

**Diplomarbeit**

**Heterogenität der Diagnostik und des klinischen  
Spektrums des adulten Morbus Pompe**

eingereicht von

**Arzoo Nasimzadah**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an den

**Universitätskliniken für Neurologie Graz und Hamburg**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Seifert-Held, MBA**

**Dr. med. Amir Golsari**

Hamburg, am 20.06.2017

*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.*

*Hamburg, am 20.06.2017*

*Arzoo Nasimzadah eh*



## **Vorwort**

Morbus Pompe ist eine seltene autosomal- rezessive Glykogenspeichererkrankung. Ursache ist eine Mutation im GAA-Gen, welches zu einem Mangel der sauren alpha-Glucosidase führt. Im Vordergrund der Klinik steht eine Schwäche der proximalen/axialen Muskulatur mit einem chronisch progredienten Verlauf. Der Klinik kann dabei sehr variabel ausfallen und wird maßgeblich von der vorhandenen Enzymrestaktivität beeinflusst. In folgender Arbeit werden wesentliche klinischen und diagnostischen Aspekte sowie die aktuellen Therapiemöglichkeiten dieser seltenen Krankheit näher beleuchtet.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt Herr Priv.-Doz. Dr. Thomas Seifert-Held und Dr. Amir Golsari für die sehr gute fachliche Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Lebensgefährten für die tolle Unterstützung während dieser Arbeit und die freundliche Hilfsbereitschaft, die Sie mir entgegenbrachten.

# **Zusammenfassung**

## **Hintergrund und Zielsetzung**

Die lysosomale Glykogenspeichererkrankung Typ II/ Morbus Pompe ist eine seltene autosomal-rezessive metabolische Myopathie. Die Krankheitsdynamik ist durch einen chronisch progredienten Verlauf charakterisiert. Ursache ist eine Mutation im GAA-Gen, welches zu einem Mangel bzw. einer erniedrigten Aktivität der sauren Maltase ( $\alpha$ -Glucosidase) führt. Der resultierende Enzymmangel führt in verschiedenen stoffwechselaktiven Organsystemen zur abnormen Akkumulation von Glykogen intra- und extralysosomal, insbesondere in der Skelett- und Herzmuskulatur sowie der Leber. Es gibt drei unterschiedliche klinische Verlaufsformen, die infantile, die juvenile und die adulte Form. Ziel dieser Arbeit ist es, mittels Literaturrecherche die klinische Heterogenität, den ggw. diagnostischen Standard und aktuelle Therapiemöglichkeiten des adulten Morbus Pompe herauszuarbeiten.

## **Material und Methoden**

Insgesamt wurden 147 wissenschaftliche Publikationen aus der Pubmed-Datenbank für die Realisierung dieser Arbeit berücksichtigt. Vor allem wurden Guidelines und Reviews sowie Ergebnisse von großen multizentrischen und randomisierten prospektiven Studien berücksichtigt.

## **Ergebnisse**

Die adulte Form des Morbus Pompe ist im Gegensatz zur infantilen und juvenilen Form wesentlich milder ausgeprägt mit einem langsamen chronisch-progredienten Verlauf über Jahre. Im Vordergrund steht eine Schwäche der rumpfnahen Muskelgruppen unter Einbeziehung der Schulter- und Beckengürtelmuskulatur sowie der Atemhilfsmuskulatur. In 20-30% der Fälle können auch atypische Symptome wie Ptosis, bulbäre Symptome oder Skelettdeformitäten objektiviert werden. In 30-35% der Fälle können die Patientinnen/Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bis auf eine isolierte Hyperkämie vollständig asymptomatisch sein. Die ersten Symptome treten in der Regel in der 2. Lebensdekade auf. Die Diagnose wird in der Mehrheit der Fälle mit einer zeitlichen Latenz von 7-9 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome gestellt. Im fortgeschritten Stadium bestehen hochgradige Paresen der axialen- und proximalen Stammuskulatur, die

zum Verlust der Gehfähigkeit führen können. Zudem stellt sich bei zwei Drittel der Patientinnen/Patienten im Verlauf der Krankheit eine ventilatorische Insuffizienz ein. Für die Enzyersatztherapie (EET) gibt es nach wie vor keine einheitlichen internationalen Leitlinien. Konsens ist, dass nur symptomatische Patientinnen/Patienten behandelt werden, die schon funktionell beeinträchtigt sind. Im fortgeschrittenen Stadium mit Rollstuhlpflichtigkeit und permanenter Beatmungspflichtigkeit wird keine EET empfohlen. In dieser Phase stehen symptomspezifische Therapien, Hilfsmittelversorgung und Beatmungsmanagement im Vordergrund. Unter der EET sind regelmäßige und engmaschige klinisch-neurologische und funktionelle Untersuchungen zur Evaluierung des Therapieerfolges notwendig.

### **Schlussfolgerung**

Da mit der Enzyersatztherapie eine kausale Behandlung zu Verfügung steht, mit deren Hilfe der klinische Verlauf stabilisiert werden kann, ist eine frühe Diagnostik der Erkrankung von großer Bedeutung.

## **Abstract**

### **Background and objective**

The lysosomal glycogen storage disease type II / Morbus Pompe is a rare autosomal recessive metabolic myopathy. The disease is characterized by a chronic progressive course. It is caused by a mutation in the GAA gene which leads to a deficiency or a decreased activity of acidic maltase ( $\alpha$ -glucosidase). The resulting enzyme deficiency leads to abnormal accumulation of glycogen intra- and extralysosomal in various metabolic active organ systems, e.g. skeletal and cardiac muscle and liver. There are three different clinical variants, the infantile, the juvenile and the adult variant. The aim of this study is to investigate the clinical heterogeneity, diagnostic standards and current treatment options of adult Pompe's disease.

### **Material and methods**

A total of 147 scientific publications from the Pubmed database were taken into account for the realization of this work. In particular, guidelines and reviews as well as results from large multicentric and randomized prospective studies were considered.

### **Results**

The adult variant of Pompe's disease, in contrast to infantile and juvenile variants, is markedly milder with a slow chronic-progressive course for years. There is predominant weakness of muscle groups close to the trunk, including shoulder and pelvic girdle muscles as well as the respiratory muscle. In 20-30% of cases, atypical symptoms such as ptosis, bulbar symptoms or skeletal deformities can be found. In 30-35% of cases, patients can be completely asymptomatic at the time of the diagnosis except for an isolated hyperCkaemia. The first symptoms usually occur in the 2nd decade of life. The diagnosis is made in the majority of cases with a latency of 7-9 years after first symptoms. In the advanced stage, there is high-grade palsy of the axial and proximal stem muscles which can lead to the loss of walking ability.

In addition, two-thirds of the patient's experience ventilatory insufficiency during the course of the disease.

There are still no commonly accepted guidelines for enzyme replacement therapy (ERT). Consensus is that only symptomatic patients which are already functionally impaired should be treated. It is not recommended to use ERT in the advanced stage in wheelchair-bound patients and in cases with assisted ventilation.

## **Conclusion**

With the availability of ERT as a causal treatment, an early diagnosis of Pompe's disease is crucial for the patients' long-term outcome. Early diagnosis is made available with enzyme activity measurements in dried blood spots.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>iii</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>iv</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>v</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xv</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>16</b>
<b>2. Material und Methode</b> .....	<b>17</b>
<b>3. Allgemeiner Teil zum Thema Morbus Pompe</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1 Geschichte des Morbus Pompe</b> .....	<b>18</b>
<b>3.2 Epidemiologie</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3 Ätiologie und Pathogenes</b> .....	<b>25</b>
<b>3.4 Klinisches Bild und Verlauf</b> .....	<b>27</b>
3.4.1 <i>Infantile Form des Morbus Pompe</i> .....	27
3.4.2 <i>Juvenile Form des Morbus Pompe</i> .....	28
3.4.3 <i>Adulter Form des Morbus Pompe</i> .....	29
<b>3.5 Diagnostik</b> .....	<b>38</b>
3.5.1 Allgemeine Untersuchung .....	38
3.5.2 Laborchemische Diagnostik .....	39
3.5.3 Enzymdiagnostik und Genanalyse .....	39
3.5.4 Bildgebende Verfahren.....	42
3.5.4.1 Muskelsonographie.....	42
3.5.4.2 MRT-Diagnostik.....	43
3.5.4.3 Kardiale Diagnostik/Herzechokardiographie .....	45

3.5.5	Pulmonale Diagnostik .....	46
3.5.6	Muskelbiopsie.....	49
<b>3.6</b>	<b>Differenzialdiagnostik.....</b>	<b>51</b>
<b>3.7</b>	<b>Therapieansätze beim Morbus Pompe .....</b>	<b>56</b>
3.7.1	Symptomatische Therapie .....	56
3.7.2	Enzymersatztherapie.....	57
3.7.3	Neue Therapiestrategien.....	60
<b>4.</b>	<b>Fallberichte.....</b>	<b>61</b>
4.1	Fallbericht Nr.1.....	62
4.2	Fallbericht Nr.2.....	65
4.3	Fallbericht Nr.3.....	68
<b>5.</b>	<b>Management der Enzymersatztherapie beim adulten Morbus Pompe.....</b>	<b>70</b>
<b>6.</b>	<b>Therapiekosten und Therapierechtlinien der Enzymersatzbehandlung .....</b>	<b>71</b>
<b>7.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>80</b>
<b>8.</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>82</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>84</b>

## Glossar und Abkürzungen

GAA	Acid alpha-glucosidas
GSD 2	Glycogen storage disease Typ II
rhGAA	Alpha-Glucosidase
EMA	European Medicine Agency
U.S. FDA	U.S. Food and Drugs Administration
UDP-Glucose	Uridindiphosphat-Glucose
IOPD	Infantil-onset Pompe-Krankheit
LOPD	Late-onset pompe disease
EKG	Elektrokardiogramm
CK	Kreatinkinase
LDH	Lactatdehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Pyruvat-Transaminase
4-MUG	4-methylumbelliferyl- $\alpha$ -D-glucoside
DBS	Dried blood test
MGA	Maltase-Glucoamylase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
mRNA	messenger RNA
NGS	Next Generation Sequencing
MRT	Magnetresonanztomographie
STIR	Short Tai Inversion Recovery
ERT	Enzyme-replacement-therapie
EET	Enzymersatztherapie
LV-Funktion	Linksventrikulärer Funktion

LVM	Linksventrikulären Muskelmasse
BNP	Brain Natriuretic Peptid
REM-Schlafphasen	Rapid eye movement-Schlafphasen
VK	Vitalkapazität
SNIP	Sniff nasal pressure
EMG	Elektromyographie
FSHD	Fazioskapulohumurale Muskeldystrophie
PAS Reaktion	Periodsäure-Schiff-Reaktion
MRC Skala	Medical Research Council
SMN1-Gen	Survival motorneuron 1-Gen
CACT	Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel
MD	Muskeldystrophie Duchenne
LGMD	Limb-girdle muscular dystrophy
M-6-P	Mannose-6-Phosphat
CHO	Chinese hamster ovary
FSS	fatigue severity scale

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Historische Zeitschiene des Morbus Pompe .....	23
<b>Abbildung 2:</b> Historische Zeitschiene des Morbus Pompe .....	23
<b>Abbildung 3:</b> Häufigkeit der Patientinnen/Patienten und Verteilung der ersten klinischen Symptome bei infantiler Form des Morbus Pompe .....	32
<b>Abbildung 4:</b> Häufigkeit der Patientinnen/Patienten und Verteilung der ersten klinischen Symptome bei juveniler Form des Morbus Pompe .....	33
<b>Abbildung 5:</b> Häufigkeit der Patientinnen/Patienten und Verteilung der ersten klinischen Symptome bei adulter Form des Morbus Pompe. ....	34
<b>Abbildung 6:</b> Alter zum Zeitpunkt der ersten Symptome bei infantiler Form des Morbus Pompe .....	35
<b>Abbildung 7:</b> Alter zum Zeitpunkt der ersten Symptome bei juveniler Form des Morbus Pompe .....	36
<b>Abbildung 8:</b> Alter zum Zeitpunkt der ersten Symptome bei adulter Form des Morbus Pompe. ....	36
<b>Abbildung 9:</b> Zeit bis zur Diagnose durch erstmal gemeldete Symptome bei infantiler Form des Morbus Pompe.....	37
<b>Abbildung 10:</b> Zeit bis zur Diagnose durch erstmal gemeldete Symptome beim juveniler und adulter Form des Morbus Pompe. ....	37
<b>Abbildung 11:</b> A, C, E zeigen verschiedene Muskelbiopsien mit PAS-Reaktion von Patienten mit einem molekulargenetisch gesicherten Morbus Pompe. ....	50

<b>Abbildung 12:</b> Zusammenstellung der relevanten Studien zum Morbus Pompe.....	55
<b>Abbildung 13:</b> Muskelbiopsie von dem 1. Fallbericht (A-E)..	64
<b>Abbildung 14:</b> MRT von dem 2. Fallbericht (A-C). . . . .	66
<b>Abbildung 15:</b> Muskelbiopsie von dem 2. Fallbericht (A-C). . . . .	67
<b>Abbildung 16:</b> Diagnostischer Algorhythmus zur weiteren Diagnostik bei unklarem proximalem/axialem myopathischem Syndrom..	83

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Zusammenhang zwischen residueller GAA-Enzymaktivität und den klinischen Verlaufsformen des M. Pompe.....	41
<b>Tabelle 2:</b> Überblick über die in Frage kommenden Differentialdiagnosen bei Säuglingen mit Muskelhypotonie und begleitender Kardiomyopathie .....	52
<b>Tabelle 3:</b> Überblick über die weiteren Differentialdiagnosen des Morbus Pompe mit Schwäche der Gliedergürtelmuskulatur .....	54
<b>Tabelle 4:</b> Befundbericht; Erniedrigte Aktivität der alpha-Glucosidase im Ansatz mit Acarbose.....	69
<b>Tabelle 5:</b> Gegenüberstellung der Therapierichtlinien von Deutschland, der Schweiz, Nordafrika, Australien, Brasilien und Kanada.....	78

# 1. Einleitung

Die Stoffwechselkrankheit Morbus Pompe ist eine autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die auch synonym als saure Maltase-Mangel oder Glykogenose Typ II (Glycogen storage disease Typ II= GSD 2) bezeichnet wird. Die zugrunde liegende Schädigung beruht auf eine Mutation im  $\alpha$ -Glucosidase-Gen (GAA) auf Chromosom 17/25, welches für die lysosomale saure Maltase ( $\alpha$ -Glucosidase) kodiert und zu einem Mangel bzw. erniedrigter Enzymaktivität führt. Durch den Enzymmangel kommt es in den unterschiedlichsten Geweben zu einer abnormen Akkumulation von Glycogen intra- und extralysosomal. Schwerpunktmäßig sind davon die Skelettmuskulatur, der Herzmuskel und die Leber betroffen (1).

Der klinische Verlauf ist dabei sehr variabel und abhängig vom Schweregrad des Enzymmangels. Dabei gibt es drei wesentliche klinische Verlaufsformen. Der infantile Typ ist dabei die schwerste Verlaufsform mit der raschesten Krankheitsprogression und der schlechtesten Prognose. Hauptorganmanifestation sind dabei das Herz und die Skelettmuskulatur. Demgegenüber weisen die juvenile und adulte Form einen wesentlich milderen Verlauf und eine günstigere Prognose mit Schwäche der proximalen Rumpfmuskulatur und respiratorischen Beschwerden auf (2). Seit 2006 besteht die Möglichkeit einer intravenösen Enzymersatztherapie mit Gabe von rekombinant hergestellter  $\alpha$ - Glukosidase (Myozyme®, Sanofi Genzyme), wodurch die Krankheitsprogression und die Gesamtprognose günstig beeinflusst werden kann (3).

## 2. Material und Methode

Bei der Vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche zum Thema Morbus Pompe, eine seltene genetischbedingte lysosomale Speicherkrankheit. Zur ausführlichen Beschreibung des Krankheitsbildes, der zugrunde liegenden Pathophysiologie, dem breiten Spektrum an möglichen Differentialdiagnosen sowie zum Stand der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten wurde eine umfangreiche Pubmed-Literaturrecherche durchgeführt. Als Suchkriterien wurden „Pompe disease review“, „therapy in Pompe disease“, „diagnostic and clinical manifestation of pompe disease“, „muscle biopsy in pompe disease“ verwendet.

Als Grundlage dienten wissenschaftliche Arbeiten, Reviews und Guidelines aus hochrangigen internationalen peer-review Journales zum Thema Morbus Pompe. Anhand dieser Arbeiten wurde das Inhaltverzeichnis erstellt. Die relevanten Reviews dienten als Ausgangspunkt für weitere Recherche für die Erstellung und Vertiefung der einzelnen Unterkapitel. Für die Arbeit wurden insgesamt 147 Quellen bestehend aus Lehrbüchern, Papers, Reviews und Internetseiten herangezogen.

Im zweiten Abschnitt dieser Arbeit soll der aktuelle wissenschaftliche Stand des Morbus Pompe in seiner adulten Form dargestellt werden. Der Fokus wurde dabei auf den klinischen Verlauf sowie die Identifizierung von Strategien und Forschungsansätzen zur Optimierung der Diagnostik gelegt. Ein weiterer Schwerpunkt dieses Abschnittes beschäftigt sich mit der internationalen Expertenmeinung zum Thema Enzyersatztherapie in Hinblick auf Richtlinien zu Therapiebeginn und Management. Hierzu wurden Leitlinien der Schweiz/Österreich, Deutschland, Kanada, Nahen Osten/Nordafrika, Brasilien und Australien begutachtet und deren etwaige Unterschiede gegenübergestellt.

### 3. Allgemeiner Teil zum Thema Morbus Pompe

#### 3.1 Geschichte des Morbus Pompe

Die erste systematische Beschreibung der uns heute bekannten Symptomkomplexe des infantilen Morbus Pompe geht auf den niederländischen Arzt und Pathologen Johannes Cassiasnus Pompe (09.09.1901 – 15.04.1945) zurück. Herr Pompe studiert Medizin an der Universität Amsterdam. Bereits zu Beginn seines Studiums interessierte er sich sehr für die Pathologie, daher approbierte er auch im Jahre 1936 in diesem Fachbereich mit der wissenschaftliche Arbeit *Cardiomegalia glycogenica*, die zugleich die Erstbeschreibung des Morbus Pompe darstellt (4).

Ausgangssituation für diese Arbeit war eine Autopsie, die Herr Pompe 1930 bei einem sieben Monate alten Säugling durchführte, der nach vier Tage anhaltendem Fieber und respiratorischen Beschwerden plötzlich verstarb. Ungewöhnlich war, dass der betroffene Säugling zuvor gesund gewesen sei und keine relevanten Vorerkrankungen bekannt waren. Daher erfolgte zu Klärung der Ursache eine Obduktion, die von Herrn Pompe durchgeführt wurde. Die Obduktion zeigte ein massiv vergrößertes Herz im Sinn einer Kardiomegalie mit einem Gewicht von 190 Gramm (Normalbefund: 36 Gramm). Strukturelle angeborene Defekte der Herzkammern, Herzklappen oder Herzscheidewand konnten nicht beobachtet werden. Ebenso zeigten sich keine abnormen pathologischen Veränderungen der Herzkrankgefäße oder der aortalen und supraaortalen Gefäßsysteme. Zur weiteren Klärung der Ursache der Kardiomegalie führte er histopathologische Untersuchungen des Myokards durch. Die mikroskopische Aufarbeitung des Herzmuskelgewebes zeigte eine abnorme vakuolige Formation mit vermehrter Glykogeneinlagerung entlang der Muskelfasern. Aber nicht nur das Herz war betroffen, sondern auch die Leber, Niere, Nebenniere sowie die Skelettmuskulatur wiesen vakuolige Veränderungen und eine vermehrte Akkumulation von Glykogen auf. Daraufhin veröffentlichte er seine Befunde im Jahr 1932 unter dem Titel „*Over idiopathische hypertrophie van het hart*“. Im deutschen: „Über idiopathische Hypertrophie des Herzens“. Auf diese Arbeit aufbauend entstand die Hauptdissertation mit dem o.g. Titel und somit die erste wissenschaftliche Beschreibung des Morbus Pompe in seiner infantilen Form (5).

Im Zuge der Obduktion wurde auch das zentrale Nervensystem untersucht, hier fand Herr Pompe keine Auffälligkeiten. Wenige Monate nach Pompes erster Veröffentlichung im Jahr 1932 hatte der Göttinger Pathologe W. Putschar ebenfalls einen Fallbericht über einen

verstorbenen Säugling mit pathologischer Glykogeneinlagerung des Herzens veröffentlicht (6). Neben den wegweisenden Beobachtungen von J.C. Pompe waren zeitgleich aber auch andere internationale Wissenschaftlerinnen/Wissenschaftler und Ärztinnen/Ärzte an der Erforschung von Glykogenspeichererkrankungen beteiligt, deren Ergebnisse zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge und zur Entwicklung von Therapiestrategien der verschiedenen Glykogenosen beigetragen haben, z.B. die wissenschaftlichen Arbeiten von Rudolph Schönheimer, einem deutsch-amerikanischen Biochemiker (\*10. Mai 1898 in Berlin; † 11. September 1941 in New York City). Schönheimer war maßgeblich an der Entwicklung der biochemischen Markierung von Molekülen mit stabilen Isotopen beteiligt. Dadurch war es ihm möglich, Stoffwechselforgänge und deren biochemische Prozesse innerhalb der verschiedenen Organsysteme zu untersuchen und den Stellenwert der einzelnen Organsysteme im Kontext von physiologischen und krankhaften Stoffwechselforgängen herauszuarbeiten (7). Mit Hilfe dieser Technik untersuchte er erstmalig im Jahre 1929 einen Patienten mit einer abnormen Glykogenspeicherung in der Leber und Niere und stellte aufgrund seiner Untersuchungsergebnisse die Hypothese auf, dass ein Enzymmangel im Glykogenabbauweg für die Akkumulation des Glykogens verantwortlich sein muss (8).

Somit konnte Schönheimer die erste wissenschaftliche Arbeit zur indirekten Identifizierung eines Enzymmangels als pathophysiologische Ursache der krankhaften Glykogenspeicherung abliefern. Neben den histologischen Beobachtungen von Pompe und biochemischen Analysen von Rudolph Schönheimer waren die Arbeiten des Ehepaars Gerty und Carl Cori sicherlich eines der bedeutendsten wissenschaftlichen Ergebnisse zur Aufschlüsselung des Glykogenstoffwechsels. Sie konnten durch experimentelle biochemische Untersuchungen 1936 erstmalig die Glucose-1-Phosphatase und nachfolgend auch die Phosphorylase im Labor nachweisen und isolieren. Basierend auf diesen Daten war es überhaupt erst möglich, *in vitro* Glykogen zu synthetisieren. Im Jahre 1940 veröffentlichten die Coris eine ausführliche Aufschlüsselung des Glucosestoffwechsels und der Abbauprodukte von der Skelettmuskulatur bis zur Leber und erhielten daraufhin den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. Im selben Zeitraum konnten Sie nachweisen, dass die Ursache für die Glykogenspeicherkrankheit Typ I auf einen Mangel der Glucose-6-Phosphatase zurückzuführen ist. Einen direkten Nachweis des Enzymmangels beim Morbus Pompe gelang ihnen jedoch nicht (9). Nachdem die wesentlichen biochemischen Elemente des Glykogenstoffwechsels aufgeschlüsselt und die einzelnen Enzyme identifiziert waren, strebten viele Forscher des 20. Jahrhunderts an, die intrazellulären

Strukturen zu identifizieren, die maßgeblich am Glykogenstoffwechsel beteiligt sind. Im Jahre 1955 konnten C. Duve und seine Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter nachweisen, dass die Glucose-6-Phosphatase überwiegend in den Lysosomen lokalisiert ist (10). In den darauffolgenden Jahren konnten H.G. Hers und seine Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter nachweisen, dass die saure alpha-Glucosidase bei Gesunden in einem sauren Milieu Glukose aus Glykogen freisetzt. Er untersuchte daraufhin Gewebeproben von 5 Patienten mit einer Glykogenspeicherkrankheit Typ II, die eine Schwäche der Skelettmuskulatur sowie eine Kardiomegalie aufwiesen. H.G. Hers konnte nachweisen, dass bei allen diesen Patientinnen/Patienten die alpha-Glucosidase fehlte und infolgedessen es zur einer massiven pathologischen Glykogenansammlung gekommen war, die für den Morbus Pompe kennzeichnend ist (11).

Seitdem dient die Messung der Enzymaktivität als eines der wichtigsten Untersuchungsverfahren zur Identifizierung von Patientinnen/Patienten mit einem Morbus Pompe. In darauf folgenden Jahren folgten einige klinische Fallbeschreibungen, die wir heute als juvenile und adulte Form des Morbus Pompe kennen (12).

Es konnte in verschiedenen Fallberichten und Publikationen nachgewiesen werden, dass auch junge Erwachsene und ältere Patientinnen/Patienten mit einer Schwäche der axialen und paravertebralen Muskulatur eine erniedrigte Enzymaktivität aufweisen. Passend zu der erniedrigten Enzymaktivität der alpha-Glucosidase konnten bei allen betroffenen Patientinnen/Patienten eine pathologische Glykogenablagerung in unterschiedlichen Organsystemen nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den betroffenen Kindern wiesen die älteren Patientinnen/Patienten einen milderen klinischen Verlauf auf ohne Beteiligung der Herzmuskulatur, so dass das klinische Spektrum des Morbus Pompe um die milderen Verlaufsform mit einem späteren Symptombeginn erweitert wurde.

Durch die Arbeiten von Solomon et al. und D'Acona et al. konnte im Jahre 1979 als Ursache der erniedrigten Enzymaktivität der alpha-Glucosidase eine Mutation auf dem Chromosomen 17q25 identifiziert werden. Durch weiterführenden Mutationsanalyse und Sequenzierung des Gens waren im weiteren Verlauf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen möglich (13) (14).

Die ersten Therapieansätze zur Kompensierung des Enzymmangels beim Morbus Pompe beruhten auf der Verabreichung von saurer Maltase, welche aus *Aspergillus niger* gewonnen wurde. Im Jahre 1967 erhielt eine Morbus Pompe Patientin einen solchen Pilzextrakt intravenös verabreicht. Zur Evaluierung des Therapieerfolges erfolgte eine Leberbiopsie vor und nach Beginn der Therapie.

Dabei konnte in den Verlaufsuntersuchungen eine höhere Enzymaktivität nachgewiesen werden, allerdings hielt der Effekt nicht lange an und trotz der anfänglich gesteigerten Enzymaktivität konnte keine Verbesserung der klinischen Situation festgestellt werden (15). Eine englische Forschungsgruppe wählte im Jahr 1986 bei einem 16 Monate alten Kind einen ganz anderen Therapieansatz. Sie wollten das Enzymdefizit durch eine allogene Knochenmarkstransplantation mit enzymkompetenten Knochenmarkzellen beheben. Postoperativ traten jedoch erhebliche Komplikationen mit Abstoßungsreaktionen und Sepsis auf, so dass der Patient innerhalb von 33 Tagen nach erfolgter Knochenmarkstransplantation verstarb (16). Im Zeitraum 1984-1999 wurden mehreren tierexperimentelle Studien zur Wirkung und Sicherheit von rekombinant hergestellter alpha-Glucosidase durchgeführt. Die Ergebnisse führten dazu, dass im Jahre 2000 eine niederländische Forschungsgruppe in einem „open-label“ single-center Studiendesign 4 betroffene infantile Pompe-Patienteninnen/Patienten mit generalisierter Muskelschwäche und Kardiomyopathie mit rekombinant hergestellter alpha-Glucosidase (rhGAA) mit Anfangsdosen von 15 mg/kg KG oder 20 mg/kg KG und später 40 mg/kg KG behandelte. Die studienspezifischen Verlaufsuntersuchungen zeigten eine Normalisierung der Enzymaktivität im Muskelgewebe sowie eine Verbesserung der motorischen Funktion der Skelett- und Herzmuskulatur (17). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde im Jahre 2001 eine weitere klinische Phase I/II Studie zur Enzyersatztherapie bei infantilen Morbus Pompe Patienteninnen/Patienten initiiert. Insgesamt wurden 3 Patienteninnen/Patienten mit einer infantilen Verlaufsform alle zwei Wochen über einem Zeitraum von einem Jahr mit rekombinant hergestellter GAA behandelt. Innerhalb der einjährigen Verlaufsbeobachtung konnte bei allen 3 Patienteninnen/Patienten eine normale Herzfunktion sowie eine Verbesserung der motorischen Muskelkraft objektiviert werden (18).

In beiden Studien konnte somit ein positiver Effekt der Enzyersatztherapie auf die motorische Entwicklung und auf die Herzfunktion bei Patienteninnen/Patienten mit einem infantilen Morbus Pompe nachgewiesen werden. Basierend auf den Ergebnissen der Phase II Studie wurde in einer weiterführenden randomisierten, historisch-kontrollierten Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von rekombinanter alpha-Glucosidase bei 18 infantilen Morbus Pompe Patienteninnen/Patienten untersucht. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren alle Patienteninnen/Patienten nicht beatmungspflichtig. Im Rahmen der Studie wurden die Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer alle 2 Wochen mit 20 oder 40 mg/kg KG rekombinant hergestellter alpha-Glucosidase behandelt. Als primärer Endpunkt wurde Überleben und beatmungsfreie Zeit definiert.

Nach Ablauf der einjährigen Studie waren 15 von 18 Patientinnen/Patienten nicht beatmungspflichtig. Alle Patientinnen/Patienten hatten nach einem Jahr überlebt. In der historischen Kontrollgruppe überlebte von 42 Patientinnen/Patienten nur ein Studienteilnehmer. Aufgrund dieser positiven Ergebnisse mit Erreichen des primären Endpunktes in den klinischen Studien befürworteten 2006 die europäische Arzneimittelagentur EMA und die amerikanische Arzneizulassungsbehörde FDA die Zulassung der Enzyersatztherapie mit rekombinant hergestellter alpha-Glucosidase (Myozyme, Sanofi Genzyme) zur Behandlung von Patientinnen/Patienten mit Morbus Pompe (19). Seit 2004 wird von der Firma Sanofi Genzyme eine weltweite Datenbank verwaltet und finanziert, in der sich Patientinnen/Patienten mit einem molekulargenetisch gesicherten Morbus Pompe registrieren können. Sie erhalten mit der Registrierung in dieser Datenbank Zugang zu internationalen Ärztinnen/Ärzte unterschiedlicher Fachbereiche mit Erfahrung und Expertise in der Behandlung und Betreuung von Patientinnen/Patienten mit einem Morbus Pompe. Neben der Versorgung hat die Datenbank das Ziel, durch die sorgfältige klinische Datensammlung die Grundlagenforschung zu fördern und Therapieoptionen für betroffene Patientinnen/Patienten zu erweitern (20).

## Zeitschiene – Morbus Pompe

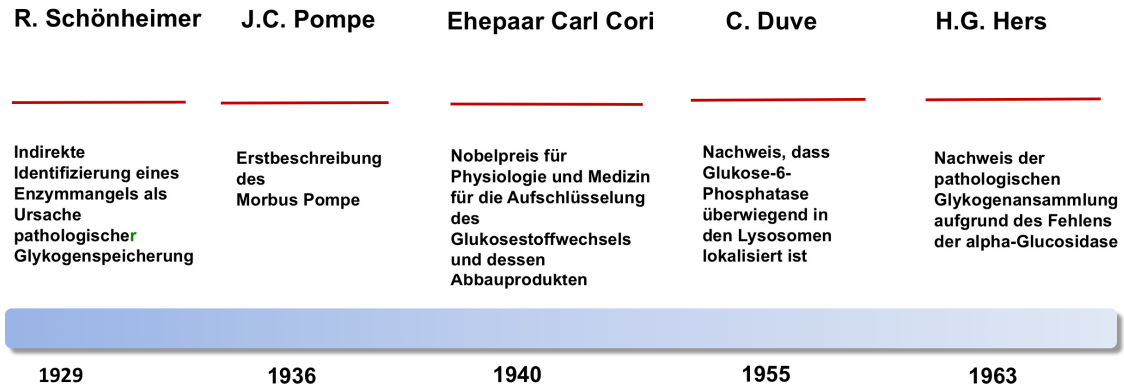


Abbildung 1: Historische Zeitschiene des Morbus Pompe

## Zeitschiene – Morbus Pompe

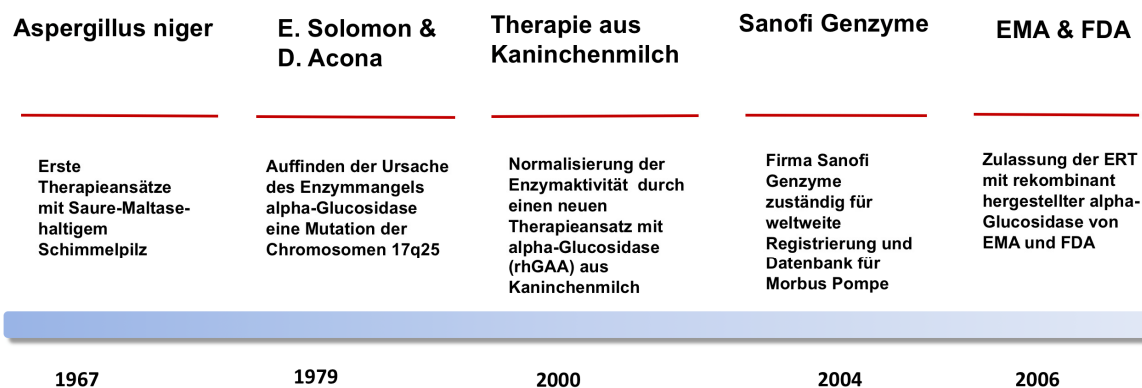


Abbildung 2: Historische Zeitschiene des Morbus Pompe

## 3.2 Epidemiologie

Aufgrund der klinischen Heterogenität, der Seltenheit der Erkrankung und den zum Teil unspezifischen Veränderungen sind präzise Angaben hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz nicht möglich. Die aktuellen Daten beruhen lediglich auf Schätzungen und statistischen Hochrechnungen aus den relevanten Studien. Schätzungen zufolge liegt die weltweite Inzidenz des Morbus Pompe zwischen 1:40.000-1:300.000, wobei die höheren Inzidenzraten vor allem unter der asiatischen Bevölkerung zu beobachten sind. Somit zählt der Morbus Pompe zu den seltenen Krankheiten und wird zu den „Orphan Diseases“ („Waisenkinder der Medizin“) gerechnet(21). Es wird angenommen, dass weltweit ungefähr 5.000 – 10.000 Menschen an einem Morbus Pompe leiden. Dies entspricht ungefähr 15% aller Glykogenspeichererkrankungen (22).

Betrachtet man die Prävalenz der Pompe-Erkrankung für die einzelnen Verlaufsformen, so beträgt die Prävalenz für die adulte Verlaufsform in den Niederlanden ungefähr 1:57000 Erkrankten, die infantile Verlaufsform hingegen wird mit 1:138000 Erkrankten seltener beobachtet. Daraus ergibt sich eine kombinierte Prävalenz von infantilen und adulten Morbus Pompe von 1:40000 Erkrankten (23). Für Deutschland liegen keine größeren Populationsstudien zur Häufigkeit des Morbus Pompe vor. Aus den registrierten Fällen in den Selbsthilfegruppen wird aktuell von 250 Erwachsenen und 15 Kindern ausgegangen, die von der Krankheit betroffen sind. In der afroamerikanischen Bevölkerung wird die Inzidenz mit 1:40.000 geschätzt. Unter der asiatischen Bevölkerung wird die Inzidenz mit 1:50.000 angegeben. In Australien liegt die Zahl an Neuerkrankungen bei 1:146.000 (24). Für Österreich liegen ebenfalls Daten zur Inzidenz von Morbus Pompe vor. Im Rahmen eines nationalen Neurogeborenen-Screenings im Jahre 2010 wurden insgesamt 34.736 Neurogeborene mittels enzymkinetischer Trockenbluttestung und nachfolgenden humangenetischen Untersuchungen auf das Vorliegen eines Morbus Pompe untersucht. Es konnten insgesamt 4 Neugeborene mit einer Mutation im GAA-Gen identifiziert werden, dies entspricht einer Inzidenz von 1:8684 Lebendgeburten (25).

### 3.3 Ätiologie und Pathogenes

Ursache des Enzymmangels beim Morbus Pompe ist eine Mutation im  $\alpha$ -Glucosidase-Gen (GAA) auf dem distalen Ende des Chromosoms 17q25.2-q25.3, welches für die lysosomale saure Maltase ( $\alpha$ -Glucosidase) kodiert. Dabei sind unterschiedliche Mutationsformen bekannt (Insertion und Deletion), die zu einer Missense- oder Nonsense-Mutation des GAA Gens führen können. Die häufigste Mutation ist die sog. -13 T>G IVS1 Spleißmutation im Intron 1, so dass sich diese zum genetischen Screening sehr gut eignet (26). Inzwischen sind mehr als 300 pathogene Mutationen in allen 20 Exonen des GAA-Gens bekannt ([www.pompecenter.nl](http://www.pompecenter.nl)). Die zugrundeliegenden Mutationen können auf unterschiedlichster Art und Weise zur Funktionsstörung der  $\alpha$ -Glucosidase mit reduzierter Enzymaktivität führen. Dabei können wesentliche Aspekte der Enzymsynthese angefangen von wichtigen intranukleären Transkriptionsvorgängen über Prozessierungsvorgänge innerhalb des Zytoplasmas bis hin zu gestörter Proteinfaltung betroffen sein.

Das GAA-Gen ist ein autosomales Gen und liegt somit auf zwei Allelen vor. Beim Morbus Pompe kommt es nur dann zur klinischen Manifestation, wenn beide Genabschnitte mutiert sind und es zu einer relevanten Funktionsstörung der  $\alpha$ -Glucosidase mit reduzierter Enzymaktivität kommt. Somit unterliegt der Morbus Pompe einem autosomal-rezessiven Vererbungsmodus. Zur Frühdetektion bei betroffenen Familien kann eine pränatale Diagnostik mit Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese durchgeführt werden (3). Zur besseren Veranschaulichung der pathophysiologischen Vorgänge beim Morbus Pompe wird im folgendem ein kurzer Überblick über den Glykogenstoffwechsel gegeben. Das Glykogen ist ein großes Makromolekül, aufgebaut aus mehreren miteinander verzweigten Glukosemolekülen, die meist  $\alpha$ -1,4-glykosidisch, aber auch  $\alpha$ -1,6-glykosidisch verknüpft sind. Ausgangsverbindung für die Glykogensynthese ist Glucose-6-phosphat, das aus Glucose gebildet wird. Nach Isomerisierung wird Glucose-6-phosphat in UDP-Glucose überführt. UDP-Glucose wird anschließend von der Glykogensynthase auf ein nicht reduzierendes Ende eines bereits bestehenden Glykogenmoleküls übertragen, somit entstehen mehrfache Verzweigung des Glykogenmoleküls. Bei der Synthese neuer Partikel wird das erste Glucosemolekül an einen Tyrosinrest des Glykoproteins Glykogenin gebunden, das stets den Kern eines Glykogenpartikels bildet (27). Das Glykogen stellt somit die Hauptspeicherform der Glucose dar und fungiert als Hauptenergielieferant für alle Organsysteme, insbesondere für die sehr stoffwechselaktiven Organe Leber, Skelettmuskulatur, Herz und Gehirn.

Der Abbau des Glykogens erfolgt intrazellulär unter anderem in Lysosomen. Dabei wird Glykogen durch einen noch nicht vollständig aufgeschlüsselten intrazellulären Autophagieprozess in die Lysosomen aufgenommen. Intralysosomal wird das Glykogenpolymer durch Abspaltung endständiger Polysaccharide durch das Enzym  $\alpha$ -1,4-Glukosidase zu Glucose abgebaut. Durch ein Fehlen dieses Enzyms oder erniedrigte Enzymaktivität unterhalb von 25% kommt zu einer pathologischen Akkumulation des Glykogens innerhalb der Lysosomen (28). Dadurch kommt es zu einer Anschwellung und Vergrößerung der Lysosomen mit der Folge, dass andere wichtige Zellorganellen innerhalb des Zytosols verdrängt und in ihrer Funktion erheblich beeinträchtigt werden. Zudem führt die massive Akkumulation des Glykogens zu einer Instabilität der strukturellen Integrität der Lysosomen, wodurch es im Verlauf zu einer Ruptur der vergrößerten Lysosomen kommt. Dabei gelangen toxische Stoffwechselabbauprodukte sowie das Glykogen in den Intra – und Extrazellularraum und reichern sich in den verschiedensten Organsystemen wie Muskulatur, Herzmuskel, Niere, Leber und zentrales Nervensystem an. Es ist davon auszugehen, dass nicht primär die Ansammlung des Glykogens innerhalb der Lysosomen zur Erkrankung führt, sondern vielmehr die Folgemechanismen zu die klinischen Symptomenverursachen. Innerhalb der Muskulatur führt die krankhafte Glykogenspeicherung zu einer Störung des kontraktilen Apparats mit der Folge einer reduzierten Muskelkraft und dem Abbau von Muskelfasern.

Ein weiterer relevanter Pathomechanismus beim Morbus Pompe ist die gestörte intrazelluläre Autophagozytose, wodurch toxische Stoffwechselprodukte und Zellbestandteile innerhalb des Zytosols nicht mehr abgebaut werden und in der Folge eine zelluläre Dysfunktion resultiert (29). So konnte sowohl in tierexperimentellen Untersuchungen als auch bei betroffenen Menschen mit einem Morbus Pompe in den Skelettmuskelfasern eine massive Anhäufung von Autophagieprodukten mit erheblicher intrazellulärer Funktionseinschränkung nachgewiesen werden (30) (31). In den Motoneuronen des ZNS sind ebenfalls beide Mechanismen, die massive Glykogenspeicherung sowie eine gestörte Autophagie, beschrieben. Somit sind neben myopathischen Schädigungsmustern auch sekundäre neurogene Veränderungen im Muskel nachweisbar (22).

### **3.4 Klinisches Bild und Verlauf**

Der Phänotyp des Morbus Pompe mit Beteiligung von verschiedenen Organsystemen unterliegt einer sehr hohen klinischen Variabilität, die in erheblichem Maße vom Erkrankungsalter und von der vorhandenen Enzym-Restaktivität abhängig ist. Dabei können im Wesentlichen drei unterschiedliche Verlaufsformen mit fließenden Übergängen näher charakterisiert werden. Die schwerste Form stellt dabei die klassische infantile Verlaufsform „infantil-onset Pompe disease“ (IOPD) dar, die im Jahr 1932 von J.C. Pompe beschrieben wurde. Die juvenile Form des Morbus Pompe mit Beginn im Kindesalter und die adulte „late-onset pompe disease“ (LOPD)-Formen mit Symptombeginn im späten Kindes-, Jugendlichen- oder Erwachsenenalter zeigen im Vergleich zu der IOPD-Form einen milderen klinischen Verlauf und günstigere Prognose auf. Im Folgenden werden alle drei Verlaufsformen näher beschrieben.

#### ***3.4.1 Infantile Form des Morbus Pompe***

Die klassische infantile Verlaufsform des Morbus Pompe ist die schwerste verlaufende Form mit der raschesten Krankheitsprogression und ungünstigsten Prognose. Die Krankheit manifestiert sich relativ schnell nach der Geburt in den ersten zwei Lebensmonaten und führt in der Regel innerhalb der ersten Lebensjahre zum Tod (32). Klinisch stehen eine schwere generalisierte Muskelatrophie mit proximaler Muskelschwäche mit Beteiligung der Zwerchfell- und Atemhilfsmuskulatur sowie Hepatomegalie, Makroglossie und hypertropher Kardiomyopathie im Vordergrund (33) (2). Die gemessene Enzymaktivität beträgt in diesen Fällen meist nie über 2% , in vielen Fällen kann sie auch komplett fehlen (33). Durch die ausgeprägte Atrophie der rumpfnahen und axialen Muskulatur weisen die betroffenen Säuglinge eine erhebliche Störung der motorischen Entwicklung auf, die sich in den etablierten pädiatrischen klinischen Scores sehr gut abbilden lässt. Dabei zeigt sich das typische Bild eines „Floppy Infant Baby“. Die betroffenen Säuglinge können den Körper nicht gegen die Schwerkraft aufrichten und weisen im Verlauf deutliche motorische Entwicklungsverzögerungen sowie eine Bewegungsarmut auf. Aufgrund der allgemeinen Muskelschwäche kommt es zu einer ausgeprägten Saug- und Trinkschwäche, die zu einer progredienten und auch durch Sondennahrung nicht aufhaltbaren Wachstums- und Gedeihstörung führt. Durch die diaphragmatische muskuläre Schwäche entwickelt sich eine respiratorische Insuffizienz mit erhöhtem Risiko für

Atemwegsinfektionen. Zudem zeigen sich nächtliche Phasen von chronischer Hypoventilation und Hyperkapnie, die im Langzeitverlauf deutlich zunehmen und in eine Beatmungspflichtigkeit münden können. Die kardiale Mitbeteiligung mit hypertropher Kardiomyopathie kann im Rahmen des Krankheitsverlaufes zu einer schweren Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen führen (2). Dabei haben hypertrophe Kardiomyopathie und Lungenbeteiligung einen immensen Einfluss auf die Lebenserwartung. Folglich versterben die meisten Patientinnen/Patienten an Herzversagen oder respiratorischer Insuffizienz. Die geistige Entwicklung bei den betroffenen Säuglingen ist unauffällig. Daneben sind Hörminderung und Sprachauffälligkeiten bekannt (34). Laborchemisch sind erhöhte Transaminasen inklusive Laktatdehydrogenase und erhöhte Kreatinkinase nachweisbar (2) (22). Neben der klassischen infantilen Form kann ein zweiter, nicht-klassischer IOPD-Subtyp des Morbus Pompe differenziert werden. Diese Verlaufsform ist seltener, weist dafür aber eine günstigere Prognose auf, da kaum Veränderungen der Herzmuskulatur zu beobachten sind. Im Vergleich zur klassischen Form lässt sich hier eine höhere Restaktivität der  $\alpha$ -Glucosidase nachweisen (35).

### ***3.4.2 Juvenile Form des Morbus Pompe***

Die ersten Symptome der juvenilen Form des Morbus Pompe treten in der Regel in der ersten Lebensdekade auf. Klinisch auffällig werden die meisten Patientinnen/Patienten mit einer belastungsabhängigen Muskelschwäche der Beckengürtelmuskulatur und paravertebralen Muskulatur. Die obere Extremitätenmuskulatur ist initial weniger häufig betroffen. Strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten des Myokards im Sinne einer hypertrophen Kardiomyopathie fehlen bei dieser Form im Gegensatz zur klassischen infantilen Form. Dennoch kann bei manchen Patientinnen/Patienten mit juveniler Form ein leicht vergrößertes Herz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion beobachtet werden. Zudem können in einigen Fällen die typischen EKG-Veränderungen wie z.B. kurze PR-Intervalle und große QRS-Komplexe beobachtet werden (36). Der Krankheitsverlauf bei dieser Form weist einen insgesamt langsam fortschreitenden Verlauf auf. Laborchemisch unterscheidet sich die juvenile von der infantilen Form nicht (2). Es können ähnlich wie bei der infantilen Form sowohl eine relevante Hyper-Ckämie als auch erhöhte Transaminasen festgestellt werden. Der entscheidende Unterschied gegenüber der infantilen Form ist die deutlich höhere Enzymrestaktivität (2)(37).

Motorische Entwicklungsverzögerungen mit Trinkschwäche, Schluckstörungen und Gedeihstörung sind bei der juvenilen Verlaufsform nur dann zu beobachten, wenn sich die Krankheit relativ früh im jungen Kindesalter oder im Säuglingsalter manifestiert. In den meisten Fällen kann die Gedeihstörung mit einer konsequenten Sondennahrung stabilisiert werden. Bei der juvenilen Form kann das Glykogen auch in der Atemmuskulatur akkumulieren und verursacht im Verlauf eine respiratorische Insuffizienz mit erhöhtem Risiko für Atemwegsinfekte und lebensbedrohlichen Pneumonien. In vielen Fällen benötigen die meisten Patientinnen/Patienten bereits vor dem Erreichen des 20. Lebensjahres bei progredienter Schwäche der Atemhilfsmuskulatur eine dauerhafte maschinelle Beatmung. Allerdings ist trotz der Beatmungspflichtigkeit die Lebenserwartung und die Gesamtprognose bei fehlender kardialer Komorbidität wesentlich günstiger im Vergleich zur infantilen Verlaufsform (2)(22). Ferner kann es im Verlauf bei zunehmender Schwäche und Atrophie der autochthonen Rückenmuskulatur zu Skelettdeformitäten mit Skoliose kommen. Auch atypische Symptome wie eine lokale Pseudohypertrophie der Muskulatur durch lokale Glykogenablagerungen sind in der Literatur beschrieben (37)(38).

### ***3.4.3 Adulte Form des Morbus Pompe***

Die ersten klinischen Symptome der adulten Verlaufsform des Morbus Pompe treten im Durchschnitt etwa ab dem 35. Lebensjahr auf, daher spricht man vom late-onset Typ (LOPD) bzw. der adulten Form. In der Regel vergehen ca. 6 Jahre vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung (39). Im Vordergrund der Beschwerdesymptomatik stehen eine langsam fortschreitende Muskelschwäche und Muskelatrophie der proximalen, axialen und paravertebralen Muskulatur (38). Infolgedessen ist die Mobilität und Beweglichkeit im Alltag relevant beeinträchtigt. Die betroffenen Patientinnen/Patienten haben Schwierigkeiten beim Gehen, Rennen, Treppensteigen und dem Aufstehen aus der sitzenden oder liegenden Position (40)(41)(42). Durch die Schwäche der Beckengürtelmuskulatur unter Einbeziehung der Glutealmuskulatur, der Hüftbeuger und Hüftadduktoren leiden die meisten Patientinnen/Patienten an einer Gangunsicherheit mit positivem Trendelenburg-Zeichen. Die Schultergürtelmuskulatur ist im Gegensatz zur der Beckengürtelmuskulatur weniger häufig betroffen. Allerdings kann durch eine Atrophie der paravertebralen Muskulatur eine Scapula alata beobachtet werden. Neben der

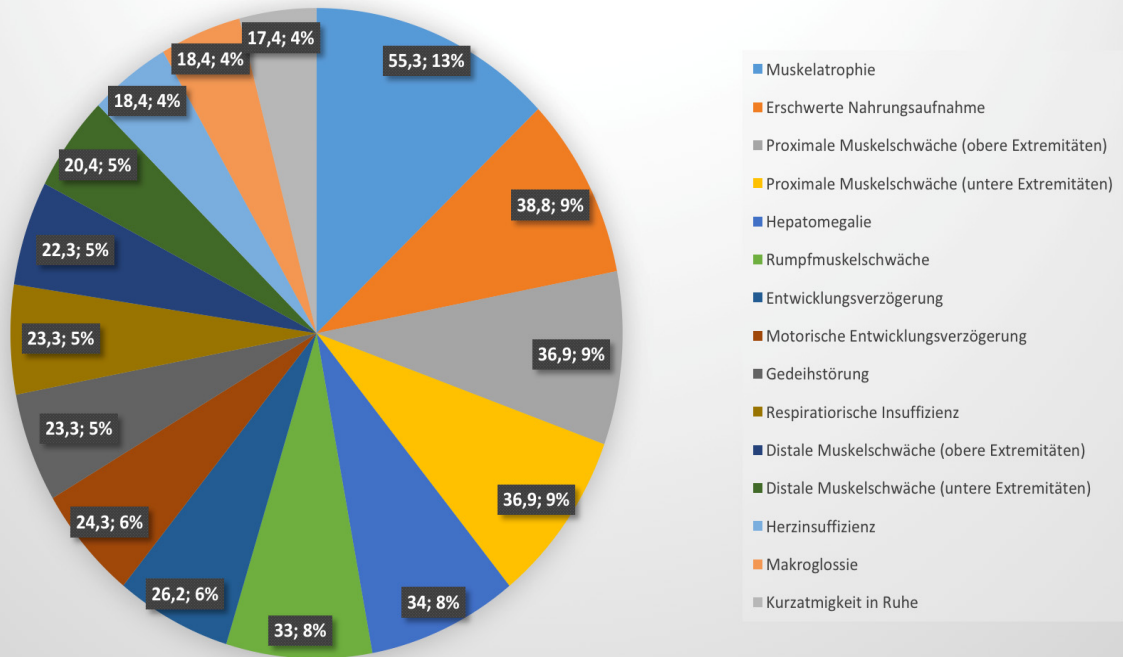
Muskelschwäche können aber auch andere typische myopathischen Symptome wie belastungsabhängige Muskelkrämpfe oder Muskelschmerzen beobachtet werden (43). Zudem können bei Beteiligung der Bauch- und Rückenmuskulatur ähnlich wie bei der juvenilen Form im Langzeitverlauf Skoliose, lumbale Lordose und anderen Skelettdeformitäten beobachtet werden. Aus diesem Grund benötigen die betroffenen Patientinnen/Patienten im Verlauf der Erkrankung Hilfsmittel wie Gehhilfen oder einen Rollstuhl (44). Eine muskuläre Insuffizienz der Atemhilfsmuskeln finden sich bei der adulten Verlaufsform in ca. 12 % der Fälle. Dabei stehen belastungsabhängige Dyspnoesyndromatik, nächtliche Hypoventilation und teilweise auch Hyperkapnie im Vordergrund, die in den meisten Fällen mit einer nichtinvasiven Beatmung adäquat behandelt werden können. Nichtsdestotrotz stellt die respiratorische Insuffizienz wie bei der infantilen und juvenilen Form die Haupttodesursache bei Patientinnen/Patienten mit einem adulten Morbus Pompe dar (2).

Es gab in den letzten Jahren Bemühungen, das Verteilungsmuster der betroffenen Muskelgruppen bei LOPD-Patientinnen/Patienten näher zu charakterisieren, um auf diesem Wege spezifische Muskelgruppen zu identifizieren, die schwerpunktmäßig beim Morbus Pompe betroffen sind. Eine sehr gute Übersichtsarbeit in diesem Zusammenhang stellen die Ergebnisse von van der Beek und Kolleginnen/Kollegen aus dem Jahre 2012 dar (45). Dabei wurden in einem prospektiven, monozentrischen Studiendesign die klinischen Daten von molekulargenetisch gesicherten LOPD-Patientinnen/Patienten im Zeitraum 2004-2009 ausgewertet. Alle Patientinnen/Patienten wurden einer umfangreichen Testung mit standardisierter Evaluierung der Muskel- und Lungenfunktion unterzogen. Es wurden insgesamt 94 Patientinnen/Patienten in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn betrug 32 Jahre. In der Muskelkraftprüfung waren der M. deltoideus, die Bauchmuskeln, Beckengürtel, Gesäßmuskulatur, dorsale Oberschenkelmuskulatur sowie die paravertebrale Muskulatur in bis zu 80% der Fälle betroffen, der M. quadriceps femoris war demgegenüber nur in 50% der Fälle betroffen. Am stärksten betroffen waren die Bauchmuskeln und die Beckengürtelmuskulatur. Weniger stark betroffen waren die Schultergürtelmuskulatur und die distale Extremitätenmuskulatur. Insgesamt konnte bei 93% der Patientinnen/Patienten eine relevante Muskelschwäche objektiviert werden. Durch die Muskelparesen waren funktionell das Laufen (32%), das Aufstehen aus der Hocke (12%), das Zurücklegen von längeren Gehstrecken (16%) und das Aufstehen aus einer liegenden Position (10%) eingeschränkt. Muskelkrämpfe und Muskelschmerzen konnten in 16% der Fälle beobachtet werden. Die Daten zeigen, dass bei

LOPD-Patientinnen/Patienten insbesondere die axialen Muskeln und die Beckengürtelmuskulatur betroffen sind. Im fortgeschrittenem Stadium breitet sich die Muskelschwäche weiter aus und bezieht in der Regel auch die gesamte Schultergürtelmuskulatur mit ein. Zusätzlich können LOPD-Patienten eine Ptosis (22%), bulbäre Symptome (28%), Skelettdeformitäten wie Skoliose (21%) sowie eine Scapula alata (33%) entwickeln. Im Rahmen der Studie entwickelten 4 von 67 Patientinnen/Patienten eine ventilatorische Insuffizienz mit Heimbeatmungsindikation. Gleichzeitig konnte aber auch gezeigt werden, dass in 10% der Fälle beim adulten Morbus Pompe die Patientinnen/Patienten asymptomatisch waren und nur durch eine isolierte Hyperkämie klinisch auffällig wurden. Unter Berücksichtigung des heterogenen Bildes mit Auftreten von hochgradigen Muskelparesen, ventilatorischer Insuffizienz bis zu isolierter Hyperkämie bleibt die ätiologische Einordnung des adulten Morbus auf der Basis von klinischen Kriterien schwierig.

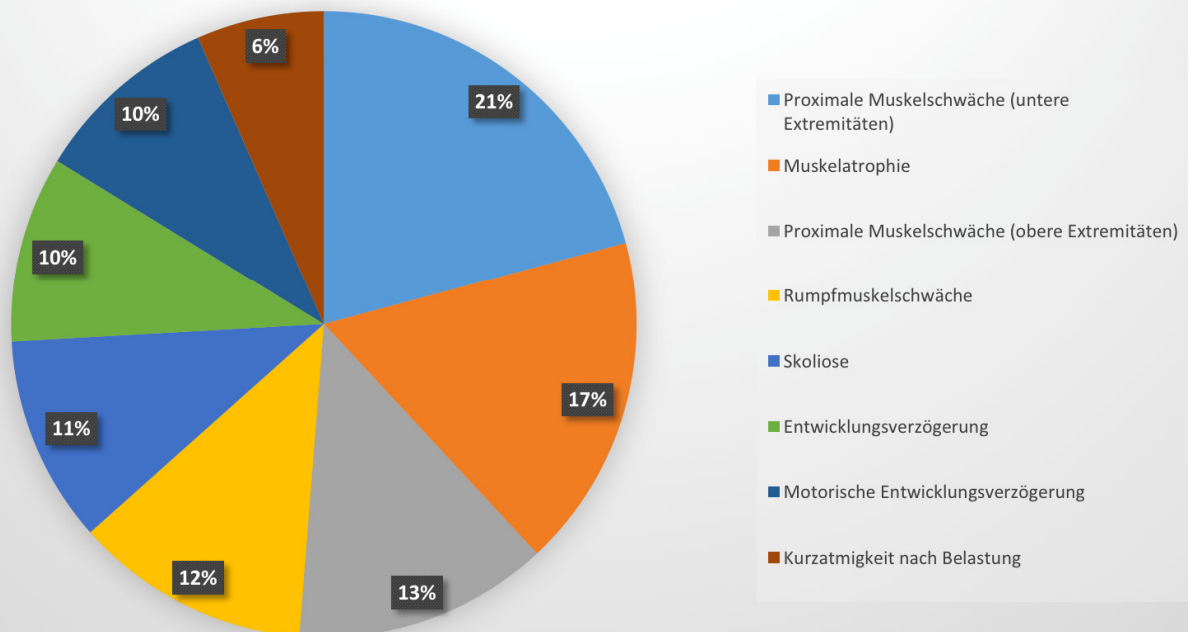
Die *Abbildungen 3-5* zeigen einen Überblick über die Häufigkeit und Verteilung sowie den Zeitpunkt der ersten klinischen Symptome für die unterschiedlichen Formen des Morbus Pompe. Die Daten stammen aus einer Registerstudie (Pompe Registry, Sanofi Genzyme). Dabei wurden die klinischen und paraklinischen Daten von 647 Patientinnen/Patienten mit einem molekulargenetisch gesicherten Morbus Pompe ausgewertet.

### Klinische Zeichen beim infantilen Morbus Pompe Gruppe A (n=103)

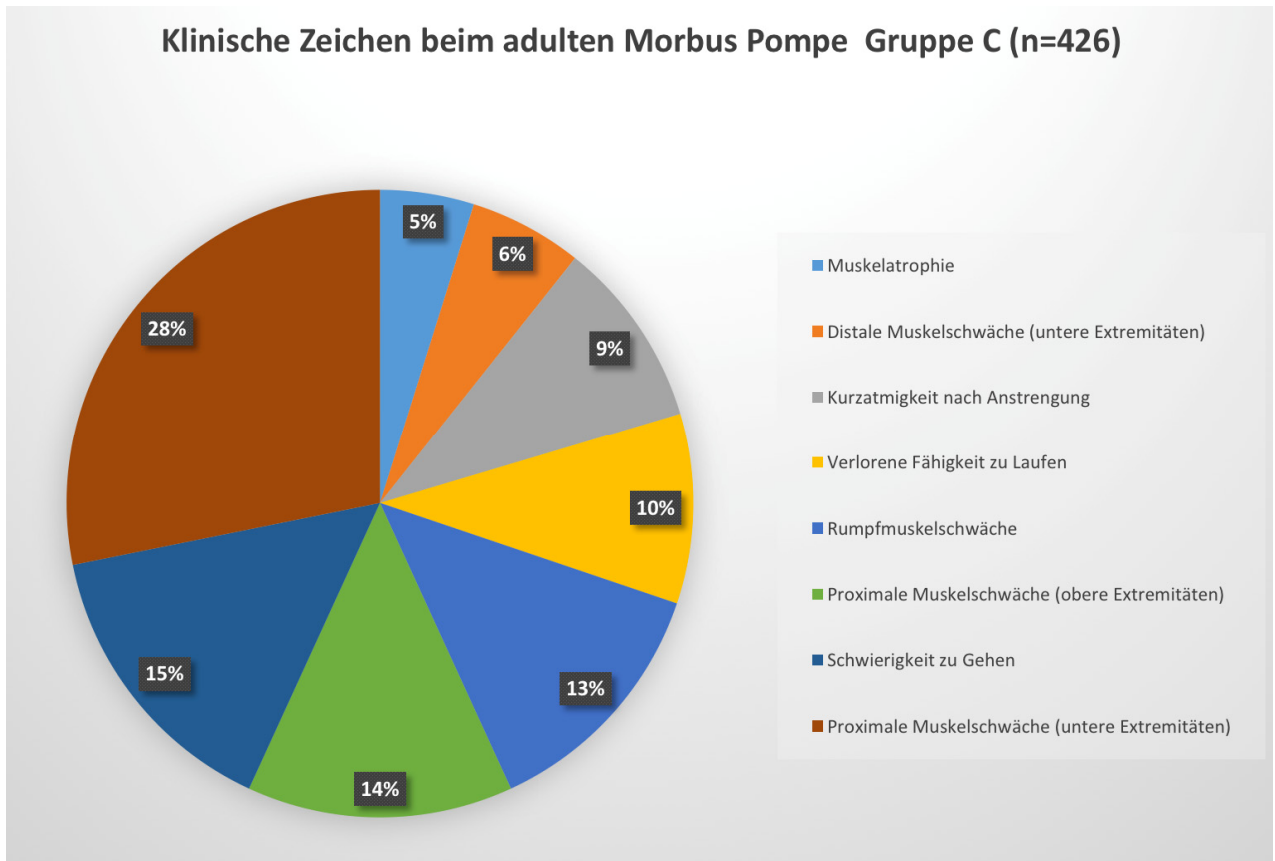


**Abbildung 3:** Häufigkeit der Patientinnen/Patienten und Verteilung der ersten klinischen Symptome bei infantiler Form des Morbus Pompe (38).

### Klinische Zeichen beim juvenilen Morbus Pompe Gruppe B (n=118)

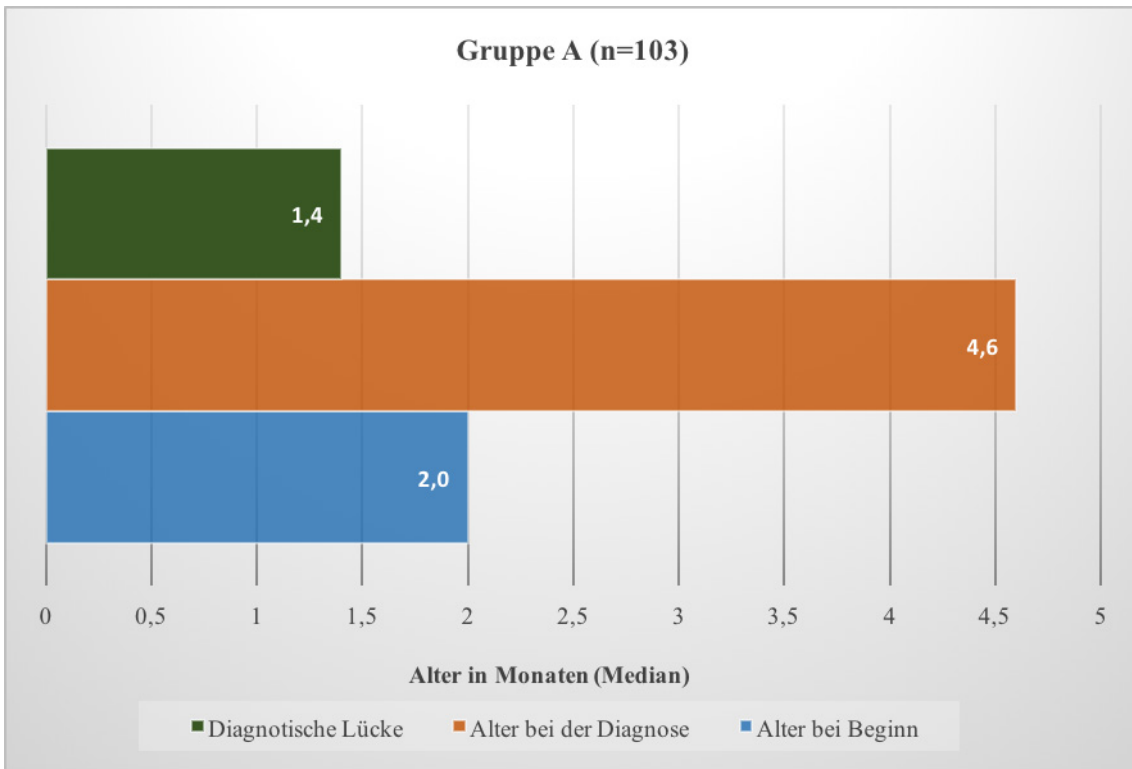


**Abbildung 4:** Häufigkeit der Patientinnen/Patienten und Verteilung der ersten klinischen Symptome bei juveniler Form des Morbus Pompe (38).

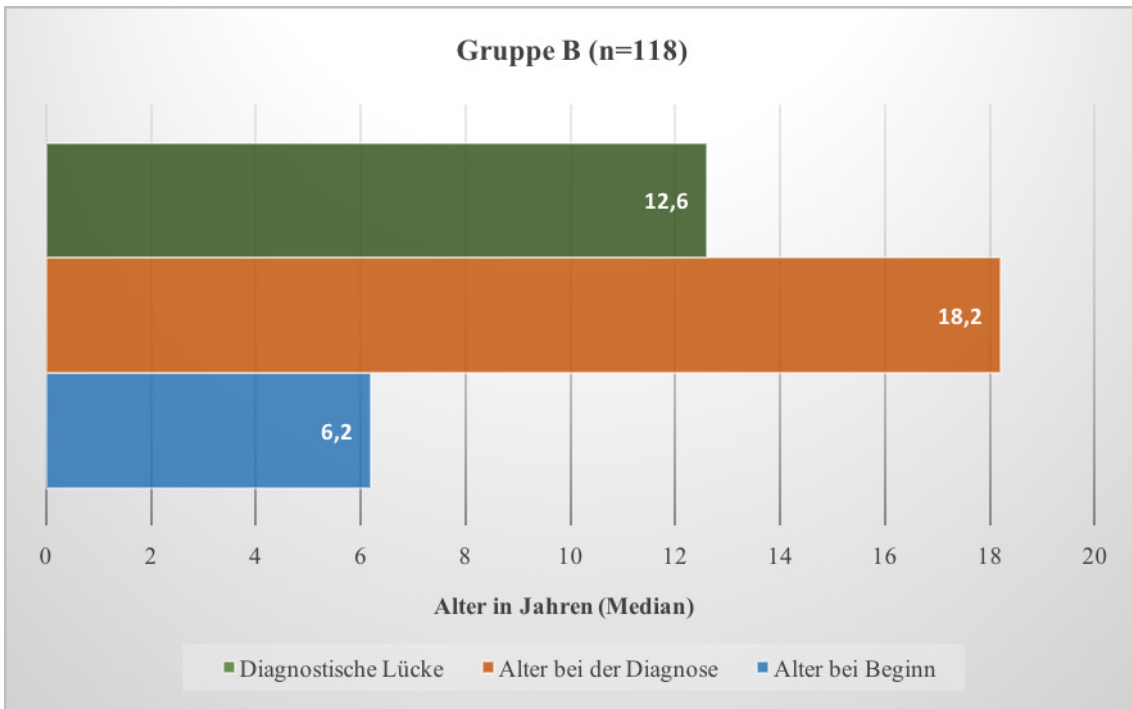


**Abbildung 5:** Häufigkeit der Patientinnen/Patienten und Verteilung der ersten klinischen Symptome bei adulter Form des Morbus Pompe (38).

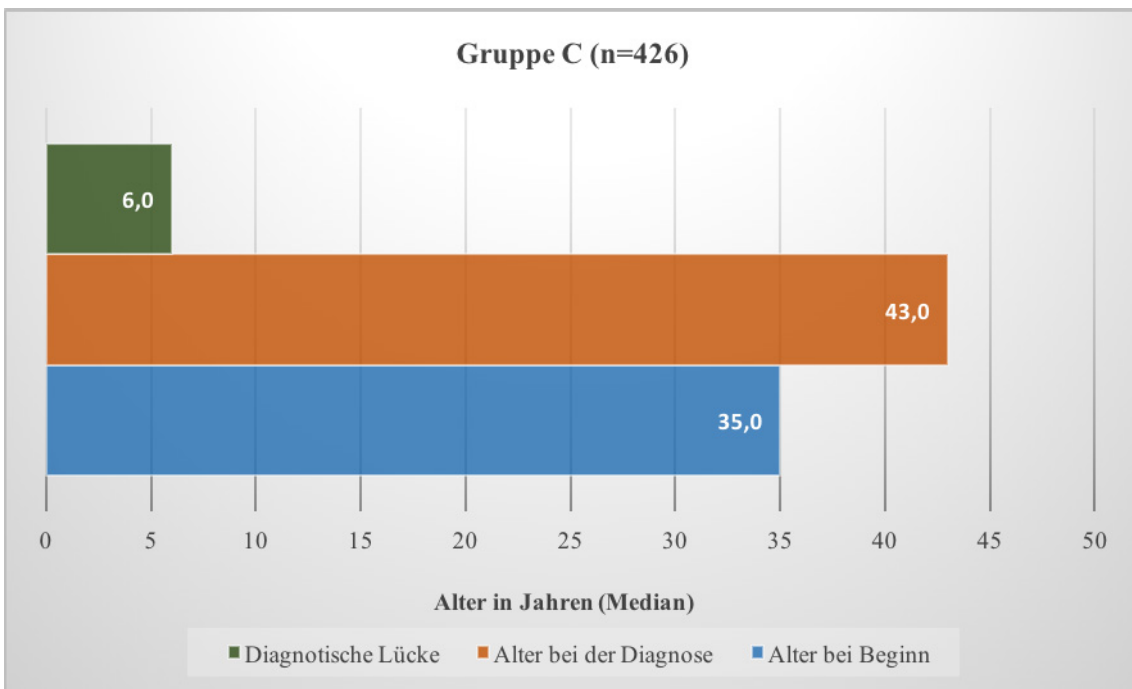
Die *Abbildungen 6 und 10* geben einen Überblick über das Alter der betroffenen Patientinnen/Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome sowie das durchschnittliche Alter während der Diagnosestellung.



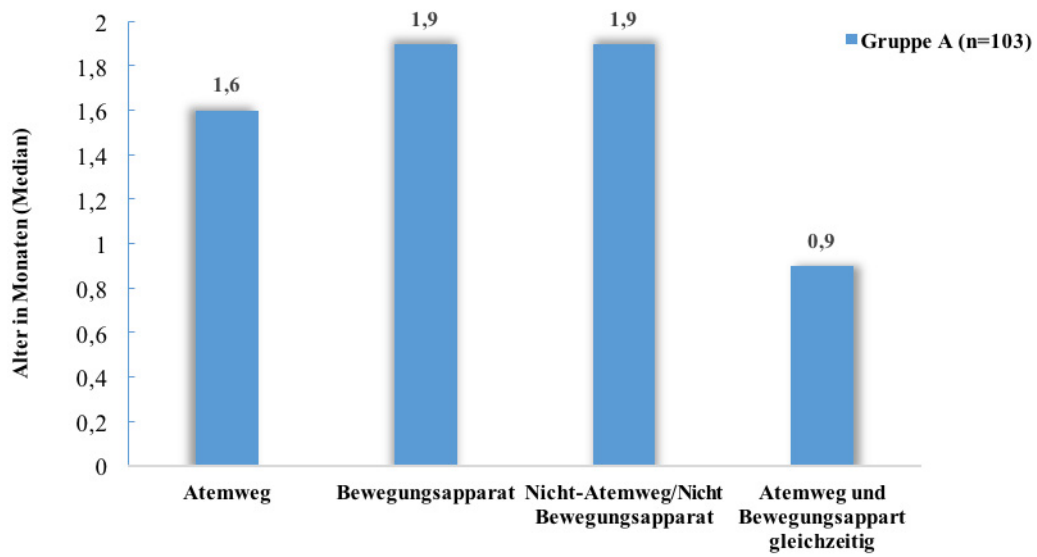
**Abbildung 6:** *Alter zum Zeitpunkt der ersten Symptome bei infantiler Form des Morbus Pompe (38).*



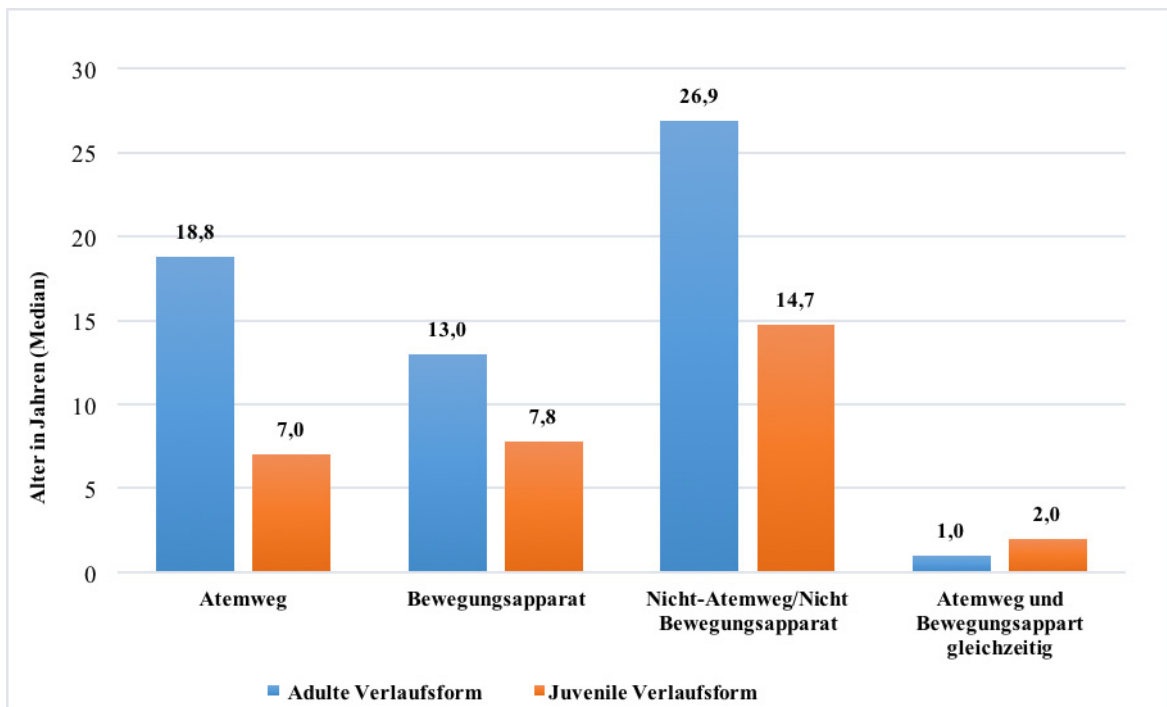
**Abbildung 7:** *Alter zum Zeitpunkt der ersten Symptome bei juveniler Form des Morbus Pompe (38)*



**Abbildung 8:** *Alter zum Zeitpunkt der ersten Symptome bei adulter Form des Morbus Pompe (38).*



**Abbildung 9:** Zeit bis zur Diagnose durch erstmal gemeldete Symptome bei infantiler Form des Morbus Pompe (38).



**Abbildung 10:** Zeit bis zur Diagnose durch erstmal gemeldete Symptome beim juveniler und adulter Form des Morbus Pompe (38).

## 3.5 Diagnostik

Die Seltenheit des Morbus Pompe und die klinische Variabilität der unterschiedlichen Verlaufsformen mit Befall verschiedener Organsysteme sowie der enge klinische Phänotyp zu anderen neuromuskulären Erkrankungsbildern mit proximaler Manifestation können zur erheblichen Verzögerung in der Diagnosesicherung führen. Dies trifft insbesondere für die adulten Verlaufsformen zu (36)(46)(22)(1)(47). Dabei kann es zu Verzögerungen von Monaten bis zu Jahren kommen. Die maßgeblichen Faktoren, die dazu beitragen, sind: klinischen Zeichen der betroffenen Patientinnen/Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, Erkrankungsalter und Schwere der Krankheit, aber auch, ob die Patientinnen/Patienten in einem spezialisierten Zentrum abgeklärt wurden. Seit Zulassung der Enzymersatztherapie kann eine deutliche Intensivierung des Bestrebens zur Frühdetektion von Patientinnen/Patienten mit einem Morbus Pompe beobachtet werden. Dies spiegelt sich in verschiedenen Forschungsarbeiten mit Entwicklung von neuen Screeningmethoden, Optimierung der enzymkinetischen Testungen, Mutationsanalyse und der Entwicklung von diagnostischen Algorithmen wider.

### 3.5.1 Allgemeine Untersuchung

Im Vordergrund steht die Anamnese, dabei sollten durch eine gezielte Exploration das Ausmaß der verschiedenen Organmanifestation erfasst werden. Während es bei den infantilen und juvenilen Verlaufsformen durch die frühe und schwere Manifestation relativ einfach ist, die Symptomkomplexe Gedeihstörung, motorische Entwicklungsverzögerung, Makroglossie sowie Aspekte der Kardiomyopathie und Hepatomegalie zu untersuchen, stellt sich die Situation bei den adulten Formen schwieriger dar. Hier stehen, wie bereits im klinischen Abschnitt dargestellt, myopathische Beschwerden im Vordergrund. Daher sollte in der ergänzenden klinischen Untersuchung gezielt nach belastungsabhängiger Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen gefragt und das Verteilungsmuster der betroffenen Muskelgruppen eingegrenzt werden. Der Schweregrad der Muskelschwäche kann mit Hilfe von etablierten Skalen und Scores, wie z.B. der Skala des Medical Research Council (MRC) und dem 6-Minuten-Gehtest abgebildet werden (48)(49). Ferner eignen sich diese Scores als Verlaufsparemeter, um den Effekt der Enzymersatztherapie als auch die Krankheitsprogression zu dokumentieren.

Weitere wichtige klinischen Zeichen, die im Rahmen der Anamnese erfragt werden sollten, sind das Vorliegen von Schwierigkeiten beim Treppensteigen, das Aufstehen aus der Hocke sowie wiederkehrende Rückschmerzen. Zur Evaluierung einer möglichen Lungenbeteiligung sollte nach belastungsabhängiger Kurzatmigkeit, Schlafapnoe-Syndrom, morgendlichen Kopfschmerzen und tageszeitliche Fatiguesymptomatik gefragt werden (1)(36). Einen sehr guten Überblick über das systematische Vorgehen zur Identifizierung und Diagnosesicherung von Patientinnen/Patienten mit einem adulten Morbus Pompe gibt die Arbeit von Tascano und Kolleginnen/Kollegen (48). Neben der allgemeinen Anamnese stellt die Familienanamnese beim Morbus Pompe wie bei anderen hereditären Erkrankungsbildern eine wichtige Säule in der Diagnostik dar. Da es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung handelt, sollte ein Stammbaum erstellt und nach anderen betroffenen Familienangehörigen gefragt werden.

### **3.5.2 Laborchemische Diagnostik**

Die Bestimmung von Kreatinkinase (CK), die als intrazelluläres Enzym bei Schädigung der Muskelzellen ins Blut gelangen kann, sowie Lactatdehydrogenase (LDH), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) geben laborchemisch erste unspezifische Hinweise auf das Vorliegen einer Muskelschädigung. In einigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass mindestens einer dieser Laborparameter in über 90% der Fälle erhöht ist (50) (51).

### **3.5.3 Enzymdiagnostik und Genanalyse**

Neben den humangenetischen Untersuchungen stellt die direkte Messung der GAA-Enzymaktivität einen der wichtigsten diagnostischen Schritte dar, um Patientinnen/Patienten mit einem Morbus Pompe zu identifizieren. Die Bestimmung der Enzymaktivität kann dabei in unterschiedlichen Geweben erfolgen wie z.B. Hautfibroblasten oder Skelettmuskulatur. Die Gewebeproben müssen für die weiteren biochemischen Analysen im Rahmen eines kleinen invasiven Eingriffes entnommen werden. Nicht selten wird hierfür eine Lokalanästhesie benötigt, welches insbesondere für die infantilen Patientinnen/Patienten eine zusätzliche Belastung darstellt.

Nach der Gewebentnahme wird in unterschiedlichen Assays die Enzymaktivität unter verschiedenen pH-Bedingungen (pH-Wert zwischen 3,7-4,5) bestimmt und als Kontrolle mit der Aktivität einer neutralen Glucosidase bei pH-Wert von 7 verglichen. Als Substratzusätze werden dabei 4-methylumbelliferyl-  $\alpha$ -D-glucoside (4-MUG) oder Maltose und Glykogen beigemischt. Aufwändiger im Vergleich zur Skelettmuskulatur gestaltet sich die GAA-Aktivitätsmessung in den Hautfibroblasten, da diese für die weiteren Analyseschritte zunächst 4-5 Wochen kultiviert werden müssen (36). In den letzten Jahren sind jedoch Methoden entwickelt worden, die die direkte Messung der sauren  $\alpha$ -Glucosidase aus Blutproben in den Leukozyten erlauben (52). Dabei gewinnt insbesondere die Trockenblut-Testung (dried blood test, DBS) deutlich an Stellenwert. Technisch werden dabei kleine Blutropfen auf ein Acarbose-haltiges Filterpapier geträufelt. Die Leukozyten werden bereinigt und die Acarbose auf dem Filterpapier führt zur Inhibierung der Maltase-Glucoamylase (MGA) (53).

Das MGA ist wie das GAA-Enzym im sauren Milieu aktiv und kommt in neutrophilen Granulozyten vor. Ohne eine Inhibierung des MAG-Enzyms würden falsch-positive Testergebnisse generiert werden. In den nachfolgenden Schritten wird die GAA-Aktivität in den Leukozyten gemessen. Eine residuale Enzymaktivität unterhalb von 40% wird als pathologisch angesehen. Wie bereits erwähnt korreliert die GAA-Enzymrestaktivität sehr gut mit dem klinischen Schweregrad und den unterschiedlichen Verlaufsformen (*siehe Tabelle 1*). Die Vorteile des Trockenblutes gegenüber den Gewebeproben liegen somit in einfacher Durchführbarkeit, flächendeckender Verfügbarkeit sowie dem geringeren Einfluss von Störfaktoren. Zudem ist der Test kostengünstig und sicher in der Anwendung (2)(54).

Klinische Verlaufsform	Residuale Enzymaktivität
Klassisch infantile Form	< 1%
Juvenile Form	1 – 10%
Adulter Typ	10-40%

**Tabelle 1:** Zusammenhang zwischen residueller GAA-Enzymaktivität und den klinischen Verlaufsformen des M. Pompe.

Nach Identifizierung einer/eines Pompe-Patientin/Patienten mit Hilfe der Enzymdiagnostik erfolgt die Diagnosesicherung durch den gezielten Mutationsnachweis des GAA-Gens. Mit Hilfe von Gen-Mappinganalysen konnte die Lokalisation des GAA Gens exakt bestimmt werden. Das GAA-Gen ist am distalen Ende des Chromosoms 17q25.2-q25.3 unmittelbar vor dem Thymidinkinase-Gen lokalisiert (55) (56). Die Genstruktur konnte im Jahre 1990 von Hoefsloot und Kolleginnen/Kollegen vollständig aufgeschlüsselt werden. Insgesamt verteilt sich die Gesamtgröße des GAA-Gens auf 20 kb mit 20 relevanten Exons. Die katalytische Ortsdomäne wird dabei in der Mitte von einem Intron mit einer Größe von 101 Basenpaaren unterbrochen. Zudem weist die Promotorregion des Gens typische Charakteristika eines sogenannten „housekeeping gene“ auf, wie es relativ häufig bei Enzymen des Energiestoffwechsels oder Strukturproteinen zu beobachten ist.

Damit ist eine konstante regelmäßige Transkription des GAA-Gens unabhängig von äußeren zellulären Einflüssen gewährleistet. Der GC-Anteil des Genabschnitts ist relativ hoch und liegt bei ca. 80%. Es finden sich 2 Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren (AP-2 Transkriptionsfaktoren) und zusätzlich 4 verschiedene Sp1-Bindungsstellen am 5'Ende der mRNA. Mittlerweile sind über 300 verschiedene Mutationen des GAA-Gens bekannt, die durch DNA-Sequenzierungsanalysen identifiziert werden konnten. Dabei können Mutationen in Form von Missense und Nonsense sowie Splicing-Defekte, kurze und lange Deletionen sowie Insertionen gefunden werden. Die meisten Patientinnen/Patienten haben eine compound-Heterozygotie (57)(58)(59). Bei bestimmten ethnischen Gruppen treten gehäuft einige Mutationen auf (59)(36).

Bei erwachsen kaukasischen Patientinnen/Patienten wird z.B eine Deletion von Exon 18 gefunden. In diesem Fall wird primär die Überprüfung der häufig auftretenden Splice-site-Mutation IVS1 (-13T→G) empfohlen (59)(22). Der direkte molekulargenetische Nachweis der Mutation kann über unterschiedliche DNA-Sequenzierungsmethoden erfolgen. Zur optimalen humangenetische Betreuung bei Paaren mit einer positiven Familienanamnese für Morbus Pompe mit bekannter Genmutation wird eine Pränataldiagnostik des GAA-Gens empfohlen (2). Falls die Mutation nicht bekannt ist, kann routinemäßig die Aktivität der  $\alpha$ -Glukosidase in der Pränataldiagnostik aus Chorion- oder Amnionzellen bzw. durch eine Chorionzottenbiopsie bestimmt werden (2)(36).

### **3.5.4 Bildgebende Verfahren**

#### **3.5.4.1 Muskelsonographie**

Zur Detektion von strukturellen Veränderungen des Muskelparenchyms können unterschiedliche bildgebende Verfahren angewendet werden. Neben kernspin- und computertomographischen ist die Muskelsonographie eine Methode, um Veränderungen des Muskelgewebes in nichtinvasiver Weise abzubilden (60). Mit Hilfe des Schallkopfes können dabei in kürzester Zeit durch Umfahren mehrerer Muskeln unterschiedliche Echogenität und Inhomogenität gesichtet und mögliche pathologische Veränderungen evaluiert werden. Dabei können insbesondere lipomatöse und ödematöse Veränderungen des Muskelparenchyms gut dargestellt werden. Zur Minimierung von Fehlerquellen muss eine optimale Geräteeinstellung hinsichtlich Schallfrequenz, Winkelkorrektur und Verstärkung gewährleistet sein. Es muss die sonographische Untersuchung des Muskels in orthogonaler Beschallung erfolgen. Pathologische Ergebnisse müssen in 2 Ebenen reproduziert werden. Pathologische Veränderungen der Muskelsonographie haben zwar eine gute Sensitivität, aber eine nur geringe Spezifität für die einzelnen Muskelerkrankungen, so dass die Befunde aus der Muskelsonographie nur unwesentlich zur Diagnosesicherung beitragen können. Daher haben Zaidman und Kolleginnen/Kollegen im Jahre 2011 10 Patientinnen/Patienten mit einem adulten Morbus Pompe und 81 Patientinnen/Patienten mit anderen neuromuskulären Erkrankungsbildern mittels Muskelsonographie untersucht,

um eventuelle Unterschiede im Verteilungsmuster der betroffenen Muskeln zwischen Patientinnen/Patienten mit einem Morbus Pompe und anderen Myopathien herauszuarbeiten. Dabei konnten die Autoren zeigen, dass alle Patientinnen/Patienten mit LOPD in mindestens einem Muskel quantitative Veränderungen im Muskelparenchym aufwiesen. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei LOPD Patientinnen/Patienten signifikant häufiger die Ellenbogenbeuger (89 vs. 17%,  $p < 0.0001$ ) betroffen waren als bei Patientinnen/Patienten mit anderen Myopathien (60). Der M. triceps brachii hingegen war bei allen LOPD Patientinnen/Patienten normal. Die tieferen Muskelfasern des M. biceps brachii zeigten zudem häufiger fokale Veränderungen als die oberflächlich gelegeneren Muskelfasern (40 vs. 4%,  $p = 0.002$ ) und der M. vastus intermedius war häufiger pathologisch verändert als der M. rectus femoris (40 vs. 11%,  $p = 0.03$ ). Basierend auf diesen Ergebnissen kann die Muskelsonographie einen wertvollen Beitrag zu Identifizierung von Patientinnen/Patienten mit einem adulten Morbus Pompe liefern.

#### **3.5.4.2 MRT-Diagnostik**

Die Kernspintomographie als nichtinvasives bildgebendes Verfahren ist zur Detektion von myopathischen Prozessen gut geeignet. Im Gegensatz zur Muskelsonographie sind MRT-Aufnahmen nicht untersucherabhängig. Durch Anwendung von festgelegten Untersuchungsprotokollen können pathologische Veränderungen sehr gut reproduziert werden (61). Zudem kann mit Hilfe der MRT-Aufnahmen die Läsionsverteilung der betroffenen Muskelgruppen sicher abgebildet werden und für die Biopsieplanung ein geeigneter, nicht allzu schwer betroffener Muskel ausgewählt werden (22).

Auf Gewebsebene kann durch den Einsatz von kernspintomographischen Untersuchungen eine Differenzierung von fettiger Transformation des Muskels und vermehrter Flüssigkeitsansammlung vorgenommen werden. Ein fettiger Umbau der Muskelfasern führt in den T1-Wichtungen zu einer Signalanhebung, wohingegen die Flüssigkeitsansammlung als Ausdruck eines Muskelödems in erster Linie in den fettgestättigten Sequenzen (STIR= Short Tau Inversion Recovery) beurteilt werden kann. In den T2-Wichtungen des MRT führen sowohl Flüssigkeitsansammlungen als auch ein fettiger Umbau zur Signalanhebung. Ein fettiger Umbau der Muskulatur im MRT stellt einen Hinweis auf einen irreversiblen Untergang des Muskelgewebes dar. Damit hat die MRT Untersuchung im klinischen Alltag auch einen prognostisch wertvollen Aspekt. Allerdings muss an dieser Stelle

erwähnt werden, dass die kernspintomographischen Signalveränderungen innerhalb der Muskulatur nicht pathognomonisch für eine bestimmte Muskelerkrankung sind, so dass auch beim MRT eine hohe Sensitivität zur Detektion von Myopathien vorliegt, aber nur eine geringe Spezifität hinsichtlich der Diagnosesicherung. Ähnlich wie bei der Muskelsonographie wurden in den letzten Jahren einige MRT-Studien beim Morbus Pompe durchgeführt, um typische Läsionsmuster betroffener Muskelgruppen herauszufinden. In einer vor kurzem publizierten Arbeit wurden 9 Patientinnen/Patienten mit einem molekulargenetisch gesicherten Morbus Pompe vom infantilen Verlaufstyp mittels Ganzkörper MRT-Aufnahmen untersucht. Das Alter der Patientinnen/Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug im Median 6,5 Jahre, und alle Patientinnen/Patienten wurden mit EET behandelt. Dabei konnte in der T1-Wichtung bei 6 von 9 Patientinnen/Patienten eine Signalanhebung der Zungenmuskulatur und 6 von 9 Patientinnen/Patienten milde Signalveränderungen M. adductor magnus festgestellt werden. Und anders als im Vergleich zu den juvenilen und adulten Verlaufsformen konnte in dieser Studie bei den infantilen Patientinnen/Patienten zusätzliche Signalveränderungen in den STIR-Sequenzen im Bereich der Wadenmuskulatur nachgewiesen werden (62).

Alejaldre und Kolleginnen/Kollegen untersuchten 30 Patientinnen/Patienten mit einer LOPD Verlaufsform unterschiedlichsten klinischen Schweregrads (asymptomatisch, mild, moderat und schwer betroffen) mittels MRT.

Dabei wurden die paravertebralen und abdominellen Muskelgruppen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Mm. multifidi bereits in einem sehr frühen Stadium schon krankhafte Veränderungen aufwiesen, gefolgt vom M. obliquus abdominis und M. longissimus. In einer weiteren MRT-Arbeit wurden die bildmorphologischen Daten von 20 Patientinnen/Patienten mit einem molekulargenetischen verifizierten adulten Morbus Pompe prospektiv evaluiert (63).

Dabei konnten myopathische Veränderungen sowohl im Bereich der oberen als auch unteren Extremitätenmuskulatur objektiviert werden. Die Verteilungsmuster der Läsionen zeigte ein heterogenes Bild unter Einbeziehung der Hüftbeuger, M. adductor magnus, M. semimembranosus, semitendinosus und Anteilen des M. biceps femoris. Die Zungenmuskulatur, der M. subscapularis und die Hüftextensoren zeigten ebenfalls pathologische Veränderungen, ähnlich wie in anderen bereits zuvor durchgeführten MRT-Studien (64). Neben der Beurteilung der Extremitätenmuskulatur können durch spezielle MRT Verfahren die pulmonale Situation mit Schwäche der Atemhilfsmuskulatur und Zwerchfellmuskulatur präzise und sicher abgebildet werden (65)(66).

### 3.5.4.3 Kardiale Diagnostik/Herzechokardiographie

Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzens beim Morbus Pompe können gehäuft bei den infantilen Verlaufsformen beobachtet werden. Durch die Ablagerung des Glykogens kommt es zu einer abnormen linksventrikulären Hypertrophie und deutliche Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Mit Hilfe des Herzechokardiogramms können sonographisch diese Veränderungen in non-invasiver Technik nachgewiesen werden (67)(68). Im Gegensatz zu den Ventrikeln sind die Vorhöfe weniger häufig betroffen (68). Durch die Kardiomyopathie entwickelt sich im Verlauf eine zunehmende Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (LVF), die sonographisch quantifiziert wird. Daneben kann als Maß der reduzierten Herzmuskelkontraktilität die sog. shortening fraction erhoben werden, um das Ausmaß der Herzmuskelschwäche abzubilden (68). Neben den Herzmuskelzellen kann sich Glykogen auch in den Zellen des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens ablagern. Im EKG spiegelt sich das in einer verkürzten PQ-Zeit und hohen QRS-Komplexen wieder. Aber auch andere Herzrhythmusstörungen wie Tachyarrhythmie können sich entwickeln (36).

Neben der Herzechokardiographie kann zur Quantifizierung der linksventrikulären Funktion und linksventrikulären Muskelmasse bei Patientinnen/Patienten mit einem Morbus Pompe die kardiale Magnetresonanztomographie herangezogen werden. Der Vorteil der kardialen Magnetresonanztomographie gegenüber der Echokardiographie liegt in der exakten Reproduzierbarkeit und geringeren Untersucherabhängigkeit. Zudem kann im Gegensatz zur Echokardiographie durch den Einsatz von Kontrastmittel mittels MRT der Grad der Herzmuskelfibrose bei den betroffenen Patientinnen/Patienten bestimmt werden. In einer monozentrischen Studie wurden 10 Patientinnen/Patienten mit einem infantilen Morbus Pompe mittels Echokardiographie und Kardio-MRT vor und nach Beginn der EET untersucht (36)(2) (69). Die gemessene linksventrikuläre Muskelmasse war im MRT tendenziell, jedoch nicht signifikant, kleiner als in den echokardiographischen Untersuchungen. Hinsichtlich der gemessenen Ejektionsfraktion gab es zwischen MRT und Echokardiographie keine signifikanten Unterschiede.

Fünf der infantilen Pompe-Patientinnen/Patienten wurden über die Studiendauer mit seriellen MRT-Aufnahmen untersucht, dabei konnte bei 2 Patientinnen/Patienten unter EET eine Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse (LVM) festgestellt werden. Ein

Patientin/Patient mit einem sehr hohen Antikörperstatus zeigte unter EET eine Zunahme der LVM. Die Studie konnte somit zeigen, dass mit Hilfe des Kardio-MRT sehr präzise Aussagen über Veränderungen des Myokards bei Patientinnen/Patienten mit einem Morbus Pompe möglich sind und Therapieerfolge valide abgebildet werden können. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass für Kinder für die MRT Untersuchung in den meisten Fällen eine Narkose notwendig ist. Daher wird der Einsatz der MRT-Untersuchung bei den infantilen Pompe-Patientinnen/Patienten unter den Experten und in den Guidelines kritisch diskutiert (69).

Zur Überwachung der Herzfunktion bei den betroffenen Pompe-Patientinnen/Patienten können neben bildgebenden und elektrophysiologischen Verfahren auch laborchemische Parameter zur Anwendung kommen. Das Brain Natriuretic Peptid (BNP) und pro-BNP sind laborchemische Marker für eine schwere Herzinsuffizienz. Diese Parameter können bei Pompe-Patientinnen/Patienten mit einer kardialen Beteiligung bereits im Frühstadium relevant erhöht sein. Zudem eignen Sie sich zur Verlaufsbeobachtung der kardialen Situation in Hinblick auf die Evaluierung des Therapieerfolges unter EET (36).

### **3.5.5 Pulmonale Diagnostik**

Kurzatmigkeit und belastungsabhängige Dyspnoe-Symptomatik sind vielfach beobachtete Symptome bei Patientinnen/Patienten mit Myopathien. Diese können sich sowohl im Frühstadium als auch im Verlauf der Krankheit manifestieren (70). Ursächlich für die respiratorische Funktionsstörung ist eine schleichende Schwäche der Atemhilfsmuskulatur unter Mitbeteiligung des Zwerchfells, der Interkostalmuskulatur und der paravertebralen Muskeln. Zusätzlich können sekundäre Aspekte wie Kyphoskoliose, Brustwanddeformitäten und Schwäche der Rachen- und Schlundmuskulatur die respiratorische Situation weiter verschlechtern und zu einer restriktiven Veränderung der Lungenphysiologie führen. Durch den Abbau von Muskelgewebe und der Entwicklung von Muskelfibrose kann die Brustkorbbewegung bei Inspiration und Expiration zusätzlich erschwert sein, so dass mehr Atemarbeit von den betroffenen Patienten aufgewendet werden muss (70). Neben der Orthopnoe- und Dyspnoesymptomatik klagen Patientinnen/Patienten mit Muskelerkrankungen über zusätzliche Schlafstörungen, morgendliche Kopfschmerzen und vermehrte Tagesmüdigkeit (71). Phasen von Hypoventilation können insbesondere nachts in den

REM-Schlafphasen beobachtet werden. Folglich werden weniger REM-Phasen erreicht (72). Beim Morbus Pompe sind respiratorische Funktionsstörungen ebenfalls ein sehr häufig beobachteter Symptomkomplex. Im Gegensatz zu anderen neuromuskulären Erkrankungsbildern, wie z.B. Muskeldystrophie Duchenne, kann die Schwäche der Atemhilfsmuskulatur beim Morbus Pompe auch als erstes klinisches Symptom auftreten bei gleichzeitig gut erhaltener Mobilität. (73). Durch die abnehmende Muskelkraft der Atemhilfsmuskulatur entwickelt sich im Verlauf ein reduzierter Hustenstoß und eingeschränkte Mobilisierung von Atemwegssekreten, so dass das Risiko für bronchopulmonale Infekte deutlich erhöht ist. Die Schwere der respiratorischen Funktionseinschränkung beim Morbus Pompe hängt von der zugrundeliegenden Verlaufsform ab. Bei den infantilen Patientinnen/Patienten dominiert die kardiale Mitbeteiligung und eine schwere proximale Muskelschwäche, so dass die pulmonale Situation häufig maskiert wird. In der differenzierten Betrachtung zeigt sich jedoch, dass bei den infantilen Formen eine respiratorische Insuffizienz in bis zu 72% der Fälle in kausalen Zusammenhang mit der Krankheitsprogression gebracht werden kann (74).

Anders sieht die Situation bei den juvenilen und adulten Verlaufsformen aus. Die respiratorischen Symptome können sich bei diesen Verlaufsformen in bis zu 30% der Fälle als Primärsymptom manifestieren. Dabei können Kurzatmigkeit, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, rezidivierende Lungeninfekte, Schlafstörungen und morgendliche Kopfschmerzen im Vordergrund stehen (75)(74). In zwei Drittel der Fälle kommt es im Krankheitsverlauf des Morbus Pompe zu einer Verschlechterung Atemfunktion mit reduziert Vitalkapazität (VK), eingeschränktem Hustenstoß, chronisch-respiratorischer Insuffizienz mit Oxygenierungsstörung, Hypoventilation und Hyperkapnie (76)(77).

Dabei verläuft die Atemfunktionsstörung bei den juvenilen und adulten Verlaufsformen wesentlich langsamer ab als im Vergleich zu den klassischen infantilen Formen. Da die muskuläre Reservekapazität in den unterstützenden axialen und paravertebralen Muskelgruppen noch ausreichend gut ist und eine kardiale Komorbidität fehlt. Die Schwäche der Atemhilfsmuskulatur begrenzt sich bei den adulten Verlaufsformen häufig auf die Muskulatur der oberen Atemwege, Zwerchfellmuskulatur und Atemhilfsmuskeln die primär für den Inspirationsvorgang zuständig sind. Zur optimalen Erfassung der respiratorischen Funktionseinschränkung sollten insbesondere die Muskulatur der oberen Atemwege und die Muskelgruppen, die für den Inspirationsvorgang zuständig sind, untersucht werden. Hierfür eignet sich besonders die Bestimmung der Vitalkapazität mit

Hilfe eines Spirometers. Dabei konnte gezeigt werden, dass die VC bei Pompe-Patientinnen/Patienten sehr gut mit der maximalen Kraft der Atemhilfsmuskulatur während der Inspiration korreliert (78), und bereits in einem sehr frühen Stadium der Krankheit pathologisch verändert sein kann. Ferner kann die Messung der VK als Verlaufsparemeter zur Beurteilung der Atemfunktion bei Pompe-Patientinnen/Patienten eingesetzt werden. Die VK-Messung sollte sowohl in der sitzenden Position als auch in Rückenlage durchgeführt werden. Mit Hilfe des errechneten Indexes ist eine differenzierte Einteilung der zugrundeliegenden Atemmuskelschwäche möglich (Schwäche der Zwerchfellmuskulatur vs. Schwäche der inspiratorischen Muskulatur) (79). Eine normale VK in der liegenden Position schließt eine Schwäche der inspiratorische Atemhilfsmuskeln aus (80). Neben der VK stehen zur Messung der Atemmuskelkraft beim Morbus Pompe noch weitere nichtinvasive Messmethoden zu Verfügung. Dazu gehören die Messung des am Mund gemessenen maximalen Inspirations- und Expirationsdrucks sowie die Messung des maximalen Drucks bei Einatmung durch die Nase (sniff nasal pressure, SNIP).

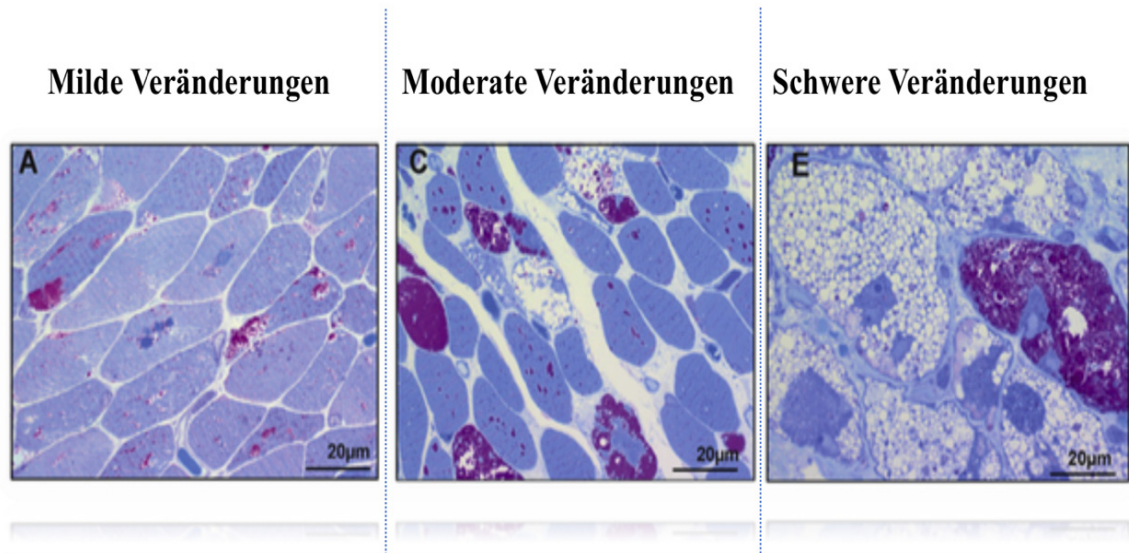
Den Goldstandard zur Detektion einer relevanten atembedingten Schlafstörung bei Pompe-Patientinnen/Patienten stellt die Polysomnographie dar. Dabei werden mit Hilfe multimodaler Untersuchungstechniken (Elektroenzephalogramm, Langzeit-EKG, Elektromyogramm, Elektrookulogramm, kontinuierliche Pulyoxymetrie, Atemflussmessung nasal und oral sowie Messung der Atemexkursion von Thorax und Abdomen) Parameter des Schlafes kontinuierlich aufgezeichnet und ausgewertet. Eine einfache Screening-Methode, ob eine mögliche atembedingte Schlafstörung vorliegt, ist die VK Messung im Liegen. Patientinnen/Patienten, die eine VK unter 60% haben, weisen ein erhöhtes Risiko für eine atembedingte Schlafstörung auf. Vitalkapazitätswerte unterhalb von 40% sind mit einem erhöhten Risiko für eine kontinuierliche nächtliche Hypoventilation und der damit resultierenden Indikation für eine Heimbeatmung assoziiert (73)(36). Daher sollten alle Pompe-Patientinnen/Patienten mit einer VK <60% einer polysomnographischen Untersuchung unterzogen werden (73).

### 3.5.6 Muskelbiopsie

Eine wichtige diagnostische Säule im Rahmen der Myopathieabklärung stellt die Muskelbiopsie dar. Trotz der stetigen Weiterentwicklung neuer DNA-Sequenzierungsmethoden mit Gen-Paneldiagnostik und NGS sowie der Identifizierung neuer Genmutationen bleibt die Muskelbiopsie nach wie vor diagnostischer Goldstandard zu Detektion von neuromuskulären Erkrankungen. Diese umfassen histologisch-histochemische, enzymhistochemische, immunologische und biochemische Analysen. In den histologischen Untersuchungen kann mit Hilfe unterschiedlicher Färbungen eine Begutachtung der relevanten Strukturen wie Muskelfasern, Lage der Kerne, Bindegewebsveränderungen, Entzündungszellen, intra- und extrazelluläre Akkumulation von Lipiden und Glykogen vorgenommen werden. In den enzymhistochemischen Analysen können zum Beispiel gezielt die verschiedenen Enzyme der mitochondrialen Atmungskette auf pathologische Veränderungen untersucht und somit das Vorliegen einer Mitochondriopathie evaluiert werden. In den immunhistochemischen Untersuchungen können die einzelnen transmembranen Strukturproteine des Sarkoglykan-Dystrophin-Komplexes im Westernblot oder in Immunfluoreszenzuntersuchungen semiquantitativ beurteilt werden. Pathologische Veränderungen in den jeweiligen Untersuchungen können dazu beitragen, die Muskelerkrankungen einzugrenzen, um so eine gezielte genetische Analyse zu veranlassen. Die biochemischen Analysen können bei der diagnostischen Abklärung von metabolischen Myopathien wie Glykogenosen, Mitochondriopathien oder Lipidspeichermyopathien von entscheidender Bedeutung sein. Wie bereits im Abschnitt Pathophysiologie dargelegt, kommt es beim Morbus Pompe aufgrund des Enzymmangels zu einer abnormen Akkumulation des Glykogens in den Lysosomen, im Zytosol und im Bindegewebsraum der verschiedenen Organsysteme. Das entsprechende histologische Korrelat dieser pathologischen Akkumulation stellen die typischen vakuoligen Formationen dar.

Diese können in der Muskelbiopsie durch die Periodsäure-Schiff-Reaktion (PAS-Reaktion) innerhalb der verschiedenen Kompartimente sehr gut dargestellt werden (36). Schänzer und Kolleginnen/Kollegen führten bei 15 infantilen Pompe-Patientinnen/Patienten umfangreiche histopathologische Untersuchungen des Muskels durch und konnten zeigen, dass die Schwere der Vakuolenbildung sehr gut mit dem klinischen Schweregrad korreliert (*siehe Abbildung 11*). Vakuolenbildung ist aber nicht pathognomonisch für den Morbus Pompe. Diese kann auch bei einer Reihe von anderen Muskelerkrankungen beobachtet

werden (81)(3). Die PAS-positiven glykogenhaltigen Vakuolen reagieren wegen ihres lysosomalen Ursprungs auf die saure Phosphatase (52).



**Abbildung 11:** A, C, E zeigen verschiedene Muskelbiopsien mit PAS-Reaktion von Patienten mit einem molekulargenetisch gesicherten Morbus Pompe. Biopsie A zeigt nur leichte bis milde Akkumulation von glykogenhaltigen Vakuolen. In der Biopsie B hingegen zeigen sich unterschiedlich stark betroffene Muskelfasern mit deutlicher Varianz des Faserkalibers und Vakuolenbildung. Biopsie E weist die stärksten Veränderungen auf mit zum Teil konfluierenden leeren Vakuolen (82).

Allerdings ist es wichtig, bei der Untersuchung zu unterscheiden, ob es sich um Glykogen oder Glykoproteine bzw. Glykolipide handelt, da nur Glykogen, aber nicht Glykolipide oder Glykoproteine, aus den Zellen herausgelöst wird. Daher sollte die Probe vor der PAS-Färbung mit dem Enzym Diastase behandelt werden. PAS-positive Vakuolenbildung und ein positiver Nachweis von Glykogen in der sauren Phosphatase-Reaktion stellen somit valide histopathologische Beobachtungen dar, die mit einem Morbus Pompe vereinbar sind. Neben der für die Pompe-Erkrankung typischen Vakuolenbildung in der PAS- und sauren Phosphatase-Reaktion können aber auch unspezifische myopathische Veränderungen mit Pseudoatrophie, Faserkalibervariationen, Faseratrophie, lobulierten Fasern, COX-negativen Fasern und sog. „ragged red fibers“ quantifiziert werden. Diese finden sich sehr häufig bei den adulten Verlaufsformen des Morbus Pompe, so dass eine negative

Muskelbiopsie bzw. ein Biopsieergebnis mit unspezifischen Veränderungen einen Morbus Pompe nicht sicher ausschließt (2). Um die Aussagekraft der Muskelbiopsie zu erhöhen, sollte nach allgemeiner Expertenmeinung auf einige wesentliche Aspekte bei der Biopsieplanung geachtet werden. Grundsätzlich sollte ein leicht- bis mittelgradig betroffenen Muskel mit einem Paresegrad von 4 auf der MRC Skala ausgewählt werden. Stärker betroffenen Muskelgruppen weisen bereits ausgeprägte lipomatöse Veränderungen mit fettigem Umbau und erheblicher Atrophie auf, sodass nur noch wenige Muskelfasern für die weitere histopathologische Begutachtung vorliegen. Zur Auswahl eines geeigneten Muskels kann die Muskel-MRT Untersuchung herangezogen werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass für die Muskelbiopsie sich insbesondere der M. vastus lateralis gefolgt vom M. deltoideus eignet, weniger geeignet sind der M. gastrocnemius oder andere distale Muskelgruppen.

### **3.6 Differenzialdiagnostik**

Der Morbus Pompe mit seinen unterschiedlichen Verlaufsformen weist einen sehr hohen klinischen Überlappungsgrad zu anderen hereditären neuromuskulären Erkrankungsbildern auf. Durch das breite Spektrum in Frage kommender Differentialdiagnosen kann die Diagnosestellung im klinischen Alltag oftmals erschwert sein und zu Verzögerungen führen. Die frühe und sichere Einordnung des Morbus Pompe hat aber eine hohe Relevanz für das funktionelle Outcome und die Gesamtprognose, da eine frühe Diagnosesicherung mit Einleitung der Enzymersatztherapie das Gesamtüberleben und die motorische Entwicklung bei den betroffenen Patientinnen/Patienten verbessern kann. Insofern sollte im Rahmen der Myopathieabklärung immer auch an einen Morbus Pompe gedacht werden. Wegweisend gegenüber anderen neuromuskulären Erkrankungsbildern ist die erniedrigte GAA-Aktivität und der molekulargenetische Nachweis der Mutation im GAA-Gen. Berücksichtigt man ausschließlich die klassische infantile Form des Morbus Pompe, so gibt es einige wenige relevante Differentialdiagnosen. Die spinale Muskelatrophie Typ I als autosomal-rezessive neuromuskuläre Erkrankung mit einer Mutation im SMN1-Gen (survival motorneuron 1) ist dabei eine der relevantesten. Durch den neurodegenerativen Abbau der motorischen Vorderhornzellen und motorischen Hirnnervenkerne sowie der

peripheren Nerven kommt es zu einer progredienten Atrophie der proximalen Extremitätenmuskulatur, Rachen-Schlund-Muskulatur und der Atemhilfsmuskulatur (83). Die Säuglinge erkranken sehr früh und versterben in den ersten Lebensmonaten an respiratorischen Komplikationen. Mittlerweile gibt es auch für diese seltene schwer verlaufende Erkrankung einen kurativen Behandlungsansatz (84)(85).. Daneben kommen als weitere relevante Differentialdiagnosen die kongenitale myotone Muskeldystrophie, kongenitale Myasthenie-Syndrome und metabolische Myopathien in Betracht.

*Tabelle 2* gibt einen Überblick über die Häufigkeit und Verteilung von hereditären neuromuskuläre Erkrankungen mit einer begleitenden Kardiomyopathie im Säuglingsalter.

Krankheit	Genetik	Symptomatik	Inzidenz
Glykogenose Typ III	Mutationen im AGL-Gen (1p21)	Muskelschwäche, Kardiomyopathie	Hepatomegalie, 1:100000
Glykogenose Typ IV (73)	Mutation im GBE-Gen (3p12)	Muskelhypotonie, Kardiomyopathie (hohe klinische Variabilität)	1:100000
Danon-Erkrankung (86)	Mutationen im LLAMP2-Gen (Xq24)	schwere Kardiomyopathie Retardierung	Muskelatrophie, und mentale < 1:100000
Nemalin-Myopathie (87)	7 verschiedene Gene können betroffen sein.	infantile Form in 20% der Fälle. Muskeldystrophie, Mitbeteiligung, Muskelschwäche möglich	faziale zusätzliche distale 1:50000
Barth-Syndrom (88)	Mutationen im Tafazzin-Gen (TAZ; Xq28)	Kardiomyopathie, Skelettmyopathie, Laktatazidose, faziale Dysmorphien	proximale Neutropenie, 1 : 454000
Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel (CACT) (89)(90)	Mutation CACT-Gen, autosomal rezessiv	im Gedeihstörung, Hepatomegalie, Muskelhypotonie	Hypoglykämie, Kardiomyopathie,

**Tabelle 2:** Überblick über die in Frage kommenden Differentialdiagnosen bei Säuglingen mit Muskelhypotonie und begleitender Kardiomyopathie (52).

Die juvenile und adulte Verlaufsform des Morbus Pompe weisen im Vergleich zur infantilen Form ein breiteres klinisches Spektrum auf. Im Vordergrund stehen Muskelschwäche und Atrophie der rumpfnahen Muskulatur, dabei sind die Beckengürtelmuskeln stärker betroffen als die Schultergürtelmuskulatur. Im Bereich der Oberarmmuskulatur sind die proximalen Muskelgruppen stärker betroffen als die distalen. Zudem ist eine Beteiligung der Rumpfstrecker, Nackenbeuger und der Bauchmuskulatur ebenfalls sehr häufig zu beobachten (22). Muskeldystrophien mit einer proximalen Manifestation, insbesondere aus dem Spektrum der gliedergürtelbetonten Muskeldystrophien (Limb-girdle muscular dystrophies, LGMD), müssen in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Sie weisen ähnlich wie die LOPD einen milden klinischen Verlauf mit Zunahme der proximalen Paresen über mehrere Jahre auf. Eine Mitbeteiligung der Atemhilfsmuskulatur ist zwar selten, kann aber im fortgeschrittenen Stadium ebenfalls beobachtet werden(22)(91).

Eine weitere relevante Differentialdiagnose ist die Muskeldystrophie Typ Becker aus der Gruppe der Dystrophinopathien. Diese Form der Muskeldystrophie hat im Vergleich zur Muskeldystrophie Duchenne (MD) ein späteres Manifestationsalter mit Affektion der proximalen, rumpfnahen Muskulatur sowie einer ausgeprägten HyperCKämie (36). Zusätzlich können eine kardiale Mitbeteiligung, Skelettdeformitäten und eine muskuläre ventilatorische Ateminsuffizienz im Verlauf der Krankheit beobachtet werden. Vom klinischen Aspekt besteht eine hohe Überlappung mit der juvenilen Form des Morbus Pompe. Weitere Differentialdiagnosen des Morbus Pompe mit Schwäche der Gliedergürtelmuskulatur werden in *Tabelle 3* aufgezählt (52).

Neuromuskuläre Krankheiten	Diagnose
Muskeldystrophien	Gliedergürteldystrophie Muskeldystrophie Typ Becker myofibrilläre Myopathie myotone Muskeldystrophie
entzündliche Myopathien	Polymyositis
kongenitale Myopathien	Nemalin-Myopathie Central Core Myopathie
metabolische Myopathie	McArdle- Erkrankung mitochondriale Myopathien
Motoneuronenerkrankung	spinale Muskelatrophie Typ II und III

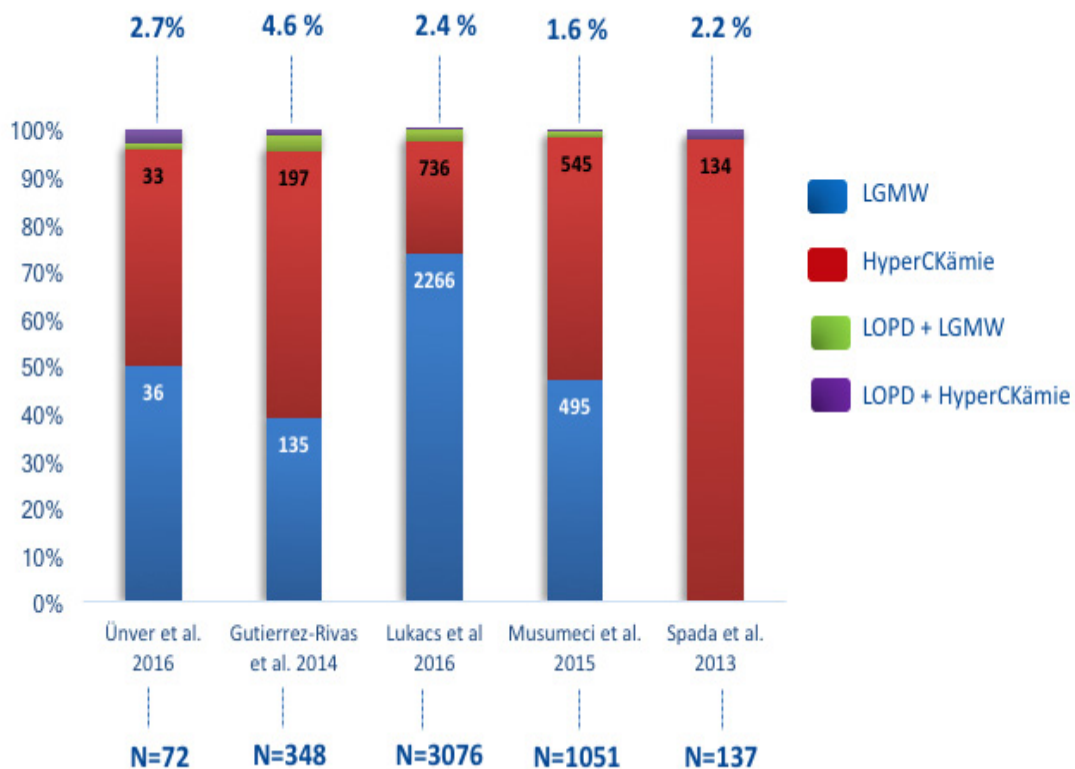
**Tabelle 3:** Überblick über die weiteren Differentialdiagnosen des Morbus Pompe mit Schwäche der Gliedergürtelmuskulatur (52).

Eine sehr gute Arbeit, die dieses Thema aufgreift und aufarbeitet, wurde von Genge und Kolleginnen/Kollegen publiziert (92). Die Autoren reevaluierten die Muskelbiopsien von 170 Patientinnen/Patienten, die in der Zeit von 2002 bis 2009 durchgeführt wurden. Über einen Selektionsalgorithmus wurden für das weitere Screening auf einen möglichen Morbus Pompe nur die Patientinnen/Patienten mit einem proximalen myopathischen Syndrom und unspezifischen Veränderungen in der Muskelbiopsie herausgefiltert. Diese wurden dann anschließend gezielt mittels Trockenblut-Testung auf Morbus Pompe untersucht. Insgesamt erfüllten 27 Patientinnen/Patienten die Einschlusskriterien, dabei wiesen 4 Patientinnen/Patienten eine erniedrigte GAA-Enzymaktivität auf. Aber nur bei einem Pat. konnte dann letztendlich über die molekulargenetische Diagnostik eine Mutation nachgewiesen werden. Es existieren eine Vielzahl von weiteren Screening-Untersuchungen, die die Prävalenz des adulten Morbus Pompe bei Patientinnen/Patienten mit einem unspezifischen myopathischen Syndrom oder einer isolierten HyperCKämie untersucht haben (93) (94)(95)(96)(97)(98)(99). Die größte Arbeit dazu stellen die Untersuchungen von Lukacsz und Kolleginnen/Kollegen dar (100).

Die Autoren untersuchten 3076 Patientinnen/Patienten mit einem Gliedergürtel-betonten myopathischen Syndrom oder einer isolierten HyperCKämie Trockenblut-Testung. Von den 3076 untersuchten Patientinnen/Patienten wiesen 232 Patientinnen/Patienten eine erniedrigte GAA-Enzymaktivität auf, wovon 70 Patientinnen/Patienten dann in den

weiterführenden humangenetischen Untersuchungen eine passende Mutation im GAA-Gen zeigten. Ähnlich wie in den bereits zuvor zitierten Studien konnte gezeigt werden, dass in 2,4-4% der Fälle bei Patientinnen/Patienten mit einem undifferenzierten Gliedergürtelbetonten myopathischen Syndrom oder einer isolierten HyperCKämie ein Morbus Pompe vorliegen könnte. Daher empfehlen die Autoren bei entsprechender klinischen Konstellation die Durchführung einer Trockenbluttestung mit Screening aus das Vorliegen eines Morbus Pompe.

Abbildung 12 gibt nochmals eine Zusammenstellung der relevanten Studien zum Thema Screening von Patientinnen/Patienten mit proximalem myopathischem Syndrom/HyperCKämie.



**Abbildung 12:** Zusammenstellung der relevanten Studien zum Screening von Patientinnen/Patienten mit proximalem myopathischem Syndrom und HyperCKämie (101)(93)(100)(94)(97).

## 3.7 Therapieansätze beim Morbus Pompe

### 3.7.1 Symptomatische Therapie

Der Morbus Pompe ist eine Multisystemerkrankung, die einer interdisziplinären Betreuung bedarf. Zu den Spezialisten gehören Kardiologen, Lungenfachärzte, Orthopäden, neuromuskuläre Spezialisten, Intensivmediziner, Humangenetiker, Stoffwechsel-Spezialisten, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Audiologen und Ernährungsberater (36). Bis zur Entwicklung der Enzyersatztherapie im Jahre 2006 standen lediglich symptomatische Therapien zu Verfügung. Durch die progrediente Schwäche der Extremitäten- und axialen Rumpfmuskulatur entwickeln die meisten Patienten eine relevante Gangstörung mit Einschränkung der Mobilität. Im Alltag sind funktionelle Tätigkeiten wie Treppensteigen, Überkopfarbeiten und das Zurücklegen von längeren Gehstrecken beeinträchtigt.

Durch gezielte physiotherapeutische Betreuung mit Kräftigung der betroffenen Muskelgruppen können die motorische Defizite gemildert werden. Es existieren mehrere wissenschaftliche Arbeiten, die zeigen konnten, dass Physiotherapie mit Krafttraining, Gangtraining, Aerobic und Gleichgewichtsübungen bei Patienten mit einem Morbus Pompe sicher sind und zur einer Verbesserung der motorischen Funktion beitragen können (102)(103)(104). Van der Berg et al. untersuchten 2015 im Rahmen einer Studie die Sicherheit und Effektivität von Physiotherapie bei 25 adulten Morbus Pompe-Patienten unter Enzyersatztherapie. Es wurde zunächst die motorische Funktion 12 Wochen vor Beginn des Trainingsprogramms und anschließend nach Absolvierung des Trainingsprogramms evaluiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass LOPD Patienten neben der EET von einer begleitenden Physiotherapie deutlich profitieren. Die Ausdauer der muskulären Kraft, das körperliche Leistungsvermögen, der 6 Minuten Gehstest und die Rumpfstabilität waren bei den LOPD Patienten unter EET und begleitender Physiotherapie relevant besser (104).

Durch gezieltes Trainieren der Atemhilfsmuskulatur mit Kräftigung entsprechenden Muskelgruppen zeigte sich in den respiratorischen Funktionsparametern eine Verbesserung der inspiratorischen und expiratorischen Atemkraft (105). Neben den physikalischen Behandlungsansätzen kann durch eine zusätzliche spezielle Ernährungstherapie der klinische Verlauf begünstigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass betroffene juvenile und adulte Pompe-Patienten in Ruhe einen um bis zu 30-35% gesteigerten Proteinkatabolismus haben (106). Slonim et al. haben in einer Verlaufsstudie im Jahr 2007 mit 34 erwachsenen Patientinnen/Patienten gezeigt, dass eine Kombination aus einer proteinrei-

chen und kohlenhydratarmen Ernährung sowie regelmäßige sportliche Aktivitäten über zwei bis zehn Jahre den klinische Verlauf positiv beeinflussen. In einigen wenigen Fällen konnte sogar eine Stabilisierung der motorischen Funktionen herbeigeführt werden (107). Die frühe Detektion und adäquate Behandlung von Komplikationen und Organmanifestationen sind für die Gesamtprognose und den klinischen Verlauf des Morbus Pompe von entscheidender Bedeutung. Eine muskulär bedingte Ateminsuffizienz oder atembedingte Schlafstörungen können durch den Einsatz von nicht-invasiven Heimbeatmungsgeräten kompensiert werden. Dabei hat sich als optimales Vorgehen eine intermittierende, nächtliche nicht-invasive Maskenbeatmung herauskristallisiert. Im fortgeschrittenem Krankheitsstadium mit Beatmungspflichtigkeit über 24 Stunden besteht die Indikation für eine invasive Beatmungstherapie, hierzu ist die Anlage eines Tracheostomas notwendig (2)(22). Durch intermittierende oder kontinuierliche Heimbeatmungstherapie sind die Pompe-Patienten sehr anfällig für Infekte der oberen Atemwege, so dass bei entsprechender Infektkonstellation eine frühzeitige Antibiotikatherapie eingesetzt werden sollte (36). Bei kardialer Manifestation können neben der Kardiomyopathie Zeichen einer Herzinsuffizienz und relevante Herzrhythmusstörungen auftreten, die regelmäßiger Kontrollen und medikamentöser Therapien zur Entlastung der Herzfunktion bedürfen. Die kardiale Mitbeteiligung ist ein häufige Organmanifestation bei infantilen Formen, allerdings gibt es einige Fallbeispiele, die zeigen, dass auch LOPD Patienten im Verlauf an relevanten Herzrhythmusstörungen leiden, die bis zu Schrittmacherindikation reichen können (108)(109)(110)(111).

### **3.7.2 Enzymersatztherapie**

Erstmals wurde das Konzept der EET zur Behandlung von lysosomalen Speichererkrankungen im Jahre 1964 von dem belgischen Medizin-Nobelpreisträger Christian De Duve postuliert(112). Die ersten Forschungsansätze und Therapiestudien wurden in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts durchgeführt. Dabei wurden Patientinnen/Patienten mit Morbus Gaucher und Morbus Fabry mit humanem Enzym behandelt (113). Die Effekte der verabreichten Enzyme ließen über mehrere Tage nach, so dass eine regelmäßige Infusionstherapie notwendig wurde. Daher gab es intensive Bemühungen, das ersetzende Enzym in rekombinanter Form herzustellen. Die Herausforderung bestand

darin, das rekombinante humane Enzym biochemisch soweit zu modifizieren, dass eine sichere Aufnahme in die Lysosomen gewährleistet ist. Die Identifizierung des Mannose-6-Phosphat-Rezeptorkomplexes stellt dabei einen wichtigen Schlüsselpunkt dar (114). Die physiologische  $\alpha$ -Glukosidase wird im endoplasmatische Retikulum synthetisiert und anschließend im Golgi-Apparat modifiziert, dabei wird ein Mannose-6-Phosphat (M-6-P)-Rest an die Oberfläche angehängt. Mit Hilfe der veränderten Oberfläche kann GAA am M-6-P-Rezeptor binden und somit intrazellulär und intralysosomal aufgenommen werden. In den Lysosomen aufgenommen löst sich GAA im sauren Milieu vom Enzym-Rezeptor-Komplex und entfaltet seine Wirkung (114)(115). Nach Aufschlüsselung dieses komplexen biochemischen Vorganges war es möglich, das GAA rekombinant herzustellen und durch die Modifizierung der Oberfläche mit einem M-6-P-Rest die sichere Aufnahme des rekombinanten Enzyms in die Lysosomen zu gewährleisten. Von der Idee bis hin zu Entwicklung der EET sind mittlerweile 3 Jahrzehnte vergangen.

Die ersten tierexperimentellen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Effektivität der EET wurden bei japanischen Wachteln und  $\alpha$ -Glukosidase-knock-out-Mäusen durchgeführt (116)(117). Mittlerweile kann rekombinantes GAA über eine gentechnisches Verfahren in ausreichender Menge und hoher Qualität produziert werden (118). Die Zulassung der Alglucosidase-alfa zur Behandlung des Morbus Pompe geht auf Studienergebnisse von Kishnani und Kollegen zurück (67). Es wurden 18 infantile Morbus Pompe-Patientinnen/Patienten über 52 Wochen mit 20 mg/kg KG (n=9) und 40 mg/kg Kg (n=9) behandelt. Als Primäre Endpunkte wurden dabei das Überleben nach 52 Wochen und das Überleben ohne Beatmungspflichtigkeit festgelegt. Die Ergebnisse wurden mit den klinischen Daten einer historischen, unbehandelten Pompe-Kontrollgruppe verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen/Patienten, die mit 20 mg/kg KG Alglucosidase-alfa behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich geringeres Mortalitätsrisiko aufwiesen.

Das Risiko, respiratorische Funtoneinschränkungen zu entwickeln, war ebenfalls in der behandelten Gruppe deutlich reduziert. Basierend auf diesen Ergebnissen haben die amerikanische Arzneizulassungsbehörde FDA) und die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im Mai 2006 für Morbus Pompe-Patientinnen/Patienten aller Altersgruppen die Anwendung rekombinanter  $\alpha$ -Glukosidase (rh-GAA) als sog. Orphan Drug zur langfristigen Therapie zugelassen. Seit der Zulassungsstudie sind mittlerweile mehrere Verlaufsstudien durchgeführt worden, die die positiven Effekte der EET mit geringerem Mortalitätsri-

siko (119)(120), Verbesserung der motorischen Entwicklung und Hinauszögern der Beatmungspflichtigkeit bei infantilen Patientinnen/Patienten reproduzieren konnten (68)(119)(120). Daneben existieren eine Vielzahl von Arbeiten, die den Behandlungseffekt der EET bei juvenilen und adulten Morbus Pompe untersucht haben. 2009 wurden die Ergebnisse einer multizentrischen Studie aus Italien publiziert.

Im Rahmen der Studie wurden 11 Patientinnen/Patienten mit einem LOPD über 18 Monate mit rh-GAA behandelt. Zur Evaluierung des funktionellen Outcomes wurden die Pat. einem standardisierten Testprogramm mit Muskelkraftmessung, 6-Minuten-Gehtest und Lungenfunktionsprüfung unterzogen. Die Ergebnisse zeigten in allen Teilaspekten eine Stabilisierung. Eine Verbesserung konnte nicht gezeigt werden. 2010 wurde in den Niederlanden eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Evaluierung des Behandlungseffektes von Alglucosidase-alfa bei Patientinnen/Patienten mit einem LOPD durchgeführt. Anders als die italienische Arbeit von 2009 wurden nun feste Einschlusskriterien angewendet, die sicherstellten, dass nur gehfähige LOPD-Patientinnen/Patienten ohne kontinuierliche Beatmungspflichtigkeit eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 90 Patientinnen/Patienten eingeschlossen (Alglucosidase-alfa n=60, Placebo n=30) und in zweiwöchigen Intervallen für 78 Wochen behandelt. Die Studie konnte mit Erreichen der beiden primären Endpunkte positiv abgeschlossen werden. Patientinnen/Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wiesen im Vergleich zum Baseline-Wert eine Verbesserung im 6-Minuten Gehtest um 25,1 Meter auf, die Patientinnen/Patienten in der Placebo-Gruppe verschlechterten sich im Gegensatz dazu um 3 Meter.

Die Lungenfunktionsparameter besserten sich ebenfalls in der Verum-Gruppe. Die Sicherheitsanalyse zeigte bis auf milde Infusionsreaktionen keine gravierenden Nebenwirkungen. Die Infusionsbehandlungen wurden insgesamt sehr gut vertragen (121). Daneben gibt es weitere prospektive Arbeiten, Beobachtungsstudien, retrospektive Analysen und Reviews, die die Wirksamkeit der EET mit Verbesserung der Muskelkraft und Lungenfunktion bei juvenilen und adulten Verlaufsformen bestätigen und reproduzieren konnten (122)(121)(123)(124). Zudem weisen Langzeitstudienresultate darauf hin, dass auch nach 5 Jahren die EET den klinischen Verlauf weiter stabilisieren kann (125).

### 3.7.3 Neue Therapiestrategien

Neben der Enzymersatztherapie befinden sich beim Morbus Pompe weitere neue Therapiestrategien in der präklinischen und klinischen Erprobung. Einen der vielversprechendsten Ansätze stellt die Chaperontherapie dar. Chaperone sind kleine zelleigene Moleküle, die physiologischerweise Proteinen mit falscher funktioneller Konformation durch chemische Wechselwirkungen in die richtige Sekundär- und Tertiärstruktur verhelfen. Gentechnisch hergestellte Chaperone könnten dazu beitragen, genetisch bedingte fehlgebildete Proteine in die richtige Faltung zu überführen und die Funktionsfähigkeit des Proteins wiederherzustellen. Bei Morbus Fabry konnte der Einsatz von Chaperonen positive Effekte zeigen, so dass das Medikament Migalastat bei Morbus Fabry als orale Therapie zugelassen wurde (126). Auch beim Morbus Pompe wurden Chaperone mittlerweile sowohl in tierexperimentellen (127) als auch klinischen Studien erprobt (128)(129)(130).

Dabei wird von der Hypothese ausgegangen, dass die EET im neutralen pH-Milieu und in der Blutbahn instabil sein und an Wirksamkeit verlieren kann. Zudem wird postuliert, dass in Abhängigkeit der mutationsbedingten Veränderung die Aufnahme der rh-GAA über den Mannose-6-Phosphat-Rezeptor eingeschränkt sein kann. Die Vorstellung ist, dass eine Kombinationstherapie mit Chaperonen die Struktur der rh-GAA stabilisiert und das Enzym somit an seinen Wirkungsort überführt (131)(132). Parenti und Kolleginnen/Kollegen untersuchten 2014 an 11 LOPD-Patientinnen/Patienten den Effekt einer Kombinationstherapie mit Chaperonen und EET auf die GAA-Restenzymaktivität. Dabei wurden alle Patienten zunächst 2 Monate ausschließlich mit EET behandelt, nach 2 Monaten erhielten alle Patientinnen/Patienten für weitere 12 Monaten die Kombinationstherapie. Nach Ablauf der 12 Monate wurde anschließend wieder auf die alleinige EET-Behandlung umgestellt. Unter Kombinationstherapie wiesen alle Patientinnen/Patienten eine bis zu 1,85fach höhere GAA-Enzymrestaktivität auf im Vergleich zur alleinigen EET. Positive Effekte auf klinisch-funktionelle Parameter konnten nicht objektiviert werden, dafür war aber auch das Patientenkollektiv zu heterogen und die Fallzahl zu klein. Die Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessung belegen, dass mit Hilfe der Chaperone die Wirkung der EET verstärkt werden kann. Für den Einsatz in der Routinebehandlung bedarf es jedoch weiterer prospektiver Studien, um die Wirkung der Chaperone auf das klinische Outcome beim Morbus Pompe zu belegen (130).

Ein weiterer Ansatz in der Behandlung von genetisch bedingten Erkrankungsbildern stellt die Gentherapie dar. Dabei wird mit Hilfe eines Vektors versucht, bestimmte Genabschnit-

te in die Zellen eines Individuums zu überführen, um vorhandene Gendefekte zu kompensieren. Die dazu aktuellen Forschungsansätze beim Morbus Pompe befinden sich noch in der präklinischen Phase. Der Erfolg dieser Therapie wird dabei maßgeblich von der Stabilität des Vektors, der Immunantwort und Antikörperbildung abhängig sein. In einer vor kurzem publizierten tierexperimentellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Vektor AAV2/8-LSPhGAAPa sowohl als alleinige Therapie als auch in der Kombinationstherapie mit EET in der Behandlung von alpha-Glucosidase-knockout-Mäusen sicher und stabil ist und zu einer relevanten Erhöhung der GAA-Restenzymaktivität beitragen kann. Zudem konnte in verschiedenen Gewebsorganen der Mäuse eine Reduzierung der Glykogen-Akkumulation festgestellt werden (133). Es bleibt abzuwarten, inwieweit die guten Ergebnisse aus den tierexperimentellen Arbeiten beim Menschen nachgewiesen werden können.

#### **4. Fallberichte**

Zur besseren Veranschaulichung der klinischen und diagnostischen Heterogenität des LOPD werden im folgenden Teil der Krankheitsverlauf von 3 verschiedenen Patientinnen/Patienten mit einem molekulargenetisch gesicherten LOPD dargestellt. Alle 3 Patientinnen/Patienten hatte zuvor ihr Einverständnis zur Verwendung und Verarbeitung der klinischen Daten für Forschungszwecke gegeben. Zwei der Patientinnen/Patienten werden im neuromuskulären Zentrum des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (UKE) behandelt. Der dritte Patient wird in der in der neurologischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz behandelt und betreut. Die Verwendung der Daten erfolgt unter der Zustimmung der betreuenden Ärzte.

## 4.1 Fallbericht Nr.1

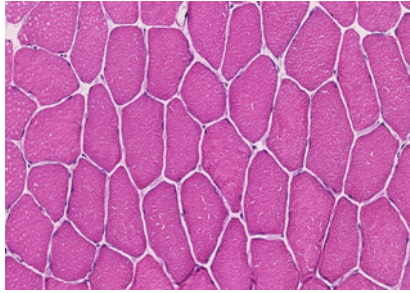
Die jetzt 22-jährige weibliche Patientin leidet seit mehr als 5 Jahren an Muskelkrämpfen und belastungsabhängigen Muskelschmerzen. Diese seien ihr zunächst nur nach ausgiebiger sportlicher Betätigung (z.B. Sprinten und Fahrradfahren) aufgefallen. Da keine funktionellen Beeinträchtigungen im Alltag bestanden, habe Sie zunächst den Krankheitsverlauf abgewartet. In den letzten 1-2 Jahren hatte die Intensität der Muskelschmerzen jedoch deutlich zugenommen. Seit einem Jahr treten die Schmerzen sogar beim Treppensteigen auf, sodass sie sich zur weiteren Abklärung beim Hausarzt vorstellte. Weitere relevante Vorerkrankungen bestanden nicht. Die Familienanamnese war für neuromuskuläre Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen oder kardiovaskuläre Ereignisse leer. In der internistischen klinisch-körperlichen Untersuchung konnten keine pathologischen Auffälligkeiten gefunden werden. Bei persistierend erhöhten Muskelenzymen wurde vom Hausarzt unter der Annahme einer Myopathie neurologische Differentialdiagnostik eingeleitet. Es fanden sich die Creatinkinase mit 477 U/l, die Laktatdehydrogenase mit 290 U/l und die Transaminasen (GOT 63 U/L, GPT 67 U/L) erhöht. Weiterführende internistische Diagnostik mit Elektrokardiogramm, Abdomen-Sonographie und Lungenfunktionsprüfung ergab unauffällige Befunde. Die Muskulatur war gut ausgeprägt. Paresen oder sensible Ausfälle konnten nicht beobachtet werden. Ebenso konnten keine myotonen Phänomene oder myasthenietytische Symptome objektiviert werden. Die weiterführende elektrophysiologische Diagnostik mittels Neurographie (N. tibialis, N. peroneus) und Elektromyographie (M. tibialis anterior, M. vastus lateralis) ergab keine wegweisenden Befunde.

Unter Physiotherapie war der weitere Verlauf progredient, so dass die Patientin 2015 in der neuromuskulären Ambulanz des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf vorgestellt wurde. In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten sich zum Zeitpunkt der Vorstellung milde Paresen der Hüftbeuger. So war das Aufstehen aus der Hocke nach 6 Versuchen erschwert mit leichtem Abstützen. Nach 2 Etagen Treppensteigen traten Muskelkrämpfe auf. Fazikulationen oder Atrophien der Extremitätenmuskulatur konnten nicht objektiviert werden.

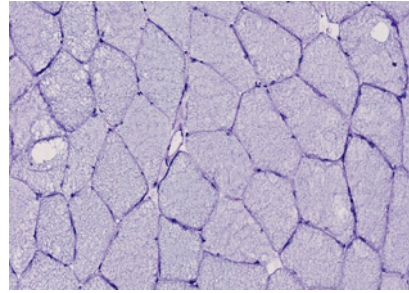
Die Muskelenzyme und die Transaminasen waren wie in den Voruntersuchungen konstant erhöht. Zur differentialdiagnostischen Abklärung und Ausschluss einer Myasthenie wurde eine repetitive Serienstimulation durchgeführt sowie Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper, anti-MusK- und anti-Titin-Antikörper bestimmt. Alle Untersuchungen waren unauffällig.

Unter der Annahme einer proximalen Myopathie wurde eine MRT-Untersuchung der Oberschenkelmuskulatur durchgeführt. Dabei stellten sich alle abgebildeten Muskelgruppen in Form und Symmetrie unauffällig dar ohne Hinweis auf intramuskuläres Ödem, Atrophie oder fettige Degeneration. Es wurde der Verdacht auf eine metabolischen Myopathie geäußert. Mittels Trockebluttestung erfolgte eine enzymkinetische Testung der alpha-Glucosidase. Die GAA-Restaktivität war in zwei verschiedenen Testungen deutlich erniedrigt (1. Messung 0.3 µmol/l/h, 2. Messung 0.26 µmol/l/h). In der humangenetischen Testung konnte eine homozygote Mutation des GAA-Gens [-32-13T>G]; [-32-13TG] nachgewiesen werden.

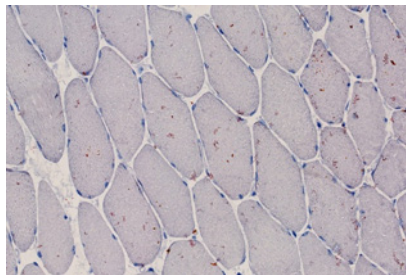
Zu Forschungszwecken erfolgte nach Einwilligung der Patientin eine Biopsie des M. vastus lateralis links. Dieser zeigte im Vergleich zur enzymkinetischen Testung einen diskrepanten Befund. In der Hämatoxylin-Eosin- und PAS-Färbung zeigten sich bis auf unspezifische kleine fein- bis mitteltropfige Lipidansätze keine pathologischen Auffälligkeiten, insbesondere keine pathologische Glycogenspeicherung. Die saure Phosphatase-Reaktion zeigte ebenfalls einen Normalbefund. In Semidünnschnittanalysen und in der Elektronenmikroskopie kamen kleine Ansammlungen von Mitochondrien und perlenschnurartig aufgereihete Gruppen von Fetttropfen in dichter Assoziation mit Mitochondrien zur Darstellung, die eher an eine Lipidspeichermyopathie als an einen Morbus Pompe denken ließen (*siehe Abbildung 13*).



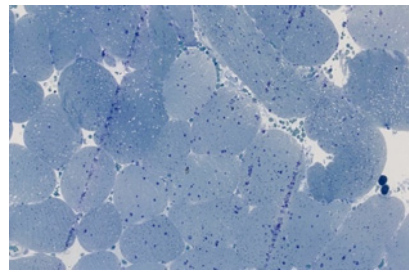
**A) Hämatoxylin-Eosin-Färbung**



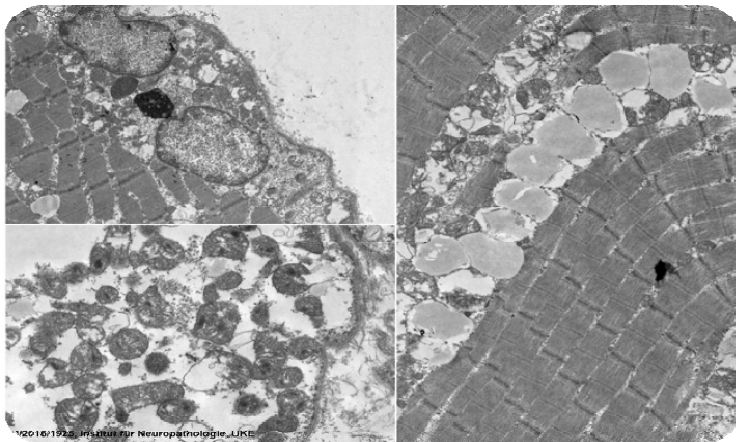
**B) PAS-Reaktion**



**C) Saure Phosphatase Reaktion**



**D) Semidünnschnitt-Analysen**



**E) Elektronenmikroskopie**

**Abbildung 13: Muskelbiopsie 1. Fallbericht (A-E).** In der HE-Färbung (A) stellen sich die quergetroffenen Muskelfasern hinsichtlich Form und Lage der Kerne als unauffällig dar, keine Atrophie- und Myositiszeichen, einzig die kleinen Lipidtröpfchen sind auffällig. In der PAS-Färbung (B) und in der sauren Phosphatase-Reaktion (C) kein Nachweis von glykogenhaltigen Vakuolen und keine Hinweise auf eine abnorme Glykogenspeicherung. In der Semidünnschnittanalyse (D) Nachweis von vermehrten Lipidformationen innerhalb der Muskelfasern. E) In der Elektronenmikroskopie kommen immer wieder kleine Ansammlungen von Mitochondrien und perlenschnurartig aufgereichte Gruppen von Fetttropfen in dichter Assoziation mit Mitochondrien zur Darstellung.

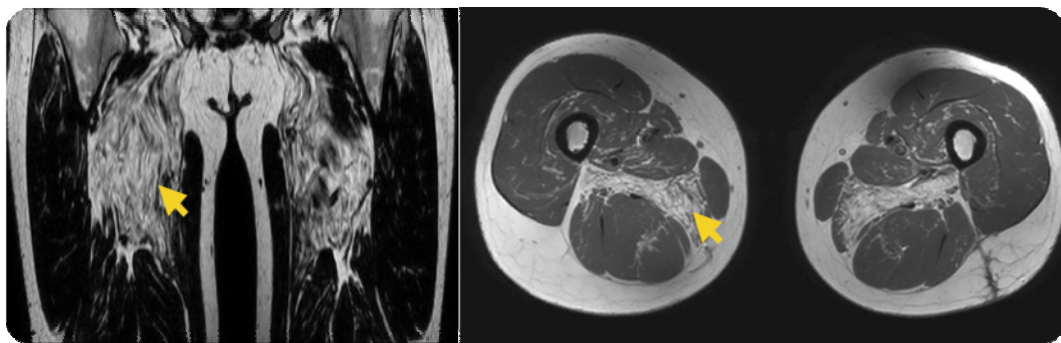
**Quelle:** Mit freundlicher Unterstützung von Herr Dr. A. Golsari, UKE- Hamburg, Neurologie.

Die Patientin wurde ausführlich über die Möglichkeit einer Enzyersatztherapie aufgeklärt. Aufgrund der milden Klinik ohne relevante motorische Defizite und funktionelle Beeinträchtigung wurde mit der Patientin zunächst eine abwartende Haltung vereinbart. Sie wird regelmäßig in 3-Monats-Intervallen im UKE Hamburg kontrolliert und erhält eine symptomatische Behandlung mit regelmäßiger Physiotherapie und Magnesiumsubstitution. Zudem erfolgen regelmäßige pulmonologische Kontrollen.

## **4.2 Fallbericht Nr.2**

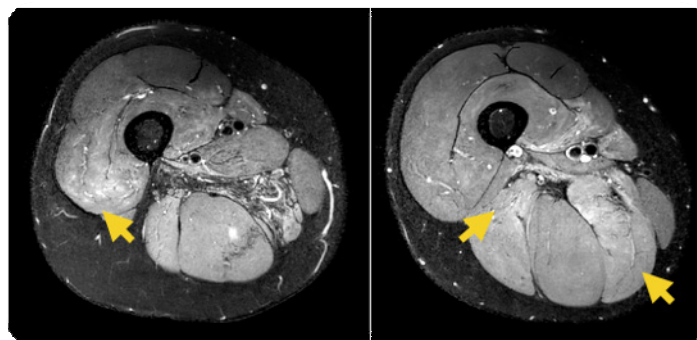
Der jetzt 28-jährige männliche Patient leidet retrospektiv vermutlich seit seinem 15. Lebensjahr an einer belastungsabhängigen Muskelschwäche der Beckengürtelmuskulatur und der proximalen Oberschenkelmuskulatur. Anfangs war das schnelle Laufen über 2 km und das Bergauflaufen erschwert. Nach 2 km seien stets Muskelkrämpfe aufgetreten und es hätte eine verminderte Ausdauer der muskulären Kraft bestanden. Im Fußballtraining und Schulsport seien diese Symptome das erste Mal aufgetreten bzw. bemerkt worden. Da zu diesem Zeitpunkt keine weiteren relevanten Symptome oder Einschränkungen im Alltag bestanden, wurden die Symptome als Überbelastung interpretiert. 3 Jahre später wurde im Rahmen einer Bronchitis beim Hausarzt eine Labordiagnostik durchgeführt, dabei konnten neben leicht erhöhten Entzündungsparametern deutlich erhöhte Transaminasen (GOT 89 U/l, GPT 95 U/L), eine HyperCKämie (890 U/l) und erhöhtes LDH (390 U/L) festgestellt werden. Die HyperCKämie wurde aus internistischer Sicht als Begleitreaktion im Rahmen des Virusinfektes gewertet. Die Transaminasen und die LDH-Erhöhung wurden jedoch als pathologisch gewertet und weitere gastroenterologische Untersuchungen veranlasst. Unter anderem wurden mehrfache Abdomen-Sonographien, ein Fibro-Scan und eine Leberbiopsie durchgeführt, die alle keinen wegweisenden Befund erbrachten. Auch zu diesem Zeitpunkt waren die myopathischen Symptome nur sehr milde ausgeprägt. Ab dem 20. Lebensjahr wurde dann ein zunehmender Abbau der Oberschenkel- und Schultergürtelmuskulatur vom Patienten festgestellt. Im weiteren Verlauf traten Paresen der Hüftbeuger auf. Treppensteigen und das Aufstehen aus der Hocke fiel dem Patienten schwerer. Ebenso traten Schwierigkeiten bei Überkopparbeiten auf. Aufgrund der kontinuierlichen Verschlechterung mit nun relevanten funktionellen Einschränkungen im Alltag stellte sich der Patient im Jahre 2015 im neuromuskulären Zentrum des UKE Hamburg vor.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung konnten sowohl im Bereich der Schultergürtelmuskulatur (Mm. deltoideus, supraspinatus, subscapularis, biceps brachii) als auch der Beckengürtel- und proximalen Oberschenkelmuskulatur (Mm. quadriceps femoris, adductor magnus) relevante Paresen (MRC 4-) und Atrophien gefunden werden. Zudem zeigte sich eine Scapula alata und beim Aufstehen aus der Hocke ein typisches Gowers-Zeichen. Unter der Annahme einer proximalen Myopathie wurde zunächst für die optimale Selektion eines mittelgradig betroffenen Muskels für die nachgeschaltete Muskelbiopsie ein MRT der Oberschenkelmuskulatur durchgeführt. Hierbei konnte in den strukturellen T2- und T1-Wichtungen eine deutliche fettige Involution des M. adductor magnus beidseits objektiviert werden. In der speziellen MRT-Dixon-Wichtung konnten zudem flau Signalanhebungen in den Mm. semimembranosus, vastus intermedius und biceps femoris nachgewiesen werden (*siehe Abbildung 14*).



**A) T2- Wichtung koronar**

**B) T1-Wichtung transversal**

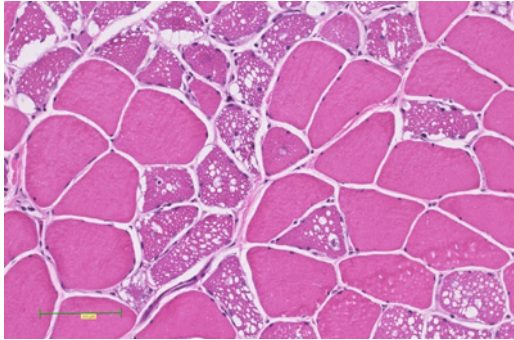


**C) T2w Dixon Wichtung axial**

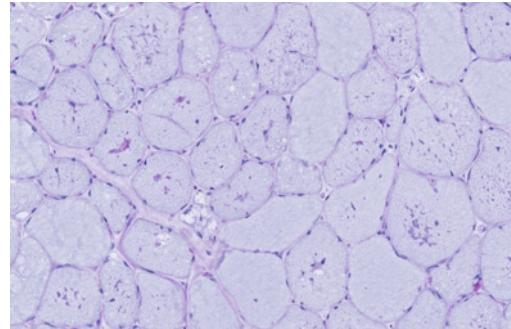
**Abbildung 14:** MRT 2. Fallbericht (A-C). In den strukturellen Aufnahmen in der T2- (A) und T1-Wichtung (B) zeigt sich eine massive fettige Degeneration des M. adductor magnus beidseits (A und B; gelber Pfeile). Ferner zeigen sich flau Signalanhebungen als Ausdruck des beginnenden Muskelödems im M. semimembranosus, biceps femoris und M. vastus intermedius (C, gelbe Pfeile).

**Quelle:** Mit freundlicher Unterstützung von Herr Dr. A. Golsari, UKE Hamburg.

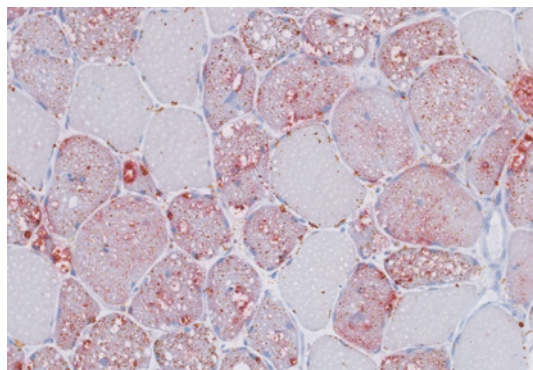
Die Muskelbiopsie wurde aus dem M. vastus lateralis komplikationslos entnommen. In der HE-Färbung kamen eine deutliche Varianz des Faserkaliberspektrums mit Atrophien beider Muskelfasertypen sowie zahlreiche vakuolige Formationen entlang der Muskelfasern zur Darstellung. In der PAS-Färbung gelang der Nachweis einer abnormen Glykogenspeicherung mit positiver Reaktion auf saure Phosphatase (*siehe Abbildung 15*).



**A) Hämatoxylin-Eosin-Färbung**



**B) PAS-Reaktion**



**C) Saure Phosphatase Reaktion**

**Abbildung 15:** Muskelbiopsie 2. Fallbericht (A-C). In der HE-Färbung (A) zeigen sich deutliche Atrophien der Muskelfasern mit pathologischen vakuoligen Formationen. In PAS-Färbung (B) und saurer Phosphatase-Reaktion (C) Nachweis pathologischer Glykogenspeicherung.

**Quelle:** Mit freundlicher Unterstützung von Herr Dr. A. Golsari, UKE- Hamburg, Neurologie.

Hinweise auf eine Myositis ergaben sich nicht. Ebenso waren allen anderen immunhistochemischen Untersuchungen unauffällig. Aufgrund des pathologischen Biopsiefundes mit hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Pompe wurde die enzymkine-

tische Diagnostik ergänzt mit dem Nachweis einer erniedrigten GAA-Enzymaktivität (1.15 nmol/spot\*21h bei pH von 3,8) mit und ohne Inhibition in zwei verschiedenen Testungen. In der humangenetischen Testung konnte eine homozygote Mutation des GAA-Gens [-32-13T>G]; [-32-13TG] nachgewiesen werden. Zur Evaluierung einer möglichen Lungenbeteiligung wurde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt, die eine forcierte Vitalkapazität von nur 76% zeigte. Zudem zeigte sich in der Sonographie ein pathologischer Zwerchfellhochstand. Nächtliche Phasen von Hypoventilation oder Hyperkapnie konnten nicht beobachtet werden.

In Anbetracht des langen klinischen Verlaufes, der deutlichen Veränderungen der Sklettmuskulatur sowie dem Nachweis einer beginnenden ventilatorischen Insuffizienz erfolgte die Empfehlung zur intravenösen Enzyersatztherapie mit Myozyme mit 20mg/kg Kg alle 2 Wochen. Der Patient willigte nach ausführlicher Aufklärung ein und wird seit Juli 2016 im Zentrum für lysosomale Speichererkrankungen des UKE Hamburg behandelt. Unter der Therapie wird ein stabiler Verlauf angegeben mit Tendenz zur Besserung. Das Aufstehen aus der Hocke und Treppensteigen (von 3 Etagen) fallen dem Patienten leichter

### **4.3 Fallbericht Nr.3**

Der jetzt 62-jährige männliche Patient leidet seit 20 Jahren an einer progredienten proximal betonten Muskelschwäche mit Atrophie und zunehmenden Paresen. Aufgrund der Muskelschwäche sind funktionelle Tätigkeiten wie z.B. Überkopfarbeiten, das Zurücklegen von längeren Gehstrecken und das Aufstehen aus der Hocke sowie das Aufstehen aus der liegenden Position erschwert. Retrospektiv betrachtet bestanden die ersten myopathischen Symptome mit einer verminderten Ausdauer der muskulären Kraft wahrscheinlich schon bereits im jugendlicher Alter. Der Patient gab an, dass er in seiner Jugend sportliche Übungen weniger gut durchführen konnte als Altersgenossen. Der Krankheitsverlauf wird als langsam progredient beschrieben. In den letzten Jahren seien zur weiteren Abklärung der Muskelschwäche wiederholt ärztliche Konsultationen erfolgt. Die erste umfangreiche neurologische Evaluation erfolgte August 2012 im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Graz und im Universitätskrankenhaus Innsbruck. In der klinischen Untersuchung zeigte sich zum Zeitpunkt der Vorstellung eine deutliche Schwäche der Rumpfmuskulatur, der Hüftbeuger und der Beckengürtelmuskulatur. Das Aufstehen aus der Hocke gelang nur mit Abstützen.

Es zeigte sich ein positives Trendelenburg-Zeichen. Die proximalen Muskeln wiesen in der klinischen Untersuchung eine erhebliche Atrophie auf. In der Bildgebung mit Darstellung der Schulter- und Rumpfmuskulatur bestätigte sich dieser Befund. Hier wurden deutliche Atrophiezeichen der gesamten Schultergürtel- und der Thoraxwandmuskulatur mit ausgeprägter fettiger Degeneration objektiviert. Die elektrophysiologischen Untersuchungen mittels EMG ergaben keinen pathologischen Befund. Als relevanter Laborbefund war eine Erhöhung der Creatinkinase bis auf 459 U/l festzustellen. Die medizinische Vorgeschichte ergab chronische LWS-Beschwerden und ein Melanom (St.p. Exzision) am Rücken sowie eine art. Hypertonie. Unter der Annahme einer axialen Myopathie wurde Ende 2012 eine Muskelbiopsie aus dem M. vastus lateralis durchgeführt. Es konnten in der Muskelbiopsie nur milde Faserkaliberschwankungen objektiviert werden. Eine pathologische Glykogenspeicherung oder PAS-positive Vakuolen fanden sich nicht. Im März 2013 erfolgte eine enzymkinetische Testung auf Morbus Pompe mit Nachweis einer erniedrigten Aktivität der Alpha-Glucosidase im Ansatz mit Acarbose. Ebenso war die Ratio zwischen den Ansätzen mit/ohne Acarbose erniedrigt (*siehe Tabelle 4*). In der humangenetischen Testung konnte eine homozygote Mutation im GAA-Gen im Bereich der Promotorregion nachgewiesen werden [c.1-45T>G];[c.1-45T>G].

Enzym	Patient	Kontrolle im Test	Normbereich	Nachweis
β-Hexosaminidase	836	911	437-3383 (449)	Referenzenzym
α-Glucosidase	3,4			
mit Acarbose	24,5	118,5	6-15,36 (35)	M. Pompe
ohne Acarbose	0,14	40,7	18,9-74,9 (35)	M. Pompe
Ratio		0,45	0,2-0,69 (35)	M. Pompe

**Tabelle 4:** Befundbericht; Erniedrigte Aktivität der alpha-Glucosidase im Ansatz mit Acarbose.

**Quelle:** Mit freundlicher Unterstützung von Herrn PD Dr. Seifert-Held, Medizinische Universität Graz, Neurologie.

Zur Einleitung einer EET wurde 2013 ein Kostenübernahmeantrag an die Krankenkasse gestellt, dieser wurde abgelehnt. Seit März 2014 befindet sich der Patient zur weiteren Betreuung und Behandlung in der neurologischen Abteilung der Medizinischen Universität

Graz. Die EET wurde mittlerweile eingeleitet, die Kosten werden vom Klinikum getragen. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zeigte sich eine modified Ranking Scale von 2 (mRS) und eine Gehstrecke von 440 m im 6-Minuten-Gehtest. In den funktionellen Test sind Schwierigkeiten beim Aufstehen aus der liegenden Position und aus der Hocke zu beobachten. Seit Therapiebeginn vor 3 Jahren ist der klinische Verlauf unter der EET stabil ohne Hinweis auf Befundprogression in den klinischen Scores. Die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest beträgt nach wie vor 440 m. In den Lungenfunktionstests ergaben sich keine Hinweise auf das Vorliegen einer restriktiven oder obstruktiven Lungenfunktionseinschränkung.

## **5. Management der Enzyersatztherapie beim adulten Morbus Pompe**

Ein Überblick über die Wirksamkeit der EET beim Morbus Pompe und die wesentlichen Ergebnisse der Zulassungsstudien wurden bereits im Abschnitt „Enzyersatztherapie“ dargestellt. In den folgenden Abschnitten werden die praktisch relevanten Aspekte und das Management der EET beim adulten Morbus Pompe erörtert. Die EET mit rekombinant hergestellter humaner saurer  $\alpha$ -Glucosidase (Myozyme<sup>®</sup>, Alglucosidase-alfa) ist für alle Verlaufsformen des Morbus Pompe als evidenzbasierte Therapie zugelassen (Zulassungsnummer EMA: EU/1/06/333/001-003). Nach enzymkinetischer und molekulargenetischer Sicherung der Diagnose kann die Therapie eingeleitet werden. Als empfohlene und zugelassene Dosis gilt 20mg/kg KG (134)(135)(136) sowohl für die infantilen als auch die juvenilen und adulten Verlaufsformen. Myozyme ist als Infusionskonzentrat mit einer Dosierung von 50 mg des Wirkstoffs erhältlich. Die Vorbereitung und die Herstellung der körpergewichtsbezogenen Dosierung der Infusion sind sehr zeitaufwendig. Für die Behandlungstermine sollte ein zeitlicher Vorlauf berücksichtigt werden. Das Medikament wird mit destilliertem Wasser aufgelöst und mit Kochsalzlösung verdünnt. Man startet die Infusion zunächst langsam, um bei Auftreten von möglichen Infusionszwischenfällen adäquat und schnell reagieren zu können. Erst im Laufe der Infusionszeit wird die Dosis langsam erhöht. Die gesamte Infusionsdauer beträgt 3,5-4 Stunden. Die Infusionszeit kann sich je nach Verträglichkeit bis zu 6 Stunden verlängern. Die Verabreichung der EET erfolgt in zweiwöchigen Intervallen. Nach erfolgter Infusion müssen die Patientinnen/Patienten 1,5-2 Stunden in der Klinik beobachtet werden. Aus den Sicherheitsdaten der Zulassungsstudien ist bekannt, dass in 50% der Fälle bei den infantilen und 28% der Fälle

bei den adulten Verlaufsformen des Morbus Pompe infusionsbedingte Reaktionen auftreten können. Die meisten der Infusionsreaktionen sind milde (leichter Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Kreislaufdysregulation, Arthralgien). In den klinischen Studien und im Rahmen des Einsatzes von Myozyme sind in <1% lebensbedrohliche allergische Reaktionen aufgetreten, die eine sofortige notfallmedizinische Therapie mit kardiopulmonaler Reanimation notwendig machten (134)(135)(136). Ein weiterer wesentlicher Aspekt der EET ist die Bildung von IgG-Antikörpern gegen Alglucosidase-alfa. In den klinischen Studien konnte beobachtet werden, dass dies bei einer Vielzahl von behandelten Patientinnen/Patienten nach 3 Monaten auftrat. Zudem konnte beobachtet werden, dass Patientinnen/Patienten, die höheren Antikörpertiter aufwiesen, einen geringeren Therapieeffekt zeigten und gleichzeitig häufiger infusionsbedingte Reaktionen erlitten. Daher ist unter EET eine regelmäßige Kontrolle des Antikörperstatus von Bedeutung. In Anbetracht des komplexen Therapiealgorithmus und der Gefahr des Auftretens von Infusionszwischenfällen sollte die EET nach Expertenmeinung in einem spezialisierten Zentrum mit Expertise in der Behandlung von Patientinnen/Patienten mit lysosomalen Speichererkrankungen erfolgen.

## **6. Therapiekosten und Therapierechtlinien der Enzyersatzbehandlung**

Die Kosten der Enzyersatztherapie zur Behandlung von adulten Morbus Pompe-Patientinnen/Patienten sind sehr hoch. Die Patientinnen/Patienten werden, wie bereits unter Abschnitt 3.7.2 dargestellt, mit 20 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen behandelt. Bei einem/einer 70 kg schweren LOPD-Patienten/Patientin beträgt die Dosis pro Therapieintervall 1400 mg mit Kosten von 20.250,- Euro (Preise aus Deutschland). Damit betragen die Kosten für die alleinige Enzyersatztherapie bei LOPD-Patienten ca. 550.000,- Euro pro Jahr. In Anbetracht des natürlichen klinischen Verlaufes des LOPD mit zunehmender Muskelschwäche der rumpfnahen Muskelgruppen, drohendem Verlust der Gehfähigkeit und der Gefahr einer ventilatorischen Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit besteht die Indikation für die Enzyersatztherapie. Allerdings muss auf der anderen Seite erwähnt werden, dass die EET keine kurative Therapie, sondern eine lebenslange Substitutionsbehandlung darstellt.

Zum anderen ist der klinische Verlauf bei LOPD Patientinnen/Patienten sehr variabel und in den ersten Jahren häufig sehr milde verlaufend. Daher stellt sich nicht die Frage der Indikation zur EET, sondern vielmehr des Zeitpunkts, wann eine EET gestartet werden und in welchen Situationen eine EET abgebrochen bzw. nicht begonnen werden sollte. Diese Punkte sind von hoher medizinischer, sozioökonomischer und ethischer Relevanz und aktuell Gegenstand der nationaler und internationaler Expertendiskussionen. Zentral ist die Entwicklung von Strategien zur Bewertung des Therapieerfolgs der EET sowie die Identifizierung von Non-Respondern und die Etablierung von Richtlinien, welches Vorgehen bei schwer betroffenen Patientinnen/Patienten mit Rollstuhlpflichtigkeit und Beatmungsindikation zu wählen ist.

Es gibt weltweit Bestrebungen, diesbezügliche Guidelines zu formulieren und zu etablieren. Die ENMC (European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease) ist dabei der größte Zusammenschluss von Expertinnen/Experten aus dem europäischen Raum mit Erfahrung in der Behandlung und Betreuung von Patientinnen/Patienten mit Morbus Pompe. Die ENMC hat 2014 in ihrer Tagung Richtlinien zu Therapieindikation, Beurteilung der Therapiewirksamkeit, Verlaufskontrollen unter EET und Abbruchkriterien der EET formuliert (137).

An der Ausarbeitung dieser Konsensentscheidung waren die führenden Experten aus 9 europäischen Ländern beteiligt. Inhaltlich wurde festgelegt, dass vor Einleitung der EET ausführliche Baseline-Untersuchungen zu erfolgen haben. Diese umfassen umfangreiche klinisch-neurologische und internistische Untersuchungen. In der neurologischen Untersuchung sollte das Verteilungsmuster der betroffenen Muskelgruppen und der Schweregrad der Muskelparesen mit der standardisierten MRC-Skala evaluiert werden. Die Beurteilung der Muskelkraft ist von entscheidender Bedeutung, da der Paresegrad der betroffenen Muskelgruppen zur Überprüfung der Therapiewirksamkeit herangezogen wird. Daher sollte dieser Aspekt sowohl in der Baselineuntersuchung als auch in den klinischen Verlaufskontrollen sorgfältig durchgeführt und dokumentiert werden. Neben der Evaluierung der Muskelkraftprüfung sollten zusätzliche standardisierte funktionelle motorische Test durchgeführt werden, um den Grad der Behinderung im Alltag zu erfassen. Hierzu zählen der 6-Minuten-Gehtest, Treppensteigen über 4 Stufen, aus der Hocke Aufstehen, aus der liegenden Position Aufstehen. Für alle dieser Tests wird die Zeit gestoppt und dokumentiert. Die Tests sollten auch in den Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden, um eine Verbesserung oder Verschlechterung zu objektivieren. Ebenso sollten regelmäßige und wiederholte Kontrollen der Lungenfunktion mit Messung

der forcierten Vitalkapazität erfolgen. Darüber hinaus wird empfohlen, neben den klinischen Untersuchungen etablierte Fragebögen zur Evaluierung der Lebensqualität (EQL-5, SF-36), Fatigue-Symptomatik (FSS, fatigue severity scale) und Gesundheit durchzuführen (137).

Diese Empfehlungen wurden nochmals aktuell vom EPOC (European Pompe Consortium) überarbeitet und ergänzt. Diese Empfehlungen wurden erst kürzlich von der EPOC (European Pompe Consortium) aktualisiert. Insgesamt waren 34 Experten aus 11 verschiedenen europäischen Ländern an der Ausarbeitung der Therapieempfehlungen beteiligt. Es wurden die Daten aus 43 Beobachtungsstudien von 586 adulten Pompe-Patientinnen/Patienten unter EET ausgewertet um klare Empfehlungen für die Start-Stop-Kriterien der EET zu definieren. Nach den aktuellen Empfehlungen sollte die EET bei allen Patientinnen/Patienten begonnen werden, die folgenden Kriterien erfüllen:

1. Die Diagnose des Morbus Pompe muss durch eine erniedrigte Enzymaktivität in Leukozyten, Fibroblasten oder Skelettmuskeln und Nachweis einer Mutation in zwei Allelen des GAA-Gens gesichert sein. Eine erniedrigte Enzymaktivität in der Trockenbluttestung muss immer durch eine 2. Probe bestätigt werden.
2. Die Patienten/Patientinnen sollten symptomatisch sein mit objektivierbaren Zeichen einer Schwäche der Skelettmuskulatur oder Beeinträchtigung der Atemfunktion
3. Unter der EET müssen zur Überprüfung des Krankheitsverlaufes und des Therapieerfolges die Patienten/Patientinnen regelmäßig klinisch verlaufs-kontrolliert werden.
4. Die betroffenen Patienten/Patientinnen müssen eine erhaltene, messbare motorische Restfunktion der Skelett- und Atemhilfsmuskulatur aufweisen.
5. Die Patienten/die Patientinnen sollte keine anderen lebensbedrohlichen Krankheiten im fortgeschrittenen Stadium haben, welche die Behandlung des Morbus Pompe beeinflussen könnte.

Eine Beendigung/Stop der EET sollte nach Auffassung der Experten in folgenden Situation in Betracht gezogen werden:

1. Bei schweren, schlecht einstellbaren Infusionsreaktionen oder erhöhten Antikörperstaus ohne wesentlichen klinischen Effekt unter der Therapie, sollte die EET abgesetzt werden.
2. Bei Vorliegen einer weiteren lebensbedrohlichen Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium.
3. Fehlende Zeichen einer klinischen Stabilisierung oder Verbesserung der betroffenen Skelettmuskulatur und der Atemfunktion nach 2-jähriger konsequenter Therapie.

Wenn sich nach der Beendigung der Behandlung die Krankheit schneller verschlechtert als während der Behandlung, kann ein Neustart von EET in Betracht gezogen werden. Ferner haben die Experten erstmalig Stellung dazu genommen, ob eine EET unter der Schwangerschaft vertretbar ist (138). Nach Auswertung der relevanten Studien kamen die Autoren zur Einschätzung, dass die EET während der Schwangerschaft oder Stillzeit grundsätzlich möglich ist. Es wurden bisher vier Fallberichte von Patientinnen veröffentlicht, die eine EET während der Schwangerschaft und/oder Laktation erhalten haben. Eine Patientin hatte eine spontane Fehlgeburt in der 14. Schwangerschaftswoche ohne weitere Information über die Ursache der Fehlgeburt.

Die restlichen drei Patientinnen zeigten lediglich eine Verschlechterung der Mobilität während der Schwangerschaft. Die Symptome haben sich nach 6 bis 12 Monaten nach Geburt gebessert. Drei der Säuglinge kamen per Sectio auf die Welt ohne Komplikationen. Unter der EET konnte ein erhöhter Alfa-Alglucosidase-Spiegel in der Muttermilch bis zu 24 Stunden nach der EET nachgewiesen werden. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann trotz der guten Studienergebnisse keine grundsätzliche Empfehlung zur Durchführung der EET im Rahmen der Schwangerschaft/Stillzeit ausgesprochen werden. Die Entscheidung zur Durchführung der EET während der Schwangerschaft muss immer im Einzelfall sorgfältig durch den behandelnden Arzt evaluiert werden. Während der Stillzeit wird empfohlen, das Stillen in den ersten 24 nach der Infusion zu vermeiden (138). Hinsichtlich der Frage, wann die Enzyersatztherapie bei adulten Morbus Pompe-Patientinnen/Patientin begonnen werden sollte, gibt es leider keine einheitlichen festgelegten Kriterien. In *Tabelle 5* werden die Therapierichtlinien von Deutschland, der Schweiz, Nordafrika,

Australien, Brasilien und Kanada gegenübergestellt. Zusammenfassend wird empfohlen, die EET bei LOPD-Patientinnen/Patienten zu beginnen, die bereits klinische Symptome haben. Asymptomatische Patientinnen/Patienten sollten nicht sofort behandelt werden, da kein klares klinisches Leitsymptom vorliegt, das zur Evaluierung des Therapieerfolges geeignet ist. Diese Patientinnen/Patienten sollten engmaschig untersucht und kontrolliert werden. Demgegenüber wird in den Leitlinien aus Brasilien und Nordafrika empfohlen, auch asymptomatische Patientinnen/Patienten zu behandeln, wenn in der Muskelbiopsie oder im MRT Hinweise auf eine Muskelschädigung zu objektivieren sind.

Land	Zulassung der EET	Kostenübernahme	Therapiebeginn	Baseline/ Verlaufsuntersuchungen	Therapieabbruch/Stopp der Therapie
<b>Deutschland/Europa</b> (137)00	Alle genetisch gesicherten Verlaufsformen	Krankenkassenleistung	Symptomatische Patienten (keine klare Definition ab wann ein Patient als symptomatisch gilt).  Entscheidung obliegt dem behandelnden Arzt.  Vorgehen gemäß Empfehlung der EPOC.  Paresen der rumpfnahen Muskelgruppen oder FVC <80%.	Muskelkraftprüfung Lungenfunktion Funktionelle Test Laborkontrollen und Antikörperstatus Gesundheitsfragebögen Knochendichtemessung	Keine festen Vorgaben.  Vorgehen gemäß Empfehlung der EPOC.  Keine Behandlung von Patienten mit dauerhafter Beatmungsindikation und vollständiger Rollstuhlpflichtigkeit ohne eine erhaltene motorische Restfunktion
<b>Schweiz</b> (139)00	Alle genetisch gesicherten Verlaufsformen	Therapiekosten werden über Fondskrankenanstalt z.T. über Krankenkassen abgedeckt.  Kostenübernahme nur bei Nachweis von Therapieerfolg oder Stabilisierung	Ausschließlich symptomatische Patienten (mRS 2-4).  Therapie zunächst für 12 Monaten mit anschließender Reevaluation.  Fortführung der Therapie nur bei klinischer Stabilisierung oder Verbesserung in den klinischen Scores	Muskelkraftprüfung Lungenfunktion Funktionelle Test  (siehe Abbildung X)	Nach jedem 12- monatigen Intervall von EET mit rhGAA hängt die Fortsetzung der Therapie von der individuellen Wirksamkeit ab.  Bei einem stabilen / fortgeschritten Parameter bei >2 Baseline Parameter wird die EET fortgesetzt.  Bei einer unschlüssigen Bewertung wird individuell entschieden. Bei einem 10% Verschlechterung in >1 Baseline Parameter wird die EET eingestellt.

<b>Kanada</b> (140)00	Alle genetisch gesicherten Verlaufsformen	Kostenübernahme aus den Ressourcen der öffentlichen Gesundheitsversorgung.	Symptomatische Patienten (keine klare Definition ab wann ein Patient als symptomatisch gilt).  Voraussetzung für die Fortführung der EET sind die regelmäßig durchgeführten Kontrollen	Muskelkraftprüfung Lungenfunktion Funktionelle Test Laborkontrollen und Antikörperstatus Gesundheitsfragebögen	Keine festen Vorgaben.  Keine Fortführung bei Compliance-Problemen oder unregelmäßige Infusionsgaben.
<b>Nahen Osten</b> <b>Nordafrika</b> (141)00	Alle genetisch gesicherten Verlaufsformen	Keine näheren Angaben	Symptomatische Patienten (keine klare Definition ab wann ein Patient als symptomatisch gilt).  Asymptomatische Patienten mit Schädigungsmuster im Muskel-MRT oder Muskelbiopsie	Muskelkraftprüfung Lungenfunktion Funktionelle Test Laborkontrollen und Antikörperstatus Gesundheitsfragebögen	Entscheidung über Fortführung nach 52 Wochen Behandlung mittels EET.  Bei stabilem Verlauf oder Verbesserung Fortführung der EET.  Bei Verschlechterung in einem der Baselineuntersuchungen nach 52 Wochen Abbruch der Therapie.  Bei rascher Verschlechterung nach Beendigung der EET kann diese ggf. erneut wieder begonnen werden (Einzelfallentscheidung).
<b>Brasilien</b> (142)00	Alle genetisch gesicherten Verlaufsformen	Kostenübernahme aus den Ressourcen der öffentlichen Gesundheitsversorgung	Symptomatische Patienten:  1.Schwäche der Rumpfmuskulatur 2.Eingeschränkte Lungenfunktion 3.Paresen der proximalen Muskulatur 4.Patienten mit Rollstuhlpflichtigkeit  Asymptomatische Patienten mit Schädigungsmuster im Muskel-	Muskelkraftprüfung Lungenfunktion Funktionelle Test Laborkontrollen und Antikörperstatus Gesundheitsfragebögen	Entscheidung über Fortführung nach 1 Jahr Behandlung.  Bei stabilem Verlauf oder Verbesserung Fortführung der EET.  Bei Verschlechterung in einem der Baselineuntersuchungen nach 1 Jahr Abbruch der Therapie.

			MRT oder Muskelbiopsie.		
<b>Australien</b> (143)00(144)00	Alle genetisch gesicherten Verlaufsformen	Kostenübernahme über LSDP-Programm (Life Saving Drugs Programm) der Regierung	Symptomatische Patienten 1.Schwäche der Rumpfmuskulatur 2.Eingeschränkte Lungenfunktion 3.Paresen der proximalen Muskulatur	Muskelkraftprüfung Lungenfunktion Funktionelle Test Laborkontrollen und Gesundheitsfragebögen	Entscheidung über Fortführung nach 1 Jahr Behandlung.  Abbruch bei 20% im 6-Minuten Gehetest oder 10% Verschlechterung in der Lungenfunktion

**Tabelle 5:** Gegenüberstellung der Therapierichtlinien von Deutschland, der Schweiz, Nordafrika, Australien, Brasilien und Kanada.

Die Fortführung der Enzyersatztherapie wird in den verschiedenen Leitlinien maßgeblich vom klinischen Verlauf, der Wirksamkeit und Verträglichkeit der EET sowie der Therapietreue der Patientinnen/des Patienten abhängig gemacht. Dabei wird empfohlen, die EET fortzuführen, wenn sich die Patientinnen/Patienten stabilisiert oder in den jeweiligen klinischen Scores verbessert haben. Dies unterstreicht nochmals die Wichtigkeit der regelmäßigen und sorgfältigen klinischen Evaluation. Dies hängt auch damit zusammen, da die Kostenübernahme sowohl in einigen europäischen Ländern als auch außerhalb von Europa durch nationale Hilfsprogramme oder öffentliche Ressourcen der Gesundheitsversorgung übernommen werden. In Deutschland ist die EET eine zugelassene Therapie und stellt somit eine Krankenkassenleistung dar. Daher sind in Deutschland keine weiteren Auflagen formuliert, die den Therapieverlauf vorgeben. Die großen neuromuskulären Zentren in Deutschland orientieren sich dabei an den Vorgaben der EPOC. Anders sieht es in Österreich und der Schweiz aus. In Österreich muss die Übernahme der Kosten für jede/n Patientin/Patienten einzeln mit der Krankenkasse verhandelt werden. In der Schweiz wurde bis November 2011 die Erstattung von rhGAA vom jeweiligen privaten Krankenversicherer genehmigt. Das Gericht beurteilte, dass die Behandlungskosten soweit verhältnismäßig seien. Dabei stellten die Bundesrichter eine allgemeine Kostenüberlegung zum finanziellen Gegenwert eines geretteten Menschenlebens pro Jahr auf. Die Summe, die die Bundesrichter dabei festlegten belief sich auf ca. 100.000 Schweizer Franken. Die jährlichen Therapiekosten von adulten Morbus Pompe Patienten übersteigen jedoch diese Obergrenze, daher wurde die Klage des LOPD-Patienten zu Fortführung der Myozymtherapie von den Bundesrichtern abgelehnt. Ab Oktober 2010 wurden in der Schweiz 14 LOPD-Patientinnen/Patienten diagnostiziert. Sechs von ihnen erhielten die EET von ihrer privaten Krankenversicherung erstattet. Als Folge der föderalen Gerichtsentscheidung wurde die Erstattung der EET sofort bei diesen Patientinnen/Patienten gestoppt, unabhängig von ihrem individuellen klinischen Zustand. Aufgrund der ungeklärten Kostenübernahme wurde ein interdisziplinärer Ausschuss gegründet, um eine nationale Therapieleitlinie für Patienten mit LOPD zu erstellen.

Die Leitlinie gibt folgende Empfehlung:

- 1) Die Diagnose der LOPD muss enzymkinetisch und molekulargenetisch gesichert sein.
- 2) Patienten müssen klinisch relevant betroffen sein ( $mRS \geq 2$ )
- 3) Für die EET ist eine Teilnahme und Registrierung im Schweizer Pompe-Register erforderlich.
- 4) Unter der EET sind regelmäßige klinische Kontrollen mit Bestimmung der Muskel-

und Lungenfunktion durchzuführen. Die EET wird dabei zunächst für 12 Monate bewilligt.

- 5) Bei stabilem klinischen Verlauf oder Verbesserung in den klinischen Scores wird die EET für ein weiteres Jahr bewilligt.
- 6) Bei einer Verschlechterung um 10% in einem der klinischen Scores gegenüber den Baseline-Untersuchungen wird die EET abgebrochen.

## 7. Diskussion

Die adulte Verlaufsform des Morbus Pompe ist eine sehr seltene metabolische Myopathie, deren Ursache auf einen genetisch bedingten Enzymmangel mit pathologischer Glykogenspeicherung zurückzuführen ist (145). Vom Auftreten der ersten Symptome bis zu Diagnosesicherung vergehen im Durchschnitt 7-9 Jahre (146)(147). Die enge klinische Überlappung zu proximalen Myopathien erschwert die ätiologische Einordnung und zielgerichtete Diagnostik. Während die elektrophysiologischen und kernspintomographischen Untersuchungen wenig spezifisch für die einzelnen Muskelerkrankungen sind, können mit Hilfe der Muskelbiopsie als Screening-Untersuchung erste Hinweise für bestimmte neuromuskuläre Erkrankungen nachgewiesen werden.

Für den Morbus Pompe sind es der Nachweis pathologischer Glykogenspeicherung und die Vakuolenbildung mit saurer Phosphatase-Reaktion. Allerdings zeigt unsere Literaturrecherche, dass in bis zu 30% der Fälle die Muskelbiopsie bei LOPD Patientinnen/Patienten auch unspezifisch ausfallen kann. Dies bestätigt sich auch an Hand der vorgestellten Fallberichte. Nur Patient 2 zeigte eine pathologische Glycogenspeicherung. Ebenso zeigt sich an Hand der Fallberichte die Variabilität des klinischen Phänotyps des adulten Morbus Pompe. Während die erste Patientin lediglich durch eine Hyperkämie und Muskelschmerzen klinisch auffällig wurde, wiesen Patient 2 und 3 deutliche motorische Defizite mit Paresen der Beckengürtelmuskulatur und Atrophien der rumpfnahen Muskelgruppen auf, die zur einer erheblichen funktionellen Beeinträchtigung im Alltag führten. Musumeci und Kolleginnen/Kollegen untersuchten 1051 Patientinnen/Patienten mit proximalem myopathischem Syndrom (n=495) oder einer isolierten

Hyperkämie (n=545) auf eine möglichen LOPD. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei 17 Patientinnen/Patienten ein Morbus Pompe vorlag, wovon 35% eine isolierte Hyperkämie ohne motorische Ausfälle aufwies (94). Die frühe Diagnosesicherung ist von äußerster Relevanz, da mit Hilfe der Enzyersatztherapie eine kausale Therapie zu Verfügung steht, womit der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann. Die Krankheitsprogression kann abgemildert werden und Sekundärkomplikationen mit drohendem Verlust der Gehfähigkeit und ventilatorischer Insuffizienz können hinausgezögert bzw. abgewendet werden(119)(120). Allerdings zeigen sich bei der Betrachtung der Therapierichtlinien und des Managements der Enzyersatztherapie im europäischen Raum, Asien und Amerika Unterschiede. Klare Empfehlungen, wann die Therapie begonnen werden sollte, welche Kriterien zur Beendigung gelten sollten und ab welchem Krankheitsstadium eine Therapie nicht mehr indiziert ist, fehlen oder sind uneinheitlich geregelt.

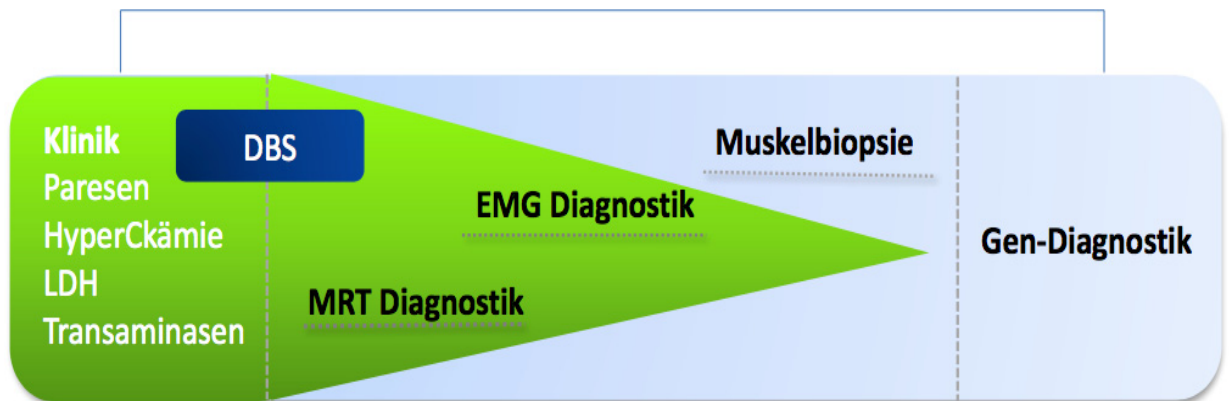
Diese Rahmenbedingungen sind jedoch für den klinischen Alltag und aus sozioökonomischen Gesichtspunkten von immenser Wichtigkeit und dringend notwendig. Therapierichtlinien können dazu beitragen, die hohen Therapiekosten auf Basis von festen Studienergebnissen und Expertenmeinungen zu rechtfertigen und somit gegenüber den Kostenträgern und der Gesellschaft transparenter zu machen. Dieses könnte für den europäischen Raum das EPOC übernehmen (European Pompe Consortium), das einen Zusammenschluss von verschiedenen Experten aus unterschiedlichen europäischen Ländern darstellt. Ein weiterer Baustein auf diesem Weg könnten überregionale, internationale, nicht industriege-sponserte Datenbanken sein mit dem Ziel, langfristig Daten zu generieren, um daraus Empfehlungen ableiten zu können.

## 8. Schlussfolgerung

Während die juvenile Verlaufsform des Morbus Pompe aufgrund des klinischen Phänotyps relativ einfach zu diagnostiziert werden kann, ist dies für die adulte Verlaufsform deutlich schwerer. Aus Screening-Untersuchungen geht hervor, dass bei 1,6-4,6% der undifferenzierten proximalen Myopathien ein Morbus Pompe vorliegt (*siehe Abbildung 12*) (101)(93)(100)(94)(97). Die Identifizierung dieser Patientinnen/Patienten kann sehr einfach mit der Bestimmung der GAA-Restaktivität mittels Trockenbluttest erfolgen und wird empfohlen bei jeder Patientin/jedem Patienten mit einem proximalen myopathischen Syndrom (*siehe Abbildung 16*).

Ein weiterer zentraler Punkt dieser Arbeit sind die Therapierichtlinien der EET. Diese sind trotz Zulassung der EET seit 2006 immer noch uneinheitlich. Grundsätzlich sollten alle Patientinnen/Patienten mit einem adulten Morbus Pompe behandelt werden, die symptomatisch sind. Während der Therapie sollten engmaschige klinische Kontrollen erfolgen, um den Therapieerfolg zu evaluieren. Im fortgeschrittenen Stadium mit vollständigem Verlust der Gehfähigkeit und permanenter Beatmungspflichtigkeit wird eine EET aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen.

## Krankheitsprogression



**Abbildung 16:** Diagnostischer Algorithmus zur weiteren Diagnostik bei unklarem proximalem/axialem myopathischem Syndrom. Trockenbluttestung (dried blood spot, DBS) zu Identifizierung von adulten Morbus Pompe-Pat. vor EMG, MRT und Muskelbiopsie. Bei erniedrigter GAA-Restenzymaktivität sollte zu Diagnosesicherung der LOPD die humangenetische Testung eingeleitet werden.

**Quelle:** Mit freundlicher Unterstützung von Herrn Dr. A. Golsari, UKE Hamburg, Neurologie.

## Literaturverzeichnis

1. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, u. a. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*. 2. Dezember 2008;71(23 Suppl 2):S4-11.
2. Baethmann M, Straub V. *Morbus Pompe - Grundlagen, Diagnose und Therapie*. Bremen: UNI- MED Verlag, 2006. ISBN 3-89599-739-0.
3. Schoser, B.G.H., et al. Adult-onset glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 33, 544-559 (2007).
4. O'Donnell K. Pompe disease - the real story [Internet]. [zitiert 18. März 2017]. Verfügbar unter: <http://pompestory.blogspot.com/search/label/Nazis>
5. Loonen C. The variability of Pompe's disease : a clinical, biochemical and genetic study of glycogen storage disease type 2, or acid maltase deficiency. 7. November 1979 [zitiert 18. März 2017]; Verfügbar unter: <https://repub.eur.nl/pub/25895/>
6. Bischoff G: Zum klinischen Bild der Glykogenspeicherkrankheit. *Ztsch f Kinderh* . 1932 Mai;52(6):722-6.
7. Heiner K. Berthold: Schoenheimer, Rudolf. In: *Neue Deutsche Biographie (NDB)*. Band 23, Duncker & Humblot, Berlin 2007, ISBN 978-3-428-11204-3, S. 413–415 (Digitalisat).
8. Schönheimer, R: Über eine eigenartige Störung des Kohlehydrat-Stoffwechsels. *Z. f. physiol. Chem.* 1929 Jan;182(3-4):148-50. In.
9. Cori GT, Cori CF: Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J. Biol. Chem.* 1952 Dec;199(2):661-7.
10. De Duve C, Pressman BC, Gjanetto R, Wattiaux R, Appelmanns F: Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem. J.* 1955 Aug;60(4):604-617.
11. Hers HG.  $\alpha$ -Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* Januar 1963;86(1):11–6.
12. Engel AG, Dale AJ: Autophagic glycogenosis of late onset with mitochondrial abnormalities: light and electron microscopic observations. *Mayo Clin Proc.* 1968 Apr;43(4):233-79.
13. D'Ancona, G.G., Wurm, J. & Croce, C.M. Genetics of type II glycogenosis: assignment of the human gene for acid alpha-glucosidase to chromosome 17. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 76, 4526-4529 (1979).
14. Solomon, E., Swallow, D., Burgess, S. & Evans, L. Assignment of the human acid alpha- glucosidase gene (alphaGLU) to chromosome 17 using somatic cell hybrids.

- Annals of human genetics 42, 273-281 (1979).
15. Hug G, Schubert WK: Lysosomes in type II glycogenosis. Changes during administration of extract from *Aspergillus niger*. *J Cell Biol.* 1967 Oct;35(1):C1-6.
  16. Watson JG, Gardner-Medwin D, Goldfinch ME, Pearson AD: Bone marrow transplantation for glycogen storage disease type II (Pompe's disease). *N Engl J Med.* 1986 Feb6;314(6):385.
  17. van den Hout HM, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT: Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):397-8.
  18. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, Mackey J, Kishnani P, Smith W, McVie-Wylie A, Sullivan JA, Hoganson GE, Phillips JA 3rd, Schaefer GB, Charrow J, Ware RE, Bossen EH, Chen YT: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med.* 2001Mar-Apr;3(2):132-8.
  19. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves first treatment for Pompe disease (28.04.2006). Im Internet: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108645.htm> (Stand: 25.07.2014).
  20. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, van der Ploeg A: Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2011 May;103(1):1-11.
  21. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ, Hanna B, Alcabes P, Raben N, Plotz P: Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet.* 1998 Aug; 79(1): 69–72.
  22. Schoser, B.G.H. Glykogenspeichererkrankung Typ 2 - Morbus Pompe. Neue pathophysiologische Aspekte und aktueller Stand der Enzymersatztherapie mit Alpha-glucosidase-alfa. *Aktuelle Neurologie* 34, 283-290 (2007).
  23. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, Sandkuijl LA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 1999b Sep;7(6):713–716.
  24. Ploeg, A.T.v.d. & Reuser, A.J. Lysosomal Storage Disease 2. Pompe's disease. *Lancet* 372, 1342-1353 (2008).
  25. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, u. a. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet Lond Engl.* 28. Januar 2012;379(9813):335–41.
  26. Schoser BGH, Müller-Höcker J, Horvath R, Gempel K, Pongratz D, Lochmüller H, u. a. Adult-onset glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. *Neuropathol Appl Neurobiol.* Oktober 2007;33(5):544–59.

27. Horn F. Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium. Georg Thieme Verlag; 2009. 668 S.
28. Heinrich PC, Müller M, Graeve L. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Springer-Verlag; 2014. 1096 S.
29. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 28. Februar 2008;451(7182):1069–75.
30. Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, u. a. Autophagy and Mis-targeting of Therapeutic Enzyme in Skeletal Muscle in Pompe Disease. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. Dezember 2006;14(6):831–9.
31. Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SKN, Roberts A, u. a. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: to see a world in a grain of sand. *Autophagy*. Dezember 2007;3(6):546–52.
32. van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, u. a. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. August 2003;112(2):332–40.
33. Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, u. a. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep*. Dezember 2016;9:98–105.
34. Kamphoven JHJ, de Ruyter MM, Winkel LPF, Van den Hout HMP, Bijman J, De Zeeuw CI, u. a. Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. *Neurobiol Dis*. Juni 2004;16(1):14–20.
35. Slonim, A.E., L. Bulone, S. Ritz, T. Goldberg, A. Chen, and F. Martiniuk. 2000. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr*. 137:283-5.
36. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case L, u. a. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. Mai 2006;8(5):267–88.
37. Hirschhorn R und Reuser AJ: Glycogen storage disease type II: acid-glucosidase (Acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (Hrsg): *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8. Auflage, New York: McGraw-Hill, 2001.
38. Iancu TC, Lerner A, Shiloh H, Bashan N, Moses S. Juvenile acid maltase deficiency presenting as paravertebral pseudotumour. *Eur J Pediatr*. Mai 1988;147(4):372–6.
39. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J, u. a. Timing of diagnosis of patients with pompe disease: Data from the pompe registry. *Am J Med Genet A*. Oktober 2013;161(10):2431–43.
40. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, u. a. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain J Neurol*. März 2005;128(Pt 3):671–7.

41. Hagemans M.L., L.P. Winkel, W.C. Hop, A.J. Reuser, P.A. Van Doorn, and A.T. Van der Ploeg. 2005a. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 64:2139-41.
42. Laforêt P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, u. a. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology*. 24. Oktober 2000;55(8):1122–8.
43. Laforet, P., et al. Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late- onset Pompe disease. *Neurology* 70, 2063-2066 (2008).
44. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B: Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* . 2012 Feb 15;160(1):80-8.
45. van der Beek NAME, de Vries JM, Hagemans MLC, Hop WCJ, Kroos MA, Wokke JHJ, u. a. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 12. November 2012;7:88.
46. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neuropsychological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698e706.
47. Home | American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine [Internet]. [zitiert 20. März 2017]. Verfügbar unter: <https://www.aanem.org/Home>
48. Toscano A, Montagnese F, Musumeci O. Early is better? A new algorithm for early diagnosis in late onset Pompe disease (LOPD). *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. Oktober 2013;32(2):78–81.
49. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, u. a. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol*. Januar 2010;257(1):91–7.
50. Ausems, M.G., P. Lochman, O.P. van Diggelen, H.K. Ploos van Amstel, A.J. Reuser, and J.H. Wokke. 1999c. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology*. 52:851-3.
51. Winkel L.P., M.L. Hagemans, P.A. van Doorn, M.C. Loonen, W.J. Hop, A.J. Reuser, and A.T. van der Ploeg. 2005. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 252:875-84.
52. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol*. Juli 2013;70(7):923–7.
53. Okumiya T, Keulemans JLM, Kroos MA, Van der Beek NME, Boer MA, Takeuchi H, u. a. A new diagnostic assay for glycogen storage disease type II in mixed leukocytes. *Mol Genet Metab*. Mai 2006;88(1):22–8.
54. Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim*

Acta. September 2004;347(1-2):97-102.

55. Halley DJ, Konings A, Hupkes P, Galjaard H. Regional mapping of the human gene for lysosomal alpha-glucosidase by in situ hybridization. *Hum Genet.* 1984;67(3):326-8.
56. Kuo WL, Hirschhorn R, Huie ML, Hirschhorn K. Localization and ordering of acid alpha-glucosidase (GAA) and thymidine kinase (TK1) by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet.* März 1996;97(3):404-6.
57. Hermans MMP, van Leenen D, Kroos MA, Beesley CE, Van Der Ploeg AT, Sakuraba H, u. a. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat.* Januar 2004;23(1):47-56.
58. Hoefsloot LH, Hoogeveen-Westerveld M, Reuser AJ, Oostra BA. Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene. *Biochem J.* 1. Dezember 1990;272(2):493-7.
59. Van der Kraan M, Kroos MA, Joosse M, Bijvoet AG, Verbeet MP, Kleijer WJ, u. a. Deletion of exon 18 is a frequent mutation in glycogen storage disease type II. *Biochem Biophys Res Commun.* 30. September 1994;203(3):1535-41.
60. Zaidman CM, Malkus EC, Siener C, Florence J, Pestronk A, Al-Lozi M. Qualitative and Quantitative Skeletal Muscle Ultrasound in Late-Onset Acid Maltase Deficiency. *Muscle Nerve.* September 2011;44(3):418-23.
61. Schrank B, Urban P, Lörcher U. Der Einsatz der Magnetresonanztomographie der Muskulatur bei der Diagnose neuromuskulärer Erkrankungen. *Klin Neuroradiol.* 1. Dezember 2005;15(4):241-55.
62. Pichiecchio A, Rossi M, Cinnante C, Colafati GS, De Icco R, Parini R, u. a. Muscle MRI of classic infantile pompe patients: Fatty substitution and edema-like changes. *Muscle Nerve.* 26. September 2016;
63. van der Ploeg A, Carlier PG, Carlier R-Y, Kissel JT, Schoser B, Wenninger S, u. a. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study. *Mol Genet Metab.* September 2016;119(1-2):115-23.
64. Carlier R-Y, Laforet P, Wary C, Mompoin D, Laloui K, Pellegrini N, u. a. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord.* 1. November 2011;21(11):791-9.
65. Mogalle K, Perez-Rovira A, Ciet P, Wens SCA, van Doorn PA, Tiddens HAWM, u. a. Quantification of Diaphragm Mechanics in Pompe Disease Using Dynamic 3D MRI. *PloS One.* 2016;11(7):e0158912.
66. Wens SCA, Ciet P, Perez-Rovira A, Logie K, Salamon E, Wielopolski P, u. a. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulm Med.* 6. Mai 2015;15:54.

67. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, u. a. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 9. Januar 2007;68(2):99–109.
68. Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, Herlong JR, Li JS. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr Cardiol*. November 2008;29(6):1033–42.
69. Barker PCA, Pasquali SK, Darty S, Ing RJ, Li JS, Kim RJ, u. a. Use of Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Evaluate Cardiac Structure, Function and Fibrosis in Children with Infantile Pompe Disease on Enzyme Replacement Therapy. *Mol Genet Metab*. Dezember 2010;101(4):332–7.
70. Pfeffer G, Povitz M, Gibson GJ, Chinnery PF. Diagnosis of muscle diseases presenting with early respiratory failure. *J Neurol*. Mai 2015;262(5):1101–14.
71. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Juli 2003;168(1):10–48.
72. Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J*. Juni 2002;19(6):1194–201.
73. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: A neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med*. 103:477–84.
74. Marsden D. Infantile onset Pompe disease: a report of physician narratives from an epidemiologic study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. Februar 2005;7(2):147–50.
75. Hout HMP van den, Hop W, Diggelen OP van, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, u. a. The Natural Course of Infantile Pompe's Disease: 20 Original Cases Compared With 133 Cases From the Literature. *Pediatrics*. 1. August 2003;112(2):332–40.
76. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*. 9. Oktober 2001;57(7):1290–5.
77. Culebras A. Diaphragmatic insufficiency in REM sleep. *Sleep Med*. Juli 2004;5(4):337–8.
78. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, u. a. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J*. Dezember 2005;26(6):1024–31.
79. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, u. a. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. Januar 2001;82(1):123–8.
80. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax*. November 1995;50(11):1131–5.

81. Lynch CM, Johnson J, Vaccaro C, Thurberg BL. High-resolution light microscopy (HRLM) and digital analysis of Pompe disease pathology. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* Januar 2005;53(1):63–73.
82. Schänzer A, Kaiser A-K, Mühlfeld C, Kulesa M, Paulus W, von Pein H, u. a. Quantification of muscle pathology in infantile Pompe disease. *Neuromuscul Disord NMD.* Februar 2017;27(2):141–52.
83. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet Lond Engl.* 21. Juni 2008;371(9630):2120–33.
84. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci.* 13. Februar 2017;
85. Biogen Inc. SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use: US prescribing information. 2016. <http://www.fda.gov/>. Accessed 9 Jan 2017.
86. Balmer C, Ballhausen D, Bosshard NU, Steinmann B, Boltshauser E, Bauersfeld U, u. a. Familial X-linked cardiomyopathy (Danon disease): diagnostic confirmation by mutation analysis of the LAMP2 gene. *Eur J Pediatr.* August 2005;164(8):509–14.
87. North KN, Ryan MM. Nemaline Myopathy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, u. a., Herausgeber. *GeneReviews(®)* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 22. März 2017]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1288/>
88. Ferreira C, Thompson R, Vernon H. Barth Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, u. a., Herausgeber. *GeneReviews(®)* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 22. März 2017]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247162/>
89. Liang WC, Nishino I. State of the art in muscle lipid diseases. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol.* Oktober 2010;29(2):351–6.
90. Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, Bueno M, Quijada-Fraile P, Dalmau J, u. a. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep.* 2015;20:11–20.
91. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmüller H, Bushby K, EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol.* Dezember 2007;14(12):1305–12.
92. Genge A, Campbell N. Reevaluating Muscle Biopsies in the Diagnosis of Pompe Disease: A Corroborative Report. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* Juli 2016;43(4):561–6.
93. Gutiérrez-Rivas E, Bautista J, Vilchez JJ, Muelas N, Díaz-Manera J, Illa I, u. a. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. *Neuromuscul Disord NMD.* Juli 2015;25(7):548–53.

94. Musumeci O, la Marca G, Spada M, Mondello S, Danesino C, Comi GP, u. a. LOPED study: looking for an early diagnosis in a late-onset Pompe disease high-risk population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Januar 2016;87(1):5–11.
95. Pérez-López J, Selva-O’Callaghan A, Grau-Junyent JM, Gallego-Galindo L, Coll MJ, García-Morillo S, u. a. Delayed diagnosis of late-onset Pompe disease in patients with myopathies of unknown origin and/or hyperCKemia. *Mol Genet Metab*. April 2015;114(4):580–3.
96. Palmio J, Auranen M, Kiuru-Enari S, Löfberg M, Bodamer O, Udd B. Screening for late-onset Pompe disease in Finland. *Neuromuscul Disord NMD*. November 2014;24(11):982–5.
97. Spada M, Porta F, Vercelli L, Pagliardini V, Chiadò-Piat L, Boffi P, u. a. Screening for later-onset Pompe’s disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol Genet Metab*. Juni 2013;109(2):171–3.
98. Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, Madsen KL, Husu E, Hansen RS, u. a. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab*. November 2013;110(3):287–9.
99. Goldstein JL, Young SP, Changela M, Dickerson GH, Zhang H, Dai J, u. a. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve*. Juli 2009;40(1):32–6.
100. Lukacs Z, Nieves Cobos P, Wenninger S, Willis TA, Guglieri M, Roberts M, u. a. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology*. 19. Juli 2016;87(3):295–8.
101. Ünver O, Hacifazlıoğlu NE, Karatoprak E, Güneş AS, Sağır G, Kutlubay B, u. a. The frequency of late-onset Pompe disease in pediatric patients with limb-girdle muscle weakness and nonspecific hyperCKemia: A multicenter study. *Neuromuscul Disord NMD*. November 2016;26(11):796–800.
102. Terzis G, Dimopoulos F, Papadimas GK, Papadopoulos C, Spengos K, Fatouros I, u. a. Effect of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. November 2011;104(3):279–83.
103. Nilsson MI, Samjoo IA, Hettinga BP, Koeberl DD, Zhang H, Hawke TJ, u. a. Aerobic training as an adjunctive therapy to enzyme replacement in Pompe disease. *Mol Genet Metab*. November 2012;107(3):469–79.
104. van den Berg LEM, Favejee MM, Wens SCA, Kruijshaar ME, Praet SFE, Reuser AJJ, u. a. Safety and efficacy of exercise training in adults with Pompe disease: evaluation of endurance, muscle strength and core stability before and after a 12 week training program. *Orphanet J Rare Dis*. 19. Juli 2015;10:87.
105. Jones HN, Crisp KD, Robey RR, Case LE, Kravitz RM, Kishnani PS. Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): Effects of training and detraining. *Mol Genet Metab*. Februar 2016;117(2):120–8.

106. Bodamer OA, Leonard JV, Halliday D. Dietary treatment in late-onset acid maltase deficiency. *Eur J Pediatr.* August 1997;156 Suppl 1:S39-42.
107. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, u. a. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve.* Januar 2007;35(1):70–7.
108. Francesconi M, Auff E. Cardiac arrhythmias and the adult form of type II glycogenosis. *N Engl J Med.* 15. April 1982;306(15):937–8.
109. Ben-Ami R, Puglisi J, Haider T, Mehta D. The Mount Sinai Hospital clinicalpathological conference: a 45-year-old man with Pompe’s disease and dilated cardiomyopathy. *Mt Sinai J Med N Y.* Mai 2001;68(3):205–12.
110. Tabarki B, Mahdhaoui A, Yacoub M, Selmi H, Mahdhaoui N, Bouraoui H, u. a. [Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome revealing type II glycogenosis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* Juli 2002;9(7):697–700.
111. Sacconi S, Wahbi K, Theodore G, Garcia J, Salviati L, Bouhour F, u. a. Atrioventricular block requiring pacemaker in patients with late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord NMD.* Juli 2014;24(7):648–50.
112. Deduve C. FROM CYTASES TO LYSOSOMES. *Fed Proc.* Oktober 1964;23:1045–9.
113. Mapes CA, Anderson RL, Sweeley CC, Desnick RJ, Krivit W. Enzyme replacement in Fabry’s disease, an inborn error of metabolism. *Science.* 4. September 1970;169(3949):987–9.
114. Dahms NM, Lobel P, Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors and lysosomal enzyme targeting. *J Biol Chem.* 25. Juli 1989;264(21):12115–8.
115. Ghosh P, Dahms NM, Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors: new twists in the tale. *Nat Rev Mol Cell Biol.* März 2003;4(3):202–12.
116. Kikuchi T, Yang HW, Pennybacker M, Ichihara N, Mizutani M, Van Hove JL, u. a. Clinical and metabolic correction of pompe disease by enzyme therapy in acid maltase-deficient quail. *J Clin Invest.* 15. Februar 1998;101(4):827–33.
117. Raben N, Danon M, Gilbert AL, Dwivedi S, Collins B, Thurberg BL, u. a. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab.* Oktober 2003;80(1–2):159–69.
118. Myozyme 2009 11 27.pub - myozyme.pdf [Internet]. [zitiert 25. März 2017]. Verfügbar unter: <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/myozyme.pdf>
119. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, u. a. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* September 2009;66(3):329–35.

120. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, u. a. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. März 2009;11(3):210–9.
121. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, u. a. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 15. April 2010;362(15):1396–406.
122. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, u. a. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis*. Dezember 2010;33(6):727–35.
123. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. April 2013;260(4):951–9.
124. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans MLC, van Doorn PA, u. a. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 27. März 2013;8:49.
125. Stepien KM, Hendriksz CJ, Roberts M, Sharma R. Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5 years. *Mol Genet Metab*. April 2016;117(4):413–8.
126. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, u. a. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 11. August 2016;375(6):545–55.
127. Khanna R, Flanagan JJ, Feng J, Soska R, Frascella M, Pellegrino LJ, u. a. The pharmacological chaperone AT2220 increases recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase uptake and glycogen reduction in a mouse model of Pompe disease. *PloS One*. 2012;7(7):e40776.
128. Okumiya T, Kroos MA, Vliet LV, Takeuchi H, Van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab*. Januar 2007;90(1):49–57.
129. Parenti G, Zuppaldi A, Gabriela Pittis M, Rosaria Tuzzi M, Annunziata I, Meroni G, u. a. Pharmacological enhancement of mutated alpha-glucosidase activity in fibroblasts from patients with Pompe disease. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. März 2007;15(3):508–14.
130. Parenti G, Fecarotta S, la Marca G, Rossi B, Ascione S, Donati MA, u. a. A chaperone enhances blood  $\alpha$ -glucosidase activity in Pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. November 2014;22(11):2004–12.
131. Benjamin ER, Khanna R, Schilling A, Flanagan JJ, Pellegrino LJ, Brignol N, u. a. Co-administration with the pharmacological chaperone AT1001 increases recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A tissue uptake and improves substrate reduction in Fabry mice. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. April 2012;20(4):717–26.

132. Porto C, Ferrara MC, Meli M, Acampora E, Avolio V, Rosa M, u. a. Pharmacological Enhancement of  $\alpha$ -Glucosidase by the Allosteric Chaperone N-acetylcysteine. *Mol Ther*. Dezember 2012;20(12):2201–11.
133. Wang G, Young SP, Bali D, Hutt J, Li S, Benson J, u. a. Assessment of toxicity and biodistribution of recombinant AAV8 vector-mediated immunomodulatory gene therapy in mice with Pompe disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 11. Juni 2014;1:14018.
134. Fachinformation Myozyme® 50 mg Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Internet]. [zitiert 10. April 2017]. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/myozyme-50-mg-lyophilisat-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung\\_484151/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/myozyme-50-mg-lyophilisat-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung_484151/fachinformation)
135. Myozyme ® - compendium.ch [Internet]. [zitiert 10. April 2017]. Verfügbar unter: <https://compendium.ch/mpro/mnr/23674/html/de>
136. untitled - Downloads [Internet]. [zitiert 10. April 2017]. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Myozyme/Downloads?id=47970443-ad3f-4679-bf5f-3be8c506f6da>
137. Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, Toscano A, van Doorn PA, van der Ploeg AT, u. a. 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. *Neuromuscul Disord NMD*. August 2015;25(8):674–8.
138. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, u. a. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. Juni 2017;24(6):768-e31.
139. Hundsberger T, Rohrbach M, Kern L, Rösler KM. Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol*. September 2013;260(9):2279–85.
140. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, u. a. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. Juli 2016;43(4):472–85.
141. Al Jasmi F, Al Jumah M, Alqarni F, Al-Sanna'a N, Al-Sharif F, Bohlega S, u. a. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol*. 2015;15:205.
142. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira ASB, Dourado Junior MET, Marrone CD, Siqueira HH, u. a. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr*. Februar 2016;74(2):166–76.
143. Burns M. Lifeline for Pompe disease patients | Australasian Neuromuscular Network [Internet]. [zitiert 10. April 2017]. Verfügbar unter: <http://www.ann.org.au/news/lifeline-for-pompe-disease-patients/>

144. Guidelines for the treatment of Pompe disease through the LSDP scanned copy.pdf [Internet]. [zitiert 10. April 2017]. Verfügbar unter: <http://www.australianpompe.com/wp-content/uploads/2016/03/Guidelines%20for%20the%20treatment%20of%20Pompe%20disease%20through%20the%20LSDP%20scanned%20copy.pdf>
145. van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *Lancet Lond Engl*. 11. Oktober 2008;372(9646):1342–53.
146. Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, u. a. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. August 2005;252(8):875–84.
147. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, u. a. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. Mai 2011;103(1):1–11.

