splenektomie, Thrombozytämie etc., die bei einem Morbus Gaucher auftreten können. Bei keinem der am Ende getesteten 16 PatientInnen fanden sich pathologisch veränderte Werte der β -Glukozerebrosidase bzw. der Chitotriosidase, welche sich generell im unteren Normalbereich befanden (Werte für Morbus Gaucher 5800 – 51800 nmol/ml/h).

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Leberambulanz, konnte auch hier keine Korrelation zwischen β -Glukozerebrosidase bzw. Chitotriosidase und den gewählten Laborparametern eruiert werden. Die niedrige Fallzahl und der Umstand der, auf die PatientInnen der Stoffwechselambulanz, nicht anwendbaren Laborparameter und Cut-Off-Werte dürften vermutlich zum negativen Ausgang der Studie geführt haben. Ein positiver Nebeneffekt der Kontaktaufnahme im Rahmen dieser Studie ergab sich dadurch, dass sich die PatientInnen wieder einer, oft Jahre zurückliegenden, Routinekontrolle bei den Ärzten der Stoffwechselambulanz unterzogen und somit eine Optimierung ihrer diabetischen bzw. dyslipämischen Stoffwechsellage durchgeführt werden konnte.

Trotz des negativen Outcomes dieser Studie konnten sich alle Beteiligten einen Wissenszuwachs erwerben und neue Erfahrungen sammeln und der Morbus Gaucher ist somit nicht mehr nur irgendeine lysosomale Speicherkrankheit.

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 ;95219-30.
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 α glucuronidase. *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 siblings. *J Inherit 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 Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, Harris CM, Kaplan P, McHugh K, Mengel E, Vellodi A. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*. 2004 Feb ;163(2):67-75.
 - 42 Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood*. 2005 Juni 15;105(12):4569-72.
 - 43 Mistry, P.K. u. a., 2007. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *American Journal of Hematology*, 82(8), 697-701.
 - 44 Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: new developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol*. 2008 Juli 7;14(25):3968-73.
 - 45 Carter LC, Fischman SL, Mann J, Elstein D, Stabholz A, Zimran A. The nature and extent of jaw involvement in Gaucher disease: observations in a series of 28 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Feb ;85(2):233-9.

-
- 46 Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, Marinakis T, Rosenbaum H, Villarubia J, Zhukovskaya E, Hollak C. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol*. 2007 Sep ;138(6):676-86.
- 47 Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CEM, Maas M, Bleijlevens B, van Breemen MJ, van Meurs M, Boven LA, Laman JD, Moran MT, Cox TM, Aerts JMFG. 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.
- 48 Niederau, C. u. a., 2001. [Diagnosis and therapy of Gaucher disease. Current recommendations of German therapy centers in the year 2000]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany: 1983)*, 96(1), 32-9.
- 49 Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol*. 2002 ;75 Suppl 1A2-12.
- 50 Arnheim E, Chicco G, Phillips M, Lebel E, Foldes AJ, Itzchaki M, Elstein D, Zimran A, Altarescu G. Molecular aspects of osteopathy in type 1 Gaucher disease: correlation between genetics and bone density. *Rheumatol Int*. 2008 Juli ;28(9):873-7.
- 51 Maas M, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JMFG, Stoker J, Den Heeten GJ. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Okt ;179(4):961-5.
- 52 Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol*. 2002 ;75 Suppl 1A13-24.
- 53 Cox TM, Aerts JMFG, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, Grabowski GA, Hollak CEM, Hwu P, Maas M, Martins AM, Mistry PK, Pastores GM, Tylki-Szymanska A, Yee J, Weinreb N. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*. 2008 Juni ;31(3):319-36.
- 54 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.
- 55 Boerner D. Klinischer, laborchemischer und radiologischer Langzeitverlauf der individualisierten Enzyersatztherapie des Morbus Gaucher. [Dissertation]. [Düsseldorf, Deutschland]. Heinrich Heine Universität Düsseldorf; 2002. 79.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Patrick Thurner
Geburtsdatum: 27.11.1983
Geburtsort: Graz
Familienstand: ledig
Derzeitiger Wohnort: Penzendorf 47/8230 Hartberg
Telefonnummer: 0664/5346400
E-Mail: pathurner@inode.at

Schulbildung:

1990-1994 Besuch der Volksschule Penzendorf
1994-2002 Besuch des BG/BRG BORG Hartberg

Studium:

2003-2009 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Graz (ehemals Karl-Franzens-Universität Graz)

Präsenz-/Zivildienst:

Präsenzdienst abgeleistet von 2002-2003 in Wr. Neustadt

Famulaturen:

04.07.-29.07.2005 Innere Medizin – LKH-Hartberg
03.07.-28.07.2006 Universitätsklinik für Radiologie – LKH-Graz
05.02.-19.02.2007 Allgemeinmedizin – Lehrpraxis Dr. Reinhold Glehr
09.07.-03.08.2007 Unfallchirurgie – AöKH Oberwart
06.08.-17.08.2007 Physikalische Medizin – LK Wr. Neustadt
11.02.-22.02.2008 Unfallchirurgie – AöKH Oberwart
07.07.-25.07.2008 Innere Medizin – Marienkrankenhaus Vorau

Sonstige Fähigkeiten / Interessen:

- Seit 1997 beim österreichischen Roten Kreuz in Hartberg tätig (Jugend)
- Im Jahr 2000 Ausbildung zum Rettungssanitäter – Dienst am NARW-Hartberg
- 2009 Ausbildung zum Facharbeiter der Landwirtschaft