

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Direktor: Prof. Dr. D. Häussinger

und

aus dem Institut für Diagnostische Radiologie

Direktor: Prof. Dr. U. Mödder

Klinischer, laborchemischer und radiologischer Langzeitverlauf
der individualisierten Enzyersatztherapie des
Morbus Gaucher

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Dirk Boerner

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit
Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Häussinger

Referent: Prof. Dr. vom Dahl

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Mödder

Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Originalarbeiten:

Poll L, Koch J, vom Dahl S, Willers R, Boerner D, Niederau C, Häussinger D, Mödler U:

Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results.

Skeletal Radiology 30 (2001) 9, 469-503

Poll L, vom Dahl S, Koch J, Boerner D, Willers R, Cohen M, Jung G, Niederau C, Häussinger D, Mödler U:

Morbus Gaucher: Analyse der Knochenmarksveränderungen in der MRT während Enzymersatztherapie.

Röntgenfortschritte 173 (2001) 10; 931-937.

Ich möchte diese Doktorarbeit meinem im Januar 1996 verstorbenen Großvater Dr. med. Erich Specht widmen, der mir mit seiner Lebenseinstellung und seiner Einstellung zum Beruf immer ein großes Vorbild sein wird.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Fragestellung	9
Methodik	10
Studiendesign	10
Studienart	10
Einschlußkriterien	10
Ausschlußkriterien	10
Zeitraum	10
Studienziel	11
Patienten	11
Enzymersatztherapie	13
Dosierung und Stratifikation	13
Verlaufsuntersuchung	13
Klinik und Labor	13
Magnetresonanztomographie	14
Knochenmorphologie	14
Düsseldorfer-Gaucher-Score	15
Patienten mit Baseline-MRT	17
MR-Analyse	17
Statistik	17
Ergebnisse	19
Beschwerden vor Therapiebeginn	19
Gewichtsveränderung	20
Compliance	21
Hämoglobin	23
Thrombozyten	25
saure Phosphatase	27
Angiotensin-Converting-Enzyme	29
Ferritin	30
Chitotriosidase	33
Laborwerte im Verlauf der Enzymersatztherapie	34

Inhaltsverzeichnis

Knochenbeteiligung	35
Düsseldorfer-Gaucher-Score	35
Knochenmorphologie	36
Erlenmeyerkolben-Deformität	37
Hüftkopfnekrose	38
Knochenbefall bei splenektomierten Patienten	39
Magnetresonanztomographie (MRT) unter Enzyersatztherapie.....	40
Vergleich Knochenbefall – laborchem. Verlaufsparemtern.....	46
Diskussion	47
Literaturverzeichnis	60
Zusammenfassung	69

EINLEITUNG

1882 beschrieb der Medizinstudent und spätere Dermatologe Philippe Charles Ernest Gaucher (1854 - 1918) zum ersten Mal eine 32jährige Patientin mit vergrößerter Milz, in der er bei histopathologischen Untersuchungen große, bis dahin unbekannte Zellen entdeckt hatte und dabei von einem Epitheliom der Milz ausgegangen war [27]. In den folgenden Jahren wurden weitere ähnliche Fälle beschrieben und die Begriffe „Gaucher-Krankheit“ und „Gaucher-Zelle“ wurden eingeführt. Bei Morbus Gaucher handelt es sich um eine genetisch bedingte Krankheit mit Beteiligung von Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark [12, 13]. 1934 wurde Glucocerebrosid als die Speichersubstanz entdeckt, die bei Gaucher-Patienten akkumuliert wurde [2]. 1965 wurde im Mammagewebe ein Enzym gefunden (Glucocerebrosidase), welches die hydrolytische Spaltung von Glucose aus Glucocerebrosid katalysiert. Es wurde festgestellt, daß Glucocerebrosidase bei Gaucher-Patienten nur mit geringer Aktivität vorkam [10] und damit war die Ursache der Gaucher-Erkrankung identifiziert. 1973 konnte Glucocerebrosidase das erste Mal isoliert und in gereinigter Form einem Kind infundiert werden [55, 56]. Später gewann man Glucocerebrosidase aus humaner Plazenta und setzte sie unter dem Namen Ceredase® zur Enzyersatztherapie ein. Glucocerebrosidase war erst wirksam, als durch Sialidasen endständige Mannose-Phosphat-Reste freigelegt wurden. Seit Ende der neunziger Jahren wird Glucocerebrosidase gentechnisch (Cerezyme®) hergestellt.

Morbus Gaucher ist eine lysosomale Speicherkrankheit, hervorgerufen durch einen autosomal-rezessiv vererbten Mangel an β -Glucocerebrosidase. Bei Patienten mit Morbus Gaucher läßt sich eine exzessive intrazelluläre Speicherung von Glucocerebrosiden nachweisen. Innerhalb des körpereigenen Metabolismus fallen Glucocerebroside als Intermediärprodukte bei der Biosynthese und Degradation komplexer Membrankomponenten an, wobei die Fettsäurenkettenlänge je nach Gewebslokalisation variiert [26].

Am weiteren Abbau der Glucocerebroside ist das Enzym β -Glucocerebrosidase beteiligt, welches Glucose vom Ceramid abspaltet. Aus dem Defekt des intralysosomal lokalisierten Enzyms resultiert eine Akkumulation von Cerebrosiden in den Lysosomen des Retikulohistiozytären Systems (RHS). Diese Speicherphänomene

sind besonders in der Milz (rote Pulpa), der Leber (von Kupffer'sche Sternzellen), den Lymphknoten und dem Knochenmark ausgeprägt. Die so veränderten Makrophagen werden nun als „Gaucher-Zellen“ bezeichnet. Es werden je nach klinischem Bild und Symptomen drei verschiedene Krankheitsformen unterschieden:

- Typ 1, adulte oder viszerale nicht neuronopathische Form:

99 % der Patienten sind diesem Subtyp zuzuordnen. Krankheitsbeginn und –verlauf variieren beträchtlich (z.T. auch bei eineiigen Zwillingen), wobei Hepatosplenomegalie und degenerative Skelettveränderungen, seltener kardiopulmonale Komponenten im Vordergrund stehen. Die Patienten klagen oft über Leistungsschwäche und stärkere Blutungsneigung. Neurologische Komplikationen fehlen. Die Lebenserwartung ist eingeschränkt bis normal [17].

- Typ 2, akute infantile neuronopathische Form:

Mit durchschnittlich drei Monaten treten die ersten Symptome wie z.B. Fütterungsschwierigkeiten hervorgerufen durch Trismus, Opisthotonus und Spastik auf, außerdem Strabismus sowie seltener auch Hepatosplenomegalie und Knochenbefall. Die Kinder sterben meist vor dem zweiten Lebensjahr an Hirnstammdysfunktion oder an Aspirationspneumonien [72].

- Typ 3, subakut juvenile neuronopathische Form:

Krankheitsbeginn und –verlauf variieren wie beim Typ I beträchtlich. Charakteristischer Weise kommt es zur neurologischen Beteiligung, wie z.B. Myoklonien, Demenz, Ataxie, isolierter horizontaler Blickparese, medikamentenresistenten generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen und progressiver Spastik. Die Patienten sterben in der Regel im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt [23].

Als Gaucher-Zellen bezeichnet man die typischerweise mit Glucocerebroside beladenen Histiocyten mit einem Durchmesser von 20 bis 100 µm und einem oft exzentrisch gelegenen Nukleus. Das in der Romanowsky-Färbung charakteristische blaßblaue bis graue Zytoplasma macht einen streifig – tubulären Eindruck, im Englischen als „wrinkled tissue paper“ bezeichnet [51]. Elektronenmikroskopisch gesehen finden sich zytoplasmatische Einschlusskörperchen, deren tubuläre Strukturen enthaltende Matrix von einer einfachen Membran umgeben wird [33].

Davon abzugrenzen ist die Pseudo-Gaucher-Zelle, die z.B. bei der Thalassaemie, Morbus Hodgkin, AIDS und anderen Krankheiten vorkommt. Diese treten meist einzeln auf und besitzen nicht die typische tubuläre Struktur wie die Gaucher-Zellen.

Morbus Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit mit einem weltweiten Vorkommen von etwa 1:200.000 (Typ1) in der Gesamtbevölkerung [17]. Sie macht sich an mehreren Organen klinisch bemerkbar.

a) Milz

Bei 95% der Patienten mit Morbus Gaucher liegt eine Milzbeteiligung vor, wobei die Gaucher-Zellen sich herdförmig in der roten Pulpa befinden. Die Oberfläche ist oft nodulär von dunkel-violett bis braun-roter Farbe. Dabei kann die Milz leicht bis sehr stark vergrößert sein und bereitet häufig Schmerzen [40]. Häufig tritt ein Hypersplenismus mit Thrombozytopenie, Anämie, gelegentlich Leukozytopenie und Knochenmarkshyperplasie auf. Die Patienten leiden dann unter Blutungsneigung, Abgeschlagenheit und Infektanfälligkeit. Selten kommt es zu Milzinfarkten, subkapsulären Hämatomen oder zu Milzrupturen.

b) Leber

Von Kupffer'sche Sternzellen in den Lebersinusoiden speichern das Glucocerebrosid und häufen sich vermehrt um die Zentralvene an [38]. 70-80% der Patienten mit Typ 1 haben eine Hepatomegalie, es kommt jedoch bei weniger als 5% zu signifikanten Leberkomplikationen, da die Hepatozyten meist ausgespart werden [17]. Leberfibrose kommt häufig, Zirrhose dagegen nur selten vor. Häufiger als bei der Milz kommt es zu Organinfarkten.

c) Skelettsystem

Bei ungefähr 80% der Gaucher-Patienten Typ 1 liegt eine Knochenbeteiligung vor, die jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Die bei vielen Patienten auftretenden Knochenschmerzen besonders im Bereich der Hüften und der Beine tragen, bis hin zur Invalidisierung, maßgeblich zum Beschwerdebild der Gaucher-Erkrankung bei.

Histomorphologisch zeigen sich abnormale Knochenstrukturen mit Verlust der Trabekelverbindungen, porösem Kortex, zerstörter Oberfläche und erhöhter Osteoklastenzahl. Zu den schweren Komplikationen zählen pathologische Frakturen und ischämische Knochennekrosen [7]. Daneben treten Osteopenie, subperiostale Blutungen und pathologische Knochenneubildungen am Periost auf. Die Pathogenese der Knochenveränderung ist noch nicht ausreichend verstanden, da Gaucher-Zellen an sich keine direkte Knochenresorption verursachen. Bei In-Vitro-Versuchen konnte jedoch nachgewiesen werden, daß mit Glucocerebrosid beladene Makrophagen eine gesteigerte Freisetzung von Interleukin-1, einem Zytokin, das die

Osteoklastenaktivität steigert, zeigen [28]. Bei einigen Patienten konnte auch eine systemische Erhöhung von Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin-6 nachgewiesen werden, Zytokinen, die ebenfalls die Osteoklastenaktivität steigern [3].

Die Knochennekrosen resultieren aus Mikrozirkulationsstörungen des Knochens, was zum Nährstoffmangel und letztendlich zur Knochennekrose führt. Pathophysiologisch kommt es durch massive Gaucher-Zell-Ablagerungen zur Kompression kleinerer Venen innerhalb des Knochenmarks. Der dadurch behinderte Blutabfluß führt zu einer Ödembildung innerhalb des Knochens. Durch das Ödem steigt der Druck im Knochenmark, so daß es letztendlich zur Kompression und zum Verschuß der arteriellen Gefäße kommt, die den Knochen mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen (Knochennekrosen). Klinisch berichten die Gaucher-Patienten über akute heftige Schmerzen in einem Skelettabschnitt, verbunden mit einer Schwellung und Fieber. Laborchemisch findet sich eine Erhöhung von Entzündungsparametern.

Neben dem Knochenmarksbefall kommt es in seltenen Fällen auch zur extraossären Anhäufung von Gaucher-Zellen. Dabei durchbrechen die Gaucher-Zellen die Kortikalis und dehnen sich in das Gewebe aus [59, 60] oder treten unabhängig vom Knochen als „Gaucher-Zellen-Pseudotumor“ im Abdomen auf [61].

d) Lunge

Pulmonale Beschwerden in Form von Zyanose und Hypoxie treten sehr selten auf (weniger als 5%) und sind meist auf die Kompression der Lunge durch die massive Hepatosplenomegalie oder auf thorakale Restriktion durch wirbelkörperkollapsbedingte Kyphoskoliose zurückzuführen [19]. Weniger als 3% weisen eine pulmonale Hypertonie als Folge einer chronischen Hypoxie auf [76].

e) Niere

Gaucher-Zellen wurden zwar schon histologisch im Mesangium und in Glomerula nachgewiesen, jedoch wurden bisher nur sehr wenige Fälle von Nierenerkrankungen, die sich eindeutig auf die Gaucher-Krankheit zurückführen lassen, berichtet. Gelegentlich treten Proteinurien auf [53].

f) Gastrointestinaltrakt

Manche Patienten leiden unter Magen-Darm-Beschwerden wie Diarrhö, Krämpfen und Blutungen.

g) Auge

Charakteristisch sind braune Pigmentierungen der Konjunktiven. Sie werden „Pingueculae“ genannt. Hier finden sich allerdings keine Gaucher-Zellen [14]. Es handelt sich wahrscheinlich um Fettablagerungen. Des Weiteren kann es zum sogenannten „Uveitis-Masquerade-Syndrom“ mit zunehmenden Visusabfall kommen [19, 79].

h) zentrales Nervensystem (ZNS)

Ein Parkinsonsyndrom ist in mehreren Fällen im Zusammenhang mit Morbus Gaucher Typ 1 beschrieben worden. Die Zusammenhänge zwischen beiden Krankheiten sind unklar [47].

Ansonsten treten neurologische Erscheinungen nur bei den Typen 2 und 3 auf, bei denen auch der Glucocerebrosidspiegel im zerebralen Kortex erhöht ist.

i) Lymphoproliferative Erkrankungen

Beim Morbus Gaucher gibt es ein erhöhtes Risiko, an malignen Neoplasien des lymphatischen Systems zu erkranken, wobei niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome am häufigsten auftreten [46]. Shiran et al. konnte zeigen, daß Gaucher-Patienten ein 15-fach erhöhtes Risiko haben, an hämatologischen und ein 4-fach erhöhtes Risiko, an anderen malignen Tumorarten zu erkranken [71].

j) Lymphatisches System

Gaucher-Zellen werden häufig in Lymphknoten, Thymus und Tonsilla pharyngea gespeichert. Die oberflächlichen Lymphknoten sind selten vergrößert, wohingegen die Thorax- und Abdomenlymphknoten häufiger vergrößert sein können [53].

k) Plasma

Verschiedene Plasmakomponenten sind in charakteristischer Weise erhöht bzw. erniedrigt. Die Glucosylceramidkonzentration im Plasma ist im Durchschnitt um das 2fache erhöht, was im Vergleich zur Organkonzentrationserhöhung (z.B. in der Milz um das 10 bis 1000fache) niedrig ist [40]. Es gibt allerdings erhebliche Unterschiede zwischen den Patienten, und bei manchen ist überhaupt keine Erhöhung festzustellen [1]. Der Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Gewebekonzentration ist nicht voraussagbar.

Gesamtcholesterin, sowie LDL und HDL sind bei vielen Gaucher Patienten erniedrigt. Dies ist z.T. mit dem verringerten Katabolismus von LDL und HDL durch die Makrophagen und dem vermehrten Transport von Cholesterin aus den Geweben in die Leber zu erklären [44].

Erhöhung der Alkalischen Phosphatase- und Transaminasen-Konzentrationen werden oft gefunden [84]. Diese können meist mit der Zerstörung der Hepatozyten und der Obstruktion der intrahepatischen Gallengänge durch die massive Infiltration mit Gaucher-Zellen erklärt werden. Die Leberfunktion an sich bleibt meistens intakt.

Bei Gaucher-Patienten ist die Ferritinkonzentration oft erhöht [48, 84]. Der Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Gaucher-Zellen-Konzentration ist unklar. Es wird spekuliert, daß Ferritin die normale T-Lymphozytenfunktion beeinträchtigt und es deshalb beim Morbus Gaucher zur erhöhten Inzidenz von einigen malignen Erkrankungen kommt [6].

Die Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) Konzentration kann normal oder um mehr als das 10fache erhöht sein. Worauf die Erhöhung der ACE-Spiegel im Serum beruht, ist noch nicht vollständig aufgeklärt [45, 73].

Die Aktivität der nicht durch Tartrat hemmbaren sauren Phosphatase im Serum von Gaucher-Patienten und in Gaucher-Zellen ist erhöht [70, 77]. Die Konzentration von Taurin, einer zytoprotektiven Aminosäure, ist beim Morbus Gaucher typischerweise erniedrigt [80].

Die Chitotriosidase wurde 1993 von Prof. J. Aerts (Universität Amsterdam) entdeckt [36]. Chitotriosidase ist ein Enzym, das von Gaucher-Zellen freigesetzt wird und das speziell bei symptomatischen Gaucher-Patienten um das 100-4000fache erhöht sein kann, jedoch bei asymptomatischen Patienten nicht oder nur gering erhöht ist [36]. Chitotriosidase ist ein spezifischer Marker für Morbus Gaucher. Sie kann bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten [24, 78], bei Sarkoidose und viszeraler Leishmaniose leicht erhöht sein [30], die exzessive Erhöhung ist jedoch typisch für den Morbus Gaucher.

Morbus Gaucher beruht auf einem Enzymdefekt der sauren β -Glucocerebrosidase. Das Gen für dieses Enzym liegt auf Chromosom 1 Region q21. Bis heute sind mehr als 110 Mutationen bekannt, wobei die wichtigsten N370S, L444P, 84GG, D409H und IVS2+1 sind.

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation kann benutzt werden, um zwischen der neuronopathischen und nicht-neuronopathischen Form zu unterscheiden. Das homozygote Vorkommen von N370S spricht z.B. für den Typ 1 und L444P für den Typ2 oder Typ3 [43]. Es besteht allerdings kein Zusammenhang zwischen Genotyp

und Schwere der Erkrankung, da besonders beim Typ 1 Patienten mit der gleichen Mutation ganz unterschiedliche Krankheitsverläufe haben können.

Früher konnte die Diagnose neben der Anamnese nur anhand von Gaucher-Zellen im Knochenmarkspunktat bzw. im Biopsiematerial gestellt werden. Diese Methode ist durch das Auftreten von Pseudo-Gaucher-Zellen störanfällig. Gold-Standard ist die Bestimmung der sauren β -Glucocerebrosidase-Aktivität von Leukozyten, was eine eindeutige Diagnose zuläßt und nur wenig invasiv ist. Bei Gaucher-Patienten liegt die Enzymaktivität bei weniger als 10% der Kontrollen. Referenzlabor in Deutschland ist das Institut für Neurochemie (Prof. K. Harzer) in der Universität in Tübingen. Bei heterozygoten Formen können in 10-33% der Fälle Überlappungen mit Normalwerten vorkommen [63], so daß man anhand der β -Glucocerebrosidase-Aktivität nicht auf Homo- oder Heterozygotie der Erkrankung rückschließen kann.

Lange Zeit war die Therapie des Morbus Gaucher symptomatisch und bestand neben der Korrektur der Anämie und Thrombozytopenie unter anderem in der Splenektomie. Die hämatologischen Parameter verbessern sich zwar rasch, jedoch kommt es dann zu einer Umverteilung der Lipidspeicherung auf andere Organe, besonders das Skelettsystem. Weitere symptomatische Maßnahmen sind die orthopädische Therapie von pathologischen Frakturen und ischämisch bedingten Hüftkopfnekrosen.

Als erste kausale Maßnahme der Gaucher-Behandlung ist die allogene Knochenmarktransplantation zu nennen [64]. Obwohl schon einige erfolgreiche Transplantationen mit vielversprechenden Ergebnissen bezüglich der Reduktion des Glucosylceramidspiegels in Plasma und Erythrozyten und der Reduktion der Leber- und Milzgröße durchgeführt worden sind, ist die Therapie heute obsolet.

Schon in den 60er Jahren kannte man das Konzept, bei lysosomalen Speicherkrankheiten das fehlende bzw. defekte Enzym zu ersetzen [11]. Allerdings gelang es erst Anfang der 90er Jahre, dies für die Gaucher-Krankheit klinisch umzusetzen [4]. Das chemisch modifizierte Enzym Glucocerebrosidase wurde in aufwendigen Isolierungsschritten aus humaner Plazenta gewonnen und in Form des Medikamentes Alglucerase (Ceredase®) verabreicht. Es steht seit 1991 in Deutschland zur Verfügung. Seit November 1997 ist in Deutschland auch Imiglucerase (Cerezyme®), die rekombinante Form von Glucocerebrosidase,

zugelassen. Bei beiden Medikamenten wird das chemisch modifizierte Enzym durch Vorbehandlung mit Sialidasen an den nichtreduzierenden Enden der Oligosaccharidketten hauptsächlich mit Mannoseresten exponiert, die durch die Mannose-Rezeptoren der Makrophagen (und anderer monozytärer Zellen) des Patienten erkannt und aufgenommen werden.

Es wurden zahlreiche Studien über die Enzymersatztherapie bei der Gaucher-Erkrankung nach dem „High-dose-low-frequency“ (z.B. 20 bis 60 IE/kg Körpergewicht/ 2 Wochen) bzw. nach dem „Low-dose-high-frequency“ (z.B. 7 bis 10 IE/kg Körpergewicht 3 mal wöchentlich) Schema durchgeführt [4,9,20,25,35,48,49, 52,85]. Der Krankheitsverlauf der Gaucher-Patienten kann sehr unterschiedlich sein, deshalb sind die Ergebnisse der verschiedenen Studien schwierig miteinander zu vergleichen. Aufgrund der sehr hohen Therapiekosten (ca. 1,4 Millionen DM pro Jahr für einen 70kg schweren Patienten, der alle 2 Wochen 60IE/kg Körpergewicht erhält) sollte Ziel der Therapie eine möglichst geringe Dosierung bei maximaler Wirkung sein. Bis heute gibt es keinen Gold-Standard für eine Therapie und kein einheitliches Schema, welche Laborparameter zur Verlaufskontrolle am geeignetsten sind oder mit welchen Methoden der Knochenbefall am besten dokumentiert und im Verlauf verglichen werden kann. Genau diese Frage war Mittelpunkt der Arbeit.

Ein weiterer neuer Therapieansatz ist, die Biosynthese von Glucocerebroside herabzusetzen und somit ein Anhäufen dieser Substanz in den Zellen zu vermindern. Die Arbeitsgruppe von Cox inhibierten bei 28 Typ 1 Gaucher-Patienten die Glucosyltransferase mit OGT 918 (N-butyldeoxynojirimycin) und konnten zeigen, daß sowohl die Hepatosplenomegalie zurückging, als auch die Laborwerte sich innerhalb eines Jahres verbesserten [16].

FRAGESTELLUNG

Gegenstand der Arbeit war die Enzyersatztherapie des Morbus Gaucher. Zur angemessenen und gleichzeitig wirtschaftlichsten Form der Therapie existieren bisher keine einheitlichen Daten. Es sollte geklärt werden, welche klinisch-chemischen Parameter sich zur Verlaufskontrolle eignen. Die Aktivität der Plasma-Chitotriosidase, ein Enzym, das beim Morbus Gaucher exzessiv erhöht ist, sollte mit den klassischen „lysosomalen“ Verlaufsparemtern Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE), saure Phosphatase und Ferritin verglichen werden. Eine einfache Magnetresonanztomographie - Klassifikation zur Beurteilung des Schweregrades des Knochenbefalls sollte etabliert werden und mit herkömmlichen Bewertungsskalen verglichen werden. Abschließend sollte geprüft werden, ob und mit welchen laborchemischen Parametern der MR-Befund korreliert.

Der Einfluß einer individuell adaptierten Dosierung von 20, 40 oder 60 IE/kg Körpergewicht/ 2 Wochen auf klinische, laborchemische und radiologische Verlaufsparemter sollte geprüft werden. Hierzu wurden die Daten von 66 (39 ♀, 27 ♂) erwachsenen Typ 1 Gaucher-Patienten aus einem Zeitraum von 9 Jahren ausgewertet.

METHODIK

Studiendesign

Studienart: Bei der vorliegenden klinischen Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht-randomisierte Dosisfindungsstudie, in der die Verbesserung von Symptomen und Befunden in Abhängigkeit von der Höhe der Dosierung untersucht wurde. Aus ethischen Gründen wurde auf eine placebobehandelte Kontrollgruppe verzichtet.

Einschlußkriterien: Als Einschlußkriterium diente die gesicherte Diagnose des Morbus Gaucher Typ I bei Erwachsenen, die anhand einer erniedrigten β -Glucocerebrosidaseaktivität in Leukozyten nachgewiesen worden war (Institut für Neurochemie, Prof. K. Harzer, Universität Tübingen).

Ausschlußkriterien: Alle Patienten (66), die in der Universität Düsseldorf untersucht wurden und mit Enzymersatztherapie begonnen hatten, wurden in den Auswertungen berücksichtigt. Die Patienten Nr. 50 und Nr. 65 hatten die Therapie nach eigenen Angaben nicht regelmäßig durchgeführt, was bei der letzten Untersuchung jeweils zu deutlichen Laborparameterverschlechterungen geführt hatte. Diese letzten Parameter wurden deswegen nicht mitbewertet. Alle weiteren Patienten hatten die Enzymersatztherapie regelmäßig erhalten.

Patientin Nr. 35 wurde aus der Bewertung der Chitotriosidase herausgenommen, da sie aufgrund eines genetischen Defektes für das Chitotriosidase-Gen keine Chitotriosidase bilden konnte. Chitotriosidase wurde erst 1994 entdeckt [36] und konnte somit erst seit diesem Zeitpunkt regelmäßig bestimmt werden.

Elf Patienten (Nr. 9,18,26,33,37,42,50,55,60,64,65) (Tab. 2) waren erst nach Therapiebeginn zur Vorstellung in die Universität Düsseldorf gekommen, d.h. von diesen gab es keine Ausgangswerte vor Therapiebeginn und konnten somit bei der Beurteilung der Änderungen der Laborwerte - Verläufe nicht berücksichtigt werden.

Zeitraum: Die Erfassung der Daten stammt aus dem Zeitraum vom 01.01.1991 bis zum 31.08.1999. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 35,8 Monaten (Spannbreite 4-95) . Die Studie wird prospektiv fortgesetzt.

Die Erfassung der MRT-Daten für die Analyse der Knochenmarkveränderung unter Enzyersatztherapie bei 30 Patienten [57] stammt aus dem Zeitraum vom 01.01.1991 bis zum 15.12.2000.

Studienziel: Das Ziel der Studie war es, die laborchemischen Parameter zu identifizieren, die zum Therapiemonitoring geeignet sind. Der Knochenbefall sollte mittels Kernspintomographie evaluiert und die Veränderungen während Enzyersatztherapie analysiert werden. Des weiteren sollte geprüft werden, ob und mit welchen laborchemischen Parametern der MR-Knochenbefund korreliert. Es sollte gezeigt werden, welcher Zusammenhang zwischen Therapiedosis und den oben erwähnten Verlaufsparemtern besteht.

Patienten: Von den 66 Patienten (39♀; 27♂) verstarb keiner im untersuchten Zeitraum. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 78 Jahren, bei einem mittleren Durchschnittsalter von 48 Jahren (Tab. 1).

Männer	n = 27
Frauen	n = 39
Alter (Spannbreite)	48 (18-78) Jahre
Splenektomiert	n = 21
Mittlere Beobachtungsdauer (Spannbreite)	36 Monate (4-95)
Mittlere Therapiedauer (Spannbreite)	48 Monate (5-98)
Anzahl Magnetresonanztomographien	2,4 pro Patient (0-6)

Tab. 1 Patientenbeschreibung

Die Kenndaten der einzelnen Patienten sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Methodik

Nr.	Geburtsdatum	Ge- Schlecht	<u>Alter</u> (Jahre)	<u>Therapie seit</u>	<u>Therapie-</u> <u>monate</u>	<u>Splen-</u> <u>ektomiert</u>	<u>Morpho-</u> <u>logie</u>	<u>DGS</u>	Dosis
1	20.09.78	m	21	31.07.95	48,9	nein	A	4	20
2	16.02.51	m	49	11.07.95	49,6	ja	B	8	60
3	31.08.52	w	47	30.08.98	12,0	ja	B	7	60
4	03.08.38	w	61	08.02.94	66,6	ja	B	8	40
5	17.05.54	m	45	15.03.96	41,4	nein	B	5	60
6	18.11.63	w	36	14.07.95	49,5	ja	B	8	60
7	29.07.70	m	29	15.02.99	6,5	nein	B	7	60
8	14.09.81	w	18	16.04.96	40,4	nein	A	6	20
9	15.09.42	w	57	17.09.93	71,3	nein	A	3	40
10	01.03.51	w	49	15.09.95	47,4	nein	A	8	40
11	30.06.21	m	78	01.03.94	65,9	nein	A	5	60
12	05.05.62	w	37	18.10.94	58,3	nein	A	7	20
13	07.08.63	w	36	24.02.92	90,0	ja	B	8	40
14	11.02.58	m	42	01.08.96	36,9	nein	B	8	60
15	12.11.53	m	46	15.11.94	57,4	nein	B	7	60
16	04.03.63	w	37	28.01.94	66,9	ja	B	8	60
17	08.02.22	w	78	15.08.97	24,5	nein	A	3	40
18	05.12.29	w	70	01.07.95	49,9	ja	B	5	40
19	08.06.61	w	38	15.04.97	28,5	ja	A	6	20
20	15.09.46	w	53	07.05.96	39,7	nein	A	7	40
21	22.07.53	w	46	27.05.92	87,0	nein	*	*	40
22	17.09.58	m	41	08.02.94	66,6	nein	A	3	40
23	31.10.58	w	41	20.09.91	95,1	nein	*	*	40
24	26.03.62	m	37	23.11.95	45,1	nein	A	7	40
25	22.05.46	m	53	08.02.94	66,6	nein	*	*	60
26	24.10.61	w	38	15.02.96	42,4	ja	A	4	40
27	30.09.48	w	51	01.09.95	47,9	nein	A	6	20
28	18.01.56	m	44	07.04.92	88,6	nein	B	7	40
29	14.11.47	m	52	03.08.98	12,9	nein	A	3	40
30	30.09.46	w	53	07.12.96	32,7	nein	A	5	60
31	14.04.40	m	59	24.09.97	23,1	nein	B	5	60
32	17.05.63	w	36	26.02.98	18,1	ja	A	5	20
33	24.09.57	m	42	15.05.94	63,4	nein	A	7	20
34	10.07.49	m	50	15.09.95	47,4	nein	A	4	20
35	29.07.60	w	39	14.01.97	31,4	nein	A	5	40
36	16.02.41	w	59	18.06.93	74,3	ja	B	7	40
37	12.08.37	m	62	15.05.98	15,5	ja	B	8	40
38	29.02.40	w	60	12.12.96	32,5	nein	B	7	60
39	22.08.58	m	41	15.06.94	62,4	nein	A	2	20
40	10.06.30	m	69	15.09.94	59,4	ja	A	8	60
41	21.11.36	w	63	23.12.96	32,2	nein	A	5	60
42	17.06.58	w	41	15.05.95	51,4	nein	A	6	60
43	21.11.26	m	73	10.10.94	58,6	nein	B	5	40
44	10.12.38	w	61	15.12.97	20,5	nein	B	8	60
45	22.07.52	w	47	15.07.91	97,3	ja	A	8	20
46	29.01.64	m	36	28.03.99	5,1	nein	A	5	40
47	08.09.51	w	48	21.11.95	45,2	ja	B	8	60
48	31.10.63	m	36	26.04.96	40,1	nein	A	5	60
49	05.07.54	w	45	15.02.94	66,3	nein	A	2	40
50	22.11.71	w	28	15.11.92	81,3	nein	A	5	60
51	13.12.58	m	41	09.09.94	59,6	nein	A	6	60
52	04.07.37	w	62	07.02.96	42,7	nein	B	8	60
53	22.06.67	m	32	28.03.95	53,0	nein	A	7	20
54	24.04.57	w	42	25.03.97	29,1	ja	B	8	60
55	19.07.48	w	51	01.09.94	59,8	ja	B	8	60
56	31.08.54	w	45	30.04.97	28,0	ja	B	7	60
57	29.09.59	w	40	15.07.94	61,4	ja	B	5	20
58	23.06.64	w	35	27.11.97	21,0	nein	A	8	60
59	11.06.38	m	61	14.02.99	6,5	nein	A	8	60
60	02.07.54	w	45	05.12.95	44,8	ja	A	6	40
61	22.11.55	w	44	15.06.97	26,5	nein	A	5	60
62	01.01.57	m	43	24.11.98	9,2	ja	B	7	60
63	07.09.22	w	77	15.02.97	30,4	nein	B	8	60
64	29.01.29	w	71	21.06.95	50,2	nein	A	3	60
65	16.02.80	m	20	15.01.95	55,4	nein	A	5	40
66	22.06.32	m	67	06.12.93	68,7	nein	B	8	40

Tab. 2 Patientencharakterisierung: Morphologie siehe S. 14; Düsseldorfer-Gaucher-Score (DGS) siehe S. 15; Symbol: „*“ keine MRT-Aufnahmen vorhanden. Dosis in IE/kg Körpergewicht/2 Wochen.

Enzyersatztherapie

Die Enzyersatztherapie erfolgte bei den jeweiligen Hausärzten, in Dialysezentren, im Krankenhaus oder in Form von Heimtherapie zu Hause. Dabei bekamen die Patienten die verdünnte Lösung von Glukocerebrosidase über eine Kurzinfusion innerhalb von ca. 2 Stunden in 14-tägigen Abständen lebenslang appliziert. Die Dosierung wurde individuell festgelegt, nachdem der Patient eingehend untersucht worden war. Als Hauptkriterien galten dabei das Allgemeinbefinden, der Knochenbefall, die Laborbefunde und die Leber- und Milzgröße.

Dosierung und Stratifikation

Hatte ein Patient keinen oder nur einen milden Knochenbefall bei geringen klinischen Beschwerden und einen nur gering pathologischen Laborbefund, wurde eine Dosierung von 20 IE/kg Körpergewicht/2 Wochen festgelegt. Bei mittelmäßigem Allgemeinbefinden mit mäßigem, homogenem Knochenbefall wurde eine Dosis von 40 IE/kg Körpergewicht/ 2 Wochen bestimmt. Bei schwerstem, inhomogenem Knochenbefall und/oder sehr schlechtem Allgemeinbefinden mit ausgeprägt pathologischen Laborbefunden wurde eine Dosis von 60 IE/kg Körpergewicht/ 2 Wochen festgelegt.

Die mittlere Enzyersatztherapiedauer betrug 48 Monate (Spannbreite 5-98). Am Anfang erhielten alle Patienten Alglucerase (Ceredase®), die chemisch modifizierte Form von Glucocerebrosidase. Nachdem 1997 die gentechnisch hergestellte Form Imiglucerase (Cerezyme®) in Deutschland zugelassen wurde, welches gleichermaßen wirksam ist [21, 29, 49, 85], wechselten im Laufe der Zeit alle Patienten zu dem neuen Präparat.

Verlaufsuntersuchung

Klinik und Labor: Die Nachuntersuchungen fanden nach Therapiebeginn zunächst alle 3 bis 6 Monate, danach jährlich statt, um die Verträglichkeit festzustellen und eine Dosisanpassung vornehmen zu können. Bei den Erstuntersuchungen und den

Verlaufskontrollen wurde zuerst eine ausführliche Anamnese durchgeführt, danach fand eine klinische Untersuchung statt. Des Weiteren wurden im Patientenblut das kleine Blutbild, das Differentialblutbild, die Elektrolyte, die Leber- und Nierenwerte, die Blutgerinnung, die Blutfette, das ACE, das Ferritin und die saure Phosphatase im Zentrallabor der Universität Düsseldorf bestimmt. Für die Bestimmung der Chitotriosidaseaktivität wurde EDTA-Blut entnommen, zentrifugiert und das Plasma sofort auf -20°C gefroren und später im Institut für Biochemie der Universität von Amsterdam/Niederlande (Direktor Prof. Dr. J.M.F.G. Aerts) bestimmt. Sonografisch wurden die Leber, die Gallenblase, die Gallenwege, das Pankreas, die Milz, die Nieren, die Nebennieren und das Retroperitoneum untersucht. Von beiden Beinen wurden MRT Aufnahmen, wie unten beschrieben, angefertigt. Nach Auswertung der Daten wurde abschließend dem behandelnden Arzt eine Therapieempfehlung mitgeteilt.

Magnetresonanztomographie (MRT): Von 1991 bis 1995 wurden die Patienten an einem 1.5 Tesla Gerät (Magnetom SP63, Siemens) untersucht. Ab 1995 erfolgten die MR Untersuchungen ausschließlich an einem 1.0 Tesla Gerät (Gyroscan T10-NT, Philips). Die Patienten wurden nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll unter Verwendung der Körperspule untersucht. Zur Evaluierung des Knochenbefalls wurden die unteren Extremitäten von der Hüfte bis zum oberen Sprunggelenk untersucht. Bei allen Patienten wurde eine native T1-gewichtete Spin-Echo Sequenz (TR: 450 - 615 ms; TE: 20-25ms, SD: 4mm) und eine T2-gewichtete Spin-Echo bzw. Turbo-Spin-Echo Sequenz (TR: 1800 - 2200ms; TE: 80 - 100 ms, Turbofaktor: 22, SD: 4mm) in coronarer Projektion akquiriert. Die gesamte Untersuchungsdauer einschließlich Lagerung des Patienten betrug ca. 45 Minuten.

Knochenmorphologie: Der gesunde Knochen erscheint in der Kernspintomographie aufgrund des hohen Fettanteils in T1-gewichteten Sequenzen homogen signalreich und in T2-gewichteten Sequenzen intermediär bis signalreich. Bei der Gaucher-Erkrankung kommt es durch die Glucocerebrosidablagerung im Knochenmark zu einer Verdrängung des gesunden Knochenmarks, mit einer konsekutiven pathologischen Signalabsenkung in den T1- und T2-gewichteten Sequenzen. Bei der Analyse der Knochenmarkveränderungen wurde die Morphologie der Knochen in zwei Befallsmuster differenziert:

- Typ A: feinfleckiger, homogener Befall des Knochenmarks (36/63 Patienten; 57%)
- Typ B: grobfleckiger, nicht-homogener Befall des Knochenmarks (27/63 Patienten; 43%) (Abb. 1)

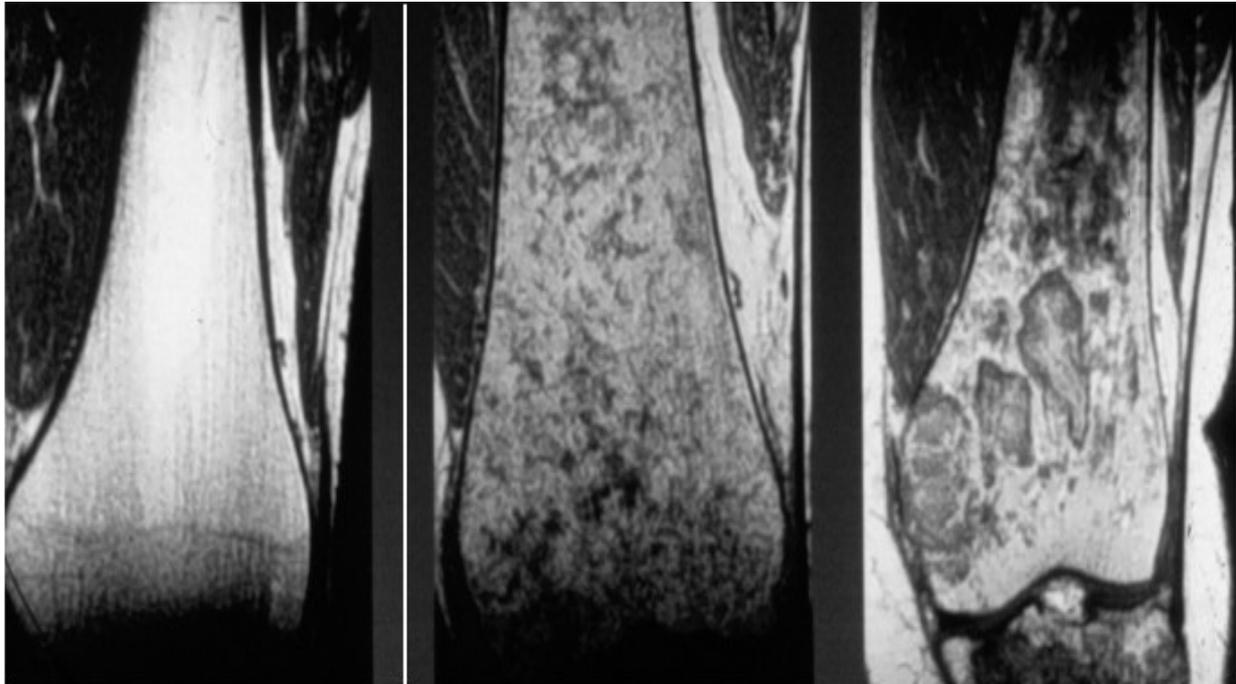


Abb. 1 a gesunder Knochen; **b** homogener Befall; **c** inhomogener Befall

Düsseldorfer-Gaucher-Score (DGS): Zur Lokalisierung und Quantifizierung der pathologischen Knochenmarkalterationen wurde ein Punktwert verwendet, der die unteren Extremitäten in 8 anatomische Regionen unterteilt („Düsseldorfer-Gaucher-Score“=DGS). Das Femur wurde in Region 1 bis 3 und die Tibia in Region 4, 5 und 8 unterteilt. Die Epiphysen des Knies bildeten Region 6 und 7 (Abb. 2). Für jede befallene Region wurde ein Punkt vergeben. Der Düsseldorfer-Gaucher-Score ist somit ein leicht zu ermittelnder numerischer Wert zwischen 0 und 8, modifiziert nach Rosenthal [68], der eine rasche, semiquantitative Beurteilung des Skelettbefalls ermöglicht.

Insgesamt wurde bei 63 (37♀, 26♂) Patienten eine Magnetresonanztomographie der Beine angefertigt.

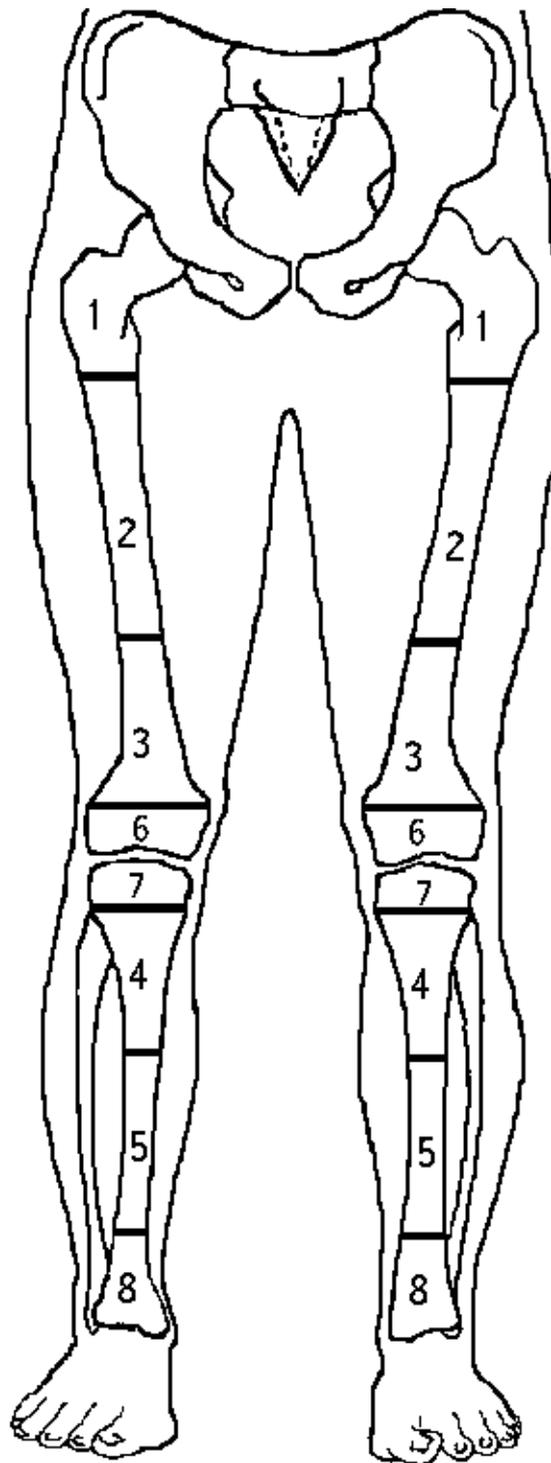


Abb. 2 Einteilung der Beine nach dem Düsselbacher-Gaucher-Score in 8 anatomische Regionen.

Patienten mit Baseline-MRT

Im Zeitraum von 01.01.1991 bis zum 15.12.2000 wurde bei 30 Patienten (19♀,11♂) prospektiv eine MR-tomographische Verlaufskontrolle unter Enzyersatztherapie durchgeführt. Alle Patienten wurden vor Einleitung der Enzyersatztherapie in der MRT untersucht (Baseline-MRT). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 48 Jahre (Spannbreite 19 bis 78). Sieben Patienten (23%) waren splenektomiert.

MR-Analyse

Die Bildanalyse der T1- und T2- gewichteten Sequenzen umfaßte eine Untersuchung der Signalintensität des Knochenmarkes. Hierbei wurde die Verlaufsuntersuchung mit der Erstuntersuchung verglichen. Die MR-Aufnahmen wurden geblindet 3 verschiedenen Radiologen (L.P., A.K., D.B.) vorgelegt und der Signalintensitätsverlauf sowie der Befall der verschiedenen Areale ermittelt. Ein sichtbarer Anstieg des Knochenmarksignals in der Verlaufsuntersuchung wurde als Ansprechen auf die Enzyersatztherapie (Responder) im Sinne einer partiellen Rekonversion des Fettmarkes, eine konstante Darstellung nicht fettäquivalenter Markraumanteile wurde als fehlendes Ansprechen (Non-Responder) bewertet. Der Gaucher-Score der Erst- und Verlaufsuntersuchung wurden miteinander verglichen. Ein anatomisches Areal des Scores wurde in der Verlaufsuntersuchung als nicht pathologisch bewertet, wenn eine vollständige Restitutio der nicht fettäquivalenten Signalalterationen vorlag. Im Verlauf neu aufgetretene nicht fettäquivalente hypointense Knochenareale wurde als Befundverschlechterung definiert.

Statistik:

Für das dosisabhängige positive Ansprechen des Knochenmarks wurde als Varianzanalyse der Mantel-Haensel-Test und der Fisher's Exact Test benutzt. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Des weiteren wurden Varianzanalysen berechnet für das Geschlecht, das Alter (jünger oder älter als 50), die Knochenmarkmorphologie (homogener oder nicht-homogener Knochenmark-

befall), das Vorliegen einer Splenektomie und die Beteiligung der Epiphysen des Femurs und der Tibia der Knie.

Für die Zusammenhänge zwischen Laborparametern und dem Düsseldorfer-Gaucher-Score wurde die Spearman-Korrelation angewandt. Auch hier galt das Ergebnis als statistisch signifikant bei $p < 0,05$.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem SAS Statistikprogramm ANOVA, Version 8.0, durchgeführt.

ERGEBNISSE

Beschwerden vor Therapiebeginn

Zu den spontan am häufigsten beklagten Beschwerden der 66 Gaucher-Patienten gehörten Knochenschmerzen (61%), Müdigkeit (56%) und Leistungsminderung bzw. Abgeschlagenheit (41%). Außerdem litten die Patienten unter verstärkten Hämatombildungen (33%) und Blutungsneigungen (29%), welche sich in Epistaxis und Hypermenorrhoe äußerten. 21% litten an einem Druckgefühl im Bauch, 15% an Kopfschmerzen und 14% an z.T. kolikartigen Bauchschmerzen. Vermehrte Infektanfälligkeit gaben nur 12% an und Kurzatmigkeit bei Belastung 5%.

Die Knochenschmerzen sind durch den oft massiven Knochenbefall mit Gaucher-Zellen zu erklären, welche das gesunde Knochenmark verdrängen. Durch den oft verringerten Hämoglobingehalt kommt es zur Abgeschlagenheit und Leistungsminderung aufgrund des reduzierten Sauerstofftransports. Verstärkte Blutungsneigung und Hämatombildung sind durch die niedrigen Thrombozytenwerte zu erklären und das Druckgefühl im Bauch durch die Splenomegalie.

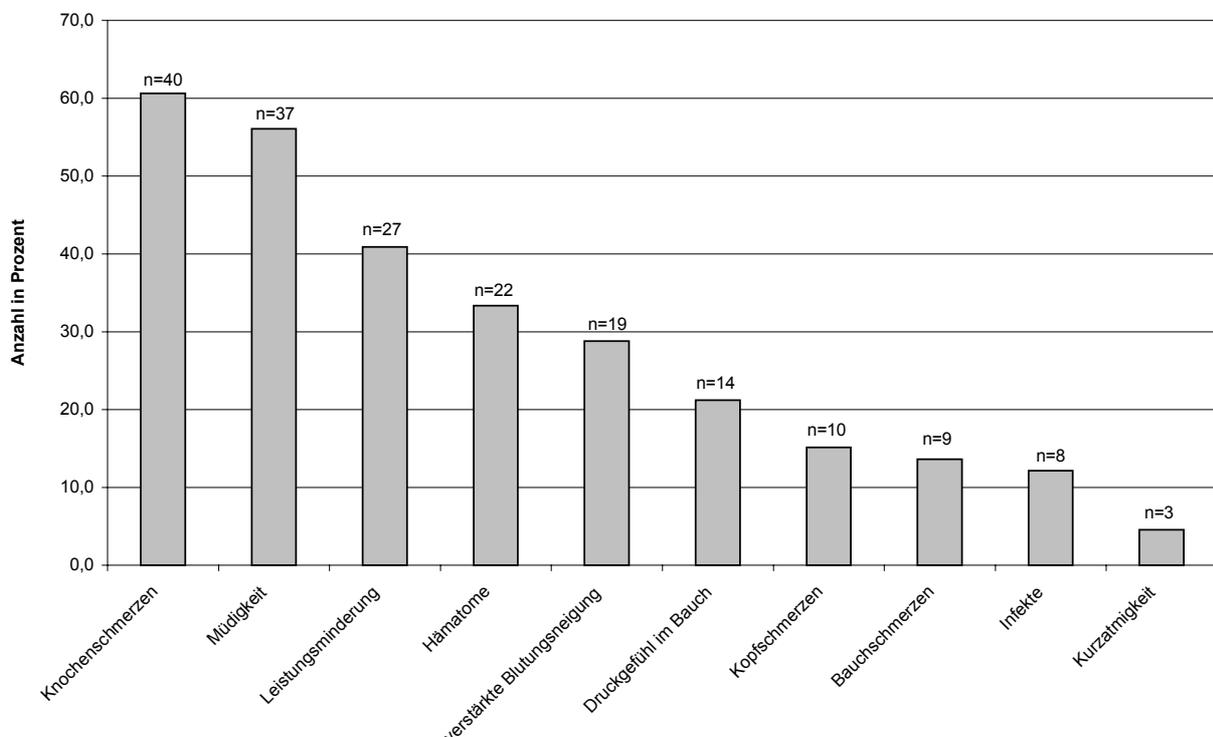


Abb. 3 Spontan geäußerte Beschwerden vor Therapiebeginn. Angabe in Prozent und Anzahl der Patienten (n=).

Gewichtsveränderung während der Enzyersatztherapie

Die für viele Patienten am schlimmsten empfundene Nebenwirkung der Enzyersatztherapie war die Gewichtszunahme. Dies ist damit zu erklären, daß die unbehandelte Gaucher-Krankheit zu einem erhöhten Grundumsatz führt. Während der Therapie nimmt der Grundumsatz ab und die aufgenommene Nahrung wird vermehrt in Form von Fett gespeichert [14]. Offenbar spielen auch noch andere, bisher nicht erklärte Faktoren eine Rolle.

Bei insgesamt 39 Patienten waren Informationen über Körpergewichtsveränderungen vorhanden. 44% dieser Patienten nahmen während der Therapie zwischen 0 kg und 4 kg an Gewicht zu (mittlere Therapiedauer: 24 Monate), weitere 21% nahmen zwischen 5 kg und 10 kg zu (mittlere Therapiedauer: 27 Monate). 8% nahmen zwischen 11 kg und 15 kg (mittlere Therapiedauer: 46 Monate) und 10% nahmen zwischen 16 und 21 kg zu (mittlere Therapiedauer: 61 Monate). 18 % der 39 Patienten verloren innerhalb von durchschnittlich 16 Therapiemonaten zwischen 1 kg und 5 kg Körpergewicht.

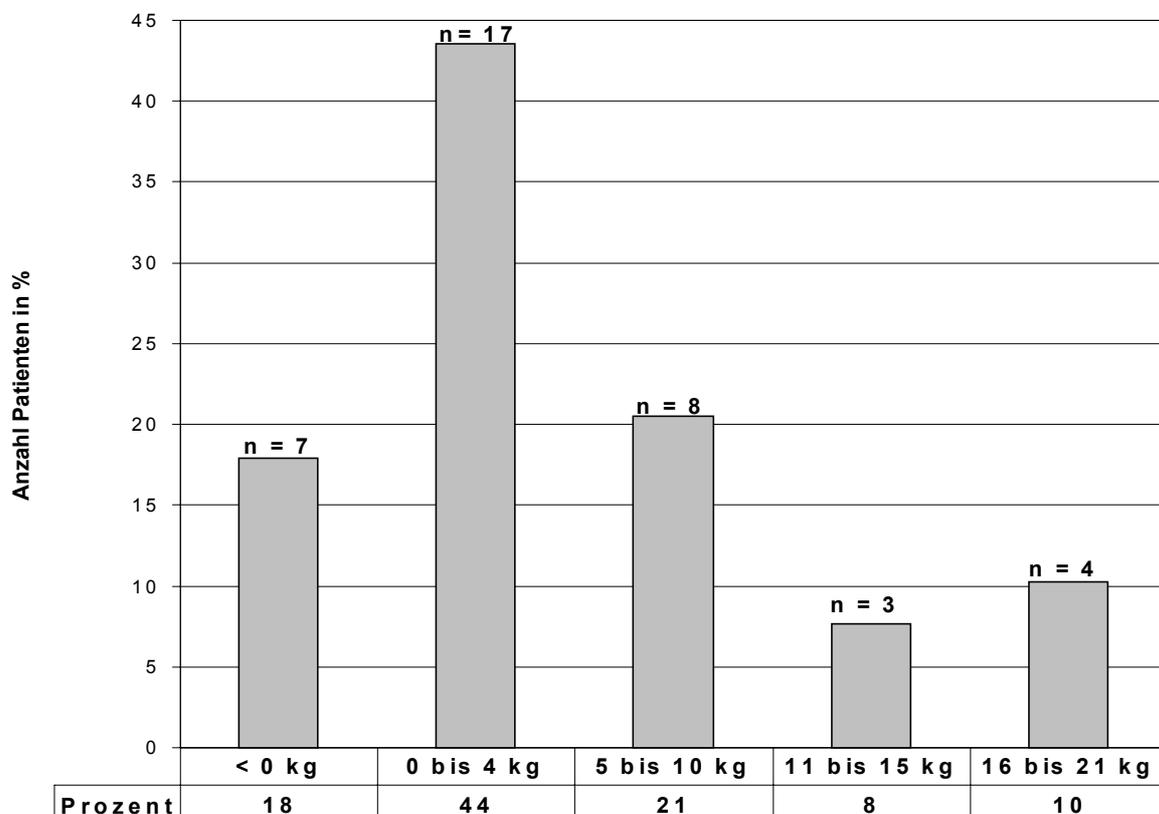


Abb. 4 Gewichtsveränderung während der Enzyersatztherapie.

Compliance der Düsseldorfer-Gaucher-Patienten

Von den 66 Düsseldorfer-Gaucher-Patienten, die eine Enzyersatztherapie erhielten, führten 97% (64/66) die Therapie regelmäßig ohne Unterbrechung durch. Dies spiegelte sich auch in der kontinuierlichen Verbesserung der Laborwerte wieder. In Abbildung 5 wird der Verlauf verschiedener Laborparameter eines Patienten (Nr. 4) bei kontinuierlicher Enzyersatztherapie beispielhaft gezeigt. Die Grafik macht deutlich, daß alle untersuchten Parameter im Laufe der Therapie sich kontinuierlich verbesserten. Im Gegensatz hierzu zeigt Abbildung 6, daß alle Laborparameter sich wieder verschlechterten, sobald die Enzyersatztherapie abgebrochen wurde. Nur eine Patientin (Patientin Nr. 50) brach die Therapie aufgrund einer Gewichtszunahme von über 20 kg ab.

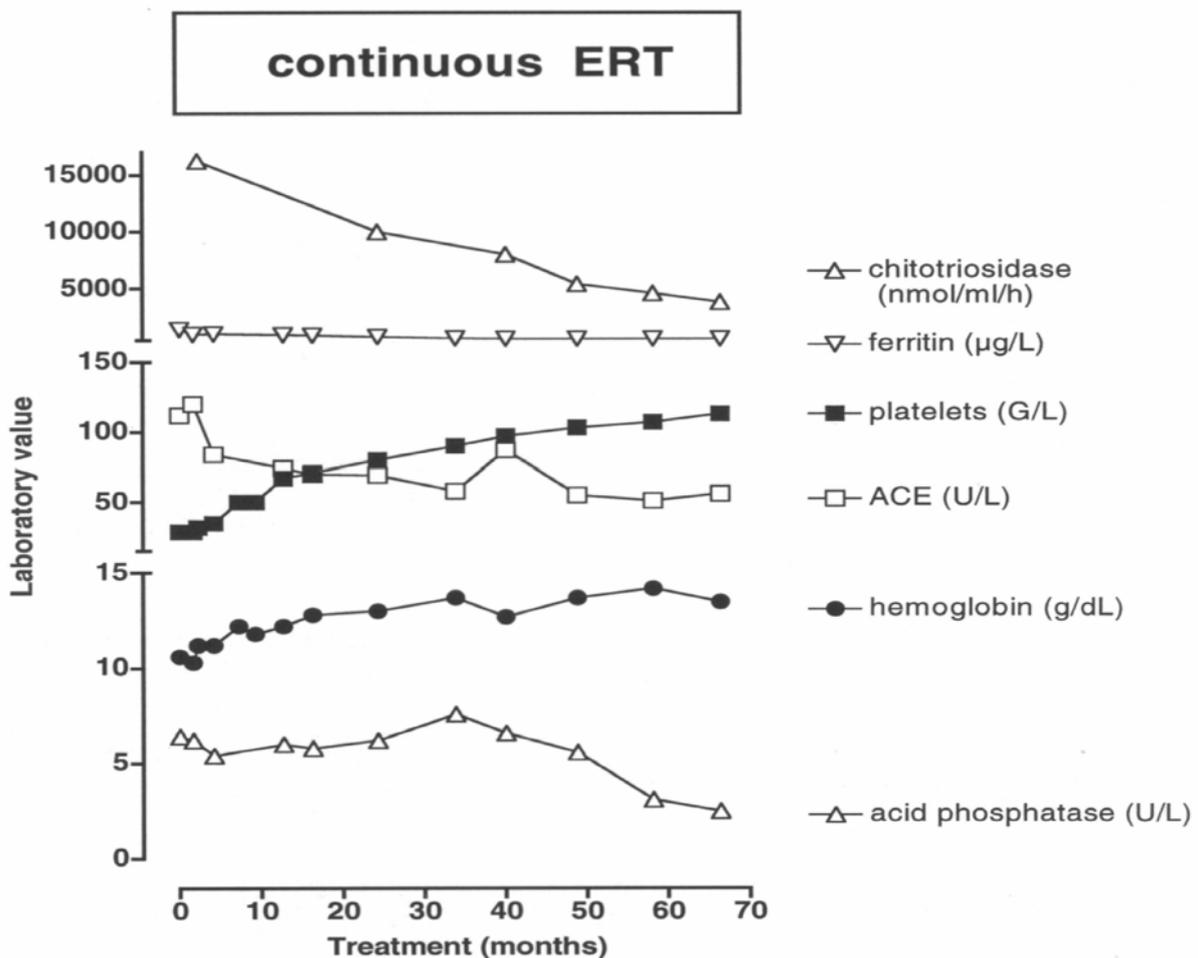


Abb. 5 Verlauf verschiedener Laborparameter bei kontinuierlicher Enzyersatztherapie bei Pat. Nr. 4 (Tab. 2).

Ergebnisse

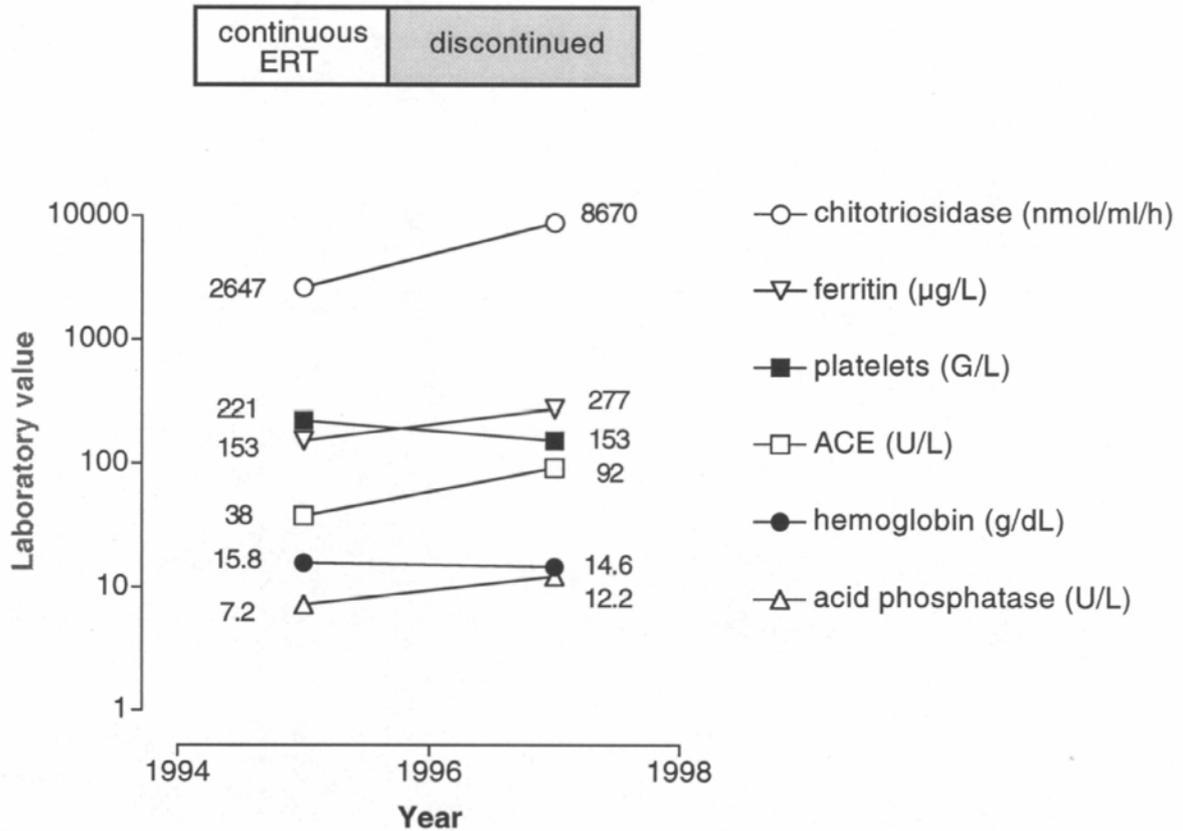


Abb. 6 Verlauf verschiedener Laborparameter bei diskontinuierlicher Enzymersatztherapie von Patientin Nr. 50 (Tab. 2) (aus [81]).

Um eine Vergleichbarkeit der Verlaufsparemeter zu ermöglichen, wurden die Daten der laborchemischen Untersuchungen in folgenden Intervallen zusammengefaßt:

- Basalwert vor Therapie
- 1 bis 4 Therapiemonate
- 5 bis 9 Therapiemonate
- 10 bis 19 Therapiemonate
- 20 bis 29 Therapiemonate
- 30 bis 49 Therapiemonate
- 50 bis 95 Therapiemonate

Beim Therapiedosisvergleich wurden 2 Gruppen miteinander verglichen, um eventuelle Unterschiede bezüglich des Therapieerfolges herauszufinden. Zum einen die „hochdosierte“ Gruppe mit insgesamt 29 Patienten (16♀,13♂), welche 60 IE/kg

Körpergewicht pro 2 Wochen erhielten. Zum anderen die „niedrig- bis mitteldosierte“ Gruppe mit insgesamt 35 Patienten (21♀,14♂), die weniger als 60 IE/kg Körpergewicht pro 2 Wochen erhielten. Bei insgesamt 26 Patienten (16♀,10♂) mußte eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Diese Dosis wurde bei Standard Verlauf z.T. wegen Befundverbesserungen erniedrigt (6♀,3♂). Die Dosierung mußte allerdings auch erhöht werden (10♀,7♂), da keine Befundverbesserung mit der bisher gewählten Dosierung erbracht werden konnte. Die Daten dieser Patientendaten wurden jeweils bis zum Zeitpunkt der Dosisanpassung ausgewertet.

Hämoglobin

Der durchschnittliche Mittelwert von Hämoglobin vor Therapiebeginn lag bei 12,5 g/dl, unterteilt in Männer mit 13,3 g/dl (Spannbreite 9,5 – 16,4 g/dl) und Frauen mit 11,9 g/dl (Spannbreite 7,9 – 14,1 g/dl). Nach Therapiebeginn stieg die Hämoglobinkonzentration in den ersten 2,7 Monaten schon um durchschnittlich 0,6 g/dl an. Dabei erhöhte sich das Hämoglobin bei den Männern stärker (+1,2 g/dl) als bei den Frauen (+0,2 g/dl). Das Hämoglobin stieg in den nächsten 12 Monaten insgesamt weiter um durchschnittlich 1 g/dl, bei den Frauen um 1,5 g/dl und bei den Männern um 0,5 g/dl. Bei den Frauen stieg das Hämoglobin im Verlauf der Therapie langsam kontinuierlich weiter um insgesamt 0,7 g/dl bis auf durchschnittlich 14,3 g/dl, bei den Männern stieg das Hämoglobin ebenfalls um insgesamt 0,7 g/dl auf 15,7 g/dl.

Vor Therapiebeginn lag das Hämoglobin bei 19 von 24 männlichen Patienten (79 %) unterhalb von 14 g/dl und bei 12 von 31 weiblichen Patientinnen (39%) unterhalb von 12 g/dl. Nach einem Therapiejahr lagen das Hämoglobin bereits bei 78% der Männer (18/23) und bei 96% der Frauen (24/25) im Normbereich. Aus den Tabellen 3 und 4 wird deutlich, daß es nach Beginn der Enzyersatztherapie sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen rasch zu einem signifikanten Hämoglobinanstieg, dann erst allmählich zur annähernden Normalisierung kam.

Ergebnisse

Therapiemonate	Hämoglobin (g/dl)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	11,9 ± 0,2	31	31
2 ± 0,2	12,1 ± 0,2	12	24
7 ± 0,2	12,9 ± 0,2	20	31
15 ± 0,4	13,6 ± 0,2	25	36
25 ± 0,6	13,8 ± 0,2	19	20
37 ± 1,0	14,1 ± 0,2	22	27
64 ± 9,8	14,3 ± 0,3	12	20

Tab. 3 Verlauf von Hämoglobin bei Frauen während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte ± S.E.M. angegeben. Der Normbereich für Hämoglobin von Frauen lag bei 12 bis 15,5 g/dl.

Therapiemonate	Hämoglobin (g/dl)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	13,3 ± 0,4	24	24
3 ± 0,3	14,5 ± 0,3	13	16
6 ± 0,4	14,5 ± 0,4	14	16
14 ± 0,7	15,0 ± 0,3	15	21
24 ± 0,7	15,2 ± 0,3	13	14
40 ± 1,3	15,7 ± 0,3	16	26
60 ± 9,0	15,1 ± 0,6	4	8

Tab. 4 Verlauf von Hämoglobin bei Männern während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte ± S.E.M. angegeben. Der Normbereich für Hämoglobin von Männern lag bei 14 bis 17,5 g/dl.

In der hochdosierten Gruppe lag das Hämoglobin vor Therapiebeginn mit 12,2 g/dl (Spannbreite 7,9 – 14,9g/dl) etwas niedriger als in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe mit 12,8 g/dl (Spannbreite 9,3 – 16,4g/dl). In der hochdosierten Gruppe stieg das Hämoglobin in den ersten 6 Monaten verhältnismäßig höher an (+9%) als in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe (+5%). Danach zeigten beide Gruppen kontinuierlich den gleichen Hämoglobinanstieg (± 0,1 g/dl). Insgesamt stieg in durchschnittlich 44 Monaten das Hämoglobin in der hochdosierten Gruppe um 21% und in der niedrig bis mittel dosierten Gruppe um 15% an. Beide Gruppen hatten nach 14 Therapiemonaten im Durchschnitt den Normbereich von über 14 g/dl erreicht.

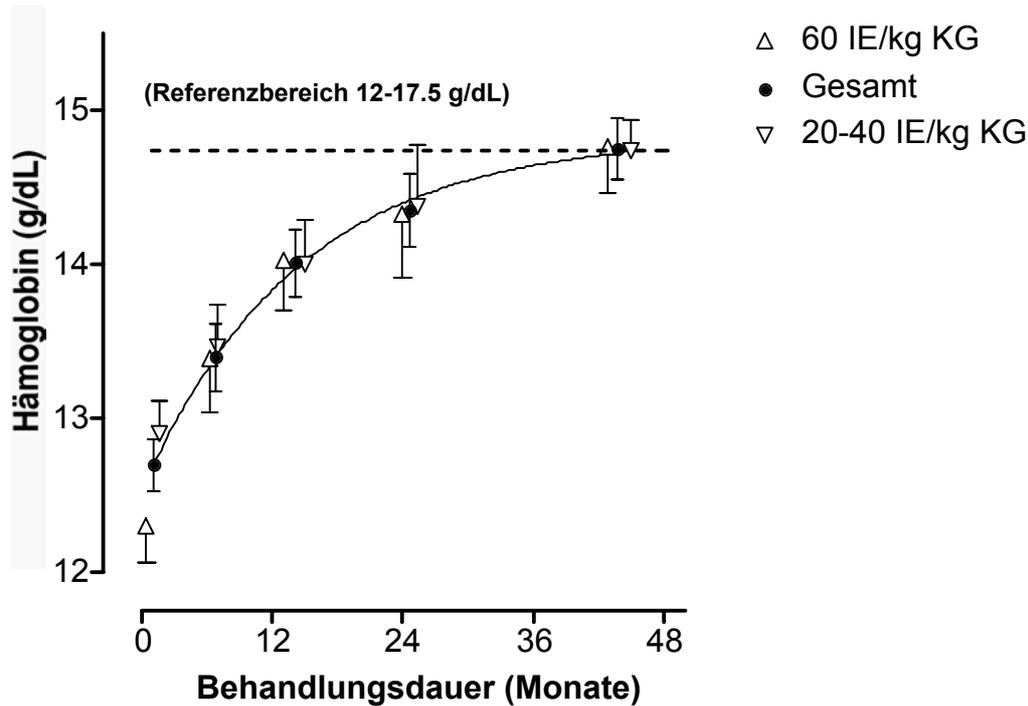


Abb. 7 Hämoglobinverlauf während der Enzyersatztherapie. Vergleich der niedrig- bis mitteldosierten mit der hochdosierten Gruppe.

Thrombozyten

Es wurde zwischen splenektomierten (spl.) und nicht-splenektomierten (n.spl.) Patienten unterschieden, da die splenektomierten in der Regel höhere Thrombozytenwerte aufwiesen als Patienten, die noch eine Milz besaßen. 21/66 (32%) Patienten waren splenektomiert. Vor Therapiebeginn lag der Durchschnittswert von 55 Patienten bei 120.000 / μ l (16 spl. : 212.000/ μ l und 39 n.spl.: 83.000 / μ l). Nur bei 18/55 (33%) der Patienten lagen die Thrombozyten oberhalb der unteren Normgrenze von 150.000 / μ l, wovon 5 Patienten nicht-splenektomiert waren. Im Laufe der Therapie stiegen die Thrombozytenwerte in beiden Gruppen kontinuierlich an. Insgesamt erhöhten sich die Thrombozyten im Durchschnitt nach 48 Monaten bei den nicht-splenektomierten Patienten um 88% und bei den splenektomierten Patienten um 35 % (Tab. 5 und 6).

Ergebnisse

Therapiemonate	Thrombozyten (1000/ μ l)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	83 \pm 9	39	39
3 \pm 0,2	83 \pm 9	17	25
6 \pm 0,3	108 \pm 11	22	28
14 \pm 0,5	123 \pm 10	29	40
24 \pm 0,5	139 \pm 12	23	24
39 \pm 1,1	150 \pm 11	24	36
60 \pm 2,5	156 \pm 18	8	11

Tab. 5 Verlauf der Thrombozytenwerte von nicht splenektomierten Patienten während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte \pm S.E.M. angegeben. Der Normbereich für Thrombozyten (1000/ μ l) lag bei 150.000 bis 400.000/ μ l.

Therapiemonate	Thrombozyten (1000/ μ l)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	212 \pm 29	16	16
2 \pm 0,3	193 \pm 32	8	15
7 \pm 0,3	254 \pm 30	12	18
15 \pm 0,6	298 \pm 34	11	17
25 \pm 0,8	329 \pm 36	10	11
38 \pm 1,2	275 \pm 25	14	17
67 \pm 2,9	286 \pm 22	7	18

Tab. 6 Verlauf der Thrombozytenwerte von splenektomierten Patienten während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte \pm S.E.M. angegeben. Der Normbereich für Thrombozyten (1000/ μ l) lag bei 150.000 bis 400.000/ μ l.

Beim Vergleich der unterschiedlichen Dosierungen wurden nur die Patienten ausgewertet, die nicht splenektomiert waren, da die splenektomierten von vornherein höhere Ausgangswerte hatten. Damit verblieben in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe 24 Patienten und in der hochdosierten Gruppe 20 Patienten.

Beide Gruppen zeigten praktisch gleiche durchschnittliche Ausgangswerte von 81000/ μ l (Spannbreite 9000-229000/ μ l) in der hochdosierten Gruppe und 84000/ μ l (Spannbreite 20000-153000/ μ l) in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe. Während der Therapie stiegen die Thrombozytenzahlen bei den Patienten der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe deutlich stärker an (insgesamt um 98%) im Vergleich zu 68% in der hochdosierten Gruppe. Im Durchschnitt erreichten die Patienten in der hochdosierten Gruppe nicht die untere Normgrenze von 150000, in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe erreichten sie es jedoch nach ca. 2 Therapiejahren.

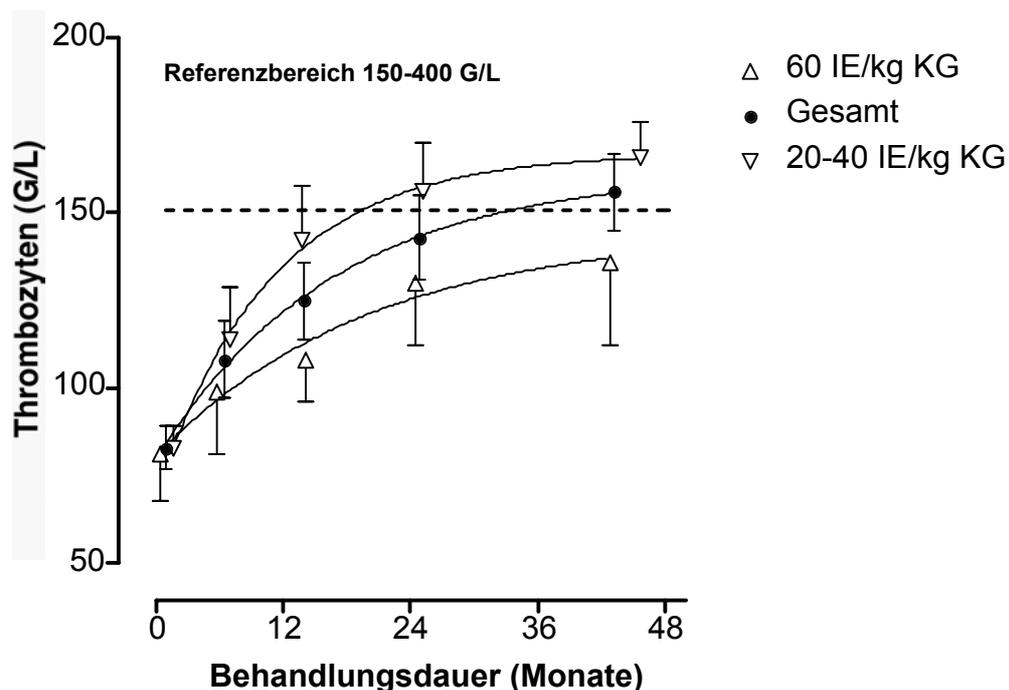


Abb. 8 Verlauf von Thrombozytenwerten bei nicht splenektomierten Patienten während der Enzyersatztherapie. Der Normbereich für Thrombozyten (1000/ μ l) lag bei 150.000 bis 400.000/ μ l. Vergleich von der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe mit der hochdosierten Gruppe.

Gesamt - Saure Phosphatase

Vor Therapiebeginn lag der Mittelwert von 52 Patienten bei 16,4 IE/l (Spannbreite 4,4 – 49,4 IE/l), bei einem Normbereich von 3,0 - 6,6 IE/l. Nach durchschnittlich 25 Monaten lag der Mittelwert mit 6,8 IE/l (-59%) nur noch gering über dem oberen Normwert. Insgesamt verringerte sich die Gesamt – saure Phosphatase aller Patienten innerhalb von durchschnittlich 43 Monaten um 65%.

Therapiemonate	Saure Phosphatase	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	16,4 \pm 1,2	52	52
3 \pm 0,2	12,6 \pm 1,5	24	33
7 \pm 0,2	10,0 \pm 0,9	33	44
14 \pm 0,4	7,4 \pm 0,5	38	50
25 \pm 0,5	6,8 \pm 0,6	30	33
39 \pm 0,8	5,9 \pm 0,3	36	51
64 \pm 2,1	5,7 \pm 0,5	16	28

Tab. 7 Verlauf der Gesamt – sauren Phosphatase während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte \pm S.E.M. angegeben. Der Normbereich für die saure Phosphatase lag bei 3,0 - 6,6 IE/l.

In der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe lag der durchschnittliche Ausgangswert vor Therapiebeginn bei 15 IE/l (Spannbreite 4,4-35,2), in der hochdosierten Gruppe bei 17,9 IE/l (Spannbreite 6,2-49,4). Die saure Phosphatase fiel in der hochdosierten Gruppe im ersten halben Jahr stärker ab (-44%) als in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe (-25%). Danach fiel sie aber nur noch langsam ab und erreichte nach 24 Monaten eine Plateauphase. Insgesamt fiel die saure Phosphatase in der hochdosierten Gruppe innerhalb von 43 Monaten um 59% und in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe um 62% (Abb. 9).

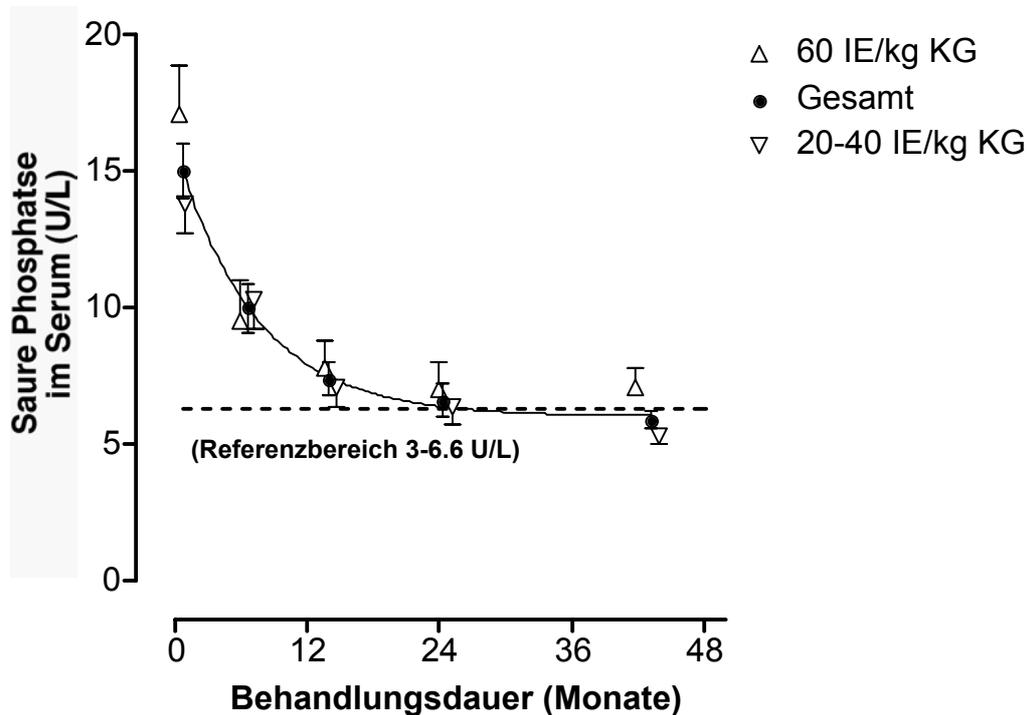


Abb. 9 Verlauf der sauren Phosphatase während der Enzyersatztherapie. Der Normbereich für die saure Phosphatase lag bei 3,0 - 6,6 IE/l. Vergleich der niedrig- bis mitteldosierten mit der hochdosierten Gruppe.

Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)

Vor Enzyersatztherapiebeginn lagen die durchschnittlichen ACE Werte aller Patienten bei 90,7 IE/l (Spannbreite 28 – 200 IE/l), bei einem Normbereich von 13-42 IE/l. 41 von 44 Patienten (93%) wiesen einen erhöhten ACE Wert auf. Im ersten halben Jahr fiel das ACE am stärksten ab, nämlich durchschnittlich um insgesamt 44%. Im Laufe der Therapie normalisierte sich bei 49 von 66 Patienten (74%) das ACE und insgesamt fiel es um durchschnittlich 60% gegenüber dem Ausgangswert ab.

Therapiemonate	ACE (IE/l)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	90,7 ± 5,5	44	44
3 ± 0,2	72,4 ± 7,7	17	21
6 ± 0,2	50,5 ± 5,3	28	29
15 ± 0,5	44,9 ± 3,6	36	43
24 ± 0,5	39,8 ± 3,8	27	28
39 ± 0,8	37,6 ± 2,2	38	54
62 ± 1,9	36,7 ± 4,2	15	26

Tab. 8 Verlauf des ACE während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte ± S.E.M. angegeben. Der Normbereich für das ACE lag bei 13 bis 42 IE/l.

Vor Therapiebeginn lagen in beiden Gruppen die durchschnittlichen ACE-Ausgangswerte ähnlich hoch. 93 IE/l (Spannbreite 28-150 IE/l) in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe und 89 IE/l (Spannbreite 42-200 IE/l) in der hochdosierten Gruppe. In den ersten 6 Monaten nahm das ACE in der hochdosierten Gruppe etwas mehr ab (- 43 %) als in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe (- 38%). Beide Gruppen erreichten nach durchschnittlich 15 Monaten die obere Normgrenze von 42 IE/l. Insgesamt nahm in der hochdosierten Gruppe das ACE innerhalb von durchschnittlich 43 Monaten um 62% ab, in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe um 58%.

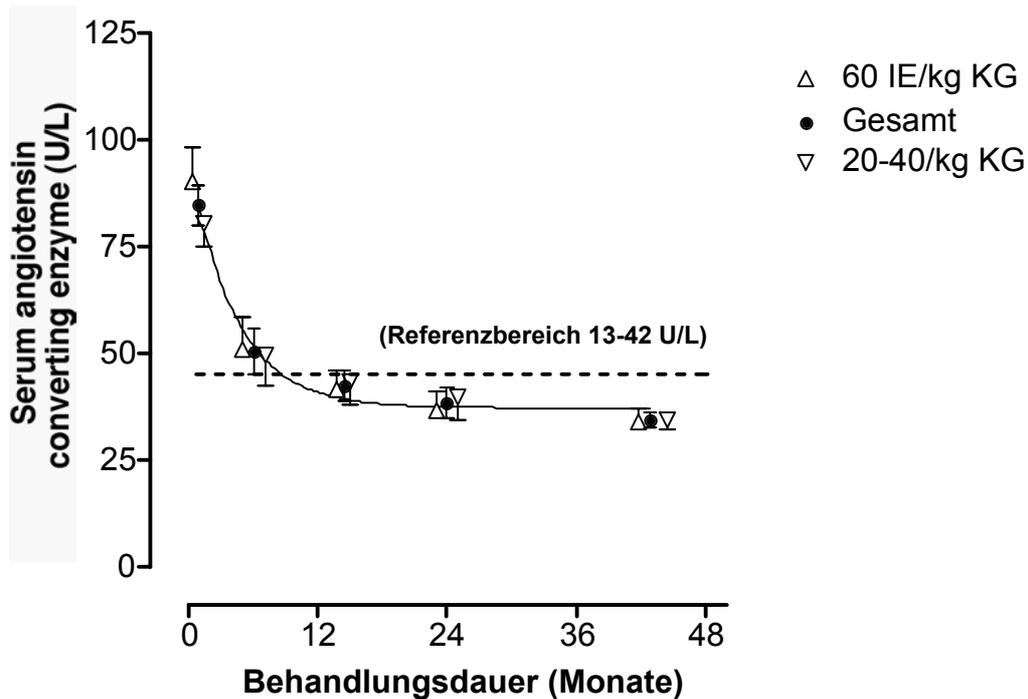


Abb. 10 Verlauf des Serum-ACE während der Enzyersatztherapie. Der Normbereich für das ACE lag bei 13 bis 42 IE/l. Vergleich der niedrig- bis mitteldosierten mit der hochdosierten Gruppe.

Ferritin

Der Normbereich von Ferritin hängt vom Geschlecht und bei Frauen auch vom Alter ab. Deshalb wurden Männer (n=27) und Frauen, die jünger (n=23) bzw. älter als 45 (n=16) Jahre waren, getrennt voneinander beurteilt. Die Männer hatten im Durchschnitt einen deutlich höheren Ausgangswert als die Frauen. Insgesamt gab es größere Schwankungen der Durchschnittswerte während der Enzyersatztherapie als bei den anderen Laborparametern. Bei den Männern lagen vor Therapiebeginn 17% (4/23) und bei den Frauen 28% (5/18) (älter als 45 Jahre) bzw. 8% (1/13) (jünger als 45 Jahre) mit ihren Ferritinwerten im Normbereich.

Ergebnisse

Therapiemonate	Ferritin (µg/l)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	415 ± 80	10	10
2 ± 0,3	371 ± 42	4	7
7 ± 0,4	401 ± 66	10	12
14 ± 0,7	303 ± 54	9	13
26 ± 0,8	372 ± 97	6	6
37 ± 1,5	157 ± 41	8	10
63 ± 3,3	182 ± 77	4	5

Tab. 9 Verlauf von Ferritin bei Frauen < 45 Jahre während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte ± S.E.M. angegeben. Der Normbereich für Ferritin von Frauen jünger als 45 Jahre lag bei 7 bis 136 µg/l.

Therapiemonate	Ferritin (µg/l)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	718 ± 159	18	18
3 ± 0,3	354 ± 84	6	11
7 ± 0,4	428 ± 70	9	12
15 ± 0,7	458 ± 93	15	19
25 ± 0,7	408 ± 70	13	15
38 ± 1,4	351 ± 70	13	17
67 ± 3,0	210 ± 42	7	15

Tab. 10 Verlauf von Ferritin bei Frauen >45 Jahre während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte ± S.E.M. angegeben. Der Normbereich für Ferritin von Frauen älter als 45 Jahre lag bei 27 bis 298 µg/l.

Therapiemonate	Ferritin (µg/l)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	1124 ± 185	23	23
3 ± 0,3	629 ± 174	13	16
6 ± 0,4	623 ± 120	13	15
14 ± 0,7	589 ± 85	16	22
24 ± 0,7	448 ± 87	13	14
40 ± 1,3	597 ± 88	16	25
58 ± 2,8	458 ± 107	5	8

Tab. 11 Verlauf von Ferritin bei Männern während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte ± S.E.M. angegeben. Der Normbereich bei Männern für Ferritin lag bei 20 bis 306 µg/l.

Beim Vergleich der beiden Gruppen wurde das Geschlecht bzw. das Alter nicht berücksichtigt. Mit durchschnittlich 1076 $\mu\text{g/l}$ (Spannbreite 62-3120 $\mu\text{g/l}$) lag Ferritin in der hochdosierten Gruppe fast doppelt so hoch wie in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe (578 $\mu\text{g/l}$; Spannbreite 110-3060 $\mu\text{g/l}$). In der hochdosierten Gruppe fiel Ferritin in den ersten 6 Monaten um 30%, in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe waren es zum gleichen Zeitraum 35%. Insgesamt nahm innerhalb von durchschnittlich 43 Monaten in der hochdosierten Gruppe das Ferritin um 60% ab, in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe um 38%. Der Normbereich wurde bisher im Mittel von keiner Gruppe erreicht.

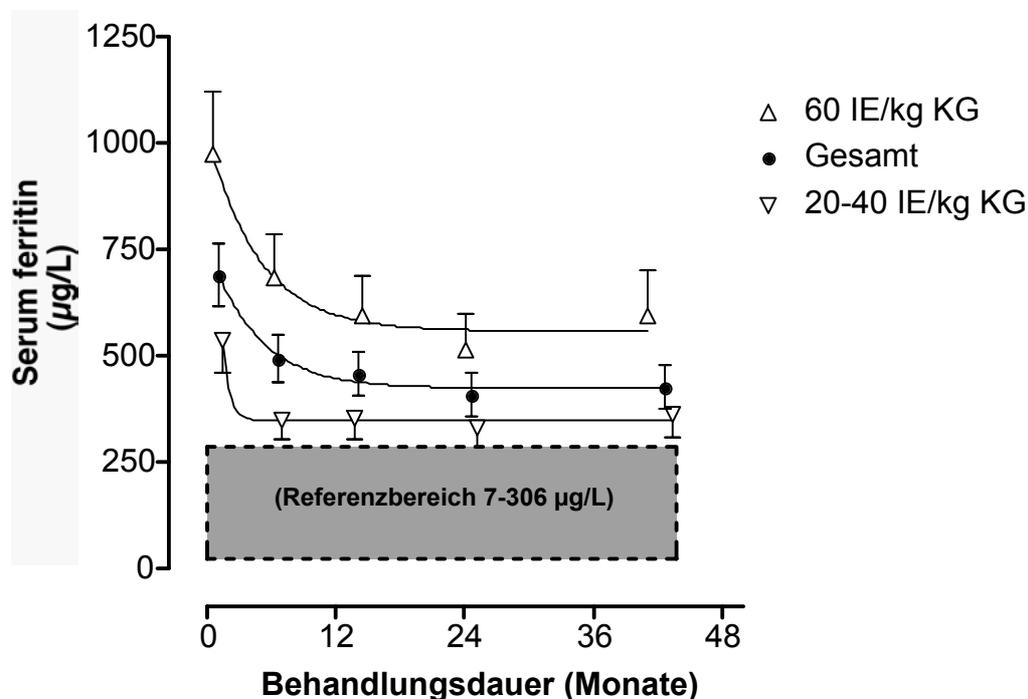


Abb. 11 Verlauf von Ferritin während der Enzyersatztherapie. Der Normbereich wurde unabhängig vom Geschlecht auf 20 bis 300 $\mu\text{g/l}$ festgelegt. Vergleich von der niedrig- bis mitteldosierten und der hochdosierten Gruppe.

Chitotriosidase

Patientin Nr. 35 wurde aus der Bewertung der Chitotriosidase herausgenommen, da sie aufgrund eines genetischen Defektes für das Chitotriosidase-Gen keine Chitotriosidase bilden konnte. Chitotriosidase wurde erst 1994 entdeckt [36] und konnte somit erst seit diesem Zeitpunkt regelmäßig bestimmt werden.

Vor Therapiebeginn lag der arithmetische Mittelwert bei 15916 nmol/ml/h (Spannbreite 1045 – 63647 nmol/ml/h), keiner der Patienten lag im Normbereich. Nach durchschnittlich 45,4 Monaten lag die durchschnittliche Chitotriosidase schließlich bei 2997 nmol/ml/h (-81%). Im Laufe der Therapie erreichten 6 von 65 Patienten (9%) den Normbereich unter 400 nmol/ml/h (Patienten Nr. 12, 13, 22, 29, 30, 63). Dabei lagen die Ausgangswerte vor Therapiebeginn von 3 der Patienten bei 1045, 6158 und 8710 nmol/ml/h, bei den anderen 3 Patienten lag kein Ausgangswert vor.

Therapiemonate	Chitotriosidase (nmol/ml/h)	Anzahl Patienten	Anzahl Meßwerte
0	15916 ± 1918	42	42
3 ± 0,3	6248 ± 2074	10	10
6 ± 0,3	6058 ± 1957	10	10
15 ± 0,5	3738 ± 865	17	17
25 ± 1,1	4367 ± 576	21	21
39 ± 2,8	3104 ± 518	29	32
62 ± 1,0	2711 ± 616	10	12

Tab. 12 Verlauf der Chitotriosidase während der Enzyersatztherapie. Die Daten werden als Mittelwerte ± S.E.M. angegeben. Der Normbereich für die Chitotriosidase lag bei 0 bis 400 nmol/ml/h.

In die niedrig- bis mitteldosierte Gruppe wurde 34 Patienten, in der hochdosierte Gruppe 29 Patienten eingestuft.

Die Patienten in der hochdosierten Gruppe hatten im Durchschnitt mit 17359 nmol/ml/h (Spannbreite 4448-39159 nmol/ml/h) einen höheren Ausgangswert als die Patienten in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe mit 14474 nmol/ml/h (Spannbreite 1045-63647 nmol/ml/h). Beide Gruppen zeigten im ersten halben Jahr einen relativ gleich großen Abfall der Chitotriosidase (60% und 59 %). Nach durchschnittlich 42 Monaten war die Chitotriosidase in der hochdosierten Gruppe insgesamt um 78% abgefallen, in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe um 84%.

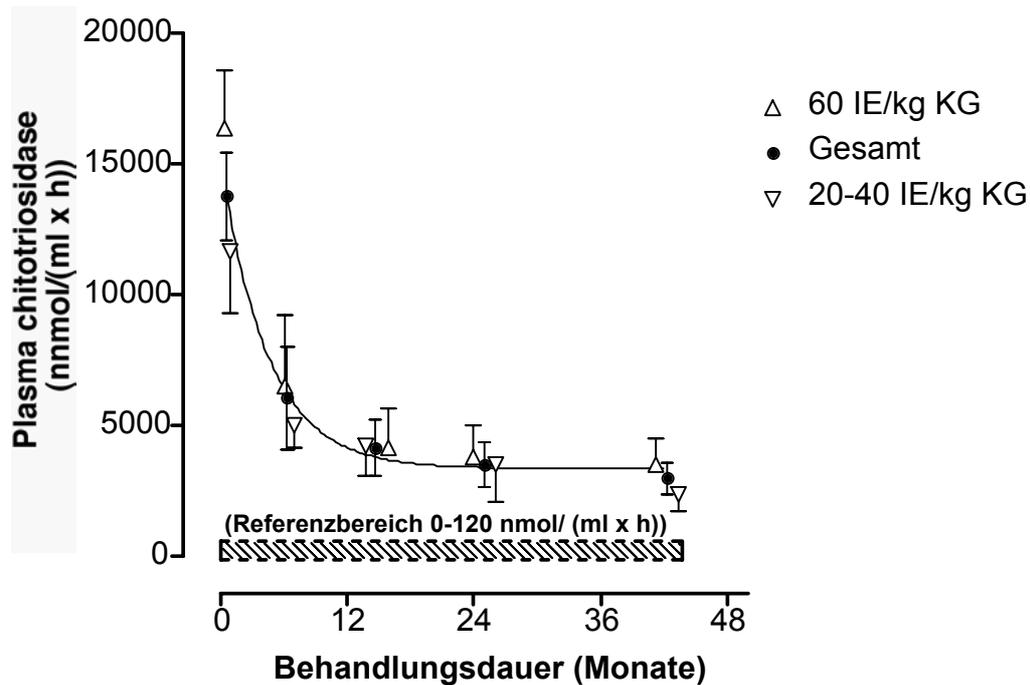


Abb. 12 Verlauf von Chitotriosidase während der Enzyersatztherapie. Der Normbereich lag bei 0 bis 400 nmol/ml/h. Vergleich von der niedrig- bis mitteldosierten und der hochdosierten Gruppe.

Laborwerte im Verlauf der Enzyersatztherapie

Im Laufe der Therapie hatten sich bei allen Patienten die Werte für Hämoglobin, Thrombozyten, saure Phosphatase, ACE und Ferritin verbessert bzw. normalisiert. Abbildung 13 zeigt den Prozentsatz an Patienten, deren verschiedene Laborparameter im Verlauf der Enzyersatztherapie den Normbereich erreichten. Hämoglobin war der Laborparameter, der sich bei den meisten Patienten normalisierte, nämlich bei 100% der weiblichen und 92% der männlichen Patienten. Bei den anderen Laborparametern kam es ebenfalls zu einer deutlichen Normalisierungstendenz, jedoch gab es auch nach 5 Therapiejahren immer noch Patienten, deren Laborwerte nicht im Normbereich lagen. Die Normalisierungstendenz war im allgemeinen jeweils innerhalb des ersten Therapiejahres am ausgeprägtesten. Nur bei 9% (6/65) der Patienten normalisierte sich die Chitotriosidase. Jedoch lag auch hier nach durchschnittlich 45 Therapiemonaten die Chitotriosidase um 81% niedriger im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn.

Ergebnisse

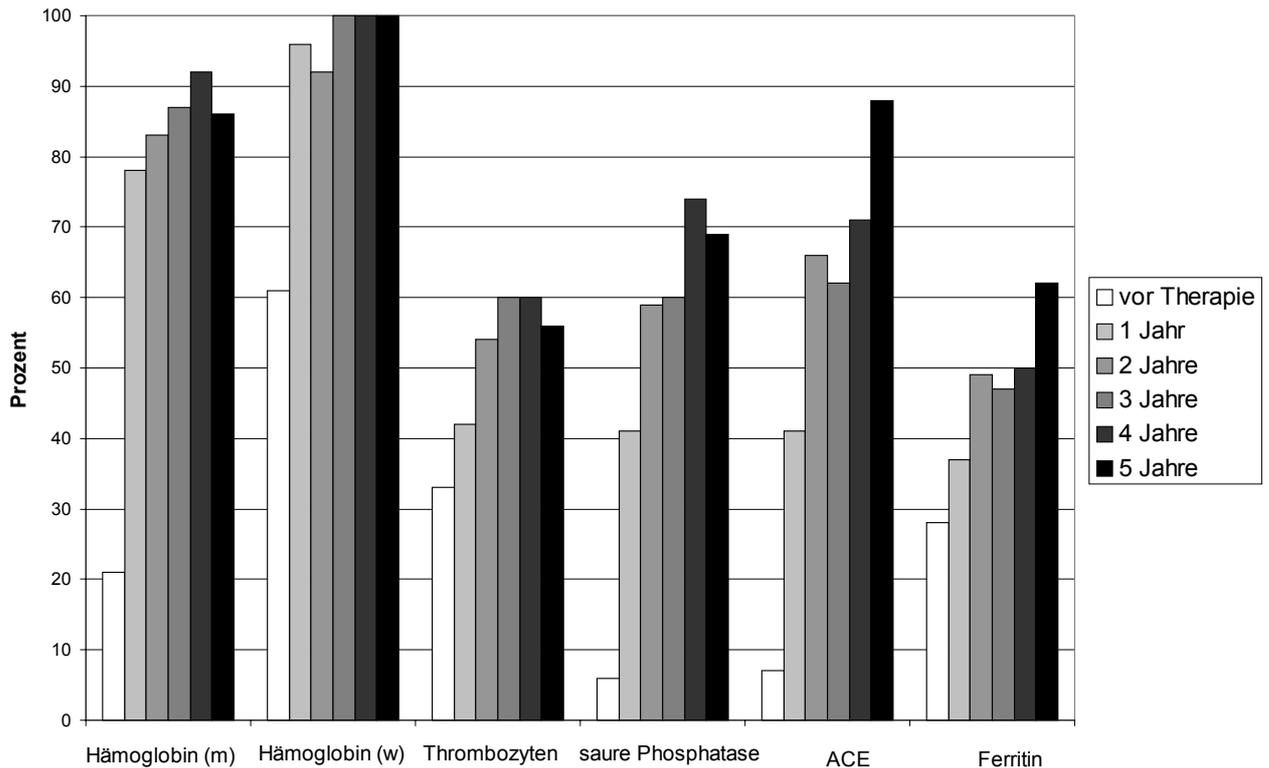


Abb. 13 Anzahl der Patienten in Prozent, deren Hämoglobin, Thrombozyten, saure Phosphatase, ACE und Ferritin (♀ und ♂ zusammengefaßt) im Verlauf von 1 bis 5 Therapiejahren eine Normalisierung zeigten. Es gelten folgende Normbereiche: Hämoglobin bei Frauen (F) ≥ 12 g/dl und bei Männern (M) ≥ 14 g/dl, Thrombozyten $\geq 150000/\mu\text{l}$; Gesamt saure Phosphatase $\leq 6,6$ IE/l; ACE ≤ 42 IE/l; Ferritin $\leq 300\mu\text{g/l}$.

Knochenbeteiligung

Düsseldorfer-Gaucher-Score (DGS): Beim Morbus Gaucher kommt es zu charakteristischen Knochenveränderungen, die in der MRT als pathologische Signalabsenkung imponieren. Bei den Düsseldorfer Patienten hatten 100% (63/63) einen Befall des Femurs der Regionen 1 und 2 nach der Düsseldorfer-Gaucher-Score Einteilung (DGS, Abb. 2) und 97% (61/63) einen Befall der Region 3. Die Tibia war seltener befallen. Region 4 bis 5 war bei 84% (53/63) und Region 8 bei 60% (38/63) der Patienten befallen. Bei 49% der Patienten kam es zu einer Aussparung der Epiphysen der Knie (DGS 6+7), die insgesamt nur bei 32 von 63 Patienten befallen waren (Abb. 14). Insgesamt hatten 11% (7/63) aller Patienten einen leichten Befall mit einem DGS 1 bis 3, 38% (24/63) wiesen einen mittleren Schweregrad mit

einem DGS 4 bis 6 auf und 51% (32/63) zeigten einen schweren Knochenbefall mit einem DGS von 7 oder 8.



Abb. 14 T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz (TR/TE) der Beine mit Ausparung der Epiphysen

Knochenmorphologie: Von den 63 Patienten, bei denen ein MRT durchgeführt worden war, zeigten insgesamt 36 Patienten (57%) einen homogenen (Typ A) und 27 Patienten (43%) einen nicht-homogenen (Typ B) Knochenbefall (Abb. 1). Das Befallsmuster war unabhängig vom Geschlecht der Patienten ($p=1,0$). Von den 27 Patienten mit einem nicht-homogenen Befall gehörten 81% (22/27) zur Gruppe mit einem DGS von 7 oder 8. Von den 36 Patienten mit einem homogenen Knochenbefall hatten 72 % (26/36) einen DGS von 1 bis 6. Diese Verteilung bezüglich des homogenen Knochenbefalls und dem Düsseldorf-Gaucher-Score 1 bis 6 war hoch signifikant ($p<0,001$) (Tab.13).

Erlenmeyerkolben-Deformität: Bei der Gaucher-Erkrankung kommt es oft zu einer sogenannten Erlenmeyerkolben-Deformität, eine erlenmeyerkolbenförmige Remodelierungsstörung des distalen Anteils des Femurs bzw. des proximalen Anteils der Tibia (Abb. 15). Von den 63 Düsseldorf Patienten mit einem MRT-Befund wiesen insgesamt 22 Patienten (35%) eine Erlenmeyerkolben-Deformität auf. Jeweils 5/22 Patienten zeigten die Deformität nur auf der rechten bzw. linken Seite und 12/22 Patienten hatten an beiden Beinen eine Erlenmeyerkolben-Deformität. 15 von 22 Patienten (68%) hatten einen DGS von 7 oder 8. Die anderen 32 % (7/22) gehörten zur Gruppe der Patienten mit einem DGS von 1 bis 6. Diese Verteilung bezüglich des Vorhandenseins einer Erlenmeyerkolben-Deformität und einem Düsseldorf-Gaucher-Score von 7 oder 8 war nicht signifikant ($p= 0,06$) (Tab.13).

52% (14/27) der Patienten mit einem nicht-homogenen Knochenbefall (Typ B) zeigten gleichzeitig eine Erlenmeyerkolben-Deformität, hingegen hatten nur 22% (8/36) der Patienten mit einem homogenen Knochenbefall (Typ A) gleichzeitig auch eine Erlenmeyerkolben-Deformität. Die Häufung von Erlenmeyerkolben-Deformitäten bei Patienten mit inhomogenen Befall war signifikant ($p= 0,018$).



Abb. 15 Erlenmeyerkolben-Deformität der distalen linken Femora und der proximalen linken Tibiae.

Hüftkopfnekrose: Dreizehn von 63 Patienten hatten eine Hüftkopfnekrose entweder auf einer oder auf beiden Seiten der Hüfte (Abb. 16 und 17). Bei 3 dieser Patienten betrug der DGS 7, 10 Patienten hatten einen DGS von 8. Von allen 32 Patienten aus der Gruppe mit einem DGS von 7 bis 8 zeigten 41% (13/32) eine Hüftkopfnekrose, in der Gruppe der 31 Patienten mit einem DGS von 1 bis 6 fand sich keine Hüftkopfnekrose (0/31), was statistisch signifikant war ($p < 0,001$) (Tab. 13).

Von 26 Patienten mit einer nicht-homogenen Knochenmorphologie (Typ B) zeigten 12 Patienten (46%) eine Hüftkopfnekrose, während bei 36 Patienten mit einem homogenen Knochenmarksbefall (Typ A) nur eine Hüftkopfnekrose gesehen wurde ($p < 0,001$).



Abb. 16 Hüftkopfnekrose mit Deformierung beidseits und Zustand nach pathologischen Frakturen.



Abb. 17 TEP links und schwere Knochendeformation des proximalen rechten Femurs

Knochenbefall bei splenektomierten Patienten: Splenektomierte Patienten zeigten einen schwereren Knochenbefall. Vor Therapiebeginn hatten sie einen durchschnittlichen Düsseldorf-Gaucher-Score von $7 \pm 1,3$ (n=21), nicht-splenektomierte hingegen nur von $5,7 \pm 1,8$ (n=42).

In der Gruppe der Patienten mit einem DGS von 7 bis 8 (n=32) waren 47% (15/32) der Patienten splenektomiert, in der Gruppe mit einem DGS von 1 bis 6 (n=31) waren nur 19% (6/31) splenektomiert. Splenektomierte Patienten wiesen einen signifikant höheren DGS auf als nicht-splenektomierte Patienten ($p= 0,03$) (Tab. 13). Von den 27 Patienten mit einem nicht-homogenen Knochenbefall (Typ B) waren 56% (15/27) splenektomiert, aus der Gruppe mit homogenen Knochenbefall (n=36) waren nur 17% (6/36) splenektomiert. Auch hier korrelierte im Fisher's Exact Test ein schwerer nicht-homogener Knochenbefall (Typ B) mit dem Zustand nach Splenektomie ($p= 0,003$).

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden zwischen dem Düsseldorf-Gaucher-Score und dem Patientenalter ($p=0,52$) und dem Geschlecht ($p=0,41$) (Tab.13).

	DGS 1 bis 6 (n=31)	DGS 7 bis 8 (n=32)	Fisher's Exact Test
Mittelwert	4,6 ± 0,2	7,6 ± 0,1	
Morphologie Typ A/B	26/5	10/22	$p < 0,001 *$
Erlenmeyerkolben nein/ja	24/7	17/15	$P = 0,06$
Hüftkopfnekrose nein/ja	31/0	19/13	$p < 0,001 *$
Splenektomiert nein/ja	25/6	17/15	$p = 0,03 *$
Patientenalter ≤50Jahre/>50 Jahre	20/11	20/12	$P = 0,52$ (Spearman-Korrelation)
Geschlecht Frauen/Männer	18/13	19/13	$P = 0,41$ (Kruskal-Wallis-Test)

Tab. 13 Vergleich von zwei Gruppen des Düsseldorf-Gaucher-Score (DGS) mit einem homogenen (Typ A) und inhomogenen (Typ B) Knochenbefall (Morphologie), mit dem Vorhandensein einer Erlenmeyerkolben-Deformität, einer Hüftkopfnekrose und dem Zustand der Splenektomie, sowie mit dem Patientenalter und dem Patientengeschlecht. Symbol: „ * “ bedeutet eine statistisch signifikante Korrelation ($p<0,05$) der untersuchten Parameter.

Magnetresonanztomographie (MRT) unter Enzyersatztherapie

Bei allen 66 Patienten bis auf Nr. 21, 23 und 25 (Tab. 2) wurde mindestens einmal eine Magnetresonanztomographie von beiden Beinen durchgeführt. 30 Patienten erhielten vor und während der Enzyersatztherapie kernspintomographische Verlaufskontrollen (Tab. 14).

Bei 63 % (19/30) der Patienten mit standardisiertem Ausgangs-MRT konnte in den Verlaufsuntersuchungen eine Knochenbefundverbesserung anhand von MRT

Aufnahmen festgestellt werden (sogenannte „Responder“). Dies zeigte sich in Form eines Knochenmark-Signalintensitäts-Anstiegs in den T1- und T2 gewichteten MRT-Aufnahmen (Abb.18 und 19).

Der mittlere Düsseldorf-Gaucher-Score der Responder-Gruppe betrug 6,5, bei der Non-Responder-Gruppe 5,8. Der Düsseldorf-Gaucher-Score zeigte im gesamten Beobachtungszeitraum bei keinem Patienten eine numerische Veränderung, d.h. in keinem Fall kam es zu einer vollständigen Restitutio der pathologischen Signalintensität des Knochenmarks. Es zeigte sich jedoch auch bei keinem der Patienten eine Befundverschlechterung unter Therapie.

Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 36 Monate. Der mittlere Verlaufszeitraum in der Responder-Gruppe betrug 38 Monate (9-66 Monate), und 32 Monate (9-72) bei den Non-Respondern. Der Vergleich zwischen Responder- und Non-Responder-Gruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der qualitativen Merkmale Geschlecht ($p=0.238$), Splenektomie ($p=0.215$) und Morphologie A/B ($p=0.058$). Dreizehn der 19 Responder (68%) wurde mit 60 IE, 4 (21%) mit 40 IE und 2 (11%) mit 20 IE therapiert. In der Gruppe der Non-Responder erhielten 45% (5/11) Patienten 60 IE und 55% (6/11) Patienten 40 IE (Tab. 15). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern hinsichtlich der verschiedenen Dosierungen ergab sich nicht ($p=0.653$).

Ergebnisse

Pat- ienten Nr.	Alter(Jahre)/ Geschlecht	Ansprechen unter Therapie *	MR-Verlaufs- Zeitraum (Monate)	Dosierung EET	Splen- ektomie	Morpho- logie #	Knochen- infarkte **
1	48/W	ja	9	60	ja	B	ja
2	46/M	ja	51	60	nein	B	nein
3	37/W	ja	49	60	ja	B	nein
4	30/M	ja	52	60	nein	B	ja
5	19/W	ja	55	20	nein	A	nein
6	38/W	ja	66	20	nein	A	nein
7	78/W	ja	54	40	nein	A	nein
8	54/W	ja	48	30	nein	A	nein
9	42/M	nein	72	30	nein	A	nein
10	38/M	ja	38	30	nein	A	nein
11	53/M	nein	9	40	nein	A	nein
12	54/W	ja	36	60	nein	A	nein
13	23/M	nein	9	40	nein	A	nein
14	60/M	ja	36	60	nein	B	nein
15	37/W	ja	28	40	ja	A	ja
16	60/W	ja	25	60	nein	B	ja
17	70/M	nein	55	60	ja	A	ja
18	64/W	ja	44	60	nein	A	nein
19	62/W	nein	22	60	nein	B	ja
20	49/W	ja	52	60	ja	B	ja
21	46/W	nein	53	40	nein	A	nein
22	63/W	nein	57	60	nein	B	ja
23	38/W	nein	9	40	nein	A	nein
24	43/W	ja	23	60	ja	B	ja
25	46/W	ja	23	60	nein	B	ja
26	36/W	nein	9	60	nein	A	nein
27	78/W	ja	27	60	nein	B	nein
28	43/M	ja	14	60	nein	A	nein
29	21/M	nein	11	40	nein	A	nein
30	78/W	ja	27	60	nein	B	nein
30	62/M	nein	46	60	ja	B	ja

* Erhöhte Knochenmarksignalintensität auf T1- u. T2-gew. Sequenzen in der Verlaufs-MRT

Verteilungsmuster der Signalintensitäten: homogen=Typ A, inhomogen= Typ B

** Fokale signalabgesenkte Knochenareale umgeben von signalarmen Randsaum, keine Änderung der SI in der Verlaufs-MRT

Tab. 14 aus [58].

	Responder (n=19)	Non-Responder (n=11)
Dosis 20/40 (n=12) 60 (n=18)	50% (6/12) 72% (13/18)	50% (6/12) 28% (5/18)
Morphologie Typ A (n=17) Typ B (n=13)	53% (9/17) 77% (10/13)	47% (8/17) 23% (3/13)
Alter <50 (n=12) >50 (n=18)	58% (7/12) 67% (12/18)	62% (5/12) 33% (6/18)
Mittelwert Gaucher Score	6,5 (± 0,4)	5,8 (±0,6)

Tab. 15 MR-Verläufe von 30 M. Gaucher Patienten. Dosisangabe in IE/kgKG/2Wochen; Typ A sind Patienten mit homogenem Knochenmarksbefall und Typ B sind Patienten mit nicht-homogenem Knochenmarksbefall; Responder sind Patienten mit einer Verbesserung des Knochenbefalls.

Vor Einleitung der Enzymtherapie berichteten 26 von 30 Patienten (87%) über Knochenschmerzen unterschiedlicher Ausprägung, vor allem im Bereich der Hüft- und Kniegelenke. Während der Enzymtherapie zeigten 24 der 26 Patienten (92 %) eine deutliche Besserung der Knochenschmerzen.

Am Beispiel von Patientin Nr. 32, die im Februar 1998 mit der Enzyersatztherapie mit einer Dosis von 40 IE Cerezyme/kg Körpergewicht alle 2 Wochen begonnen hatte, konnte man nach 11 Therapiemonaten schon eine Besserung des Knochenbefalls anhand des Verlaufs MRT feststellen (Abb. 18). Vor Therapiebeginn fand sich unter anderem ein Befall der Epiphysen. In der Verlaufskontrolle kam es sowohl in der Epiphysenregion als auch im übrigen Knochen zu einer Befundverbesserung. Jedoch wurden diese Regionen weiterhin als befallen gewertet.

Bei Patientin Nr. 56, bei der im April 1997 die Enzyersatztherapie mit 60 IE Ceredase/kg KG pro 2 Wochen eingeleitet wurde, kam es nach 17 Monaten zu einer Knochenbefundverbesserung. Auf den Abbildungen 18a und 18b ist jeweils ein schwerer Befall der beiden Femora, Tibiae und der Epiphysen zu erkennen. In der Verlaufskontrolle war es jedoch schon zu einem Anstieg der Signalintensität in den T1 und T2 gewichteten Sequenzen in Sinne einer partiellen Rekonversion gekommen.

Ergebnisse



Abb. 18a MRT der Unterschenkel von Patientin Nr. 32 (Tab. 2) vom 5.11.1997



Abb. 18b MRT der Unterschenkel von Patientin Nr. 32 (Tab. 2) vom 19.01.1999

Ergebnisse

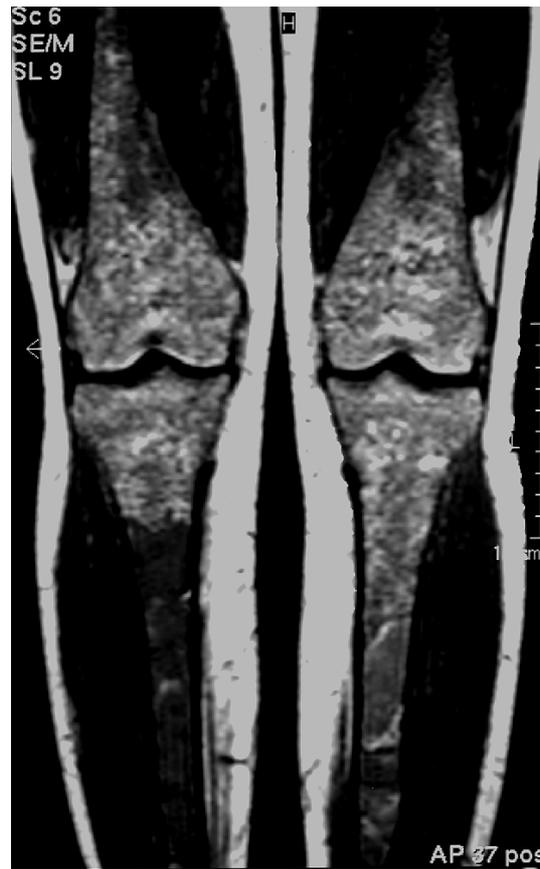


Abb. 19a MRT von Patientin Nr. 56 (Tab. 2) vom 10.10.1996.



Abb. 19b MRT von Patientin Nr. 56 (Tab. 2) vom 10.09.1998

Vergleich von Knochenbefall mit laborchemischen Verlaufsparemtern

Bei den Laborparametern der 52 Patienten mit Basalwerten vor Therapiebeginn gab es eine statistisch signifikante Korrelation zwischen DGS-Wert und Erniedrigung des Hämoglobinspiegels ($p < 0,001$). Die Höhe des Ferritins korrelierte ebenfalls statistisch signifikant mit DGS-Wert ($p = 0,04$). Bei den anderen Laborparametern konnte keine statistisch signifikante Korrelation mit dem DGS festgestellt werden (Tab. 16).

	DGS 1 bis 6 (n=23)	DGS 7 bis 8 (n=29)	Spearman- Korrelation
Mittelwert	4,6 ± 0,2	7,6 ± 0,1	
Hämoglobin	13,2 ± 0,4 (n=23)	12,0 ± 0,2 (n=29)	p < 0,001 *
Thrombozyten	97 ± 17 (n=23)	140 ± 19 (n=28)	p = 0,089
saure Phosphatase	16,2 ± 1,7 (n=23)	15,9 ± 1,8 (n=26)	p = 0,99
ACE	86 ± 7 (n=20)	93 ± 8 (n=23)	p = 0,36
Ferritin	643 ± 119 (n=22)	980 ± 166 (n=29)	p = 0,04 *
Chitotriosidase	11307 ± 3828 (n=16)	15302 ± 2315 (n=20)	p = 0,56

Tab. 16 Arithmetische Mittelwerte ± S.E.M. von Laborwerten vor Therapiebeginn gruppiert nach der Düsseldorfer-Gaucher-Score (DGS)-Einteilung. Angegeben werden die Laborwerte Hämoglobin (g/dl), Thrombozyten (1000/ μ l), saure Phosphatase (IE/l), Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) (IE/l), Ferritin (μ g/l), und Chitotriosidase (nmol/ml/h) mit der jeweiligen Anzahl an Meßwerten (n=). Symbol: „*“ bedeutet statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$).

DISKUSSION

Morbus Gaucher ist eine lysosomale Speicherkrankheit, hervorgerufen durch einen autosomal-rezessiv vererbten Mangel an β -Glucocerebrosidase. Bis heute ist es neben dem Morbus Fabry die einzige Krankheit, die durch regelmäßige, externe Zufuhr des defekten bzw. fehlenden Enzyms erfolgreich therapiert werden kann. Unter der Enzymersatztherapie bei der Gaucher-Erkrankung treten nur sehr selten Nebenwirkungen auf, unter anderem kommt es zur Gewichtszunahme, die zum Teil drastisch ausfällt (Abb. 4).

Die Arbeitsgruppe von Hollak hat in ihren Untersuchungen herausgefunden, daß der Grundumsatz bei Gaucher-Patienten bis zu 25% gegenüber einer gesunden Vergleichsgruppe erhöht war. Dabei bestand keine Korrelation zwischen der Leber- bzw. Milzgröße und dem erhöhten Grundumsatz. Nach sechsmonatiger Therapie war der Grundumsatz nur noch um 19% erhöht, gleichzeitig hatten die Patienten im Durchschnitt 1,6 kg zugenommen [35].

Bei den Düsseldorfer Patienten nahmen 32 von 39 (82%) untersuchten Patienten während der Therapie innerhalb von durchschnittlich 17 Monaten (Spannbreite 5-95 Monate) zwischen 0 und 21 kg zu. Sieben Patienten (18%) nahmen bis zu 5kg an Gewicht ab. Bei einigen Patienten schwankte das Gewicht im Laufe der Therapie, und sie konnten zum Teil zugenommenes Gewicht durch Diät wieder verlieren. Die Daten zeigen nur den reinen Körpergewichtsverlauf. Es wurden keine Vergleiche mit dem Durchschnittskörpergewicht der gesunden Allgemeinbevölkerung und der durchschnittlichen Gewichtsveränderungen im Laufe des Lebens vorgenommen. Trotzdem zeigen die Daten, daß es unter Enzymersatztherapie bei vielen Patienten zur Gewichtszunahme kommt. Bei der Patientin Nr. 50 führte die Gewichtszunahme von über 20 kg in 3 Jahren sogar zum Therapieabbruch.

Ansonsten führten alle Patienten (64/66; 97%) ihre Therapie regelmäßig durch, was eine außerordentlich hohe Compliance darstellt und für die Verträglichkeit der Therapie spricht.

1990 beschrieben Barton und seine Mitarbeiter als erste das Ansprechen auf eine Enzymersatztherapie bei einem Gaucher-Patienten. Die Pilotstudie ergab einen Rückgang der Hepatosplenomegalie und die Verbesserung einiger Laborparameter [5]. Seitdem ist die Wirksamkeit und die wichtige Bedeutung der Enzymersatz-

therapie für die Behandlung der Gaucher-Erkrankung von verschiedenen Autoren in etlichen Arbeiten belegt worden.

Zimran beschrieb 1994 eine Studie mit 29 Gaucher-Patienten, die 3 mal wöchentlich eine Dosis von 2,5 IE/kg Körpergewicht über durchschnittlich 13 Monate erhielten [83]. Dies entspricht einer Dosis von 15 IE/kg Körpergewicht/2 Wochen. Insgesamt hatte sich das Lebertvolumen innerhalb von 12 Monaten um 35% und das Milzvolumen um 44% verringert, das Hämoglobin war um 1,4 g/dl und die Thrombozyten um 34000/ μ l angestiegen.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Beutler [8] und Figueroa [25], die ebenfalls das „Low-dose-high-frequency“ Schema benutzten. Sie unterscheiden sich auch nicht signifikant von denen durch Barton [4], Fallet [24] und Pastores [52] beschriebenen Ergebnissen, deren Studien nach dem „High-dose-low-frequency“ Schema angelegt waren.

1992 beschrieb Fallet, daß das Hämoglobin in den ersten 12 Therapiemonaten bei allen 11 Patienten um durchschnittlich 21% angestiegen war, unabhängig von der Dosis [24]. Dies trifft auch auf die in Düsseldorf untersuchten 66 Patienten zu. Die Gruppe mit einer höheren Dosierung (60 IE/kg KG/2 Wochen) hatte einen geringeren Ausgangswert (12,2 g/dl) gegenüber der „niedrigdosierten“ (20-40 IE/kg KG/2 Wochen) Gruppe (12,8 g/dl). Im ersten halben Jahr hatte die hochdosierte Gruppe einen relativ größeren Hämoglobinanstieg (+1,2 g/dl bzw. 10 %) gegenüber der niedrigdosierten Gruppe (+0,7 g/dl bzw. 5,5%). Im weiteren Verlauf erreichten aber beide Gruppen immer den gleichen durchschnittlichen Hämoglobinwert (\pm 0,1 g/dl) und hatten somit den gleichen Hämoglobinanstieg zu verzeichnen. Nach 14 Monaten lag das durchschnittliche Hämoglobin bei 14 g/dl, dies ist ein mittlerer Anstieg von 1,5 g/dl bzw. von 12 %. Über 90% der Patienten lagen in diesem Zeitraum bereits oberhalb der unteren Normgrenze von 12 g/dl (im Vergleich zu knapp 70% vor Therapiebeginn). Bei einer Studie von Barton und seinen Mitarbeitern lagen nach einem Therapiejahr 75% (9 von 12 Patienten) im Normbereich [4].

Bei den Untersuchungen der Düsseldorfer Patienten hatten die splenektomierten Patienten nach 15 Therapiemonaten einen durchschnittlichen Thrombozytenanstieg von 103000/ μ l (62%) und die nicht-splenektomierten Patienten von 49000/ μ l (60%). Somit hatten beide Gruppen einen relativ gleich großen Anstieg. In der Studie von Fallet et al. von 1992 wurde ebenfalls kein Unterschied zwischen splenektomierten

und nicht-splenektomierten Patienten bezüglich des Thrombozytenanstiegs beschrieben [24].

In einer Studie von Hollak et al. mit 25 Gaucher-Typ1-Patienten wurde bei 8 von 12 nicht-splenektomierten Patienten (66%) kein Anstieg der Thrombozyten innerhalb der ersten 6 Therapiemonate festgestellt [34]. Bei den nicht-splenektomierten Patienten aus Düsseldorf hatten 17 von 40 Patienten (43 %) keinen Anstieg bzw. weniger als 10000 Thrombozyten/ μ l innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn.

Bei den 25 von Hollak et al. untersuchten Patienten stieg der Hämoglobinwert in den ersten 6 Monaten von durchschnittlich 11,7 g/dl um 0,5 g/dl (4%) [34]. Bei den in der Universität Düsseldorf untersuchten Patienten stieg das Hämoglobin im gleichen Zeitraum von 12,5 um 1,3 g/dl (10%). Das etwas schlechtere Ansprechen auf die Therapie bei der Studie von Hollak bezüglich Hämoglobin und Thrombozyten ist wahrscheinlich mit der sehr geringen Dosis von 7,5 IE/kg Körpergewicht/2 Wochen zu erklären. Die Dosis der in Düsseldorf behandelten Patienten lag bei mindestens 20 IE/kg Körpergewicht/2 Wochen.

Parallel zur Verbesserung der hämatologischen Parameter war bei den Düsseldorfer Patienten auch ein deutlicher Abfall der biochemischen Marker saure Phosphatase und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) zu beobachten. Dabei wurden bei der sauren Phosphatase ein maximaler Aktivitätsabfall von 92% und beim ACE von 84% erreicht.

1994 wurde von der Arbeitsgruppe Hollak erstmals über erhöhte Chitotriosidase-Aktivität im Plasma bei 30 von 32 erkrankten Morbus Gaucher Patienten berichtet [36]. Diese Patienten hatten einen Durchschnittswert von 12824 nmol/ml/h (Spannbreite 3122 bis 65349 nmol/ml/h), im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe mit 20 nmol/ml/h (Spannbreite 4-76 nmol/ml/h). Bei den Patienten der Universität Düsseldorf lag der Durchschnittswert vor Therapiebeginn bei 15916 nmol/ml/h (Spannbreite 1045 – 63647 nmol/ml/h; n=42).

Hollak berichtet über 2 Gaucher-Patienten, die zwar charakteristische klinische Morbus Gaucher Symptome zeigten, jedoch nur eine Chitotriosidase Aktivität von 2 und 3 nmol/ml/h hatten. Diese Patienten konnten aufgrund eines genetischen Defektes für das Chitotriosidase-Gen keine Chitotriosidase bilden [36]. Dieser Defekt kommt in ca. 2-4% der Normalbevölkerung vor. Von den 66 Düsseldorfer Patienten war eine Patientin (Nr. 35) dabei, die ebenfalls klinisch erkrankt war, jedoch nur eine

Chitotriosidase Aktivität von 6,3 nmol/ml/h hatte, welche im Laufe der Therapie auf 2,1 nmol/ml/h abfiel.

Wie auch bei der Arbeitsgruppe von Hollak [36] konnte bei den Düsseldorfer Gaucher-Patienten keine statistisch signifikante Korrelation (Spearman-Korrelation: $p=0,55$) zwischen Chitotriosidasewerten und Krankheitsschwere (DGS) festgestellt werden. Die durchschnittliche Chitotriosidase- Aktivität in der hochdosierten (60 IE/kg Körpergewicht/2 Wochen) Gruppe (und damit bei den schwereren Erkrankungen) lag jedoch mit 17359 nmol/ml/h (Spannbreite 4448–39159 nmol/ml/h) etwas (jedoch nicht signifikant) höher, als bei der niedrig- bis mitteldosierten (20 –40 IE/KG Körpergewicht/2 Wochen) Gruppe mit 14474 nmol/ml/h (Spannbreite 1045–63647 nmol/ml/h).

Die Plasma-Chitotriosidase-Aktivität ist ein guter Marker für die Diagnose der Gaucher-Krankheit da sie, bis auf wenige Ausnahmen, bei Morbus Gaucher Patienten stark erhöht ist. Sie kann zwar auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. beim Morbus Niemann-Pick, beim CESD (cholesteryl ester storage disease), bei der Sarkoidose, bei der Wegener Granulomatose, bei der Tuberkulose oder bei der Leishmaniose erhöht sein, erreicht dann aber nie Werte über 1800 nmol/ml/h [36, 75, 79]. Da die Plasma-Chitotriosidase-Aktivität sowohl in der hochdosierten Gruppe als auch in der niedrig- bis mitteldosierten Gruppe schon kurze Zeit nach Therapiebeginn rapide abgefallen war (durchschnittlich um 61% innerhalb des ersten halben Jahres), eignet sich dieser Parameter hervorragend zur Kontrolle für das Ansprechen der Enzyersatztherapie.

Die Arbeitsgruppe um Young beschrieb 1997 anhand von 8 Gaucher-Patienten die Reduktion des Chitotriosidaseplasmaspiegel nach Knochenmarktransplantation im Vergleich zur Enzyersatztherapie. Bei diesen 8 Patienten normalisierte sich der Chitotriosidaseplasmaspiegel bzw. war nur noch leicht erhöht, was bei der Kontrollgruppe mit Enzyersatztherapie nicht oder nur viel langsamer möglich war [82]. Diese Ergebnisse beziehen sich jedoch nur auf die Chitotriosidase und auf keine anderen Verlaufparameter. Es konnte nicht gezeigt werden, daß der schnellere Chitotriosidaserückgang mit einem besseren klinischen Verlauf der Erkrankung gleichzusetzen war. Die Knochenmarktransplantation zur Behandlung der Gaucher-Krankheit ist heutzutage obsolet.

Der Knochenbefall beim Morbus Gaucher ist ein großes Problem bei der Behandlung der Erkrankung. Knochenschmerzen gehörten zu den häufigsten spontan

geäußerten Beschwerden (61%) bei den in der Universität Düsseldorf untersuchten Patienten. Dies ist vergleichbar mit Untersuchungen von 34 Typ1-Patienten von Zevin et al., wo 50% der Patienten über Knochenschmerzen klagten [77]. Der Verlust des gesunden Fettmarks ist unter anderem für die Anämie und die Thrombozytopenie verantwortlich. Außerdem kann es zu Osteoporose, ischämischen Nekrosen und zu pathologischen Frakturen kommen [18, 67].

Für die Beurteilung und den Verlauf der Gaucher-Krankheit ist es wichtig, den Knochenbefall zu erkennen und zu dokumentieren. Bisher gab es noch keine einheitliche Einteilung über den Schweregrad des Knochenbefalls. Bei der vorgelegten Untersuchung der Düsseldorfer Gaucher-Patienten handelt es sich um die erste prospektive Studie, bei der die Verbesserung der pathologischen Knochenbefunde in verschiedenen Dosierungen untersucht wurde.

Die Schwere des Knochenbefalls wurde mit einem eigenen Bewertungsschema, dem Düsseldorfer-Gaucher-Score (DGS), quantifiziert. Dieser DGS wurde durch die Anzahl der betroffenen anatomischen Regionen im MRT definiert und konnte zwischen 0 und 8 liegen (Abb. 2).

Tabelle 16 zeigt, daß die Gruppe mit DGS 7 bis 8 im Vergleich zu der Gruppe 1 bis 6 deutlich höhere Ferritin- (+52%), ACE- (+8%) und Chitotriosidasewerte (+35%) hatten. Das Hämoglobin war in der Gruppe DGS 1 bis 6 im Durchschnitt 10% höher als in der Gruppe DGS 7 bis 8. 45% (13/29) der Patienten aus der Gruppe mit DGS 7 und 8 waren splenektomiert, im Gegensatz zu 13% (3/23) in der Gruppe 1 bis 6.

Bei einer Untersuchung von Ida aus dem Jahr 1999 mit 35 Gaucher-Patienten (davon 21 splenektomiert), hatten 81% der splenektomierten Patienten einen schweren Knochenbefall. Bei den nicht-splenektomierten Patienten hatten hingegen nur 21% eine schwere Knochenbeteiligung. Die Korrelation von Splenektomie und schwerem Knochenbefall war hoch signifikant ($p=0,0007$, Fisher's exact test) [39].

Bei den Düsseldorfer Gaucher-Patienten lag eine ähnliche Verteilung vor wie bei Ida et al.. Von den 21 Düsseldorfer splenektomierten Patienten hatten 15 (71%) einen schweren Knochenbefall (DGS 7 und 8). Von den 45 nicht-splenektomierten Patienten hatten 17 (38%) einen schweren Knochenbefall. Dabei war die Korrelation von einem hohen Düsseldorfer-Gaucher-Score und dem Zustand nach Splenektomie ebenfalls signifikant ($p=0,032$ im Fisher's Exact Test). Eine mögliche Erklärung liegt darin, daß es nach Entfernung der Milz, einem Speicherorgan für Gaucher-Zellen, zu einer vermehrten Ablagerung von Gaucher-Zellen im Knochenmark kommt.

1986 untersuchten Rosenthal und seine Mitarbeiter in einer Studie mit 24 Typ 1 Gaucher-Patienten im Alter von 5 bis 52 Jahren den Knochenbefall anhand von MRT Aufnahmen. Dabei wurde das Bein in 11 Regionen eingeteilt [68]. Regionen 1, 2 und 3 entsprechen ebenfalls den Regionen 1, 2 und 3 nach der Düsseldorfer-Gaucher-Score-Einteilung. Regionen 8 und 9 nach Einteilung von Rosenthal entsprechen Regionen 6 und 7 nach Einteilung der Universität Düsseldorf. Zusätzlich teilte Rosenthal die Condyli lateralis et medialis tibiae in die Regionen 5 und 6 ein. Beide Studien sind in der Verteilung des Knochenbefalls einander sehr ähnlich. Rosenthal stellte fest, daß weiter distal am Bein der Befall mit Gaucher-Zellen seltener vorkommt, mit Ausnahme der Epiphysen, die meist ausgespart waren [68]. Das gleiche Ergebnis bringt auch die Auswertung der Düsseldorfer Gaucher-Patienten, nämlich daß leichte und mittlere Schweregrade der Gaucher-Erkrankung meist ohne Befall der Epiphysen (DGS Region 6 und 7) waren und nur bei schwersten Fällen alle Regionen betroffen waren. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, daß bei Erwachsenen die Retikuloendothelialzellen und die hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks eine ähnliche Verteilung aufweisen, und vorwiegend in den proximalen Anteilen von Oberarm- und Oberschenkelknochen lokalisiert sind. Beim Befall des Knochenmarks durch Gaucher-Zellen kommt es schließlich zur Verdrängung und Umverteilung der retikuloendothelialen und hämatopoetischen Zellen nach distal, gefolgt von einer Anhäufung von Gaucher-Zellen in den retikuloendothelialen Zellen. Ein ähnliches Verteilungsmuster wurde auch beim Plasmozytom und bestimmten anderen Leukämieformen beobachtet [41, 50].

Rosenthal fand in seiner Studie von 1986 heraus, daß Patienten mit komplettem Befall der Knochen vermehrt unter Frakturen und Knochennekrosen gelitten hatten und daß sie im Durchschnitt mit 36 Jahren 16 Jahre älter waren als die Patienten, die bis dahin noch keine Knochenkomplikationen hatten ($p < 0,05$) [68]. Solch ein Altersunterschied war bei den Düsseldorfer Patienten nicht vorhanden. Patienten mit einem DGS von 2-4 ($n=10$) hatten ein Durchschnittsalter von 49 Jahren und Patienten mit einem DGS von 7-8 ($n=32$) ein Durchschnittsalter von 49 Jahren.

Rosenthal beschreibt 3 Fälle, in denen die Region 1 ohne Region 5 und 6 befallen waren, ein solcher Fall war jedoch bei keinem der in Düsseldorf untersuchten Patienten aufgetreten. Regionen 5 und 6 nach Rosenthal tragen zu keiner genaueren Diagnose des Knochenbefalls bei. Bei den Düsseldorfer Gaucher-Patienten hatten 5 einen ausschließlichen Knochenbefall des Femurs ohne Beteiligung der Tibia, was

einem DGS von 1 bis 3 entspricht. Nach Rosenthal hätte ein solcher Befall einen Score von 1 bis 3 und 5 bis 6 mit Aussparung der Region 4.

1993 beschrieben Hermann und seine Mitarbeiter eine Einteilung des Knochenbefalls beim Morbus Gaucher in drei Gruppen. Zur Gruppe A gehörten Patienten mit normaler Signalintensität in T1- und T2 gewichteten MRT-Aufnahmen. Gruppe B bildeten Patienten mit Signalabsenkung in T1- und T2 gewichteten Aufnahmen. In der Gruppe C waren ebenfalls Patienten mit einer Signalabsenkung in T1- und T2 gewichteten MRT-Aufnahmen, sie hatten aber zusätzlich noch einen Signalintensitätsanstieg von der T1- zur T2 Wichtung [32]. Dieser Signalintensitätsanstieg von T1 nach T2 in Gruppe C schien mit einem „aktiven Prozeß“ im Knochenmark zu korrespondieren. Dies erklärte sich die Arbeitsgruppe von Hermann damit, daß in Gruppe C alle Patienten Knochenschmerzen hatten, in den anderen beiden Gruppen jedoch nur ein Patient unter Knochenschmerzen litt. Diese Einteilung nach Hermann gibt nur Aussagen über aktuelle Beschwerden der Patienten wieder. Bei den Patienten aus der Düsseldorfer-Gaucher-Studie hatten 21% (13/63) einen Signalintensitätsanstieg von der T1- zur T2-gewichteten Sequenz. Dieser Anstieg korrelierte jedoch nicht mit dem Düsseldorfer-Gaucher-Score ($p=0,21$) und somit nicht mit dem Schweregrad der Knochenbeteiligung. Der Schweregrad des Knochenbefalls ist jedoch ein wichtiger Teilaspekt für die Entscheidung, welche Dosis für die Enzyersatztherapie am geeignetsten ist. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, daß mit der Klassifikation A, B und C nach Hermann keine internationalen Vergleiche gezogen werden können, da z.B. Patienten aus Gruppe C nach Sistieren des aktiven Knochenmarkprozesses wieder zur Gruppe B gezählt werden.

Zimran et al. hatten 1992 ebenfalls einen Gaucher-Score erarbeitet, den „Severity Score Index“ (SSI) [84]. Hier fließen einerseits die Laborparameter Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten, andererseits die Leber- und Milzgröße mit ein. Es wird auch die Leberfunktion und ZNS-Beteiligung bewertet. Bezüglich des Knochens wird bewertet inwieweit ein Knochenbefall und Knochenschmerzen vorliegen und ob eine Fraktur aufgetreten ist. Der große Nachteil des SSI besteht darin, daß keine Unterscheidung bezüglich des Knochenbefalls gemacht wird, was für die Therapiedosierung wichtig ist. Außerdem sind die Milz- und Lebergrößeneinteilung nur sehr ungenau, da sie beim SSI von Palpationsbefunden ausgehen. Leberfunktionsstörung und ZNS-Beteiligung sind bei der Gaucher-Krankheit Typ I eine Rarität.

In einer Studie von Elstein mit 14 Gaucher-Patienten Typ 1 wurde das Ansprechen der „niedrigdosierten“ Therapie (2,3 IE/kg Körpergewicht/3xWoche) in Bezug auf den starken Knochenbefall untersucht. Alle 14 Patienten gaben innerhalb von Monaten leichte Beschwerdeverbesserung an, und bei 13 Patienten (93%) kam es zu einem Anstieg der Kortikalisdicke um durchschnittlich 7% im Zeitraum von 24-48 Monaten [20]. In der Studie von Rosenthal von 1995 kam es bei keinem der 4 Erwachsenen unter „hochdosierter“ Therapie (60 IE/kg Körpergewicht/ 2 Wochen) zu einem kortikalen Knochendickeanstieg, jedoch bei 100% (8/8) der Kindern zwischen 7 und 17 Jahren [66]. Allerdings können die Studien nicht direkt miteinander verglichen werden, da zum einen unterschiedliche Methoden benutzt worden sind, um die Knochendicke festzustellen (Elstein durch Inspektion von Röntgenbildern; Rosenthal durch DEQCT (dual-energy quantitative computed tomography), zum anderen nur eine kleine Anzahl an Patienten untersucht wurde. Wenn man die hohe Variabilität in Bezug auf den Organbefall beim Morbus Gaucher berücksichtigt, benötigt man wohl eine größere Datenmenge, um eindeutige Zusammenhänge zwischen Dosis und Knochenbefallverbesserung aufstellen zu können. Außerdem ist die Knochendickemessung kein geeigneter Parameter, um den Verlauf der Krankheit festzustellen, da sie den fokalen Befall nur unzureichend erfaßt.

Neben der Magnetresonanztomographie (MRT) ist das „quantitative chemical shift imaging“ (QCSI) eine sehr genaue Methode, um den Verlauf des Knochenbefalls beim Morbus Gaucher darzustellen. Rosenthal konnte in seiner Studie von 1995 [66] bei 12 Patienten einen Anstieg des Knochenmarkfettanteils von 7,3% auf 22,9% innerhalb von 42 Therapiemonaten darlegen ($p < 0,001$). Auch in anderen Studien erwies sich QCSI als sehr sensitive Methode zum frühen Erkennen von Knochenmarksfettanteil-Veränderungen [39, 62]. Es ist jedoch zu bedenken, daß diese Methode technisch sehr aufwendig ist, nur mit Hilfe eines dedizierten MR-Physikers durchzuführen ist, einen hohen Kostenaufwand mit sich bringt und nur in wenigen Instituten weltweit zur Verfügung steht. Damit ist dieses diagnostische Verfahren für den Großteil der Gaucher-Patienten nicht zugänglich.

Bei den Gaucher-Patienten in Düsseldorf benötigte die Knochenbefundverbesserung im Durchschnitt einen längeren Zeitraum als die hämatologische und viszerale Befundverbesserung. Diese Tatsache wurde bereits mehrmals in anderen Studien beschrieben [4, 32, 66]. Dies ist damit zu erklären, daß das Knochenmark nur

verhältnismäßig wenig Glucocerebrosidase aufnimmt. Bei einer Untersuchung von Rosenthal war die Enzymaktivität im Knochenmark 6 Stunden nach einer 60 IE/kg Körpergewicht Infusion um das 2,4 bis 6,3 fache angestiegen im Vergleich zu einem 100 fachen Anstieg in der Leber [66]. Nach einer 2,3 IE/kg Körpergewicht Infusion konnte kein Enzymaktivitätsanstieg festgestellt werden [69]. Dies läßt darauf schließen, daß zumindest für den Knochenbefall eine mittlere bis hohe Dosis notwendig ist, da der Enzymtransport in das Knochenmark nicht so suffizient zu sein scheint, wie z.B. in die Leber.

Ist keine Verbesserung am Knochen festzustellen, können folgende Gründe diskutiert werden:

- Der Nachbeobachtungszeitraum ist zu kurz.
- Die Enzymtherapie wurde schon lange vor der ersten MR-Untersuchung eingeleitet, so daß eine mögliche Verbesserung gar nicht dokumentiert wurde.
- Die Enzymtherapie wurde erst in höherem Alter eingeleitet, in dem die Knochenerkrankung in ein Stadium übergetreten ist, in dem zumindest radiologisch keine Verbesserung mehr zu erwarten ist.

Rosenthal und Mitarbeiter berichteten 1995 erstmals über die Signalveränderungen des Knochenmarkes unter Enzymersatztherapie bei 12 Typ I Gaucher Patienten (8 Kinder und 4 Erwachsene) unter Verwendung von T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen. Nach einem Follow-up von 42 Monaten kam es bei 8 von 11 Patienten (73%) zu einer sichtbaren Anhebung der Signalintensität mit einer konsekutiven Reduktion des MR-Score von 6.4 auf 4.6. [66]. Nach welchen Kriterien die Bildauswertung in dieser Studie hinsichtlich der Reduktion des MR-Scores erfolgte, war nicht ersichtlich. Der in dieser Studie verwendete MR-Score umfaßte 11 anatomische Regionen der unteren Extremitäten, der auf einer früheren Analyse der gleichen Arbeitsgruppe basiert [68]. Nach Erfahrungen mit den Düsseldorfer Gaucher-Patienten kam es bei den Respondern zu einer überwiegend gleichmäßigen Anhebung der Signalintensität in den Verlaufsuntersuchungen in allen als nicht-fettäquivalent eingestuftem Arealen des MR-Scores mit residuellen nicht-fettäquivalenten Signalabsenkungen. Eine numerische Veränderung des MR-Scores nach 3-jähriger Nachbeobachtung wurde nach den Düsseldorfer Kriterien bislang nicht festgestellt [57]. Mögliche Erklärungen für diesen Unterschied könnte die kürzere Therapiedauer sein, das höhere Durchschnittsalter von 49 Jahren und die

Tatsache, daß alle Patienten bei Rosenthal eine Dosierung von 60 IE/kg KG/2 Wochen erhalten hatten. Eine längere Nachbeobachtungszeit ist somit notwendig, um eine mögliche Änderung des DGS dokumentieren zu können.

In einer neueren Studie von Terk et al. [75] zeigten 11 von 16 Patienten (69%) nach einem Verlaufszeitraum von 33 Monaten einen sichtbaren SI-Anstieg des Knochenmarkes in den T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen als Ausdruck rekonvertierten Fettmarkes (Responder). Vergleichbar zu der Düsseldorfer Studie aus dem Jahr 2000 [57] erfolgte in der Studie von Terk et al. die Bildanalyse semiquantitativ, wobei die Signalintensität des subkutanen Fettgewebes als interner Vergleichsstandard verwendet wurde. In der Untersuchung von Terk zeigten nur 25% (2 von 8) der splenektomierten Patienten eine Rekonversion des Fettmarkes, während in der Untersuchung von der Universität Düsseldorf bei 5 von 7 splenektomierten Patienten (71%) eine Fettmarks-Rekonversion sichtbar war. Ein Vergleich dieser Subgruppen ist nur eingeschränkt möglich, da bei 7 von 8 splenektomierten Patienten der oben genannten Studie von Terk et al. kein MRT vor Therapie verfügbar war. Eine mögliche Erklärung für die hohe Ansprechrate der splenektomierten Patienten in der Düsseldorfer Studie liegt in der Annahme, daß nach Splenektomie eine größere Menge des infundierten Enzyms im Knochenmark verfügbar ist und ein vermehrter Abbau der Glukocerebroside stattfindet. Des Weiteren wurden 86% der splenektomierten Responder mit einer hohen Enzym-Dosis von 60 IE therapiert. Während in der Studie von Terk et al. bei 2 Patienten nach 13 Monaten Hoch-Dosis-Therapie (60 IE) die frühesten Knochenmarkveränderungen beobachtet wurden, wurde in der Düsseldorfer Analyse bereits nach 9 Monaten ein SI-Anstieg des Knochenmarkes unter Hochdosis-Therapie gesehen. Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß eine hohe initiale Enzym-Dosierung zu einem akzelerierten Ansprechen der Knochenveränderungen führt und mit dieser Untersuchungstechnik bei einigen Patienten nach ca. 1 Jahr Enzymtherapie Veränderungen der Knochenmark-SI beobachtet werden können. Vergleichbar mit der Studie von Terk et al. [75], ließen die Ergebnisse der Düsseldorfer Studie [57] keine sichere Schlußfolgerung hinsichtlich der Korrelation zwischen Enzym-Dosierung und Ansprechrate der Knochenveränderungen in der MRT zu. In beiden Studien wurde deutlich, wie wichtig es ist, ein Baseline-MRT Befund der Beine vor Beginn der Enzyersatztherapie zu erheben, um eine gegebenenfalls stattfindende Knochenmarkbefundverbesserung im Laufe der Therapie dokumentieren zu können.

Es ist hilfreich, bei jedem Gaucher-Patienten ein MRT der Beine vor Therapiebeginn zu anzufertigen (sogenanntes Baseline-MRT), damit der DGS als ein wichtiges Kriterium für die Einteilung der Dosierung herangezogen werden kann. Anhand des Ausgangsbildes läßt sich dann auch im Laufe der Therapie der Erfolg bezüglich des Knochenbefalls gut dokumentieren.

Ein Ziel der Langzeitstudie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Dosis und Knochenmarkbefundverbesserung herauszuarbeiten. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,65$) zwischen Respondern und non-Respondern hinsichtlich der verschiedenen Dosierungen erkannt werden [57]. Die morphologische Differenzierung der Signalveränderungen in homogen feinfleckig (Typ A) und inhomogen grobfleckig (Typ B) war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,0575$) bei der Prädiktion der Responder- versus Non-Responder-Gruppe. Die unterschiedlichen Enzymdosierungen in diesen beiden Subgruppen haben die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst. Alle Patienten mit Morphologie Typ B wurden mit der Hoch-Dosis therapiert im Gegensatz zu 29% der Patienten mit Morphologie Typ A [57].

Rosenthal berichtet in einer Studie von 1992 über das Vorkommen von sogenannten „Erlenmeyerkolben-Deformitäten“ im Zusammenhang mit der Gaucher-Erkrankung. Er beschreibt, daß diese Deformität besonders bei schwerer erkrankten Patienten mit vergrößerter Milz, vermindertem Knochenmarksfettgehalt und vermehrter Xenon-Anreicherung in den distalen Femurmetaphysen vorkommt. Zwischen dem Knochenmarksfettgehalt und dem Ausmaß der Erlenmeyerkolben-Deformität konnte jedoch keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p=0,09$) [65]. Bei den an der Universität Düsseldorf untersuchten Patienten hatten 35 % (22/63) der Patienten ein oder beidseitige Erlenmeyerkolben-Deformitäten. Von diesen 22 Patienten hatten 15 (68%) einen DGS von 7 oder 8. Von den 27 Düsseldorfer Patienten mit einem schweren nicht-homogenen Knochenmarksbefall hatten 64% (14/22) gleichzeitig eine Erlenmeyerkolben-Deformität. Die Korrelation zwischen der Knochenmorphologie und dem Vorhandensein einer Erlenmeyerkolben-Deformität war statistisch signifikant ($p=0,018$).

Die Verwendung der T2-gewichteten Sequenzen im Düsseldorfer Untersuchungs-Protokoll erfolgte in Anlehnung an eine Studie von Rosenthal et al. [68]. Die Signalintensitäten sowie das morphologische Erscheinungsbild der Knochenmarkveränderungen sind, vor allem unter Verwendung der schnellen Turbo-

Spin-Echo-Sequenzen, nahezu identisch wie auf den T1-gewichteten Aufnahmen und ergeben hinsichtlich der Evaluierung der pathologischen Signalabsenkungen keinen diagnostischen Zugewinn. Die einzige Begründung, T2- gewichtete SE- bzw. TSE-Sequenzen durchzuführen lag in der Detektion signalreicher Läsionen als Ausdruck ödematöser Markanteile im Rahmen eines aktiven Knochenmarkprozesses oder eines Knocheninfarktes.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Magnetresonanztomographie mit T1- und T2 gewichteten Sequenzen eine geeignete, nicht invasive und genau diagnostische Methode darstellt, die Schwere der Knochenerkrankung und die Beteiligung des Knochenmarks auszuwerten. Die ersten Langzeitergebnisse bezüglich des Knochenbefalls der Düsseldorfer Gaucher-Patienten in der Studie von 2000 [57] zeigten eine Befundverbesserung bei 63% (19/30) der Patienten. Klinisch zeigten mehr als 90% der Patienten ein Ansprechen auf die Enzyersatztherapie in Hinsicht auf eine Verbesserung der Knochenschmerzen.

Es konnte an mehreren Parametern gezeigt werden, daß der Düsseldorfer-Gaucher-Score die Knochenbeteiligung beim Morbus Gaucher gut repräsentiert (Tab. 13). Ein längerer Nachbeobachtungszeitraum und eine größere Anzahl von Gaucher-Patienten sind jedoch erforderlich, um in der Zukunft weitere Erkenntnisse über den Knochenbefall unter Enzyersatztherapie zu erlangen.

Am Beispiel der Gaucher-Erkrankung wird gezeigt, daß eine Behandlung einer lysosomalen Speicherkrankheit durch exogene Zufuhr des defekten Proteins grundsätzlich möglich ist. In Zukunft wird die Enzyersatztherapie wahrscheinlich auch für andere genetisch bedingte Krankheiten möglich sein.

Solche Verfahren haben trotz guter Wirksamkeit jedoch einige Nachteile: Ein von außen zugeführtes Protein in Form der Enzyersatztherapie muß grundsätzlich lebenslang durchgeführt werden, da die Eiweißpräparate mehr oder weniger schnell wieder abgebaut werden. Dies geht mit einer zumindest zeitlichen Dauerbelastung für den Patienten einher. Das Präparat muß auch in ausreichender Menge bereitgestellt werden, um allen Patienten diese Behandlung zugänglich zu machen. Dies erfordert einen gewaltigen apparativen und personellen Aufwand, der mit außerordentlichen Kosten verbunden ist. Die Kosten für 1 Ampulle (200 IE) des

Produkts betragen zur Zeit (Stand 2000) 2618,71 DM. Demnach ergibt sich bei einer Dosis von 60 IE/kg Körpergewicht/ 2 Wochen für einen 70 kg schweren Erwachsenen ein jährlicher Kostenaufwand von rund 1.430.000 DM allein für das Medikament. Solange es noch keine gleichwertigen bzw. besseren Behandlungsmöglichkeiten gibt, sollte versucht werden, ein individuelles Dosierungsschema herauszufinden. Die Therapiedosis sollte auf minimale Werte mit noch maximaler Wirkung reduziert werden, so daß sich der Patient wohlfühlt und die Kontrollparameter sich weiter verbessern bzw., soweit sie im Normbereich liegen, sich nicht mehr verschlechtern. Um dies zu ermöglichen, werden jedoch noch weitere Langzeitstudien unter Enzymersatztherapie nötig sein. Basierend auf der in dieser Arbeit diskutierten Studie wird demnächst die Dosisreduktion auf eine Erhaltungsdosis im Rahmen einer kontrollierten Studie an der Universität Düsseldorf untersucht.

In einer Studie von Elstein und Mitarbeitern wurden 15 Gaucher-Patienten untersucht, die nach 5 bis 56 Monaten Enzymersatztherapie aus verschiedenen Gründen die Therapie nicht mehr fortführten. Bei diesen Patienten wurden anschließend in einem Zeitraum von 8 bis 47 Monaten regelmäßig die Leber- und Milzgrößen und die Veränderungen von Hämoglobin und Thrombozyten untersucht. Dabei zeigte sich, daß nur bei ca. der Hälfte der Patienten die Leber- und Milzgröße nach ursprünglicher Größenabnahme wieder zunahm. Bezüglich der Hämoglobin- und Thrombozytenwerte verschlechterten sich jedoch fast 90% der Patienten nach Absetzen der Therapie, erreichten aber z.T. auch nach langer Therapiepause nicht mehr die niedrigen Ausgangswerte wie vor Therapiebeginn [22]. Diese Ergebnisse legen nahe, daß der therapeutische Effekt der Enzymersatztherapie nicht sofort nach Absetzen abklingt und daß dieser Effekt unabhängig von der Dauer der Enzymersatztherapie bzw. der Dauer der Pause war. Mit der Chitotriosidase existiert aber ein sehr sensibler Verlaufparameter, mit dem ein Rezidiv erkannt werden kann. Deswegen sollte bei einer Dosisreduzierung engmaschige Kontrollen der Verlaufparameter über einen langen Zeitraum durchgeführt werden, um die Verschlechterung gegebenenfalls rechtzeitig zu bemerken. Von einer Therapiepause sollte abgesehen werden, da noch keine Langzeitergebnisse, besonders über das Verhalten des Knochenbefalls, mit ausreichender Patientenzahl vorliegen [81].

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aerts J, Hollak C:
Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease.
Baillière's Clin Haematol 1997; 10: 691-705
2. Aghion E:
La maladie de Gaucher dans l'enfance.
Faculté de Médecine, Paris, France 1934
3. Allen M, Myer B, Khokher A, Rushton N, Cox T:
Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease:
increased release of interleukin-6 and -10.
Q J Med 1997; 90:19-25
4. Barton N, Brady R, Dambrosia J, Di Bisceglie A, Doppelt S, Hill S, Mankin H,
Murray G, Parker R, Argoff C, Grewal R, Yu K:
Replacement therapy for inherited enzyme deficiency -macrophage-targeted
glucocerebrosidase for Gaucher's disease.
N Engl J Med 1991; 324: 1464-1470
5. Barton N, Furbish F, Murray G, Garfield M, Brady R:
Therapeutic response to intravenous infusions in a patient with Gaucher
disease.
Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 1913-1916
6. Bassan R, Montanelli A, Barbui T:
Interaction between a serum factor and T- lymphocytes in Gaucher's disease.
Am J Hematol 1985; 18: 381-384
7. Beighton B, Goldblatt J, Sacks S:
Bone involvement in Gaucher disease.
Gaucher disease: a century of delineation and research. New York: AR Liss,
1982; 107-129
8. Beutler E, Kay A, Saven A, Garver P, Thurston D, Dawson A, Rosenbloom B:
Enzyme replacement therapy for Gaucher disease.
Blood 1991; 78: 1183-1189
9. Beutler E, Demina A, Laubscher K, Garver P, Gelbart T, Balicki D, Vaughan L:
The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45
patients.
Blood Cells Mol Dis 1995; 31: 86-108
10. Brady R, Kanfer J, Shapiro D:
The metabolism of glucocerebrosides. Evidence of an enzymatic deficiency in
Gaucher's disease.
Biochem Biophys Res Commun 1965; 18: 221-225

11. Brady R:
The sphingolipidoses.
N Engl J Med 1966; 275: 312-318
12. Brill N:
A case of „splenomegalie primitif“: with involvement of the haemopoietic organs.
Proc N Y Path Soc 1904; 4: 143-149
13. Brill N:
Primary splenomegaly with a report of three cases occurring in one family.
Am J Med Sci 1901; 121: 377-392
14. Chu F, Rodrigues M, Cogan D, Barranger J:
The pathology of pingueculae in Gaucher's disease.
Ophthalmic Paediatr Genet 1984; 4: 7-11
15. Corssmit E, Hollak C, Endert E, van Oers M, Sauerwein H, Romijn J:
Increased basal glucose production in type 1 Gaucher's disease.
J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2653-2657
16. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebcek M, Platt F, Butters T, Dwek R, Moyses C, Gow I, Elstein D, Zimran A:
Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis.
Lancet 2000; 355: 1481-1485
17. Cox T, Schofield J:
Gaucher's disease: clinical features and natural history.
Baillière's Clin Haematol 1997; 10: 659-689
18. Cremin B, Davey H, Goldblatt J:
Skeletal complications of Type 1 Gaucher disease: The magnetic resonance features.
Clin Radiol 1990; 41: 244-247
19. Dann K, Althaus C, Kersten A, vom Dahl S, Sundmacher R:
Uveitis-Masquerade-Syndrom bei M. Gaucher.
Klin Monatsbl Augenheilkd 1998; 213: 358-361
20. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzchaki M, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A:
Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement.
Blood Cells Mol Dis 1996; 22: 104-111
21. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Meyer A, Zimran A:
Low-dose low-frequency imiglucerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with type I Gaucher disease.
Q J Med 1998; 91: 483-488

22. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A:
Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease.
Br J Haematol 2000; 110: 488-492
23. Erikson A, Bembi B, Schiffmann R:
Neuronopathic forms of Gaucher's disease.
Baillière's Clin Haematol 1997; 10: 711-723
24. Fallet S, Grace M, Sibille A, Mendelson D, Shapiro R, Hermann G, Grabowski G:
Enzyme augmentation in moderate to life-threatening Gaucher disease.
Pediatr Res 1992; 31: 496-502
25. Figueroa M, Rosenbloom B, Kay A, Garver P, Thurston D, Koziol J, Gelbart T, Beutler E:
A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher disease.
N Engl J Med 1992; 323: 1632-1636
26. Frederickson D, Sloan H:
Glucosylceramide lipidosis: Gaucher's disease.
In Standbury JB, Wyngaarden JB & Fredrickson DS (eds). The metabolic basis of inherited disease. 3rd ed 1972. New York: Mc Graw-Hill: 730-759
27. Gaucher P:
De l'épithélioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans lucémie (thesis). Faculté de Médecine, Paris, 1882
28. Gery I, Zigler J, Brady R, Barranger J:
Selective effects of glucocerebroside on macrophage cultures.
J Clin Invest 1981; 68: 1182-1189
29. Grabowski G, Barton N, Pastores G, Dambrosia J, Banerjee T, McKee M, Parker C, Schiffmann R, Hill S, Brady R:
Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: Comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebroside from natural and recombinant sources.
Ann Intern Med 1995; 122: 33-39
30. Guo Y, Boer A:
Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal disorders.
Am J Inher Metab Dis 1995; 18: 717-722
31. Hermann G, Goldblatt J, Levy R, Goldsmith S, Desnick R, Grabowski G:
Gaucher disease type 1: Assessment of bone involvement by CT and sintigraphy.
Am J Radiol 1986; 147: 943-948
32. Hermann G, Shapiro R, Abdelwahab F, Grabowski G:
MR imaging in adults with Gaucher disease type I: evaluation of marrow involvement and disease activity.
Skeletal Radiol 1993; 22: 247-251

33. Hibbs R:
A histochemical and electron microscopic study of Gaucher cells.
Arch Path (Chicago) 1970; 89: 137
34. Hollak C, Aerts J, Goudsmit R, Phoa S, Ek M, van Weely S, von dem Borne A, van Oers M: Individualized low-dose alglucerase therapy for type 1 Gaucher's disease.
Lancet 1995; 345:1474-1478
35. Hollak C, Corssmit E, Aerts J, Endert E, Sauerwein H, Romijn J, van Oers M: Differential effects of enzyme supplementation therapy on manifestations of type 1 Gaucher disease.
Am J Med 1997; 103: 185-191
36. Hollak C, van Weely S, van Oers M, Aerts J:
Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease.
J Clin Invest 1994; 93:1288-1292
37. Ida H, Rennert O, Kato S, Ueda T, Oishi K, Maekawa K, Eto Y:
Severe skeletal complications in Japanese patients with Type 1 Gaucher disease.
J Inher Metab Dis 1999; 22: 63-73
38. James S, Stromeyer F, Chang C, Barranger J:
Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease.
Gastroenterol 1981; 80: 126-131
39. Johnson L, Hoppel B, Gerard E, Miller S, Doppelt S, Zizow G, Rosenthal D, Dambrosia J, Hill S, Brady R, Rosen B, Barton N:
Quantitative chemical shift imaging of vertebral bone marrow in patients with Gaucher disease.
Radiology 1992; 182: 451-455
40. Kolodny E, Ullman M, Mankin H et al:
Phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 38 biochemically verified type I patients and comment on type 2 patients.
In Desnick RJ, Gatt S & Grabrowski GA (eds) Gaucher Disease: A century of delineation and research. 33-65. New York: Alan R. Liss
41. Kricun M:
Red-yellow marrow conversion: Its effect on the location of some solitary bone lesions. Skeletal Radiol 1985; 14: 10-19
42. Lanir A, Hadar H, Cohen I, Tal Y, Benmair J, Schreiber R, Coulse M:
Gaucher disease: Assessment with MR imaging.
Radiology 1986; 161: 239-244
43. Latham T, Grabowski G, Theophilus B, Smith F:
Complex alleles of the acid β -glucosidase gene in Gaucher disease.
Am J Hum Genet 1990; 47: 79-86.

44. Le N, Gibson J, Rubinstein A, Grabowski G, Ginsberg H:
Abnormalities in lipoprotein metabolism in Gaucher type 1 disease.
Metabolism 1988; 37: 240-245
45. Liebermann J, Beutler E:
Elevation of ACE in Gaucher's disease.
N Engl J Med 1976; 294: 1442-1444
46. Miller W, Lamon J, Tavassoli M:
Multiple myeloma complicating Gaucher's disease.
West J Med 1982; 136: 122-128
47. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Turezkite T, Aghai E, Reches A, Bembi B, Zimran A:
Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease.
Q J Med 1996; 89: 691-694
48. Niederau C, Holderer A, Heintges T, Strohmeyer G:
Glucocerebrosidase for treatment of Gaucher's disease: first German long-term results.
J Hepatol 1994; 21: 610-617
49. Niederau C, vom Dahl S, Häussinger D:
First long-term results of Imiglucerase therapy of type 1 Gaucher disease.
Eur J Med Res 1998; 3: 25-30
50. Olson D, Shield A, Scheurich C, Porter B, Moss A:
Magnetic resonance imaging of bone marrow transplant patients with leukemia, aplastic anemia, and lymphoma.
Read at the annual meeting of the association of university radiologists, Nashville Tennessee, May 16th, 1985
51. Parkin J, Brunning R:
Pathology of Gaucher cell.
Prog Clin Biol Res 1982; 95: 151-175
52. Pastores G, Sibille A, Grabowski G:
Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months.
Blood 1993; 82: 408-416
53. Pastores G:
Pathological features.
Baillière's Clin Haematol 1997; 10: 739-749
54. Patterson M, Horowitz M, Abel R, Currie J, Kaneski C, O'Neil R, Fedio P, Pikus A, Brady R, Barton N:
Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease.
Neurology 1993; 43: 1993-1997

55. Pentchev P, Brady R, Hibbert S: I
Solation and characterization of glucocerebrosidase from human placental
tissue.
J Biolo Chem 1973; 248: 5256-5261
56. Pentchev P, Brady R, Gal A, Hibbert S:
Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: sustained clearance of
accumulated glucocerebroside in Gaucher's disease following infusion of
purified glucocerebrosidase.
J Mol Med 1975; 1: 73-78
57. Poll L, Koch J, vom Dahl S, Willers R, Boerner D, Niederau C, Häussinger D,
Mödder U: Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher
disease during enzyme replacement therapy. First German long-term results.
Skeletal Radiol 2001; 30: 496-503
58. Poll L, vom Dahl S, Koch J, Boerner D, Willers R, Cohen M, Jung G, Niederau
C, Häussinger D, Mödder U:
Morbus Gaucher: Analyse der Knochenmarksveränderungen in der MRT
während Enzymersatztherapie.
Fortschr Röntgenstr 200; 173: 931-937
59. Poll L, Koch J, vom Dahl S, Sarbia M, Niederau C, Häussinger D, Mödder U:
Type I Gaucher disease: extraosseous extension of skeletal disease.
Skeletal Radiol 2000; 29: 15-21
60. Poll L, Koch J, vom Dahl S, Loxtermann E, Sarbia M, Niederau C, Häussinger
D, Mödder U: Extraosseous extension of Gaucher's disease type I: MR and
histological appearance.
Eur Radiol 2000; 10: 1660-1663
61. Poll L, Koch J, vom Dahl S, Sarbia M, Häussinger D, Mödder U:
Epigastrischer "Gaucher-Zell-Pseudotumor": Bildmorphologische und
histologische Charakteristika.
Fortschr Röntgenstr 1998; 169: 669-672
62. Rademakers R:
Radiologic evaluation of Gaucher bone disease.
Sem Hematol 1995; 32: 14-19
63. Raghaven S, Topol J, Kolodny E:
Leukocyte beta-glucosidase in homozygotes and hererozygotes for Gaucher
disease.
Am J Hum Genet 1980; 32: 158-173
64. Rappeport J, Ginns E:
Bone marrow transplantation in severe Gaucher's disease.
N Engl J Med 1984; 311: 84-88

65. Rosenthal D, Barton N, McKusick K, Rosen B, Hill S, Castronovo F, Brady R, Doppelt S, Mankin H:
Quantitative imaging of Gaucher disease.
Radiology 1992; 185: 841-845
66. Rosenthal D, Doppelt S, Mankin H, Dambrosia J, Xavier R, McKusick K, Rosen B, Baker J, Niklason L, Hill S, Miller S, Brady R, Barton N:
Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: Skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase.
Pediatrics 1995; 96: 629-637
67. Rosenthal D, Mayo-Smith W, Goodsitt M, Doppelt S, Mankin H:
Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: Evaluation with quantitative CT. Radiology 1989;170: 143-146
68. Rosenthal D, Scott J, Barranger J, Mankin H, Saini S, Brady T, Osier L, Doppelt S:
Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging.
J Bone and Joint Surg 1986; 68: 802-808
69. Sato Y, Beutler E:
Binding, internalization and degradation of mannose-terminated glucocerebrosidase by macrophages.
J Clin Invest 1993; 91: 1909-17
70. Schindelmeister J, Radzun H, Munstermann D:
Tartrate resistant purple acid phosphatase in Gaucher cells of the spleen. Immuno- and cytochemical analysis.
Pathol Res Pract 1991; 187: 209-213
71. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I:
Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease.
Cancer 1993; 72: 219-224
72. Sidransky E, Ginns E:
Gaucher's disease: the best laid schemes of mice and men.
Baillière's Clin Haematol 1997; 10: 730-731
73. Silverstein E, Pertschuk L, Friedland J:
Immunofluorescent detection of angiotensin-converting enzyme (ACE) in Gaucher cells.
Am J Med 1980; 69: 408-410
74. Stowens D, Teitelbaum S, Kahn A, Barranger J:
Skeletal complications of Gaucher disease.
Medicine 1985; 64: 310-322

75. Terk M, Dardashti S, Liebman H:
Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume.
Skeletal Radiol 2000; 29:563–571
76. Theise N, Ursell P:
Pulmonary hypertension and Gaucher's disease: logical association or mere coincidence ? Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12: 74-76
77. Tuchmann L, Goldstein G, Clyman M:
Studies on the nature of the increased acid phosphatase in Gaucher's disease.
Am J Med 1959; 27: 959-962
78. Vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C, van Weely S, Aerts J, Müller G, Häussinger D:
Hepatosplenomegalic lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation.
J Hepatol 1999; 31: 741-746
79. Vom Dahl S, Niederau C, Häussinger D:
Loss of vision in Gaucher's disease and its reversal by enzyme-replacement therapy.
N Engl J Med 1998; 338: 1471-1472
80. Vom Dahl S, Mönninghoff I, Häussinger D:
Decrease of plasma taurine in Gaucher disease and its sustained correction during enzyme replacement therapy.
Amino Acids 2000; 19: 585-592
81. Vom Dahl S, Poll L, Häussinger D:
Clinical monitoring after cessation of enzyme replacement therapy in M. Gaucher.
Brit J Haematol 2001 in press
82. Young E, Chatterton C, Vellodi A, Winchester B:
Plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease patients who have been treated either by bone marrow transplantation or by enzyme replacement therapy with alglucerase.
J Inher Metab Dis 1997; 20: 595-602
83. Zevin S, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Kannai R, Levy-Lahad E, Horowitz M, Zimran A: Adult-type Gaucher disease in children: genetics, clinical features and enzyme replacement therapy.
Q J Med 1993; 86: 565-573

84. Zimran A, Elstein D, Kannai R, Zevin S, Hadas-Halpern I, Levy-Lahad E, Cohen Y, Horowitz M, Abrahamov A:
Low-dose replacement therapy for Gaucher's disease: Effects of age, sex, genotype, and clinical features on response to treatment.
Am J Med 1994; 97: 3-13
85. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, Beutler E:
Clinical, laboratory radiologic and genetic features of 53 patients.
Medicine 1992; 71: 337-353
86. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al.:
Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease.
Lancet 1995; 345: 1479-1480

ZUSAMMENFASSUNG

Morbus Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird durch einen autosomal rezessiv vererbten genetischen Defekt des Enzyms β -Glucocerebrosidase hervorgerufen. Als Folge kommt es zur exzessiven intrazellulärer Speicherung von Glucocerebrosid in den Lysosomen des Retikulohistiozytären Systems (RHS), der Milz (rote Pulpa), der Leber (Kupffer'sche Sternzellen), der Lymphknoten und des Knochenmarks. Seit 1991 existiert mit der Enzymersatztherapie (Alglucerase[®]/Imiglucerase[®]) eine wirksame Behandlung.

In der vorliegenden Arbeit sollte der klinische, laborchemische und radiologische Langzeitverlauf der Erkrankung unter einer individualisierten Enzymersatztherapie untersucht werden. Zwischen 1991 und 1999 wurden 66 erwachsene Patienten untersucht, die Diagnose gesichert und die Enzymersatztherapie begonnen. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 48 Monaten (Spannbreite 5-98). 39 Patienten waren männlich, 27 Patienten waren weiblich. 21/66 Patienten waren splenektomiert. Das mittlere Alter lag bei 48 Jahren (Spannbreite 18-78). Patienten mit einer Hepatosplenomegalie ohne Knochenbefall wurden mit 20IE, jene mit mäßigem Knochenbefall mit 40IE und die Patienten mit schwerem Knochenbefall mit 60 IE/kg Körpergewicht/ 2 Wochen therapiert. Nachuntersuchungen fanden in regelmäßigen Abständen zunächst alle 3-6 Monate, dann jährlich statt. Hierbei wurde neben Laboruntersuchungen ein MRT der unteren Extremitäten durchgeführt. Die Schwere des Knochenbefalls wurde mit einem anatomischen Score der unteren Extremitäten, dem Düsseldorf-Gaucher-Score (DGS), quantifiziert. Dieser DGS wurde durch die Anzahl der betroffenen Regionen definiert und konnte zwischen 0 und 8 liegen. Die Morphologie der Knochenveränderungen wurde in homogen (Typ A) und nicht-homogen (Typ B) unterteilt.

Die Patienten präsentieren sich meist erst im Erwachsenenalter mit Asthenie, Adynamie, Oberbauchbeschwerden und Knochenschmerzen. Innerhalb der ersten 2 Jahre kam es zu einem mittleren Anstieg des Hämoglobins um 1,9 g/dl, und der Thrombozyten um 79.000/ μ l. Saure Phosphatase, ACE und Ferritin waren in 94, 93 und 72 % vor Aufnahme der Therapie erhöht und fielen innerhalb der ersten 2 Jahre rasch ab. Empfindlichster Laborparameter war die Plasma-Chitotriosidase, ein von Makrophagen sezerniertes Enzym, das im Mittel vor Therapie bei 15916 nmol/ml/h

lag (Normwert < 400). Die Chitotriosidaseaktivität verringerte sich innerhalb eines Jahres um mehr als 70 %.

Die unterschiedlichen Dosierungen hatten keinen signifikanten Einfluß auf das Hämoglobin, die saure Phosphatase und das ACE und die Konsolidierung der Knochenveränderungen. Es zeigte sich, daß ein inhomogener Knochenbefall, der Zustand nach Splenektomie sowie die Erlenmeyerkolben-Deformität signifikant mit einem hohen DGS korreliert war. In der Verlaufs-MRT zeigten 63 % der Patienten eine partielle Rekonversion des Fettmarkes im Sinne einer Verbesserung des Knochenbefalls. Eine Korrelation zwischen Konsolidierung des Knochenbefalls und Morphologie der Knochenveränderungen konnte nicht festgestellt werden. Eine Veränderung des Scores fand sich nicht.

Die Enzymersatztherapie des Morbus Gaucher ist sicher und wirksam. Für die hämatologischen und radiologischen Verlaufsparemeter ist zur Zeit keine sichere Dosisabhängigkeit beweisbar. Die Chitotriosidase eignet sich zur Verlaufsbeobachtung und zur Erkennung von Rezidiven. Die MRT ist ein geeignetes nicht-invasives und genaues diagnostisches Verfahren zur Evaluierung des Knochenbefalls sowie zur Dokumentation der Rekonversion des Fettmarkes unter Enzymersatztherapie.

DANKSAGUNG

Ich möchte Herrn Priv. Doz. Dr. med. S. vom Dahl und Herrn Dr. med. L. Poll für ihre immer freundliche Zusammenarbeit und Hilfestellung danken. Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. D. Häussinger, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie und Herrn Prof. Dr. med. U. Mödder, Direktor des Institutes für Diagnostische Radiologie, die es mir zusammen ermöglichten, meine Doktorarbeit in ihrer Klinik bzw. in ihrem Institut durchzuführen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Frau Steffi bedanken, die stets Verständnis dafür zeigte, daß ich so manche Abende mit meiner Doktorarbeit verbrachte.

Meinen Eltern danke ich für das Korrekturlesen und die nützlichen Tips.

LEBENS LAUF

Anschrift:

Dirk Boerner
Koppelskamp 25
40489 Düsseldorf

Persönliche Angaben:

Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdatum: 20.09.1972
Geburtsort: Mannheim
Eltern: Dr. med. Dietmar Boerner und Hedda Boerner
Geschwister: Olaf und Hendrik Boerner

Ausbildung:

1979 – 1983 Grundschule Hüttenfeld
1983 – 1990 Albertus-Magnus-Gymnasium Viernheim
1990 – 1991 Austauschschüler an der Bloomsburg High School in Pennsylvania, USA mit High School Abschlußdiplom
1991 – 1993 Albertus-Magnus-Gymnasium Viernheim mit Abschluß Abitur
1994 – 1996 Medizinstudium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
1996 – 2000 Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2000 – 2001 Praktisches Jahr im Marien-Hospital Düsseldorf (Wahlfach Urologie)
2001 Beginn als Arzt im Praktikum in der Chirurgie im St. Anna-Krankenhaus Duisburg

Ersatzdienst:

1993 –1994 Zivildienst im Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz Bergstraße mit bestandener Abschlußprüfung des Rettungssanitäters

Einleitung: Morbus Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Die Patienten präsentieren sich meist erst im Erwachsenenalter mit Asthenie, Adynamie, Oberbauchbeschwerden und Knochenschmerzen. Ursache ist ein autosomal-rezessiver Mangel an Glucocerebrosidase. Seit 1991 existiert mit der sogenannten Enzymersatztherapie (Alglucerase®/Imiglucerase®) eine wirksame Behandlung.

Fragestellung: Der klinische, laborchemische und radiologische Langzeitverlauf der Erkrankung unter einer individualisierten Enzymersatztherapie sollte untersucht werden und eine Einteilung des Knochenbefalls erarbeitet werden (Düsseldorfer-Gaucher-Score).

Methodik: Zwischen 1991 und 1999 wurden 66 (39♀, 27♂) erwachsene Patienten untersucht, die Diagnose gesichert und die Enzymersatztherapie begonnen. Das mittlere Alter lag bei 48 Jahren (Spannbreite 18-78). Patienten mit einer Hepatosplenomegalie ohne Knochenbefall erhielten 20, jene mit mäßigem Knochenbefall 40 und die Patienten mit schwerem Knochenbefall 60 IE/kg KG/2 Wochen i.v.. Nachuntersuchungen fanden in regelmäßigen Abständen zunächst alle 3-6 Monate, dann jährlich statt. Hierbei wurde neben Laboruntersuchungen ein MRT der Beine durchgeführt.

Ergebnisse: Innerhalb der ersten 2 Jahre kam es zu einem mittleren Anstieg des Hämoglobins um 1,9 g/dl, und der Thrombozyten um 79.000/µl. Saure Phosphatase, ACE und Ferritin waren in 94, 93 und 72 % vor Aufnahme der Therapie erhöht und fielen innerhalb der ersten 2 Jahre rasch ab. Empfindlichster Laborparameter war die Plasma-Chitotriosidase, ein von Makrophagen sezerniertes Enzym, das im Mittel vor Therapie bei 15916 nmol/ml/h lag (Normwert < 400). Die Chitotriosidaseaktivität verringerte sich innerhalb eines Jahres um mehr als 70 %. Die unterschiedlichen Dosierungen hatten keinen signifikanten Einfluß auf das Hämoglobin, die saure Phosphatase und das ACE. Die Schwere des Knochenbefalls wurde mit einem eigenen Bewertungsschema, dem Düsseldorfer-Gaucher-Score (DGS), quantifiziert. Dieser DGS wurde durch die Anzahl der betroffenen Regionen definiert und konnte zwischen 0 und 8 liegen. Es zeigte sich, daß ein inhomogener Knochenbefall, der Zustand nach Splenektomie sowie die Erlenmeyerkolben-Deformität signifikant mit einem hohen DGS korreliert. In der Verlaufs-MRT zeigten 63 % der Patienten eine partielle Rekonversion des Fettmarkes im Sinne einer Verbesserung des Knochenbefalls. Eine Korrelation zwischen Konsolidierung des Knochenbefalls und Morphologie der Knochenveränderungen konnte nicht festgestellt werden. Eine Veränderung des Scores fand sich nicht. Als wichtigste Nebenwirkung der Enzymersatztherapie traten Gewichtszunahmen auf.

Schlußfolgerung: Die Enzymersatztherapie des Morbus Gaucher ist sicher und wirksam. Für die hämatologischen und radiologischen Verlaufsparemeter ist zur Zeit keine sichere Dosisabhängigkeit beweisbar. Die Chitotriosidase eignet sich zur Verlaufsbeobachtung und zur Erkennung von Rezidiven. Die MRT ist ein geeignetes nicht-invasives und genaues diagnostisches Verfahren zur Evaluierung des Knochenbefalls sowie zur Dokumentation der Rekonversion des Fettmarkes unter Enzymersatztherapie