

**DIAGNOSE UND THERAPIE DES MORBUS GAUCHER:  
AKTUELLE EMPFEHLUNGEN DER DEUTSCHEN  
THERAPIE-ZENTREN  
IM JAHRE 2000**

***Prof. Dr. Claus Niederau<sup>1</sup>, Prof. Dr. Arndt Rolfs<sup>2</sup>,  
PD Dr. Stephan vom Dahl<sup>3</sup>, Prof. Dr. Dieter Häussinger<sup>3</sup>  
Dr. Ludger Wilhelm Poll<sup>4</sup>,  
Dr. Eugen Mengel<sup>5</sup>, Prof. Dr. Michael Beck<sup>5</sup>***

<sup>1</sup> Innere Abteilung, St. Josef-Hospital Oberhausen, Akademisches Lehrkrankenhaus des  
Universität Essen

<sup>2</sup> Neurologische Klinik und Poliklinik, Universität Rostock

<sup>3</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie,  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<sup>4</sup> Institut für Diagnostische Radiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<sup>5</sup> Kinderklinik der Universität Mainz

Prof. Dr. Claus Niederau

Innere Abteilung, St. Josef-Hospital, Mülheimer Str. 83

46045 Oberhausen

Telefon: 0208 837 301; Telefax: 0208 837 309; E-Mail: [claus.niederau@uni-duesseldorf.de](mailto:claus.niederau@uni-duesseldorf.de)

Prof. Dr. Arndt Rolfs

Institut für Neurology, Universität Rostock, Gehlsheimer Straße 20

18055 Rostock

Telefon: 0381 494 9540; Telefax: 0381 494 9542; E-Mail: [arndt.rolfs@medizin.uni-rostock.de](mailto:arndt.rolfs@medizin.uni-rostock.de)

Prof. Dr. Dieter Häussinger

Abteilung Gastroenterologie, Medizinische Klinik und Poliklinik, Heinrich Heine Universität,

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

Telefon: 0211 811 7569; Telefax: 0211 811 8752; E.mail: [haeussin@uni-duesseldorf.de](mailto:haeussin@uni-duesseldorf.de)

PD Dr. Stephan vom Dahl

Abteilung Gastroenterologie, Medizinische Klinik und Poliklinik, Heinrich Heine Universität,

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

Telefon: 0211 811 8764 ; Telefax: 0211 811 8752; E.mail: [dahlv@uni-duesseldorf.de](mailto:dahlv@uni-duesseldorf.de)

Dr. Ludger Wilhelm Poll

Institut für Diagnostische Radiologie, Heinrich Heine Universität, Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

Telefon: 0211 811 7752; Telefax: 0211 811 6145; E.mail: [poll@uni-duesseldorf.de](mailto:poll@uni-duesseldorf.de)

Dr. Eugen Mengel

Kinderklinik der Universität Mainz, Langenbeckstraße 1

55131 Mainz

Telefon: 06131 17 26 42; Telefax: 06131 17 6686; E.mail: [mengel@kinder.klinik.uni-mainz.de](mailto:mengel@kinder.klinik.uni-mainz.de)

Prof. Dr. Michael Beck

Kinderklinik der Universität Mainz, Langenbeckstraße 1

55131 Mainz

Telefon: 06131 17 2781 Telefax: 06131 17 6683; E.mail: [Beck@kinder.klinik.uni-mainz.de](mailto:Beck@kinder.klinik.uni-mainz.de)

<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>Ätiologie und Pathogenese</b>	<b>4</b>
<b>Klinik und Befund</b>	<b>4</b>
Hepatosplenomegalie	5
Knochenveränderungen	5
Hämatologische Veränderungen	5
Leistungsminderung und Müdigkeit	6
Wachstumsstörungen in der Kindheit	6
Seltener Befunde	6
<b>Verlauf und Prognose</b>	<b>6</b>
<b>Diagnostik</b>	<b>7</b>
Anamnese und Labordiagnostik	7
<b>Therapie des M. Gaucher</b>	<b>8</b>
Enzyersatztherapie	8
Behandlungsrichtlinien der Enzymdosis	9
Enzyersatztherapie bei neuronopathischen Verlaufsformen des M. Gaucher	10
Dauerbehandlung nach Abbau der gespeicherten Glucocerebroside	10
Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie	11
Symptomatische Therapie	11
<b>Therapiemonitoring</b>	<b>11</b>
Monitoring der neurologischen Komplikationen	13
<b>Gentherapie</b>	<b>13</b>
<b>Patienten-Selbsthilfe-Gruppe – „Gaucher Gesellschaft Deutschland“</b>	<b>13</b>
<b>Literatur</b>	<b>14</b>
<b>Tabelle1 + 2</b>	<b>16</b>

## Einleitung

Beim M. Gaucher handelt es sich um die häufigste Sphingolipidose, deren Vorkommen zwischen 1 : 40.000 (in Zentraleuropa) (Rolfs, 2000a) und 1 : 2.000 (in einigen außereuropäischen Ländern, z.B. Israel) (Goldblatt, 1988; Zimran, 1991) variiert. Zugrunde liegt dieser Speichererkrankung ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt der Glucocerebrosidase, der - je nach verbleibender Restaktivität des Enzyms - in unterschiedlichem Ausmaß zu einem verminderten Abbau der Sphingolipide führt (Brady, 1966; Barranger, 1989). Die akuten und chronischen neuronopathischen Verlaufsformen (früher auch als Gaucher-Typen 2 und 3 bezeichnet) sind mit 5 - 10% in Mitteleuropa und Deutschland deutlich seltener als die nicht-neuronopathische Variante (früher als Gaucher Typ 1 bezeichnet).

Klinisch ist der M. Gaucher charakterisiert durch die Kernsymptome Hepatosplenomegalie, Abgeschlagenheit, Adynamie, Knochenbefall mit hämatologischen und laborchemischen Veränderungen sowie - in ca. 5 – 10% der Fälle mit Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) – durch das Auftreten einer myoklonischen Epilepsie, okulomotorischer Apraxie und progredienter, jedoch meist leichter Retardierung. Seit nunmehr fast 10 Jahren steht eine wirksame Therapie der Erkrankung durch die intravenöse lebenslange Substitution des defekten Enzyms Glucocerebrosidase zur Verfügung.

Die Enzymersatztherapie führt – bei frühzeitigem Beginn und adäquater Dosis - zur meist kompletten Rückbildung der intestinalen, ossären und laborchemischen Veränderungen nahezu aller Komplikationen und Beschwerden, und bewirkt eine erhebliche Besserung des Allgemeinzustandes der Patienten.

Genetisch-epidemiologische Daten (Rolfs, 2000a) und das Wissen um die Zahl zur Zeit therapierter Patienten legen es nahe, dass die Erkrankung in Deutschland derzeit nur bei 10 - 20% der Betroffenen korrekt diagnostiziert ist; alternativ können diese Befunde auch durch die Tatsache erklärt werden, dass die Erkrankung nur geringe subjektive Beschwerden verursacht und damit keiner Diagnostik zugeführt wird. Die Diagnosestellung ist heute über die Analyse der deutlich verminderten Aktivität der Glucocerebrosidase in Leukozyten und der Bestimmung des zugrundeliegenden Gendefektes bei allen Patienten ohne invasive Techniken möglich.

Die Betreuung von mehr als 2/3 aller deutschen Patienten erfolgt aktuell in ausgesuchten Therapiezentren, die in diesem Artikel ihre Empfehlungen zur Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher zusammenfassen. Damit sollen die Bemühungen verstärkt werden, das Krankheitsbild

- in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinzubeziehen,
- damit rechtzeitig und adäquat zu diagnostizieren,
- und in der Folge – auf rationaler Sach- und Wissensbasis - adäquat zu behandeln.

### **Ätiologie und Pathogenese**

Der M. Gaucher ist eine hereditäre Lipidspeicherkrankheit, die durch den genetischen Defekt eines lysosomalen Enzyms, der  $\beta$ -Glucocerebrosidase, verursacht wird. Dieses Enzym ist für die hydrolytische Spaltung von Glucosylceramid in Glucose und Ceramid verantwortlich. Bei fehlender oder reduzierter enzymatischer Aktivität reichert sich Glucosylceramid in lysosomalen Strukturen der Zellen des retikulo-endothelialen Systems, vorwiegend in der Milz, den Kupfferschen Sternzellen der Leber, im Knochenmark, in Osteoklasten, und seltener auch in Lunge, Haut, Konjunktiven, Nieren und Herz (Barranger, 1989). Die Glucocerebroside akkumulieren fast ausschließlich in Makrophagen, die im Verlauf zu sogenannten Gaucher-Speicherzellen anschwellen können. Diese Zellen führen über die Zunahme der Zellmasse zur Vergrößerung von Leber und Milz, oft mit den Symptomen eines Hypersplenismus (Thrombopenie, Anämie und seltener Leukopenie). In den Knochen führt die Verdrängung des fettreichen Knochenmarks durch die Gaucherzellen zu einer allmählichen Veränderung der Corticalis und somit zu einer vermehrten Brüchigkeit.

Die bisherige Klassifikation des M. Gaucher umfaßte drei Typen (1-3), die sich hinsichtlich des Zeitpunktes der Erstmanifestation, der Mitbeteiligung des ZNS und der Lebenserwartung unterschieden; die Trennung löst sich vor dem Hintergrund der Tatsache, dass viele Verläufe intermediären Formen entsprechen und damit einem Typ nicht zu zuordnen sind, immer mehr auf und es wird daher von akut (ehemals Typ 2) oder chronischen neuronopathischen (ehemals Typ 3) Verläufen oder nicht-neuronopathischen Formen (ehemals Typ 1) gesprochen.

### **Klinik und Befund**

- Der nicht-neuronopathische M. Gaucher hat einen chronischen Verlauf, der durch Hepatosplenomegalie, Knochenbefall und hämatologische Veränderungen, nicht jedoch durch neurologische Symptome gekennzeichnet ist. Der Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Typ 1 variiert von der frühen Kindheit bis hin zum Erwachsenenalter.
- Der akut neuronopathische Typ ist charakterisiert durch schwere neurologische Komplikationen, die in der Regel innerhalb der ersten 2 Lebensjahre zum Tode führen, während der
- chronisch neuronopathische Typ mit milderem neurologischen Symptomen und einer geringeren Progredienz einhergeht.

**Hepatosplenomegalie.** Bei vielen Patienten mit einem nicht-neuronopathischen Verlauf des M. Gaucher tritt als Folge der Glucocerebrosidspeicherung schon in der Jugend eine zunächst meist schmerzlose Splenomegalie auf (Barton, 1991; Niederau, 1994; Poll, 2000). Die Milz kann später bis zum Zwanzigfachen der normalen Größe wachsen. Milzinfarkte, die sich in abdominellen Schmerzen äußern, kommen gehäuft vor. Zum typischen klinischen Bild gehört auch die Lebervergrößerung, die in der Regel das 1,5- bis 2-fache der oberen Norm überschreitet. Nur selten entwickeln sich daraus eine Leberinsuffizienz oder eine Zirrhose.

**Knochenveränderungen.** Die knöchernen Komplikationen werden am häufigsten im distalen Femur und der proximalen Tibia gefunden (Cremin, 1990; Goldblatt, 1978; Stowens, 1985). Radiologisch zeigen sich Erlenmeyerkolben-ähnliche Verbreiterungen im Metaphysenbereich. Häufige Komplikationen sind Spontanfrakturen der Röhrenknochen und Einbrüche der Wirbelkörper, die bis zum völligen Abbau des Wirbelkörpers und zu Kompressionserscheinungen des Spinalkanals führen können. Osteonekrotische Veränderungen befallen meist den Hüftkopf oder den proximalen Humerus. Gerade im Wachstumsalter kann es zu "Knochenkrisen" mit den Symptomen einer akuten, hochschmerzhaften Entzündung kommen unter Bevorzugung des distalen Femurs und der proximalen Tibia.

Die Kernspintomographie (MR) ist die sensitivste Technik, um die Knochenveränderungen zu dokumentieren und den Schweregrad festzulegen. Eine von Rosenthal und Mitarbeitern (1986) festgelegte Regel ermöglicht es, den Schweregrad des Knochenbefalls anhand des Befallsmusters an den unteren Extremitäten einzuteilen, wobei mit zunehmender Schwere die Veränderungen nach distal hin und zu den Metaphysen hin zunehmen. Eine alternative Methode zur Bestimmung der Schwere des Knochenbefalls ist die Computertomographie (Rosenthal, 1989), z.B. mittels Bestimmung der Corticalisdicke. Die genaueste, aber auch aufwendigste Methode zur Schweregradeinteilung des Knochenbefalls ist die MR - Messung des Fettanteils im Knochenmark (quantitatives chemisches Shift – Imaging, QCSI). Wegen des hohen technischen Aufwandes wird die MR - Messung der Fettkonzentration im Knochenmark nur in wenigen Zentren angewendet.

**Hämatologische Veränderungen.** Bei ausgeprägter Hepatosplenomegalie kann das Blutbild eine Panzytopenie zeigen. Häufig findet man aber zunächst eine milde Anämie und eine Thrombozytopenie  $< 80.000/\mu\text{l}$ . Mit dem Fortschreiten der Erkrankung können die Thrombozyten auf Werte von weniger als  $20.000/\mu\text{l}$  abfallen und so zu einer manifesten Blutungsneigung führen.

Bei der körperlichen Untersuchung können Hämatome und petechiale Einblutungen auffallen, anamnestisch wird häufig rezidivierendes Nasen- oder Zahnfleischbluten angegeben.

**Leistungsminderung und Müdigkeit.** Fast alle Patienten klagen über Müdigkeit, Leistungsschwäche und Interesselosigkeit (Niederau, 1994). Die Ursache dieser Allgemeinbeschwerden ist nicht genau bekannt. Es steht allerdings fest, dass Gaucherpatienten einen erhöhten Energieverbrauch haben (Barton, 1989; Hollak et al, 1997).

**Wachstumsstörungen in der Kindheit.** Sofern sich die Erkrankung bereits in der Kindheit manifestiert, ist oft eine ausgeprägte Wachstumsstörung der Kinder erkennbar (Kaplan, 1996).

**Seltenere Befunde.** Pulmonale Komplikationen beim M. Gaucher sind selten, können aber zu Störungen der Lungenfunktion und pulmonaler Hypertonie führen. Zur initialen Diagnostik gehört deshalb eine Basis-Echokardiographie oder ein Doppler und bei pulmonalen Symptomen die entsprechende weitere Abklärung. Manchmal kann man weißliche Flecken am Augenhintergrund beobachten, die aber keine Auswirkungen auf die Sehkraft haben. Pingueculae der Bindehaut sind typische, aber harmlose Veränderungen. Nur sehr selten treten schwerwiegende Glaskörpertrübungen auf, die nach Enzymersatztherapie rückläufig sein können (N Engl Dahl, 1998). Außerdem sind eine Reihe von harmlosen Hautveränderungen beschrieben (Goldblatt, 1984).

### **Verlauf und Prognose**

Gaucher-Patienten sind vor allem durch Blutungskomplikationen und Milzrupturen gefährdet. Das gehäufte Auftreten von Tumoren scheint für die Gaucher-Population in Israel relativ sicher nachgewiesen (Shiran, 1993), nicht hingegen für die Bevölkerung in Westeuropa und Deutschland (Plasmozytome [Brady, 1997] und Lymphome [Perales, 1998]). Die Lebensqualität der Typ 1-Patienten ist besonders durch die Knochen- und Gelenkveränderungen reduziert. Nach Frakturen und Femurkopfnekrosen sind manche Patienten auf den Rollstuhl angewiesen. In der Kindheit stehen oft Wachstumsstörungen oder Knochenkrisen im Vordergrund.

Unbehandelt nimmt die Erkrankung bei nahezu allen Patienten einen progredienten Verlauf. Die Prognose bei der akut-neuronopathischen Form des M. Gaucher ist innerhalb der ersten zwei Lebensjahre infaust; auch Patienten mit entsprechender chronisch neuronopathischer Form haben

möglicherweise eine eingeschränkte Lebenserwartung, wobei hierzu bislang noch wenig klinische Daten vorliegen.

### **Diagnostik**

**Anamnese und Labordiagnostik.** Patienten mit einem M. Gaucher fallen am häufigsten durch Hepatosplenomegalie, Blutbildveränderungen, und Leistungsminderung sowie durch Knochen- und Gelenkkomplikationen auf. Differentialdiagnostisch wird dabei zunächst an hämatologische Erkrankungen aus dem anämischen und leukämischen Formenkreis gedacht. Gesichert wird die Diagnose durch die direkte Messung der  $\beta$ -Glucocerebrosidase in Leukozyten oder Fibroblasten. Die Glucocerebrosidasemessung – wegen der nicht-erforderlichen Invasivität bevorzugt in Leukozyten, aus labortechnischen Gründen jedoch besser in Fibroblasten - erlaubt einen sicheren Nachweis von homozygoten Mutationsträgern des Glucocerebrosidase-Gens.

Bei typischer Klinik und eindeutig erniedrigter Glucocerebrosidase-Aktivität im Leukozyten ist die Diagnose des M. Gaucher gestellt, so dass histologische Untersuchungen von Knochen, Leber oder Milz zur Sicherung der Diagnose nicht erforderlich sind. Die Messung der Glucocerebrosidase-Aktivität sollte in einem Labor erfolgen, das mit dieser Messung und ihrer Deutung besondere Erfahrung hat (z.B. Prof. K. Harzer im Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen, Prof. Dr. A. Rolfs an der Neurologischen Universitätsklinik in Rostock, Prof. Dr. M. Beck an der Universitätskinderklinik in Mainz).

In der Knochenmarksbiopsie ist der Nachweis von Gaucher-Speicherzellen hinsichtlich ihrer Spezifität für die Diagnosestellung mit einer Unsicherheit behaftet, da Pseudo-Gaucherzellen bei einigen hämatologischen Erkrankungen sowie bei anderen Speichererkrankungen (z.B. beim Niemann-Pick) vorkommen und auch erfahrene Untersucher täuschen können (Beutler, 1990).

Da die Diagnose des Morbus Gaucher mit erheblichen Konsequenzen und einer teuren Therapie verbunden ist, sollte der Befund einer verminderten Glucocerebrosidaseaktivität in Leukozyten möglichst immer durch den Nachweis des Gendefektes bestätigt werden (Finckh, 1998). Man beobachtet bei der N370S-Mutation fast nie eine neuronopathische Symptomatik und bei der homozygoten N370S-Mutation liegt oft eine besonders milde Verlaufsform vor. Die genetische Diagnostik ist während der Schwangerschaft mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie möglich, wobei eine solche Untersuchung jedoch nur in Populationen mit einer hohen Genfrequenz sinnvoll ist oder in bereits bekanntermaßen betroffenen Familien.



Bei fast allen Patienten finden sich außer den Blutbildveränderungen Erhöhungen der nicht tartrathemmbar sauren Phosphatase, des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), des Lysozyms und des Serumferritins. Die Messung der Chitotriosidase ist besonders gut geeignet, um den Erfolg der Therapie zu überwachen, da die Höhe dieses Enzyms in Verlaufsuntersuchungen recht gut die Gesamtmenge der im Körper gespeicherten Glucocerebroside widerspiegelt (Hollak, 1994).

### **Therapie bei nicht-neuronpathischen Verläufen des M. Gauchers**

**Enzymersatztherapie.** Seit 1991 steht mit der intravenösen, lebenslang erforderlichen Gabe des modifizierten Enzyms eine wirksame Therapie zur Verfügung. In den ersten Studien in den USA wurde nach pharmakokinetischen Studien eine Dosierung von 60 IE des Enzympräparats Ceredase pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche bzw. alle zwei Wochen verwendet (Barton, 1991). In einigen nachfolgenden Studien reduzierten andere Gruppen die Dosis auf 15-30 IE/kg/Monat (als i.v. Infusion über etwa 2 Stunden), wobei die niedrigeren Dosierungen in der Regel in kürzeren Intervallen gegeben wurden (Beutler, 1991; Hollak, 1995); für das letztere Design fanden sich aber in kontrollierten Studien keine Vorteile. In aktuellen Berichten scheint es sich vielmehr anzudeuten, dass bei niedriger Dosis bei schwer betroffenen Patienten vor allem Knochenkomplikationen gehäuft auftreten können (Ida, 1999).

Vor kurzem ist das bislang aus menschlicher Plazenta gewonnene Präparat Alglucerase (Ceredase) durch ein zugelassenes gentechnisch gewonnenes Enzym ersetzt worden (Imiglucerase, Cerezyme). Das rekombinante Enzyme ist genauso wirksam wie das Plazentaenzym (Grabowski, 1995) und bietet den Vorteil, dass das theoretisch mögliche Restrisiko einer Infektion aus der früheren Plazentapräparation jetzt entfällt.

Die meisten Patienten berichten schon nach wenigen Wochen über eine gesteigerte Leistungsfähigkeit; fast alle Patienten zeigen 6 Monaten nach Therapiebeginn deutliche Verbesserungen der hämatologischen Veränderungen, die sich nach 12-18 Monaten bei der Mehrzahl der Patienten normalisieren. Nach 4-6 Monaten wird außerdem bei vielen Patienten eine Reduktion von Leber- und Milzgröße beobachtet. Bei denjenigen Patienten, die mehr als 2 Jahre mit einer ausreichenden Dosis behandelt worden sind, hat die Leber oft wieder ihre normale Größe erreicht (Niederau, 1996). Bei einigen Patienten mit massiver Splenomegalie hat die Milz allerdings auch nach einigen Jahren Therapie noch nicht ihre normale Größe erreicht, was möglicherweise auf eine starke Fibrosierung des Organs zurückzuführen ist.

Bei Kindern ist der Verlauf der Morbus Gaucher oft mit einer erheblichen Wachstumsstörung vergesellschaftet, die nach einer adäquaten Enzymersatztherapie meist rasch und eindrucksvoll rückläufig ist, so dass die Patienten in der Folge oft einen deutlichen Wachstumsschub erfahren. Das Skelettröntgen zeigt bei den meisten Patienten nach 12-18 Monaten weiterhin Gauchertypische Knochenveränderungen. In der Regel dauert es 2-3 Jahre, bis sich dokumentierbare Verbesserungen der Knochenstruktur im MR nachweisen lassen (Rosenthal, 1995). Höhere Dosierungen (60 IE/kg KG alle 2 Wochen i.v.) führen zu einer rascheren Verbesserung des Knochenbefundes als niedrigere Dosierungen (20 IE/kg KG alle 2 Wochen i.v.). Es hat sich bewährt, die Dosierung an das Ausmaß der Knochenveränderungen anzupassen (Poll, 1999, 2000c).

**Behandlungsrichtlinien der Enzymdosis (Tabelle 1).** Angesichts der Kosten einer lebenslangen Therapie, sollte die erforderliche Dosis entsprechend dem Schweregrad der klinischen Komplikationen festgelegt und im Verlauf der Therapie angepaßt werden. Es besteht Konsens, dass man leichte Erkrankungsformen ohne deutliche Knochenerkrankung bei vielen Patienten mit relativ geringen Dosierungen (15-30 U/kg alle 2 Wochen) erfolgreich behandeln kann. Die Reversibilität der Knochenveränderungen ist bisher nur durch eine größere Studie mit einer Dosis von 60 U/kg (alle 2 Wochen) belegt (Rosenthal, 1995). Unter einer initialen Therapie mit zu niedrigen Dosierungen sind schwere Knochenkomplikationen beschrieben worden, die unter einer adäquat hohen Dosis bisher nicht berichtet wurden (Zaizov, 1995). Bei schweren Knochenkomplikationen sollte deshalb nach den Erfahrungen der deutschen und amerikanischen Behandlungszentren die initiale Dosis 60 U/kg alle 2 Wochen betragen.

Bei **Erwachsenen** gelten in den großen deutschen Zentren folgende Behandlungsrichtlinien (Niederau, 1994):

- eine hohe Dosis (60 IE/kg/2 Wochen) erhalten diejenigen Patienten, die sowohl schwere Skelettkomplikationen als auch massive Hepato-/ Splenomegalie und Panzytopenie aufweisen;
- mittlere Dosierungen (30-40 IE/kg/2 Wochen) erhalten Patienten mit deutlicher Hepatosplenomegalie/Panzytopenie und weniger schweren Skelettveränderungen;
- eine niedrige Dosis (20 IE/kg/2 Wochen) erhalten Patienten, die eine Hepatosplenomegalie mit Zeichen des Hypersplenismus, aber keine wesentlichen Knochenveränderungen aufweisen.

Sollte es bei Dosierungen unter 60 IE/kg (alle 2 Wochen i.v.) nach 6 Monaten nicht zu einer Besserung der Komplikationen und Beschwerden kommen, sollte die Dosis stufenweise um 20 IE/kg bis auf 60 IE/kg/2 Wochen erhöht werden. Gleiches gilt, wenn Patienten mit erheblichen Knochenveränderungen unter einer Therapie mit 60 IE/kg alle 2 Wochen nicht ausreichend ansprechen; auch hier sollte eine stufenweise Dosiserhöhung für 6-12 Monate in Erwägung gezogen werden.

Die empfohlene Dosis zur Initialtherapie bei **Kinder** beträgt 60 Einheiten/kg (alle 2 Wochen i.v.). Ist es zu einer Korrektur der beschriebenen Wachstumsretardierung und zum Rückgang der weiteren klinischen Symptomatik gekommen, kann man die Dosis stufenweise um 10-20 IE/kg reduzieren. Als Dauertherapie ist - ähnlich wie bei Erwachsenen - meist eine Dosis von etwa 20 Einheiten/kg (alle 2 Wochen i.v.) notwendig, wobei jedoch detailliert im Verlauf die Knochensymptome untersucht und dokumentiert werden müssen, um ggfls. rechtzeitig eine wieder erforderliche Erhöhung der Dosis vornehmen zu können.

Das Enzym Imiglucerase sollte als i.v. Infusion über einen etwa 2-stündigen Zeitraum alle 14 Tage erfolgen. In der Regel ist die Anlage eines Port-System bei erwachsenen Patienten nicht erforderlich und wird auch nicht empfohlen. Im Rahmen einer Heim-Therapie oder bei Kindern wird jedoch in Einzelfällen ein Port-System verwendet.

**Enzymersatztherapie bei neuronopathischen Verlaufsformen des Morbus Gaucher.** Eine Enzymersatztherapie durch Imiglucerase (Cerezyme) führt auch bei Patienten mit einer chronisch neuronopathischen Verlaufsform des M. Gaucher zu einer gesicherten Besserung der extra-neurologischen Komplikationen (Eriksson, 1995, Vellodi, 2000). Es gibt zudem in einer prospektiven Studie an kaukasischen Patienten mit einer chronisch neuronopathischen Verlaufsformen gute Hinweise, dass eine hohe Enzym-Dosis (etwa 120 U/kg alle 2 Wochen i.v.) auch die neurologischen Komplikationen günstig beeinflusst (Rolfs, 2000b). Bei der akuten neuronopathischen Verlaufsform ist die Enzymersatz-Therapie nach derzeitigem Wissen bezüglich der neurologischen Defizite erfolglos, so dass hier – vor allem in Fällen mit schwerer bulbärer Mitbeteiligung - lediglich eine niedrig dosierte Therapie der viszeralen Symptome diskutiert werden kann.

**Dauerbehandlung nach Abbau der gespeicherten Glukocerebroside.** Nach weitgehendem Abbau der gespeicherten Glukocerebroside und der entsprechenden Verbesserung der klinischen

Komplikationen kann die Enzymdosis bei den meisten Patienten reduziert werden. Erfahrungsgemäß sprechen jüngere Patienten mit mildem Knochenbefall am besten auf die Therapie an. Die schlechteste und langsamste Verbesserung nach Therapiebeginn findet man bei starkem Knochenbefall. Die für die Dauertherapie erforderliche Dosis kann individuell erheblich variieren (15-60 U/kg, alle 2 Wochen i.v.), so dass ein sorgfältiges, lebenslanges Monitoring der Laborwerte, der Organgröße und der Knochenveränderungen notwendig ist.

**Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie.** Die Enzyersatztherapie ist sicher und hat nur sehr selten Nebenwirkungen. Als einzige schwerwiegende Nebenwirkung wurde bisher in einem Kollektiv von 150 Gaucherpatienten eine anaphylaktische Reaktion auf Imiglucerase bei einem Kind beobachtet. Weltweit wurden einige Patienten beobachtet, die nach der Enzyminfusion allergische Symptome entwickelten. Nur wenige Patienten entwickeln neutralisierende Antikörper gegen die Glukocerebrosidase; noch seltener ist diese Antikörperentwicklung mit einer verminderten klinischen Wirksamkeit verbunden (Ponce, 1997). Viele Patienten nehmen unter Therapie zu. In der Regel liegt der Gewichtszuwachs bei 2-5 kg (Hollak, 1997).

**Symptomatische Therapie.** Vereinzelt wurde in früheren Jahren bei besonders schwer betroffenen Patienten eine Leber- oder Knochenmarktransplantation (Smanik, 1993; Starzl, 1993) durchgeführt, wofür sich heute jedoch – bei ausreichend früher Therapie - keine Indikation mehr ergibt. Zerstörte Gelenke, insbesondere der Hüften, bedürfen auch heute häufig noch eines Gelenkersatzes, insbesondere wenn die Enzyersatztherapie zu spät begonnen wird. Es ist empfehlenswert, zunächst eine Verbesserung der Knochenstruktur durch eine ausreichend hohe und lange applizierte Enzyersatztherapie zu erreichen und danach prothetische und rekonstruktive Maßnahmen durchzuführen.

Unterstützend kann bei starkem Knochenbefall der Einsatz von Osteoklastenhemmstoffen (z.B. Pamidronate oder Alendronate) erwogen werden. Außerdem wird eine intensive physikalische Therapie mit leichter körperlicher Belastung empfohlen. Die häufig bei den neuronopathischen Verlaufsformen auftretenden myoklonisch-epileptischen Anfälle lassen sich gut mit Clonazepam und Piracetam (in hoher Dosis) therapieren.

## **Therapiemonitoring**

Ein sorgfältiges Monitoring der Enzyersatztherapie ist sehr wichtig, um die richtige Dosis für den individuellen Patienten zu finden. Dies ist erforderlich, um die Patienten nicht durch eine zu niedrige Dosis zu gefährden und Kosten durch eine unnötig hohe Dosis zu reduzieren. Die initial notwendige Dosis und die langfristig erforderliche Dosis kann individuell unterschiedlich sein, so dass die hier gegebenen Therapie-/Dosis-Empfehlungen durch ein sorgfältiges Therapiemonitoring beim einzelnen Patienten stets überprüft werden müssen.

Im Vordergrund der Therapieüberwachung stehen die Symptome des Patienten und die klinischen Befunde. Wird die Therapie bei erwachsenen Patienten und einem weniger schweren klinischen Bild mit Dosierungen unter 60 IE/kg (alle 2 Wochen i.v.) begonnen, sollte es nach 6 Monaten zu einer Besserung der Beschwerden und Komplikationen (hämatologische Befunde, Leber- und Milzgröße, Knochenschmerzen und Leistungsfähigkeit) kommen. Ist keine klinische Besserung zu sehen, sollte die Dosis stufenweise um 20 IE/kg (alle 2 Wochen i.v.) erhöht werden. Ist nach 12 Monaten nach initial höher dosierter Therapie ohne schwere Knochenprobleme eine deutliche Besserung in Richtung einer Normalisierung (z.B. von hämatologischen Veränderungen und Hepatosplenomegalie) zu sehen, kann eine stufenweise Dosisreduktion um 10-20 IE/kg erfolgen. Bei schweren Knochenkomplikationen sollte die Dosisreduktion erst dann erfolgen, wenn die Besserung der Knochenveränderungen durch bildgebende Verfahren belegt ist und weder Spontanfrakturen noch Knochenkrisen oder Knochennekrosen mehr drohen. In der Regel muß die Dosis von 60 IE/kg (alle 2 Wochen i.v.) bei schwerer Skelettbeteiligung mindestens 3-4 Jahre verabreicht werden. Gerade bei schwerem Knochenbefall muß in Einzelfällen aber noch wesentlich länger mit einer Dosis von 60 IE/kg alle 2 Wochen behandelt werden.

Bei Kindern mit oft ausgeprägter Wachstumsretardierung wird in der Regel initial eine Dosis von 60 IE/kg (alle 2 Wochen i.v.) empfohlen. In den ersten 12 Monaten der Therapie kommt es oft zu einem starken Wachstumsschub und einer klinischen Besserung der anderen Beschwerden und Befunde, so dass eine allmähliche, stufenweise Dosisreduktion um je 10-20 IE/kg in Betracht gezogen werden kann. Angesichts des Wachstums im Kindesalter muß hier besonders auf eine regelmäßige Anpassung der Dosis pro Kilogramm geachtet werden. Neben den bei Erwachsenen beschriebenen Erwägungen zum Monitoring bei Dosisreduktion steht bei Kindern die (Wachstums)-Entwicklung und die Beschwerdesymptomatik im Vordergrund.

Die makrophagozytären Marker Ferritin, saure Phosphatase, Lysozym und ACE korrelieren mäßig gut mit dem klinischen Verlauf und sollten initial alle 3 Monate und später alle 6-12 Monate bestimmt werden. Die Messung des lysosomalen Enzyms Chitotriosidase ist besonders gut geeignet, um den Erfolg der Therapie zu überwachen, da die Höhe dieses Enzyms – insbesondere bei Verlaufsmessungen – gute Informationen über die Gesamtmenge der im Körper gespeicherten Glucocerebroside gibt. Ein Wiederansteigen der Chitotriosidasewerte nach Dosisreduktion geht häufig der klinischen Verschlechterung voraus und muß deshalb Anlaß sein, eine Dosiserhöhung zu erwägen. Normalwerte für die Chitotriosidase werden, auch nach langjähriger Therapie, fast nie erreicht.

Das Monitoring der Knochenkomplikationen sollte initial jährlich durchgeführt werden. Empfohlen wird die kernspintomographische Bestimmung der Veränderungen, die an den unteren Extremitäten oder lumbal erfaßt werden können. Das Monitoring mittels Kernspintomographie sollte möglichst in einem Behandlungszentrum mit gleichbleibender Technik erfolgen (T1- und T2-gewichtete Spin-Echo Turbo-Spin-Echo-Sequenzen der unteren Extremitäten in coronarer Projektion. Gegebenenfalls coronare STIR-Sequenzen). Selbstverständlich müssen bei besonderen klinischen Problemen auch kürzerfristig Kontrollen erfolgen, andere Techniken (Röntgen, CT) angewandt werden und andere Knochen (z.B. Wirbelsäule) untersucht werden.

**Monitoring der neurologischen Komplikationen.** Zur Diagnosestellung einer neurologischen Mitbeteiligung im Rahmen des M. Gaucher sollte von einem erfahrenen Neurologen oder Neuropädiater eine ausführliche klinische Untersuchung vorgenommen werden, im Rahmen derer zum Ausschluß einer okulomotorischen Apraxie vor allem die Augenbewegungsanalyse sorgfältig erfolgen muß; im Idealfall erfolgt dies unter Einsatz einer Elektro-Okulographie. Apparativ muß dies begleitet werden von der Durchführung eines initialen Kopf-MRTs, EEGs, AEPs sowie einer ausführlichen Psychometrie. Die Verlaufsuntersuchungen umfassen im 1. Jahr in 3-monatigen Abständen eine klinische Untersuchung, ab dem 2. Jahr alle 6 Monate. Ebenfalls in 6-monatigen Abständen sind die Untersuchungen der Okulomotorik vorzunehmen; alle 12 Monate sollten AEPs und eine Psychometrie vorgenommen werden. MRT und EEG sind im Verlauf nur nach klinischer Notwendigkeit erforderlich.

### **Gentherapie**

Der Morbus Gaucher bietet gute Voraussetzungen für eine Gentherapie, da die Makrophagen (über die Stammzellen) als Ziel eines Gentransfers gut erreichbar sind. Im Tiermodell ist es schon

vor einigen Jahren gelungen, durch eine extrakorporale Transfektion von Stammzellen eine stabile Produktion menschlicher Glukocerebrosidase in Mausmakrophagen zu erreichen (Yu, 1994). Erste Versuche einer Gentherapie bei Gaucher-Patienten sind in den USA begonnen worden (Prof. Barranger, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA).

### **Patienten-Selbsthilfe-Gruppe - "Gaucher Gesellschaft Deutschland"**

Die deutsche Patienten-Selbsthilfe-Gruppe für Patienten mit einem Morbus Gaucher ("Gaucher Gesellschaft Deutschland e.V.", Geschäftsstelle: Ursula Rudat, An der Ausschacht 9, 59556 Lippstadt) fördert die medizinisch-soziale Versorgung von Patienten. Neben der Schaffung von Kontakten zum Erfahrungsaustausch geschieht dies u.a. durch die Herausgabe eines Informationsblattes, die Unterstützung wissenschaftlicher Arbeit und verschiedene nationale und internationale gesundheitspolitische Aktivitäten.

## LITERATUR

1. Barranger JA, Ginns EL (1989) Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1677-1698
2. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS (1989) Resting energy expenditure in Gaucher's disease type 1: effect of Gaucher's cell burden on energy requirements. *Metabolism* 38:1238-43
3. Barton N, Brady R, Dambrosia J, Bisceglie A, Doppelt S, Hill S, Mankin H, Murray G, Parker R, Argoff C, Grewal R, Kian-Ti YU (1991) Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 324:1464-1470
4. Beutler E, Kay A, Saven A, Garver P, Thurston D, Rosenbloom B (1991) Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 78:1183-1189
5. Beutler E, Saven A (1990) Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood* 76:646-648
6. Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, Shapiro D (1966) Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 45:1112-1115
7. Brady K, Corash L, Bhargava V (1997) Multiple myeloma arising from monoclonal gammopathy of undetermined significance in a patient with Gaucher's disease. *Arch Pathol Lab Med* 121:1108-11
8. Cremin BJ, Davey H, Goldblatt J (1990) Skeletal complications of type 1 Gaucher Disease: The magnetic resonance features. *Clin Rad* 41:244-247
9. vom Dahl S, Niederau C, Häussinger D (1998) Loss of vision in Gaucher's disease and its reversal by enzyme replacement therapy. *N Engl J Med* 338:1471-1472
10. Erikson A, Aström M, Mannson JE (1995) Enzyme infusion therapy of the Norbottnian (type 3) Gaucher disease. *Neuropediatrics* 26:203-07
11. Finckh U, Seeman P, Cardinal von Widdern O, Rolfs A (1998). Simple PCR amplification of the entire glucocerebrosidase gene (GBA) coding region for diagnostic sequence analysis. *DNA Sequence - J DNA Sequen Mapp*, 8:349-356
12. Goldblatt J, Beighton P (1984) Cutaneous manifestations of Gaucher Disease. *Br J Derm* 11:331-334
13. Goldblatt J, Sacks S, Beighton P (1978) The orthopedic aspects of Gaucher disease. *Clin Orthop* 137:208-214
14. Goldblatt J (1988) Type I Gaucher disease. *J Med Genet* 25:415-418
15. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, Parker C, Schiffmann R, Hill SC, Brady RO (1995) Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: Comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 122:33-39
16. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM (1994) Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*. 93:1288-92
17. Hollak C , Aerts J, Goudsmit R, Phoa S, Ek M, van Weely S, von dem Borne A, van Oers M (1995) Individualised low-dose alglucerase therapy for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* II: 1774-78
18. Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM, Endert E, Sauerwein HP, Romijn JA, van Oers MH (1997) Differential effects of enzyme supplementation therapy on manifestation of type 1 Gaucher disease. *Am J Med* 103 (3):185-191
19. Ida H, Rennert OM, Kato S, Ueda T, Oishi K, Maekawa K, Eto Y (1999) Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 22:63-73
20. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble TJ, Wappner RS, Wisch JS, Weinreb NJ (1996) Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 129:149-53



21. Niederau C, Holderer A, Heintges T, Strohmeyer G (1994) Glucocerebrosidase for treatment of Gaucher's disease: first German long-term results. *J Hepatol* 21:610-617
22. Niederau C, Ehlen C, Birkhahn A, Häussinger D (1996) Facts and fiction in the modern diagnosis of Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 4:5-13
23. Perales M, Cervantes F, Cobo F, Montserrat E (1998) Non-Hodgkin's lymphoma associated with Gaucher's disease. *Leuk Lymphoma*. 31:609-12
24. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Niederau C, Häussinger D, Mödder U (1999) MR imaging of bone marrow changes in „Gaucher disease“ under enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Eur Radiol* 1999; Suppl. 1 (9): 41
25. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Sarbia M, Niederau C, Häussinger D, Mödder U (2000a) Type I gaucher disease: extraosseous extension of skeletal disease. *Skeletal Radiol* 29:15-21
26. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Sarbia M, Häussinger D, Mödder U (2000b) Gaucher disease of the spleen: CT and MR appearance. *Abdominal Imaging* 25: 286-289
27. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Boerner D, Niederau C, Häussinger D, Mödder U (2000c) Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first german long-term results. *Skeletal Radiol*, eingereicht, 2000
28. Ponce E, Moskovitz J, Grabowski G (1997) Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: effect of neutralizing antibodies to acid beta-glucosidase. *Blood*. 90:43-48
29. Rolfs A, Heinrich U, Albrecht B, Bauer P, Maeser S, Harzer K. Epidemiologic data in M. Gaucher disease in the Caucasian population – usage of a simple ELISA - detection based PCR - format for the screening of the most frequent mutations. *Biotechniques*, eingereicht, 2000a
30. Rolfs A, Maeser S, Knoblich R, Albrecht B, Schöpa F, Kirchoff U, Mix E, Finckh U, Harzer K. Clinical course and therapy of chronic neuronopathic Gaucher disease in 13 caucasian patients – a 3 year prospective follow-up study. *Ann Neurol* eingereicht, 2000b
31. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, Mankin HJ, Saini S, Brady TJ, Osier LK, Doppelt S (1986) Evaluation of Gaucher Disease using MRI. *J Bone Joint Surg* 6:801-807
32. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ (1995) Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: Skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 96:629-637
33. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, Doppelt S, Mankin HJ (1989) Bone and bone marrow changes in Gaucher Disease: Evaluation with quantitative CT. *Radiology* 170:143-146
34. Shiran AB, Brenner A, Laor I, Tatarsky I (1993) Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 72:219-224
35. Smanik EJ, Tavill AS, Jacobs GH, Schafer IA, Farquhar L, Weber FL Jr, Mayes JT, Schulak JA, Petrelli M, Zirzow GC et al (1993) Orthotopic liver transplantation in two adults with Nieman-Pick and Gaucher's disease: implications for the treatment of inherited metabolic disease. *Hepatology* 17:42-49
36. Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, Ricordi C, Ildstad S, Terasaki PI, Murase N, Kendall RS, Kocova M, Rudert WA, et al (1993) Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type I Gaucher's disease. *N Engl J Med* 328:745-749
37. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA (1985) Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine* 64:310-322
38. Vellodi A, Bembi B, Billete de Villemeur T, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, Rolfs A, Tylki-Szymanski A (for the European Gaucher Society). Management of neuronopathic Gaucher disease – a European Consensus. *J Metab Inher Dis* (zur Publikation eingereicht)
39. Yu L, Stahl SK, Dave HPG, Schiffman R, Correll PH, Kessler S, Karlsson S (1994) Correction of the enzyme deficiency in hematopoietic cells of Gaucher patients using a clinically acceptable retroviral supernatant transduction protocol. *Exp Hematol* 22:223-230

40. Zaizov R, Frisch A., Cohen IJ (1995) Lower-dose, high-frequency enzyme replacement therapy in children with Type I Gaucher Disease Experience at the Schneider Children's Medical Center of Israel. *Semin Hematol* 32:39-44
41. Zimran A., Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E (1991) High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi jews. *Am J Hum Genet* 49:855-859

**Tabelle 1: Behandlungsempfehlungen zur Enzyersatztherapie**

<b>Nicht-neuronopathischer Verlauf bei Erwachsenen</b>	
60 IE/kg alle 2 Wochen i.v.	Schwere Skelettkomplikationen sowie massive Hepato-/ Splenomegalie und Panzytopenie
30-40 IE/kg alle 2 Wochen i.v.	Deutliche Hepatosplenomegalie/Panzytopenie und weniger schwere Skelettveränderungen
20 IE/kg alle 2 Wochen i.v. Stufenweise Dosiserhöhung um 20 IE/kg	Hepatosplenomegalie mit Hypersplenismus ohne wesentliche Knochenveränderungen Fehlende Besserung bei Dosierungen unter 60 IE/kg (alle 2 Wochen i.v.) nach 6 Monaten
Stufenweise Dosisreduktion um 10-20 IE/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 12 Monaten bei Patienten ohne schwere Knochenprobleme mit deutlicher Besserung von hämatologischen Veränderungen und Hepatosplenomegalie</li> <li>Bei schweren Knochenkomplikationen erst nach 3-4 Jahren oder noch später, wenn eine Besserung in bildgebenden Verfahren weitere Knochenkomplikationen ausschließt</li> </ul>
<b>Nicht-neuronopathischer Verlauf bei Kindern</b>	
60 Einheiten/kg alle 2 Wochen i.v.	zur Korrektur der meist ausgeprägten Wachstumsretardierung
Dosisreduktion im Verlauf	Indirekt durch Gewichtszunahme, wenn es zur Wachstumsnormalisierung und Besserung der anderen Komplikationen gekommen ist
15-60 U/kg alle 2 Wochen i.v. als Langzeit-Dauertherapie	Dauerhafte Dosis, um der Wiederbelastung mit Glucocerebrosiden zu verhindern
<b>Akut neuronopathische Form</b>	
Allenfalls niedrig dosiert (z.B. 15 U/kg alle 2 Wochen) zur Reduktion der viszeralen Symptome	bei der akuten neuronopathischen Verlaufsform ist die Enzyersatz-Therapie bezüglich der neurologischen Defizite wohl erfolglos, so dass hier – vor allem in Fällen mit schwerer bulbärer Mitbeteiligung - lediglich eine niedrig dosierte Therapie der viszeralen Symptome diskutiert werden kann.
<b>Chronisch neuronopathische Form</b>	
120 U/kg alle 2 Wochen i.v. als Langzeitdauertherapie	Patienten, die entweder einen entsprechenden Verlauf aufweisen, oder, die ein Risiko für diese Entwicklung aufweisen (z.B. homozygot für die Mutation L444P oder D409H).

**Tabelle 2: Diagnose und Therapiemonitoring**

<b>Nicht neuronopathischer Verlauf</b>	
Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinik und Labor (inklusive Blutbild, Leberfunktionswerten, Transaminasen, Nierenfunktion, Blutgasanalyse, saure Phosphatase, Ferritin, ACE, Chitotriosidase)</li> <li>• Messung der Glukocerebrosidase in Leukozyten (oder Fibroblasten)</li> <li>• Bestimmung der ursächlichen Mutation im Gen</li> <li>• Sonographie mit Bestimmung von Leber- und Milzgröße</li> <li>• Kernspintomographie der unteren Extremitäten oder der LWS, bzw. anderer Knochen bei entsprechender Symptomatik</li> <li>• Bei Verdacht, Ausschluß einer pulmonalen Hypertonie</li> </ul>
Initiales Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle 3 Monate: Klinik, Sonographie und Routinelabor (inklusive Blutbild, Leberfunktionswerten, Transaminasen)</li> <li>• alle 6 Monate zusätzlich: saure Phosphatase, Ferritin, ACE</li> <li>• bei Knochenveränderungen alle 12-18 Monate: Kernspintomographie</li> <li>• bei Kindern alle 3 Monate: Wachstumsbestimmung</li> </ul>
bei Dosisveränderung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zusätzlich zu den sonst üblichen Parametern Messung der Chitotriosidase vor jeder Umstellung der Dosis und bei schweren Knochenveränderungen Kernspintomographie</li> </ul>
Dauertherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle 6 Monate: Klinik, Sonographie und Routinelabor (inklusive Blutbild, Leberfunktionswerten, Transaminasen)</li> <li>• alle 12 Monate zusätzlich: saure Phosphatase, Ferritin, ACE</li> <li>• alle 24 Monate oder bei Problemen zusätzlich: Chitotriosidase</li> <li>• alle 3-4 Jahre: Kernspintomographie (bei Knochenveränderungen)</li> </ul>
<b>Akut neuro-pathische Form</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch-neurologische Untersuchung</li> <li>• Untersuchung der Augenbewegungen zur Verifizierung eines okulomotorischen Apraxie</li> <li>• EEG, ggfls. AEPs</li> </ul>
<b>Chronisch neuro-pathische Form</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologische Untersuchung</li> <li>• Untersuchung der Augenbewegungen zur Verifizierung eines okulomotorischen Apraxie</li> <li>• MRT, EEG, AEPs, Psychologische Untersuchung</li> </ul>
<b>Verlaufsuntersuchungen bei chronisch neuro-pathischem Verlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle 6 Monate neurologische Untersuchung inkl. der Augenbewegungen</li> <li>• EEG im Falle des Auftretens von epileptischen Anfällen, alle 12 Monate AEPs und Psychometrie</li> </ul>