

Aus dem Friedrich-Baur-Institut  
an der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
(Direktor: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich)  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Klinische Verlaufsstudie zur Enzymersatztherapie mit Alglucosidase alfa über  
36 Monate bei Morbus Pompe im Erwachsenenalter**

Dissertation  
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Caroline Regnery  
aus  
Regensburg

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

1. Berichterstatter: Professor Dr. Benedikt Schoser

Mitberichterstatter: Professor Dr. Wolfgang Müller-Felber  
Priv.-Doz. Dr. Steffen Berweck

Dekan: Professor Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juli 2012

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:**

Journal of inherited metabolic disease (J Inherit Metab Dis (2012))

36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy

**C. Regnery**, C. Kornblum, F. Hanisch, S. Vielhaber, N. Strigl-Pill, B. Grunert, W. Muller-Felber, F. X. Glocker, M. Spranger, M. Deschauer, E. Mengel, B. Schoser

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	6
1.1 Historischer Rückblick.....	6
1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	7
1.3 Inzidenz.....	8
1.4 Klinik.....	8
1.4.1 Klassische infantile Form des Morbus Pompe.....	8
1.4.2 Nichtklassische juvenile Form des Morbus Pompe.....	9
1.4.3 Adulte (late-onset) Form des Morbus Pompe.....	10
1.5 Diagnostik.....	11
1.6 Differentialdiagnosen.....	13
1.7 Enzymersatztherapie.....	14
2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	16
3 Patienten und Methoden.....	17
3.1 Studiendesign.....	17
3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	17
3.3 Studienzeitraum.....	18
3.4 Anamnese der Patienten.....	18
3.5 Klinische Untersuchung.....	19
3.5.1 Zeitpunkte der Untersuchung.....	19
3.5.2 Klinische Scores.....	19
3.6 Statistische Auswertung.....	21
4 Ergebnisse.....	22
4.1 MRC.....	22
4.2 Walton & Gardner-Medwin-Scale.....	23
4.3 Funktionstests.....	25
4.3.1 Arm functional test.....	25
4.3.2 6-Minuten Geh-Test.....	26
4.3.3 10-Meter Geh-Test.....	27
4.3.4 4-Stufen steigen-Test.....	28
4.4 Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF36).....	30

4.4.1 SF36 – Gesamt.....	30
4.4.2 SF36 – körperlicher Gesundheitszustand.....	31
4.4.3 SF36 – psychischer Gesundheitszustand.....	32
4.5 Lungenfunktion.....	33
4.6 Kreatinkinase.....	34
4.7 Deutscher Schmerzfragebogen.....	35
4.8 Antikörperverlauf.....	38
5 Diskussion.....	39
5.1 MRC.....	39
5.2 Walton & Gardner-Medwin-Scale.....	40
5.3 Funktionstests.....	41
5.3.1 Arm functional test.....	41
5.3.2 6-Minuten Geh-Test.....	42
5.3.3 10-Meter Geh-Test.....	43
5.3.4 4-Stufen steigen.....	44
5.4 Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF36).....	45
5.4.1 SF36 – Gesamt.....	45
5.4.2 SF36 – körperlicher Gesundheitszustand.....	46
5.4.3 SF36 – psychischer Gesundheitszustand.....	47
5.5 Lungenfunktion.....	48
5.6 Kreatinkinase.....	49
5.7 Deutscher Schmerzfragebogen.....	50
5.8 Antikörperverlauf.....	50
6 Zusammenfassung.....	52
7 Ausblick.....	56
7.1 Neo-Myozyme: modifizierte GAA.....	56
7.2 Gentherapie.....	56
7.3 Chaperone.....	57
8 Appendix.....	58

# 1 Einleitung

Die Stoffwechselkrankheit Morbus Pompe, die synonym auch als saurer Maltase-Mangel oder als Glykogenose Typ II bezeichnet wird, ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte, multisystemische lysosomale Speichererkrankung. Ursächlich für die Krankheit sind Mutationen im Gen GAA, das für das Enzym saure  $\alpha$ -Glukosidase kodiert.

Ein Mangel dieses Enzyms, das bei Gesunden in allen Geweben aktiv ist, führt zu einem breiten und heterogenen Spektrum an klinischen Symptomen. Die schwere Verlaufsform mit hypertropher Kardiomyopathie und ausgeprägter Muskelschwäche führt in den ersten beiden Lebensjahren zum Tod, die mildere Form beginnt erst im Erwachsenenalter und führt zu progredienter Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz.<sup>2</sup>

Seit Frühjahr 2006 kann der Morbus Pompe durch eine sogenannte Enzymersatztherapie mit Alglucosidase-alfa (Myozyme<sup>TM</sup>) behandelt werden.

## 1.1 Historischer Rückblick

1932 berichtete der niederländische Pathologe Johannes Cassianus Pompe über ein Mädchen, das im Alter von sieben Monaten an einer idiopathischen Hypertrophie des Herzens starb. Er machte dabei im Gegensatz zu vorher berichteten Fällen die entscheidende Beobachtung, dass das massiv vergrößerte Herz und alle anderen Organe vakuolär angeordnete Glykogenspeicherungen aufwies<sup>3</sup>. Im gleichen Jahr wurde von Putschar und Bischoff der Fall eines vier Monate alten Mädchens mit ähnlichen Symptomen veröffentlicht<sup>4,5</sup>.

In weiteren Fallberichten<sup>6,7</sup> wurden zusätzlich zur hypertrophen Kardiomyopathie auch eine Myopathie mit ausgeprägter muskulärer Hypotonie, eine mäßige Hepatomegalie und eine Makroglossie beobachtet. Fast alle Kinder verstarben in den ersten beiden Lebensjahren, die Mehrzahl davon bereits im ersten Lebensjahr.

1952 beschrieb das Ehepaar Cori den physiologischen Glykogen-Abbauweg sowie eine Gruppe von Erkrankungen, die aus Enzymdefekten in diesem Abbauweg resultierten: die Glykogenosen<sup>8</sup>.

Allen Glykogenosen gemeinsam ist, dass vermehrt Glykogen in Zellen angereichert wird, vor allem betroffen sind Leber- und Muskelzellen. Der Morbus Pompe wurde als die Glykogenose Typ II klassifiziert, im Gegensatz zu den meisten anderen Glykogenosen findet man hier weder eine Neigung zu Hypoglykämien noch eine abnorme Glykogen-Struktur.

Etwa zur gleichen Zeit beschrieb de Duve<sup>9</sup> erstmals das Lysosom als intrazytoplasmatische, von einer Membran umgebene Vakuole.

Hers<sup>10</sup> entdeckte 1963 die saure alpha-Glukosidase, die bei saurem pH Glukose aus Glykogen freisetzt und wies nach, dass in Gewebeproben von fünf Patienten mit Morbus Pompe dieses Enzym fehlte. Er zeigte eine klare Korrelation zwischen der Abwesenheit von alpha-Glukosidase und den massiven Glykogen-Ablagerungen, die den Morbus Pompe charakterisieren. Die Messung der Enzymaktivität in Fibroblasten dient seitdem als Goldstandard für die Diagnose des Morbus Pompe. In den folgenden Jahren wurde eine reduzierte Aktivität der alpha-Glukosidase bei älteren Patienten mit progredienter Muskelschwäche aber ohne Herzbeteiligung festgestellt. Daraufhin erweiterte sich das klinische Spektrum um die milderen Formen mit späterem Symptombeginn. Durch die Zuordnung des Gens zu Chromosom 17q25 und dessen Sequenzierung wurden auch Mutationsanalysen sowie Genotyp/Phänotyp-Korrelationen möglich<sup>11,12</sup>. Pränataldiagnostik kann mittels enzymatischem Test oder durch die Suche nach den Mutationen der Indexpatienten durchgeführt werden.<sup>2</sup>

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache des Morbus Pompe sind Mutationen im GAA-Gen in der Chromosomenregion 17q25.2-q25.3<sup>13</sup>. In Deutschland ist die häufigste Mutation die sogenannte Splice-site-Mutation (IVS1-13T>G), insgesamt sind bisher über 200 Mutationen in allen 20 Exonen des GAA-Gens bekannt<sup>14</sup>.

Glykogen wird durch einen autophagischen Prozess in Lysosomen aufgenommen. Beim Morbus Pompe liegt ein Mangel an lysosomaler saurer  $\alpha$ -Glukosidase vor, so dass es bei weniger als 25% Restaktivität zu intralysosomaler Glykogenspeicherung kommt<sup>2</sup>.

Pathobiochemisch zeigt sich eine ganz oder teilweise aufgehobene Aktivität der  $\alpha$ -1,4-Glucosidase (saure Maltase). Dieses Enzym setzt normalerweise Glukose aus Maltose, Oligosacchariden und Glykogen in Lysosomen frei, indem es die  $\alpha$ -1,4- und  $\alpha$ -1,6-Bindungen hydrolysiert.

Bei den Glykogenspeichererkrankungen kommt es zu einer Störung der Glykogensynthese, des Glykogenmetabolismus, des Glykogentransports und des Glykogenabbaus. Die dadurch entstandene Veränderung der Glykogenkonzentration führt zu Strukturveränderungen in Muskulatur, Leber, Herzmuskel, Gefäßsystem und zentralem Nervensystem.

Im Muskel führt die massive Glykogenspeicherung zu einer Störung des kontraktiven Apparats, daher kann keine muskuläre Kraft und Leistung mehr entwickelt werden.

Außerdem betroffen ist die lysosomale Autophagie. Bei diesem Abbauweg wird ein Abschnitt des Zytoplasmas mit zerstörten Organellen von einer Doppelmembran umschlossen und mit einem

späten Lysosom fusioniert um abgebaut werden zu können. Dieser Prozess ist bei Morbus Pompe massiv gestört.

Beide Mechanismen – Glykogenüberladung sowie gestörte Autophagie – scheinen auch in Motoneuronen des zentralen Nervensystems vorhanden zu sein, so dass sekundäre neurogene Veränderung im Muskel nachweisbar sind.<sup>15</sup>

### **1.3 Inzidenz**

Alle Glykogenspeichererkrankungen treten mit einer Inzidenz von etwa 1:20 000-1:25 000 Geburten in Europa auf, der Morbus Pompe ist davon mit ca. 15% der häufigste der bisher bekannten Muskelglykogenspeichererkrankungen (1:40 000-1:300 000 je nach ethnischer Zugehörigkeit)<sup>15</sup>.

Die Inzidenz beträgt beispielsweise in der afroamerikanischen Bevölkerung 1:40 000, 1:50 000 bei Chinesen, 1:40 000 bei Niederländern und 1: 146 000 bei der australischen Bevölkerung<sup>16</sup>.

Für Deutschland liegen keine genauen Zahlen vor, aktuell sind circa 250 Erwachsene und 15 Kinder bekannt. Die Anzahl nicht diagnostizierter Patienten ist unklar.

### **1.4 Klinik**

Da das klinische Erscheinungsbild des Morbus Pompe ein sehr breites Spektrum an Symptomen und Verläufen zeigt, hat sich eine Einteilung in drei Formen abhängig von Manifestationsalter und Restenzymaktivität bewährt: die klassische infantile Form als die anfangs von J. C. Pompe beschriebene schwerste Verlaufsform, die nichtklassische juvenile Form ebenfalls mit Beginn im Säuglingsalter aber milderem Verlauf sowie die „late-onset“-Formen mit Symptombeginn im späten Kindes-, Jugendlichen- oder Erwachsenenalter. Die Übergänge sind jedoch fließend.

#### **1.4.1 Klassische infantile Form des Morbus Pompe**

Das 1932 von Pompe beschriebene sieben Monate alte Mädchen zeigte den „klassischen“ häufigsten Verlauf im Säuglingsalter mit hypertrophe Kardiomyopathie, Muskelhypotonie, Muskelschwäche, Makroglossie und Hepatomegalie. Bei dieser Form besteht ein vollständiger Funktionsverlust der  $\alpha$ -Glukosidase.

Typischerweise fallen Säuglinge mit der klassischen Form des Morbus Pompe bereits in den ersten zwei Lebensmonaten durch das Bild eines „floppy infant“ auf. Ausgeprägte muskuläre Hypotonie und rasch progrediente Muskelschwäche führen dazu, dass sie den Körper nicht gegen die Schwerkraft halten können und bedingen eine deutliche motorische Entwicklungsverzögerung und



Bewegungsarmut.

Die gelegentlich bereits pränatal nachweisbare hypertrophe Kardiomyopathie ist der Hauptbefund der klassischen Form. Es besteht eine erhebliche Verdickung des Myokards mit den klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen. Laborchemisch bestehen erhöhte Transaminasen inklusive Laktatdehydrogenase und Kreatinkinase.

Oft lässt sich als erstes Symptom eine Saug- und Trinkschwäche beobachten, die zu einer progredienten und auch durch Sondennahrung nicht aufhaltbaren Wachstumsstörung führt.

Weiterhin entwickelt sich durch die diaphragmale Schwäche eine respiratorische Insuffizienz und es kommt gehäuft zu Atemwegsinfektionen.

Die klassische infantile Form des Morbus Pompe führt in der Regel innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod.<sup>2,15</sup>

#### **1.4.2 Nichtklassische juvenile Form des Morbus Pompe**

Bei der nichtklassischen juvenilen Form des Morbus Pompe beginnen die Symptome überwiegend erst nach dem vierten Lebensmonat und es fehlt im Gegensatz zur klassischen Form die hypertrophe Kardiomyopathie. Teilweise findet sich ein leicht vergrößertes Herz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion ohne Obstruktion der Ausflussbahn. Es zeigen sich jedoch die typischen EKG-Veränderungen wie kurze PR-Intervalle und große QRS-Komplexe. Auch laborchemisch unterscheidet sich die nichtklassische Form nicht von der klassischen Form.

Wohl den entscheidenden Unterschied zwischen beiden Formen macht der Nachweis von Spuren von Enzymaktivität (<0,5% des Normwerts) bei der nichtklassischen infantilen Form des Morbus Pompe.

Auch hier findet sich eine Trinkschwäche mit Schluckstörung spätestens im zweiten Lebenshalbjahr, die Gedeihstörung sowie die eingeschränkte motorische Funktion lassen sich jedoch mit Sondennahrung stabilisieren.

Gehäufte Atemwegsinfekte und Pneumonien führen oft zur Notwendigkeit einer dauerhaften maschinellen Beatmung. Wenn man diese in den Griff bekommt, können die Kinder viele Jahre überleben, da die kardiale Funktion stabil bleibt. Makroglossie und Hepatomegalie sind meist weniger stark ausgeprägt, die Kinder haben eine normale kognitive Funktion und können je nach Ausprägung der Muskelschwäche sprechen oder sich mit Zeichensprache verständigen.<sup>2</sup>

### 1.4.3 Adulte (late-onset) Form des Morbus Pompe

Der Übergang von der juvenilen Form des Morbus Pompe zu den late-onset Formen ist fließend. Gemeinsam ist ihnen, dass die kardiale Beteiligung zumeist fehlt; unterschieden werden sie vor allem durch das Alter bei Symptombeginn und die Schnelligkeit der Progredienz, abhängig von der Enzymrestaktivität.

Wegen der großen Heterogenität bezüglich Symptombeginn, Verlauf und Progredienz gibt es verschiedene Unterteilungen der late-onset Formen, zum Beispiel nach Beginn noch im Kindesalter oder im Jugendlichen- beziehungsweise Erwachsenenalter.

Bei der adulten Form des Morbus Pompe sind die ersten Symptome meist Einschränkungen der Beweglichkeit und Rumpfgürtelschwäche, vor allem Schwierigkeiten beim Laufen, Treppensteigen und Aufstehen. Rückblickend fallen oft fehlende Ausdauer, gehäufte Stürze oder ein untypisches Gangbild auf. Zusätzlich sind rasche Ermüdbarkeit und Krämpfe häufig.

Meist ist die Beckengürtelmuskulatur stärker betroffen als die des Schultergürtels. Es sind vor allem Hüftadduktoren und Gesäßmuskulatur symmetrisch beteiligt. Frühzeitig festgestellt werden kann oft auch eine Beteiligung der Bauch- und Rückenmuskulatur, diese führt vorrangig bei jüngeren Patienten zu einer Skoliose. Daher sind im Verlauf der Erkrankung viele Patienten auf Gehhilfen oder einen Rollstuhl angewiesen. Oft ist auch die Atemmuskulatur betroffen. Klinisch zeigt sich das anfangs durch eine nächtliche Hypoventilation, später kann es auch im Wachzustand zu einer respiratorischen Insuffizienz kommen. Diese Patienten benötigen nächtliche, intermittierende oder kontinuierliche Atemhilfe, entweder nicht-invasiv oder invasiv mittels Trachealkanüle.

Das Ausmaß der Schwäche der Skelettmuskulatur lässt dabei nicht immer Rückschlüsse auf die Beteiligung der Atemmuskulatur zu. Bei Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter kommt es meist im fünften bis sechsten Lebensjahrzehnt zur ersten Beatmung, aber auch hier ist die Heterogenität groß. Außerdem gibt es sowohl beatmungspflichtige Patienten mit lediglich milder Muskelschwäche als auch Patienten mit nur sehr kurzer Latenz zwischen ersten Symptomen und Beatmungsbedürftigkeit. Daher wird meist unabhängig von der Symptomatik regelmäßig eine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt.

Gehäuft wurden auch Arteria basilaris-Aneurysmen mit Glykogen-Ablagerungen in den glatten Muskelzellen der Blutgefäße diagnostiziert, die zu thrombembolischen Ereignissen bis hin zur Ruptur führen können<sup>17,18</sup>.

Durch die Variabilität der Verläufe wird die Diagnose teilweise sehr verzögert gestellt. Die Restaktivität der sauren Maltase liegt zwischen 2 und 25% der Norm.

Haupttodesursache des adulten Morbus Pompe ist die respiratorische Insuffizienz.<sup>2,15</sup>

## 1.5 Diagnostik

Bisher war das größte Problem in der Diagnostik des Morbus Pompe seine Seltenheit und damit die geringe Bekanntheit auch unter Ärzten. Die klassische infantile Form wird aufgrund der ausgeprägten Symptomatik und dem akuten klinischen Verlauf meist schneller erkannt, aber durch die schnelle Progredienz kann auch hier wertvolle Zeit verloren gehen. Wegen des schleichenderen Beginns und der unspezifischeren Symptomatik sowie der Heterogenität der Erkrankung wird die Diagnose eines adulten Morbus Pompe teilweise erst mit einigen Jahren oder Jahrzehnten Verzögerung gestellt, was gerade im Hinblick auf die mittlerweile verfügbare Therapie auf jeden Fall vermieden werden sollte.

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung als Grundsteine der Diagnostik werden Blutuntersuchungen, bildgebende Verfahren und spezifische Techniken zur Überprüfung der Organfunktionen eingesetzt. (siehe auch Leitfaden<sup>19</sup>)

Laborchemisch wird vor allem die Bestimmung der Kreatinkinase (CK) eingesetzt, die als intrazelluläres Enzym bei Beschädigung der Muskelzellen ins Blut gelangen kann. Für die Diagnostik des Morbus Pompe ist die Bestimmung der Gesamt-CK ausreichend. Ebenfalls erhöht aber unspezifischer, da sie auch bei Lebererkrankungen auffällig sind, sind die Aspartataminotransferase (AST), die Alaninaminotransferase (ALT) und die Lactatdehydrogenase (LDH).

Außerdem können im Blut die glykogenhaltigen (und damit PAS-positiven) Vakuolen in Lymphozyten bestimmt werden, die für Morbus Pompe spezifisch zu sein scheinen.

Als einfacher, verlässlicher und billiger diagnostischer Test hat sich inzwischen der sogenannte Trockenblut-Test etabliert, der auch für das Neugeborenenenscreening eingesetzt wird<sup>20-27</sup>.

Bei Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahmen (angefertigt beispielsweise wegen Atemwegsproblemen) fällt bei der klassischen infantilen Form die Kardiomegalie auf; bei den anderen Formen fehlt dieser deutliche Hinweis.

Die Sonographie spielt vor allem zur Beurteilung der Kardiomyopathie eine große Rolle, daher wird auch sie vor allem bei Erkrankungsbeginn im Säuglingsalter angewendet. Dabei zeigt sich eine Verdickung beider Ventrikelwände und des interventrikulären Septums oder eine Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn. Zaidman et al.<sup>28</sup> beschreiben, dass das spezielle pathologische Bild des Morbus Pompe im Skelettmuskel auch mit qualitativer und quantitativer Sonographie identifiziert werden kann. Bei geübtem Untersucher kann dies eine Möglichkeit darstellen, eine geeignete Stelle für die Muskelbiopsie zu finden.

Um die Beteiligung der Skelettmuskulatur abzuschätzen, wird bei älteren Patienten die Magnetresonanztomographie der Muskulatur eingesetzt, wobei nur Ausmaß und Lokalisation beurteilt werden können. Es zeigen sich Bindegewebsvermehrungen und Fetteinlagerungen, bevorzugt im dorsalen Kompartiment der Oberschenkelmuskulatur<sup>2</sup>. Die MRT-Befunde spiegeln den klinischen Verlauf der Erkrankung und können eine Entscheidungshilfe für die Lokalisation einer Muskelbiopsie sein<sup>15</sup>.

Auch ohne klinische Symptomatik sollte bei allen Patienten mit gesichertem Morbus Pompe regelmäßig eine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt werden, da es im Verlauf der Erkrankung zu einer restriktiven Lungenfunktionsstörung mit Hypoxämie und Hyperkapnie kommt. Wegen der möglichen Zwerchfellbeteiligung sollte die Vitalkapazität möglichst im Stehen und im Liegen gemessen werden. Unabhängig davon kann eine Schwäche der Pharynx-Muskulatur ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom bedingen.

Elektromyographisch kann man myopathische Veränderungen erkennen. Die Nervenleitungsgeschwindigkeiten sind in der Regel normal.

Eine weitere wichtige diagnostische Maßnahme ist die Muskelbiopsie, bei der man histopathologisch eine vakuoläre Myopathie sieht. Dabei korreliert der Ausprägungsgrad der Vakuolen mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik. Nicht betroffene Muskeln zeigen nur unspezifische histologische Veränderungen. Die Vakuolen sind PAS-positiv und reagieren wegen ihres lysosomalen Ursprungs positiv für saure Phosphatase. Um unterscheiden zu können, ob es sich um Glykogen oder Glykoproteine beziehungsweise Glykolipide handelt, sollte ein Teil der Proben vor der PAS-Färbung mit dem Enzym Diastase behandelt werden, das nur Glykogen aber weder Glykolipide noch Glykoproteine aus den Zellen herauslöst. Die Fasertypenverteilung ist in Muskelbiopsien von Morbus Pompe-Patienten in der Regel normal. Bei schwer betroffenen Muskeln zeigt sich eine deutliche Bindegewebsvermehrung bis hin zur Faseratrophie. Zu den bei adulten Patienten häufigen unspezifischen Veränderungen gehören lobulierte Fasern, COX-negative Fasern und die sogenannten „ragged red fibers“. Die diagnostische Aussagekraft ist bei adulten Patienten eingeschränkt, da sie sehr von der Lokalisation der entnommenen Probe abhängt und man daher einen Morbus Pompe nicht ausschließen kann, wenn die Histologie unauffällig ist<sup>2</sup>. Hier darf die Bedeutung einer vorhergehenden MRT-Untersuchung nicht unterschätzt werden, um eine Lokalisation für die Probenentnahme zu finden, bei der die Muskeln einerseits betroffen, andererseits aber noch nicht fibrotisch umgewandelt sind. Zudem kann ein erhöhter Glykogengehalt auch bei anderen Erkrankungen auftreten und ist somit nicht spezifisch.

Die Standarduntersuchung zur Diagnose des Morbus Pompe ist die Aktivitätsbestimmung der sauren  $\alpha$ -Glukosidase in Fibroblasten oder Skelettmuskulatur. Zunehmend werden Verfahren entwickelt, die eine Messung der Enzymaktivität in Urin, Vollblut oder Plasma erlauben sollen. Als Goldstandard einer genetischen Erkrankung wie dem Morbus Pompe sollte die Mutationsanalyse des GAA-Gens zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Hierbei unterscheidet sich die Prävalenz verschiedener Mutationen je nach ethnischer Zugehörigkeit, insgesamt wurden bereits mehr als zweihundert verschiedene Mutationen beschrieben<sup>29</sup>. Auch diese Untersuchung kann eine Aussage zur Prognose treffen, da der klinische Verlauf stark mit der Art der Mutation korreliert. Allerdings ist sie weniger zuverlässig und kann damit die Bestimmung der Enzymaktivität nicht ersetzen. Nach Sicherung der Diagnose Morbus Pompe sollten der Patient und seine Familie eine genetische Beratung erhalten.

Für die Pränataldiagnostik wird vor allem die Aktivitätsbestimmung in einer Chorionzottenbiopsie eingesetzt. Bei bereits bekannten familiären Mutationen kann auch eine Mutationsanalyse erfolgen.<sup>2,15,30</sup>

## **1.6 Differentialdiagnosen**

Die möglichen Differentialdiagnosen sind sehr abhängig von der jeweiligen Verlaufsform. Bei der klassischen infantilen Form mit der Trias Muskelhypotonie, Muskelschwäche und Kardiomyopathie gibt es andere, ebenfalls sehr seltene differentialdiagnostisch mögliche Erkrankungen wie beispielsweise mitochondriale Atmungskettendefekte, Störungen im Fettsäure- und Carnitinstoffwechsel und andere Glykogenosen. Diese können meist durch Blutuntersuchungen ausgeschlossen werden. Vor oder ohne Ausbildung der Kardiomyopathie müssen die Überlegungen auch neuromuskuläre Erkrankungen wie kongenitale Muskeldystrophien, kongenitale Strukturmyopathien, metabolische Myopathien, kongenitale myasthene Syndrome und spinale Muskelatrophie einschließen. Das Floppy-Infant-Syndrom alleine kann seinen Ursprung in vielen Stoffwechsel- oder zentralnervösen Erkrankungen haben.

Bei Beginn der Symptomatik im Kindesalter mit Gliedergürtelschwäche sind hereditäre Muskeldystrophien wichtige Differentialdiagnosen. Außerdem berücksichtigt werden muss die auch als Pseudo-Pompe-Syndrom bezeichnete Danon-Erkrankung. Die anderen Glykogenosen sind aufgrund anderer Symptomkombinationen meist gut abzugrenzen.

Die differentialdiagnostischen Überlegungen beim adulten Morbus Pompe beziehen sich vor allem auf die beckenbetonte Gliedergürtelschwäche als sehr unspezifischem Symptom. Viele hereditäre und erworbene Muskelerkrankungen sowie entzündliche Systemerkrankungen müssen hier ausgeschlossen werden, beispielsweise Muskeldystrophien (Becker, Emery-Dreifuss, Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie), Spinale Muskelatrophie Typ IV, Danon-Erkrankung, Myofibrilläre Myopathien, Strukturmyopathien, Bethlem Myopathie, Myasthenien, metabolische Myopathien (mitochondriale, Lipidmyopathien), Muskelglykogenosen (Typ V, Typ III), Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörperchenmyositis und Overlap-Syndrome mit Kollagenosen. Dabei zeigen sich bei den meisten Muskeldystrophien ebenfalls erhöhte CK-Werte und eine Schwäche der Atemmuskulatur. Eine Abgrenzung kann teilweise schon über das Vererbungsmuster, auf jeden Fall aber mit der entsprechenden molekulargenetischen Diagnostik erfolgen. Myofibrilläre Myopathien und Einschlusskörperchenmyositiden gehen wie Morbus Pompe mit vakuolären Veränderungen einher und zeigen meist ein ähnliches klinisches Bild. Ausschließen kann man diese Erkrankungen über Blutuntersuchungen (entzündliche Muskelerkrankungen) oder die Untersuchung der Muskelbiopsie. Falls als Erstmanifestation respiratorische Probleme auftreten, müssen andere Atemwegserkrankungen in die differentialdiagnostischen Überlegungen eingeschlossen werden.

## **1.7 Enzyersatztherapie**

In den 1970er Jahren gab es die ersten Studien zur Enzyersatztherapie, u.a. bei Morbus Pompe, Morbus Fabry, Morbus Sandhoff und Morbus Gaucher Typ 1. Die größten Probleme waren anfangs, dass sich die Enzyme nur in geringen Mengen und sehr aufwendig gewinnen ließen. Häufig traten allergische Reaktionen auf und die Enzyme wurden von den betroffenen Zellen nicht ausreichend aufgenommen. Zudem gab es noch keine Tiermodelle der genannten Erkrankungen. Durch die erfolgreiche Bearbeitung dieser Probleme gibt es heute Enzyersatztherapien für Morbus Gaucher Typ 1 und 3, Morbus Fabry, Mucopolysaccharidose Typ 1 und 6 sowie Morbus Pompe. Im Frühjahr 2006 hat die Europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde (EMA) die Anwendung von rekombinanter menschlicher Alglucosidase-alfa (Myozyme<sup>TM</sup>) bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe für alle Formen und Altersgruppen zur langfristigen Therapie als sogenanntes Orphan Drug zugelassen, dabei jedoch darauf hingewiesen, dass über die positive Wirkung bei späteren Verlaufsformen bisher nur unzureichende Daten vorliegen. Für die klassische juvenile Form des Morbus Pompe diskutieren Bonilla-Palomas et al.<sup>31</sup> bereits einen Beginn der Therapie vor endgültiger Diagnosestellung, da diese bei rapidem Verlauf zu lange dauern kann.

Da das benötigte Enzym ein sehr großes und komplexes Protein ist, kann es nicht chemisch synthetisiert werden, sondern muss von bestimmten Mikroorganismen oder Zelllinien „nachgebaut“ werden. Da das Enzym aber nicht nur ins Blut des Patienten gelangen, sondern danach noch über Rezeptoren in die betroffenen Zellen aufgenommen werden muss, wird die Zuckerstruktur auf der Enzymoberfläche verändert. Bei der GAA gelingt die Rezeptor-vermittelte Endozytose über einen Mannose-6-Phosphat-Rest.

Als erster Schritt muss der genetische Bauplan für das Enzym in die Wirtszelle, hier Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), integriert werden. Aus einem selektionierten Zellklon wird eine Masterzellbank erstellt, für die die Arzneimittelbehörde eine Zulassung erteilt. Diese wiederum ist Ausgangspunkt für die Generierung von Arbeitszellbanken, die in Fermentern kultiviert werden (100 bis 2000 Liter). Da die Zellen das therapeutische Enzym in das Kulturmedium sezernieren, müssen sie nicht aufgebrochen werden, um an das Enzym zu gelangen. Unter strenger Überwachung und Kontrolle erfolgen mehrere Aufreinigungsschritte. Anschließend wird das Makromolekül noch durch biochemische Prozesse bearbeitet, um ohne Zerstörung zu seinem Wirkort gelangen und dort seinen Wirkung entfalten zu können. Danach folgt ein weiteres Aufreinigungsverfahren und der komplexe Wirkstoff wird zu einer stabilen Formulierung verarbeitet und portioniert. (Vergleiche Abbildung 1) In den Handel kommt es als lyophilisiertes weißes Pulver.

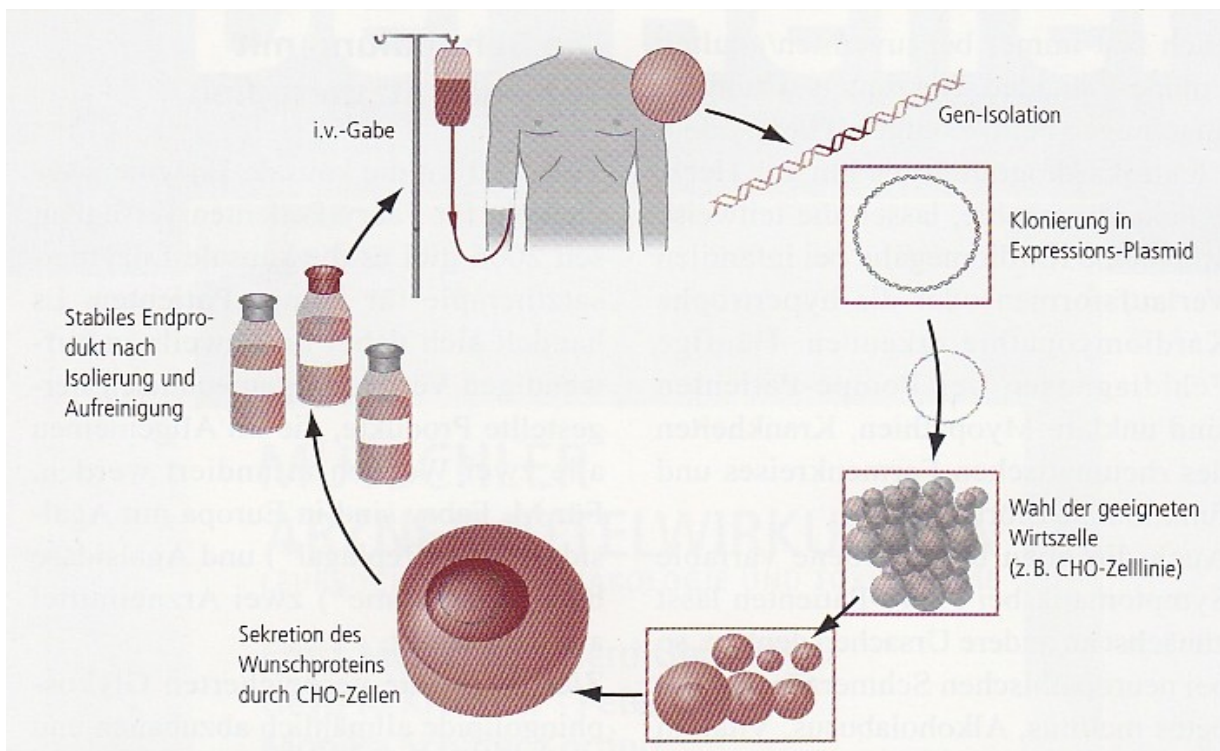


Abbildung 1: Gentechnische Herstellung therapeutischer Proteine (z.B. Enzyme) - Übersicht<sup>1</sup>

Gentechnisch hergestellte Wirkstoffe werden über chemische und physikalische Parameter sowie über den Herstellungsprozess charakterisiert. Diese sind bis ins kleinste Detail definiert, um Arzneimittelchargen mit weitgehend identischer Wirksamkeit zu generieren, obwohl die Moleküle aus einer Matrix isoliert werden müssen.<sup>1</sup>

Über Rezeptor-vermittelte Endozytose über einen Mannose-6-Phosphat-Rest wird das Enzym nach intravenöser Verabreichung in die Zellen aufgenommen und in das Lysosom eingeschleust. Damit soll die Enzymaktivität wiederhergestellt oder potenziert werden, sodass es langfristig zu einer verminderten Glykogenspeicherung kommt. Eine Aufnahme über die Blut-Hirn-Schranke ist nicht möglich.

Als beste Therapieform hat sich die intravenöse Infusion von 20mg/kg Körpergewicht alle 14 Tage bewährt.

## **2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Wie von der Europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA angemerkt, gibt es bisher nur unzureichende Daten über die Langzeit-Wirkung und Verträglichkeit der Enzymersatztherapie bei adultem Morbus Pompe.

Mit dieser Arbeit wird anhand messbarer klinischer Parameter objektiv untersucht, wie sich der Krankheitsverlauf unter der Enzymersatztherapie in 36 Monaten verändert.

Dabei wurden verschiedene klinische Scores wie der Arm functional test, der Walton & Gardner-Medwin-Scale, die timed-function-tests 10-Meter Gehen und 4-Stufen steigen, der 6-Minuten Geh-Test und der MRC-Summscore verwendet, die bereits in den Vorstudien evaluiert und verwendet worden waren. Außerdem wurden die Lungenfunktion und die CK-Werte bestimmt sowie SF36-Fragebögen ausgefüllt. Auch Nebenwirkungen oder Begleiterkrankungen wurden notiert.

Zusätzlich wird die Schmerzsituation von Pompe-Patienten mit Hilfe des Deutschen Schmerzfragebogens genauer beurteilt und der Verlauf der Antikörper-Titer gegen Myozyme™ in einen Zusammenhang mit dem Therapieverlauf gestellt.



### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Studie ist eine herstellerunabhängige, nicht-verblindete, Untersucher-initiierte Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von drei Jahren. Prinzipielles Einschlusskriterium war die Diagnose einer late-onset-Form des Morbus Pompe, die mindestens durch zwei verschiedene biochemische Methoden des Nachweises von GAA-Mangel in Leukozyten, Muskelgewebe oder Fibroblasten und Mutationsnachweis bestätigt wurde.

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München akzeptiert. Alle Patienten haben schriftlich zur Teilnahme an dieser Studie eingewilligt.

#### **3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst insgesamt 38 Patienten, davon wurden zuletzt 13 in München, vier in Bonn, drei in Bad Bellingen, zwei in Magdeburg, fünf in Bremen, vier in Halle und sieben in Mainz behandelt.

Da nicht bei allen Patienten immer alle Untersuchungen durchgeführt wurden, unterscheidet sich die Anzahl der eingeschlossenen Patienten von Test zu Test. Die genaue Anzahl an Patienten, die für die jeweilige Untersuchung ausgewertet wurden, findet sich bei den entsprechenden Ergebnissen. Alle eingeschlossenen Patienten sind molekulargenetisch bestätigte, adulte Morbus Pompe Patienten.

Die Patienten wurden meist jährlich in den betreuenden Kliniken klinisch, neurologisch, gegebenenfalls radiologisch und mittels Fragebögen untersucht. Alle Patienten bekommen basierend auf den Herstellerangaben 14-tägig unter klinischer Überwachung Myozyme<sup>TM</sup>-Infusionen in einer Dosierung von 20mg/kg Körpergewicht. Vor Beginn der Studie erfolgte eine mündliche Aufklärung der Patienten über die Therapie und die Studie. Alle Patienten erklärten sich schriftlich mit der Teilnahme einverstanden.

Bei den 38 Patienten handelt es sich um 18 Frauen und 20 Männer im Alter zwischen 27 und 73 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 53,11 Jahre.

Um die Pseudo-Anonymität der Patienten zu wahren, aber gleichzeitig eine Übersicht zu ermöglichen, wie ein bestimmter Patient bei verschiedenen Tests abgeschnitten hat, wurde eine Nummerierung der Patienten durchgeführt (1-38). Für die Patienten, bei denen Daten vorlagen, die aber bei keiner der Untersuchungen mit in die Statistik einfließen, erfolgte die Nummerierung mit x1-x25.

### **3.3 Studienzeitraum**

Der Studienzeitraum erstreckt sich bei jedem Patienten über drei Jahre, beginnend mit der letzten Untersuchung vor Beginn der Enzyersatztherapie, der Untersuchung nach circa einem Jahr Therapie, nach zwei Jahren und nach drei Jahren.

### **3.4 Anamnese der Patienten**

Eine ausführliche Anamnese erfolgte vor Beginn der Therapie beziehungsweise zur Diagnosestellung. Hierbei wurden auch frühere oder aktuelle maligne und chronische Erkrankungen sowie zusätzliche Medikationen erfragt.

Als Begleiterkrankungen wurden Niereninsuffizienz, Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz, Hypothyreose, Anusagenesie, Diarrhoen, Relapse-remitting Multiple Sklerose, Hysterektomie, Tonsillektomie, Varizen-OP, V. a. Lupus erythematodes, Hypertonie, genetisch bedingte Hyperlipoproteinämie, Hypertonie, Hyperurikämie, Adipositas und hyperreagibles Bronchialsystem angegeben.

## **3.5 Klinische Untersuchung**

### **3.5.1 Zeitpunkte der Untersuchung**

Die klinische und neurologische Untersuchung jedes einzelnen Patienten erfolgte vor Beginn sowie ein, zwei und drei Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie.

### **3.5.2 Klinische Scores**

Der klinische Verlauf unter der Enzyersatztherapie mit Myozyme™ wurde mit Hilfe von verschiedenen, validierten neuromuskulären Punkteskalen („Scores“) untersucht.

#### **MRC**

Die Medical Research Council Scale (MRC) wird zur Beurteilung der groben Muskelkraft benutzt. Bestimmte Muskelgruppen werden vom Untersucher mittels manueller Kraftmessung auf einer Skala von 0-5 Punkten bewertet.

0 Punkte bedeuten, dass keine Muskelkontraktion erfolgt

1 Punkt entspricht einer fühlbaren Muskelkontraktion ohne sichtbare Bewegung

2 Punkte werden für eine Muskelbewegung nur unter Elimination der Schwerkraft vergeben

3 Punkte erhält ein Muskel, wenn eine aktive Bewegung gegen die Schwerkraft möglich ist

4 Punkte entspricht einer aktiven Bewegung gegen die Schwerkraft und gegen einen Widerstand

5 Punkte bedeuten ein alters- und geschlechtsentsprechender normaler Kraftgrad

Die Anzahl der untersuchten Muskelgruppen unterschied sich von Klinik zu Klinik und von Patient zu Patient, daher wurde in %MRC umgerechnet:  $\text{Summe der gemessenen Scores} \times 100 / \text{Zahl der gemessenen Muskeln} \times 10$ .

## **Walton & Gardner-Medwin-Scale**

Die Walton & Gardner-Medwin-Scale wird benutzt, um die motorischen Fähigkeiten zur Selbstversorgung wie Laufen, Gehen, Treppensteigen, Rollstuhlfahren oder Essen und Trinken zu beurteilen. Sie erfolgt mittels Gradeinteilung von 0 bis 10.

Grad 0: Präklinisch, alle Aktivitäten möglich

Grad 1: geht normal, freies Laufen nicht möglich

Grad 2: feststellbarer Defekt in Körperhaltung oder Gang, Treppensteigen ohne Geländer möglich

Grad 3: Treppensteigen nur mit Nutzung des Geländers

Grad 4: geht ohne Hilfe, Treppensteigen nicht möglich

Grad 5: geht ohne Hilfe, Aufstehen vom Stuhl nicht möglich

Grad 6: gehen nur mit Hilfsmitteln möglich

Grad 7: gehen nicht möglich, sitzt aufrecht in einem Stuhl. Kann einen Rollstuhl fahren und normal essen und trinken

Grad 8: sitzt ohne Unterstützung in einem Stuhl, kann nicht einen Rollstuhl fahren oder ohne Hilfe aus einem Glas trinken

Grad 9: gerades Sitzen ohne Unterstützung oder Essen oder Trinken ohne Hilfe nicht möglich

Grad 10: bettlägerig, benötigt Hilfe für alle Aktivitäten

## **Arm functional test**

Der Arm functional test ermöglicht eine genauere Einteilung der Funktionsfähigkeit der Arme, Grad 1 bis 4 unterscheiden von (fast) normaler Möglichkeit, die Arme über dem Kopf zusammenzuführen bis hin zu einer starken Einschränkung, die den Patienten daran hindert, die Hand mit einem Gewicht bis zum Mund zu führen.

Grad 1: Der Patient kann seine Arme mit der Ausgangsposition seitlich am Körper in einer Kreisform über dem Kopf zusammenführen

Grad 2: Der Patient kann die Arme nur heben, wenn er im Ellenbogen beugt oder Hilfsmuskeln benutzt

Grad 3: Der Patient kann die Arme nicht über den Kopf heben, aber (gegebenenfalls mit beiden Händen) ein Glas Wasser zum Mund führen ohne den Kopf zu senken.

Grad 4: Der Patient kann die Hände zum Mund führen aber kein Glas zum Mund heben.

### **Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF36)**

SF36 ist der am häufigsten verwendete Gesundheitsfragebogen, er umfasst 36 Fragen in 8 Kategorien zu den Bereichen „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden.

### **Deutscher Schmerzfragebogen**

Der Deutsche Schmerzfragebogen bietet eine validierte Möglichkeit zur Erfassung einer ausführlichen subjektiven Schmerzbeschreibung (Lokalisation, Charakteristik, zeitlicher Verlauf, Intensität etc.), schmerzlindernder und schmerzverstärkender Bedingungen, Begleitsymptome, der subjektiven Schmerzempfindung, der schmerzbedingten Beeinträchtigung (Pain Disability Index), des Ausmaßes depressiver Symptomatik, des Krankheitsverlaufs (Umfang der bisherigen Behandlung, Medikamenteneinnahme, vorbehandelnde Ärzte und Institutionen) sowie der medizinischen und psychologischen/psychiatrischen Komorbidität.

### **Antikörpertest**

Die Antikörperuntersuchungen auf anti-rhGAA-IgG wurden von der Firma genzyme (USA) durchgeführt, dabei wurden die Antikörpertiter mittels Enzymgekoppeltem Immunadsorptionstest (ELISA) bestimmt. Veränderungen des Antikörperstatus (positive oder negative Serokonversion) wurden durch Radioimmunassay (RIP) bestätigt.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit „Analyse-it for Microsoft Excel“. Als statistisch signifikant wurde  $p < 0,05$  angesehen.

## 4 Ergebnisse

Dieser Teil enthält die Darstellung der erhobenen Daten sowie die daraus errechneten statistischen Werte. Dabei wurde für jede der Untersuchungen eine Vorauswahl an Patienten getroffen, die die Voraussetzung erfüllten, dass Werte von vor Beginn der Behandlung sowie mindestens von einer der Untersuchungen nach 24 oder 36 Monaten vorlag. Alle Daten, die nicht diesem Kriterium entsprachen, finden sich im Appendix. Wenn ein Test von gewissen Fähigkeiten abhängig war wurde die Gruppe der Patienten, bei denen die Durchführung nicht möglich war, getrennt betrachtet (beispielsweise der 10m-Gehen-Test bei Rollstuhlpflichtigkeit).

Bei allen Tests außer dem Deutschen Schmerzfragebogen und den Antikörper-Tests wurden mittels Friedman-Test die 0, 12 und 24- sowie die 0, 12, 24 und 36-Monatswerte miteinander verglichen. Mittels Wilcoxon-Test wurden folgende Datenpaare verglichen und p-Werte berechnet:  $0 \neq 12$ ,  $12 \neq 24$ ,  $24 \neq 36$ ,  $0 \neq 24$  und  $0 \neq 36$ . Da diese Tests nur die jeweiligen kompletten Datensätze verarbeiten, ist die exakte Patientenzahl innerhalb einer Untersuchung auch von statistischem Test zu statistischem Test unterschiedlich und beim jeweiligen Test angegeben.

Der Wilcoxon(-Vorzeichen-Rang-)Test ist ein statistischer, nichtparametrischer Test für zwei gepaarte Stichproben, er prüft die Gleichheit der zentralen Tendenzen der Grundgesamtheiten.

Der Friedman-Test ist ein nicht-parametrischer Test zur Untersuchung von mehr als zwei gepaarten, unabhängigen Stichproben auf Gleichheit des Lageparameters.

### 4.1 MRC

Beim MRC Summenscore erfüllten 28 Datensätze die oben genannte Voraussetzung, die genauen Untersuchungsergebnisse (in %MRC) finden sich in Tabelle 1. Im Friedman-Test von 0, 12 und 24 Monaten ( $n=23$ ) wurde  $p=0,40$  ermittelt, der Vergleich von 0, 12, 24 und 36 Monaten ( $n=14$ ) zeigte  $p=0,99$ . Auch die Wilcoxon-Tests erbrachten keinen signifikanten Unterschied: die Berechnung von  $0 \neq 12$  ( $n=26$ ) und  $12 \neq 24$  ( $n=23$ ) ergab  $p=0,5$ , bei  $24 \neq 36$  ( $n=14$ ) war  $p=0,46$ , bei  $0 \neq 24$  ( $n=23$ )  $p=0,1$  und bei  $0 \neq 36$  ( $n=19$ )  $p=0,73$  (siehe Tabelle 2).

Der Median der Eingangsuntersuchung lag bei 44,4%MRC, nach 12 Monaten bei 44,98, nach zwei Jahren bei 46,2 und am Ende des dritten Jahres bei 45.

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	47	45,45	46,47	45,59
2	41,66	36,36	42,62	42,33
3	41,42	39,1	34,12	37,79
4	45,45	44,55	46,67	46,25
5	44,2	39,4	41,76	
6	48,49	46,51	48,24	47,65
7	41,28	45,45	47,94	48
9	46,97	49,33	48,68	
10	41,62	46,36	44,06	46,47
11	32,5	35,15	30,88	29,12
12	45			44,44
13	33,66	37,57	33,09	30,69
14	48,66	48	47,7	48
15	44,66	48	44,7	45
16	38	37,66	38,4	
17	44,66	37	43,4	30
18	45,53	35,77		43,08
19	29,28	25,62		32,14
20	27,38	27,2		21,79
21	46,33	47,33	48,75	
22	44	42,3	43	
23	33,8	38	38,4	
24	41,5	45,4	46,2	
25	46,5	48,5	49,2	
26	44,6	48,9	49,1	47,9
27	45,1	48,5	48,3	
29	46,94			47,22
31	39	47,5	46,67	47,5

Tabelle 1: MRC-Summenscore. n=28

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
MRC	28	0,40130	23	0,99340	14	0,53380	26	0,46340	23	0,46310	14	0,09800	23	0,73810	19

Tabelle 2: MRC-Summenscore, p-Werte

## 4.2 Walton & Gardner-Medwin-Scale

Beim Walton & Gardner-Medwin-Scale wurden insgesamt 29 Datensätze ausgewertet, Tabelle 3 zeigt die Übersicht.

Beide Friedman-Tests (0-24 und 0-36 Monate) zeigten eine signifikante Veränderung der gemessenen Größe, für die ersten beiden Jahre war  $p=0,003$  ( $n=26$ ), bei Mithinzunahme des dritten Jahres war  $p=0,033$  ( $n=16$ ). Die Wilcoxon-Tests zeigten hingegen ein sehr unterschiedliches Bild: für das erste Jahr (0≠12 Monate) war der Unterschied mit  $p=0,04$  ( $n=29$ ) genau wie der Vergleich

der 0- mit den 24-Monatsdaten mit  $p=0,037$  ( $n=26$ ) signifikant, bei allen anderen Vergleichen ( $12\neq 24$ :  $p=0,95$ ,  $n=26$ ;  $24\neq 36$ :  $p=0,30$ ,  $n=16$ ;  $0\neq 36$ :  $p=0,63$ ,  $n=19$ ) konnte kein Unterschied gezeigt werden. (siehe Tabelle 4)

Der Median der Skala lag nach 0, 12 und 24 Monaten bei 3, nach 36 Monaten bei 5. Der Mittelwert zeigt hier deutlichere Unterschiede: bei der Eingangsuntersuchung lag er bei 4,34, nach einem Jahr bei 3,97, nach zwei Jahren bei 3,69 und nach drei Jahren bei 5.

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	6	6	3	3
2	8	7	7	7
3	7	7	7	8
4	6	6	6	6
5	6	5	6	
6	3	1	2	3
7	3	1	2	2
9	0	0	0	
10	6	5	3	6
11	7	10	7	9
12	3	1	1	3
13	7	7	9	6
14	1	1	1	1
15	3	3	3	3
16	3	3	3	
17	6	6	6	6
18	3	4		5
19	7	7		9
20	8	8		10
21	3	3	3	
22	6	6	6	
23	5	3	5	
24	3	2	3	
25	1	1	1	
26	3	2	2	2
27	3	2	2	
29	3	2	2	3
31	3	3	3	3
36	3	3	3	

Tabelle 3: Walton & Gardner-Medwin-Scale.  $n=29$

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0 $\neq$ 12	n=	Wilcoxon 12 $\neq$ 24	n=	Wilcoxon 24 $\neq$ 36	n=	Wilcoxon 0 $\neq$ 24	n=	Wilcoxon 0 $\neq$ 36	n=
WGM	29	0,00320	26	0,03320	16	0,04390	29	0,95210	26	0,29690	16	0,03670	26	0,62500	19

Tabelle 4: Walton & Gardner-Medwin-Scale,  $p$ -Werte



## 4.3 Funktionstests

### 4.3.1 Arm functional test

Für den Arm functional test flossen die Daten von 27 Patienten in die Auswertung ein (siehe Tabelle 5).

Keiner der Tests konnte dabei einen signifikanten Unterschied feststellen: Friedman 0-24 Monate ergab  $p=0,053$  ( $n=24$ ), Friedman 0-36 Monate  $p=0,16$  ( $n=15$ ). Bei Wilcoxon  $0 \neq 12$  war  $p=0,11$  ( $n=27$ ), bei  $12 \neq 24$   $p=0,22$  ( $n=24$ ) und im letzten Jahr ( $24 \neq 36$ )  $p=0,75$  ( $n=15$ ). Der Vergleich der 0- mit den 24-Monatsdaten ergab  $p=0,31$  ( $n=24$ ), mit den 36-Monatswerten  $p=1,00$  ( $n=18$ ). Eine Zusammenstellung der statistischen Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Der Median sinkt nach 12 Monaten von 2 auf 1 (Mittelwert 1,9 auf 1,7) und bleibt auch nach 24 Monaten (Mittelwert 1,6) und 36 Monaten bei diesem niedrigeren Wert (Mittelwert 2,1).

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	2	2	2	2
2	4	2	3	3
3	3	2	3	3
4	1	1	1	1
5	2	1	2	
6	3	2	3	2
7	1	1	1	1
9	1	1	1	
10	1	1	1	1
11	3	4	3	4
12	2	1	1	1
13	3	2	3	4
14	1	1	1	1
15	1	1	1	1
16	1	2	2	
17	1	1	1	1
18	2	3		1
19	3	3		4
20	4	4		5
21	1	1	1	
22	2	2	2	
23	3	2	2	
24	1	1	1	
25	1	1	1	
26	1	1	1	1
27	2	1	1	
31	1	1	1	1

Tabelle 5: Arm functional test.  $n=27$

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
Arm funcional	27	0,0531024	024	0,1610015	015	0,1088027	027	0,2188024	024	0,7500015	015	0,3125024	024	1,0000018	018

Tabelle 6: Arm funcional test, p-Werte

### 4.3.2 6-Minuten Geh-Test

Beim 6-Minuten Geh-Test entsprachen 21 Datensätze den Kriterien. Welche Wegstrecke (in Metern) welcher Patient zu den verschiedenen Zeitpunkten in sechs Minuten gehen konnte, lässt sich aus Tabelle 7 ablesen. Für sechs Patienten war die Absolvierung dieses Tests zu keinem Untersuchungszeitpunkt möglich, diese Daten finden sich in Tabelle 8.

Hierbei war der Friedman-Vergleich der ersten beiden Jahre (0-24 Monate) signifikant ( $p=0,014$ ,  $n=19$ ), von allen drei Jahren (0-36 Monate) allerdings nicht ( $p=0,16$ ,  $n=9$ ). Bei den Wilcoxon-Tests ergab sich nur für das erste Jahr ein signifikanter Unterschied (0≠12 Monate,  $p=0,009$ ,  $n=19$ ). Im zweiten Jahr (12≠24 Monate) war  $p=0,58$  bei  $n=19$ , im Vergleich 0≠24  $p=0,096$  bei  $n=20$  und bei 0≠36 war  $p=0,73$  ( $n=9$ ). Alle p-Werte sind in Tabelle 9 dargestellt. Der Median der Wegstrecke lag vor Beginn der Therapie bei 334m, nach einem Jahr Therapie stieg sie auf 414m. Nach 24 Monaten konnten die Patienten im Median 390m laufen, nach 36 Monaten 416m.

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	nicht möglich	nicht möglich	275	200
14	760	680	555	600
15	237	480	460	445
16	390	392	393	
21	387	414	405	
22	296	372	375	
23	205	304	322	
25	387	522	473	
26	559	602	580	526
27	337,5	544	570	
28	170	117	175	abgebrochen
29	365	360	390	375
30	152	200	345	150
31	220	450	660	387
32	330	409	356	
33	495	525	438	479,5
34	405	454	363	
35	162	225	201,8	
36	510	510	510	489
37	263	247	200	205,5
38	110		82	

Tabelle 7: 6-Minuten Geh-Test.  $n=21$

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
2	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
3	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
11	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
13	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	
20	nicht möglich	nicht möglich		nicht möglich
17	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich

Tabelle 8: 6-Minuten Geh-Test - nicht möglich. n=6

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
6 Minuten	21	0,0147	19	0,1555	9	0,0090	19	0,5798	19	0,1309	10	0,0955	20	0,7344	9

Tabelle 9: 6-Minuten Geh-Test, p-Werte

### 4.3.3 10-Meter Geh-Test

Den 10-Meter Geh-Test absolvierten 23 Patienten nach oben genannter Voraussetzung. Die Zeit (in Sekunden), die jeweils für die zehn Meter Strecke benötigt wurde, findet sich in Tabelle 10. Auch dieser Test war vier Patienten nicht möglich, diese werden in Tabelle 11 dargestellt.

Beide Friedman-Tests konnten keine Unterschiede aufzeigen: 0-24 Monate:  $p=0,30$  bei  $n=19$ ; 0-36 Monate  $p=0,12$  mit  $n=11$ . Auch mittels Wilcoxon-Tests wurden keine Signifikanzen festgestellt: Im ersten Jahr ( $0 \neq 12$ ) war  $p=0,50$  ( $n=20$ ), ähnlich im Jahr darauf ( $12 \neq 24$ ):  $p=0,46$  ( $n=19$ ). Das dritte Jahr ( $24 \neq 36$ ) ergab  $p=0,08$  bei  $n=12$ . Bei Wilcoxon  $0 \neq 24$  war  $p=0,64$  ( $n=21$ ), bei  $0 \neq 36$   $p=0,89$  ( $n=13$ ). (siehe Tabelle 12)

Der Median lag zu Beginn der Beobachtung bei 8,5s (Mittelwert 9,8s), sank dann bis zur 12-Monats-Untersuchung auf 7,75s (9,6s) und stieg nach 24 Monaten wieder auf 8s (9,2s) an. Nach 36 Monaten lag er bei 8s (10,9s).

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	nicht möglich	nicht möglich	13	nicht möglich
7	1,84	7,16	6,7	8
8	10,71	13,68	22	
9	3,65	3,47	3,3	
10	9,3	14,81	14	16
14	5	4	6	6
15	10	7	6	7
16	9	9	9	
17	16	21	14	21
21	8	8	8	
22	9	8	8	
24	6,06	5,32	6	
25	6,28	5,32	6	
26	5,66	4,94	5	5,32
28	28	32		21
29	7	9	9	9,3
30	17	11	9,7	15
31	10	7,5	8	8
32	8	8	7,7	
33	7	6,5	6,6	7,8
35	19		14,9	
36	7	7	7	5,2
37	13		13,4	12,5

Tabelle 10: 10-Meter Geh-Test. n=23

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
2	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
3	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
11	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
13	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	

Tabelle 11: 10-Meter Geh-Test - nicht möglich. n=4

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
10 m	23	0,3022	019	0,1160	011	0,4954	020	0,4631	019	0,0840	012	0,6397	021	0,8926	013

Tabelle 12: 10-Meter Geh-Test, p-Werte

#### 4.3.4 4-Stufen steigen-Test

Der 4-Stufen steigen-Test wurde von insgesamt 19 Datensätzen ausgewertet, die dafür benötigte Zeit (in Sekunden) zeigt Tabelle 13. Fünf Patienten war das Stufen steigen nicht möglich (siehe Tabelle 14).

Auch dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: Friedman 0-24 ergab  $p=0,70$  ( $n=16$ ), für 0-36 Monate war  $p=0,46$  ( $n=9$ ). Für die Wilcoxon-Test ergaben sich folgende Werte:  $0 \neq 12$ :  $p=0,79$

(n=16); 12≠24: p=0,70 (n=16); 24≠36: p=0,22 (n=10); 0≠24: p=0,42 (n=17) und 0≠36: p=0,63 (n=10). Eine Zusammenfassung der p-Werte zeigt Tabelle 15.

Hier lag der Median anfangs bei 5s (Mittelwert 5,7s), nach 12 Monaten betrug er 3s (5,0s), nach 2 Jahren 4s (5,4s) und bei der letzten Untersuchung nach 3 Jahren 3,4s (4,7s).

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	nicht möglich	nicht möglich	9,7	nicht möglich
7	4,58	2,85	2,9	4
8	6,41	8,39	9	
9	1,67	2,13	1,7	
10	7,62	9,52	9,3	
14	1	2	2	2
15	3	3	2	2
16	5	4	4	
17	7	8	6	11
21	6	6	6	
23	nicht möglich	nicht möglich	6	
25	2,23	2,8	2	
28	14	13	14	
29	2	3	3	3
30	17	8	8,6	8
31	5	3	3,5	3,7
33	2,5	2,5	2	2,3
36	3	2	2	1,92
37	8		8,1	8,6

Tabelle 13: 4-Stufen steigen-Test. n=19

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
2	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
3	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
11	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich
13	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	
22	nicht möglich	nicht möglich	nicht möglich	

Tabelle 14: 4-Stufen steigen-Test - nicht möglich. n=5

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
4 Stufen	19	0,6987	16	0,4625	9	0,7869	16	0,7002	16	0,2188	10	0,4212	17	0,6250	10

Tabelle 15: 4-Stufen steigen-Test, p-Werte

## 4.4 Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF36)

### 4.4.1 SF36 – Gesamt

Der gesamte SF36-Test war auswertbar für 24 Patienten, die einzelnen Punktwerte im Verlauf können Tabelle 16 entnommen werden.

Hier zeigten mehrere Vergleiche der ersten beiden Jahre einen statistischen Unterschied: für den Friedman-Test (0-24 Monate) war beispielsweise  $p=0,009$  ( $n=19$ ), Wilcoxon  $0 \neq 12$  ergab  $0,005$  ( $n=20$ ) und  $0 \neq 24$   $p=0,024$  ( $n=22$ ). Alle Tests, die das dritte Jahr einschlossen, sowie Wilcoxon  $12 \neq 24$  zeigten keinen Unterschied (genaue Werte: siehe Tabelle 17).

Der Median war vor Therapiebeginn bei 58, stieg im Laufe des ersten Jahres auf 63 und im zweiten Jahr (bis 24 Monate) auf 67. Nach 36 Monaten lag er bei 57.

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	26	57	55	32
2	55	57	62	66
3	40	43	53	55
5	17	63	76	
6	48	20	23	23
7	50	61	59	59
8	34	26	13	
9	65	69	81	
10	57	62	67	63
11	69	73	69	50
12	78	81	50	63
13	23	59	25	
14	39	45	29	40
15	68	81	81	63
16	75	70	63	
17	56	63	66	68
19	40	60		55
23	82,2		125,8	
24	65,1	129,4	125,4	
25	88,2	112	117,6	
26	96,4		120	128,4
27	58,1		94,1	
29	93			29
31	62	97	88	

Tabelle 16: SF36 – Gesamt.  $n=24$

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
SF36 – Gesamt	24	0,00870	19	0,15160	11	0,00490	20	0,55090	19	0,84570	12	0,02390	22	0,80770	14

Tabelle 17: SF36 – Gesamt,  $p$ -Werte

#### 4.4.2 SF36 – körperlicher Gesundheitszustand

Komplette Datensätze für den Unterteil „körperliche Gesundheit“ des SF36-Fragebogens waren nur für 19 Patienten vorhanden, diese finden sich in Tabelle 18.

Dabei ergab im Gegensatz zu dem gesamten SF36-Test nur Wilcoxon 0≠12 mit  $p=0,014$  ( $n=18$ ) einen signifikanten Unterschied. Die Friedman-Tests ergaben folgende Werte: 0-24 Monate:  $p=0,23$  bei  $n=17$  und 0-36 Monate:  $p=0,26$  bei  $n=11$ . Die übrigen Wilcoxon-Tests ergaben  $p$ -Werte zwischen 0,35 und 0,54 (siehe auch Tabelle 19).

Der Median für die körperliche Gesundheit lag anfangs bei 38, nach 12 und 24 Monaten bei 47 und am Ende des Untersuchungszeitraumes bei 48.

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	25	46	37	31
2	38	42	45	51
3	34	36	53	55
5	7	42	63	
6	23	17	21	21
7	33	48	47	46
8	31	24	14	
9	48	55	73	
10	44	59	62	60
11	60	68	62	40
12	67	75	56	52
13	32	47	25	
14	36	28	21	27
15	50	72	71	48
16	63	56	45	
17	40	47	52	54
19	20	46		52
29	44			26
31	58	52	33	

Tabelle 18: SF36 – körperlicher Zustand.  $n=19$

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
SF36 – Körperlich	19	0,22980	17	0,26250	11	0,01390	18	0,43070	17	0,49220	11	0,35290	17	0,54170	13

Tabelle 19: SF36 – körperlicher Zustand,  $p$ -Werte

### 4.4.3 SF36 – psychischer Gesundheitszustand

Für den Teil „psychischer Gesundheitszustand“ des SF36-Tests waren ebenfalls nur 19 Datensätze zu verwerfen, diese zeigt Tabelle 20.

Alle statistischen Tests konnten hier keine Unterschiede zeigen, die Friedman-Tests ergaben  $p=0,42$  (0-24 Monate,  $n=17$ ) und  $p=0,85$  (0-36 Monate,  $n=11$ ), die Wilcoxon-Tests einen knapp nicht signifikanten Wert von 0,051 (0≠12 Monate,  $n=18$ ) und sonst  $p$ -Werte zwischen 0,54 und 0,97 (die exakten Werte finden sich in Tabelle 21).

Die Berechnung des Median ergab im ersten Jahr eine Steigerung von 63 auf 70, nach 24 Monaten lag er bei 71 und nach 3 Jahren bei 62.

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	34	69	72	36
2	70	68	70	72
3	46	48	50	47
5	18	83	88	
6	63	23	24	26
7	59	69	71	69
8	38	31	13	
9	79	79	83	
10	69	67	66	68
11	75	79	77	62
12	80	79	38	72
13	29	77	32	
14	40	53	33	49
15	85	88	89	78
16	81	79	76	
17	64	70	72	75
19	52	66		48
29	114			39
31	61	122	124	

Tabelle 20: SF36 – psychischer Zustand.  $n=19$

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
SF36 – Psychisch	19	0,42160	17	0,85480	11	0,05050	18	0,85360	17	0,96580	11	0,56190	17	0,54170	13

Tabelle 21: SF36 – psychischer Zustand,  $p$ -Werte



## 4.5 Lungenfunktion

Die Lungenfunktions-Untersuchung am Beispiel der Vitalkapazität konnte von 25 Patienten ausgewertet werden, siehe Tabelle 22 (in %Soll).

Statistische Unterschiede konnten für die verschiedenen Tests nicht nachgewiesen werden, der Vergleich der ersten beiden Jahre (Friedmann 0-24, n=22) ergab  $p=0,70$ . Über alle drei Jahre (Friedmann 0-36, n=14) war  $p=0,47$ . Die Wilcoxon-Tests ergaben p-Werte zwischen 0,28 und 0,87, die exakten Werte finden sich in Tabelle 23.

Der Median der Untersuchung stieg im ersten Jahr von 60%Soll auf 72%Soll, nach 24 Monaten lag er bei 69%Soll und am Ende des Untersuchungszeitraumes bei 70%Soll.

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	58,5	53,7	57	45,8
4	103,3	107,9	97,4	89,5
5	66,7	99,1	67	
6	45,2	46,1	49	52,2
7	103,4	88,1	99,7	91,3
8	43,9	33,8	42	
9	70,1	73	66,3	69,7
10	93,8	101,6	90,4	91,6
12	66,8	72,2	76,3	80,7
13	71,6	66,7	63,3	62,1
14	81,3	96,7	103,5	101
15	69	62		65
16	58,5	58,8	62,8	
17	92,2	73	71,3	56
23	93		68,5	
28	79,4	83,2	89,1	
29	55	52,8	49,3	36
30	63,2	65,6	65	
32	76	68	69	
33	101	103	101	109
34	98	100	103	
35	33	47	35	40
36	120	105	105	105
37	33	43	43	
38	66		74	

Tabelle 22: Lungenfunktion n=25

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon 0≠12	n=	Wilcoxon 12≠24	n=	Wilcoxon 24≠36	n=	Wilcoxon 0≠24	n=	Wilcoxon 0≠36	n=
Lufu	25	0,69440	22	0,47330	14	0,86970	23	0,86950	22	0,41430	14	0,82290	24	0,27690	15

Tabelle 23: Lungenfunktion, p-Werte

## 4.6 Kreatinkinase

Für den Laborwert CK (Kreatinkinase) waren von 26 Patienten ausreichend Daten vorhanden (siehe Tabelle 24, in U/l)

Hier waren alle statistischen Tests außer die Wilcoxon-Tests des zweiten und dritten Jahres signifikant: die Friedman-Test ergaben  $p=0,0004$  (0-24 Monate,  $n=20$ ) und  $p=0,008$  (0-36 Monate,  $n=13$ ), der Wilcoxon-Test des ersten Jahres  $p=0,010$  ( $0 \neq 12$ ,  $n=25$ ). Für  $0 \neq 24$  war  $p=0,011$  ( $n=21$ ), für  $0 \neq 36$   $p=0,020$  ( $n=19$ ). Alle Werte zusammengefasst finden sich in Tabelle 25.

Der Median des CK-Wertes betrug anfangs 305 U/l (Mittelwert 578 U/l), nach einem Jahr 275 U/l (537 U/l), nach zwei Jahren 268 U/l (525 U/l) und nach drei Jahren 331 U/l (406 U/l).

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
1	352	358	297	310
2	352	350	268	274
3	280	268	246	216
4	330	275	307	331
5	225	75	94	
6	663	559	703	644
7	201	199	170	510
8	259	224	194	
9	1894	1162	1219	1372
10	199	141	118	169
11	122	141	160	116
12	1040	982	599	650
13	240	204	181	164
14	387		505	417
15	429	305	390	372
16	453	211	210	
18	264	287		50
19	162	182		161
20	230	202		121
21	3725	3623	2511	
23	235	122	122	
24	490	1321	1622	
28	269	233	221	
29	687	580		586
30	1405	992	879	879
31	143	424		370

Tabelle 24: Laborwert: Kreatinkinase.  $n=26$

Test	n=	Friedman 0-12-24	n=	Friedman 0-12-24-36	n=	Wilcoxon $0 \neq 12$	n=	Wilcoxon $12 \neq 24$	n=	Wilcoxon $24 \neq 36$	n=	Wilcoxon $0 \neq 24$	n=	Wilcoxon $0 \neq 36$	n=
CK	26	0,0004	20	0,0081	13	0,0096	25	0,4413	20	0,7869	14	0,0113	21	0,0202	19

Tabelle 25: Laborwert: Kreatinkinase, p-Werte

#### 4.7 Deutscher Schmerzfragebogen

Den Deutschen Schmerzfragebogen haben nur die Patienten, die regelmäßig in München behandelt werden, ausgefüllt. Von den zwölf Patienten, die gebeten wurden, den Bogen auszufüllen, haben acht angegeben „ich habe keinerlei Schmerzen, daher beantworte ich den Schmerzfragebogen nicht“. Die vier Patienten mit Schmerzen sollen hier aufgrund der sehr unterschiedlichen Situation und Darstellung einzeln vorgestellt werden:

Die erste Patientin ist weiblich, 42 Jahre alt und gibt Schmerzen im linken Ellenbogen und bei Wetterumschlag an. Sie leidet seltener als einmal im Monat an Schmerzattacken, dazwischen ist sie schmerzfrei. Sie beschreibt die Schmerzen als ziehend, Schmerzstärke 0 (von 0-10 auf der visuellen Analogskala) in den letzten vier Wochen. Keine Medikation. Die Patientin ist weder im Alltag, noch in Freizeitaktivitäten oder in ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt. Eine günstige Beeinflussung ist durch Spaziergehen oder Schlafen möglich.

Der zweite Patient ist männlich, 72 Jahre alt. Die Schmerzen treten hin und wieder ohne Grund auf und bestehen bereits länger als fünf Jahre. Auch er klagt über Attacken von brennendem, heißem, stechendem beziehungsweise ziehendem Schmerz mit zwischenzeitlicher Schmerzfreiheit. Allerdings treten die Attacken mehrfach täglich auf und dauern jeweils Minuten. Im Moment des Fragebogenausfüllens bewertet er die Schmerzstärke mit 3, die durchschnittliche Stärke während der letzten vier Wochen war 4, die GröÙte im gleichen Zeitraum 7. Für sich unter Therapie als erträglich schätzt er eine Schmerzstärke von 1 ein. Für den Zeitraum der letzten drei Monate gibt der Patient an, dass er an fünf Tagen nicht den üblichen Aktivitäten nachgehen konnte, die Beeinträchtigung im Alltag gibt er mit Stufe 4 an (von 0: keine Beeinträchtigung bis 10: völlige Beeinträchtigung), bei Freizeitaktivitäten Stufe 5, Arbeitsfähigkeit Stufe 3. Bisher wurde bei diesem Patienten keine Schmerzbehandlung durchgeführt. Zusätzlich gibt er eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, eine Stoffwechsel-Erkrankung und eine Erkrankung des Muskel-Skelett-Systems an. Seinen allgemeinen Gesundheitszustand beschreibt er als weniger gut, bei mittelschweren Tätigkeiten sei er etwas eingeschränkt, beim Treppensteigen stark eingeschränkt. Bezüglich der körperlichen Gesundheit gibt er an, weniger geschafft zu haben als er wollte, er konnte nur bestimmte Dinge tun. Durch die Schmerzen sei er mäßig behindert. In den letzten 14 Tagen bestanden Dauerschmerzen, es bestand eine deutliche Einschränkung bei Tätigkeiten und Bedürfnissen, die Stimmung sei ein wenig beeinträchtigt gewesen. Sonstige Beschwerden: Lustlosigkeit, Schwindel.

Die dritte Patientin ist weiblich, 69 Jahre alt. Sie gibt Rückenschmerzen entlang der Wirbelsäule bis in den Lumbalbereich an, gleichzeitig bestehen Unbeweglichkeit und Schmerzen der HWS bis in den hinteren Kopfbereich, manchmal Schmerzen und Krämpfe in den Beinen. Sie hat bereits seit mehr als 20 Jahren diese Beschwerden, allerdings werden sie immer stärker. Die Patientin hat mehrfach wöchentlich Stunden andauernde Schmerzattacken, besonders nachmittags und abends. Zwischenzeitlich ist sie schmerzfrei. Sie beschreibt die Schmerzen als dumpf, drückend, pochend und ziehend. Während des Fragebogen-Ausfüllens war die Schmerzstärke 1, durchschnittlich in den letzten vier Wochen 3. Der größte Schmerz in den letzten vier Wochen betrug 7, als erträglich wurde 2 eingeschätzt. In den letzten drei Monaten konnte die Patientin an vier Tagen nicht ihren üblichen Aktivitäten nachgehen, die Beeinträchtigung im Alltag, bei Freizeitaktivitäten und bezüglich der Arbeitsfähigkeit gab sie mit Stufe 2 von 10 an. Als Ursache der Schmerzen sieht sie M. Pompe. Eine deutlich positive Beeinflussung ist mit viel Bewegung, Wandern, Schwimmen, Radfahren und durch krankengymnastische Übungen möglich; eine Verschlechterung erfolgt durch Stress, Überlastung bei bestimmten Arbeiten, beispielsweise Gartenarbeit und witterungsbedingt (feuchtkalt). Sie gibt an, ein wenig an einer ängstlichen Vorahnung, dass Schreckliches passieren könnte, zu leiden und habe gelegentlich ein ängstliches Gefühl in der Magengegend. Bisher wurde sie in der Neurologie, Orthopädie und Physiotherapie mit Medikamenten, Einspritzungen, Physiotherapie, Elektrischer Nervenstimulation, Akupunktur sowie Kur/Reha behandelt. An Medikamenten nimmt sie Voltaren resinat circa viermal pro Monat. Ihren allgemeinen Gesundheitszustand beschreibt sie als weniger gut, bei mittelschweren Tätigkeiten und beim Steigen von mehreren Treppenabsätzen sei sie etwas eingeschränkt. Wegen ihrer körperlichen Gesundheit habe sie weniger geschafft, als sie wollte, die Schmerzen haben sie bei Alltagstätigkeiten mäßig behindert. Die nächtliche Schlafdauer sei nicht ausreichend. Durch die Schmerzen sei sie in Tätigkeiten und Bedürfnissen deutlich eingeschränkt; die Stimmung sei ein wenig beeinträchtigt. Sonstige Beschwerden: Müdigkeit, Schlafstörungen. Es gab bereits vier schmerzbezogene Kur-/Reha-Aufenthalte.

Der vierte Patient ist männlich, 70 Jahre und hat seit mehr als fünf Jahren mehrfach täglich, Stunden dauernde Schmerzattacken mit auch zwischenzeitlichen Schmerzen in Schulter- und Hüftgürtel, die er als elend, furchtbar, drückend, brennend, stechend beschreibt. Die momentane Schmerzstärke sei 4,5. Durchschnittlich in den letzten vier Wochen war sie 9,5, der größte Schmerz in den letzten vier Wochen war 10. Als erträglich einstufen würde er 4-5. Von den letzten drei Monaten konnte er 2,5 Monate nicht seinen üblichen Aktivitäten nachgehen, detailliert beschreibt er die Beeinträchtigung im Alltag mit Stufe 6 von 10, bei Freizeitaktivitäten mit Stufe 9, bezüglich der Arbeitsfähigkeit

vergibt er Stufe 7. Die Ursachen für seine Schmerzen sieht er in M. Pompe und seelischer Belastung. Eine positive Beeinflussung ist ein wenig durch Krankengymnastik, Ergotherapie, Heimtraining und Ablenkung möglich, eine negative durch Gehen und körperliche Betätigung allgemein. Zum allgemeinen Wohlbefinden gab er an, weder alltägliche Anforderungen im Griff zu haben noch sich innerlich erfüllt oder behaglich zu fühlen oder das Leben zu genießen. Er sei mit seiner Arbeitsleistung und seinem körperlichen Zustand nicht zufrieden, richtig freuen könne er sich auch nicht. Zur allgemeinen und seelischen Verfassung in den letzten 14 Tagen gab er an, meistens angespannt/überreizt und ziemlich rastlos zu sein. Er habe eine sehr starke ängstliche Vorahnung, und sehr oft panikartige Zustände, er könne überhaupt nicht behaglich dasitzen und entspannen. Er sei überhaupt nicht glücklich und könne nie die lustige Seite sehen, zudem habe er das Interesse an seiner äußerlichen Erscheinung verloren und könne kaum bis gar nicht mit Freude in die Zukunft sehen. Er denke des Öfteren daran, sich das Leben zu nehmen.

Die bisherige Behandlung erfolgte mit Medikamenten (Tramadol Tropfen 5x/d, Tramadol ret., Lyrica, Remergil, Enalapril, Pantozol), Einspritzungen, Krankengymnastik, Kur/Reha.

Sonstige Beschwerden: arterielle Hypertonie, Herzschrittmacher.

Seinen allgemeinen Gesundheitszustand beschreibt der Patient als schlecht, bei mittelschweren Tätigkeiten sei er stark eingeschränkt, ebenso beim Steigen mehrerer Treppenabsätze. Wegen der eingeschränkten körperlichen Gesundheit habe er weniger geschafft, als er wollte, er konnte nur bestimmte Dinge tun. Ebenfalls weniger geschafft, als er wollte, habe er wegen seelischer Probleme, er sei nicht so sorgfältig wie üblich. In den letzten vier Wochen war er bei Alltagstätigkeiten sehr behindert. Er habe sich selten ruhig und gelassen gefühlt, nie voller Energie, entmutigt und traurig hingegen meistens. Kontakte zu anderen Menschen waren immer beeinträchtigt. In den letzten 14 Tagen war das allgemeine Befinden sehr schlecht, es bestanden Dauerschmerzen. In Tätigkeiten und Bedürfnissen war er fast völlig eingeschränkt. Die Stimmung war ebenfalls stark beeinträchtigt.

Sonstige Beschwerden: Magen, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Niedergeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Lustlosigkeit, Verstopfung.

#### 4.8 Antikörperverlauf

Eine Antikörperbestimmung (anti-rhGAA IgG) wurde in München bei 13 Patienten durchgeführt, die Ergebnisse finden sich in Tabelle 26. Nur bei einer Patientin (x2) wurde dabei schon vor Therapiebeginn sowie in deutlich kürzeren Zeitabständen ein Antikörpertiter bestimmt, bei allen anderen erfolgte die erste Bestimmung nach frühestens zwei Jahren. Bei Patient 5 gab es bisher keine Werte, die später als zwei Jahre nach Therapiebeginn bestimmt wurden, sonst konnte bei allen Patienten spätestens drei Jahre nach Therapiebeginn ein positiver Antikörpertiter beobachtet werden. Der Median der Titerwerte lag bei 1600. Patient 13 musste die Therapie nach 15 Monaten wegen Nebenwirkungen abbrechen.

Patient	Jahre nach Therapiebeginn	Antikörper Status	Titer Value	RIP Result
1	2	positiv	1600	positiv
	3	positiv	1600	positiv
2	2	negativ		
	3	positiv	1600	positiv
3	2	positiv	1600	positiv
	3	positiv	6400	
4	2	positiv	204800	positiv
	2,5	positiv	102400	positiv
	3	positiv	204800	
5	2	negativ		negativ
6	2	positiv	200	positiv
	3	positiv	400	
7	3	positiv	3200	
9	2	negativ		negativ
	3	positiv	1600	positiv
10	3	positiv	400	
11	2	positiv	800	positiv
12	2	negativ		negativ
	3	positiv	3200	positiv
13	1,3	positiv	204800	positiv
	1,6	positiv	819200	positiv
	2	positiv	12800	positiv
x2	0	negativ		
	0,5	positiv	400	positiv
	0,8	positiv	1600	
	1	positiv	6400	

Tabelle 26: Antikörpertiter (n=13)

## 5 Diskussion

### 5.1 MRC

Für den MRC-Summenscore konnte mit keinem der statistischen Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungen festgestellt werden. Tendenziell zeigt sich, dass bei den Tests mit weniger als 20 Datensätzen der p-Wert deutlich größer ist als bei Tests mit mehr als 20 eingeschlossenen Patienten.

Der Median steigt im ersten Jahr minimal von 44,4% auf 44,98% an; bis zur Untersuchung nach zwei Jahren gibt es einen etwas größeren Anstieg um etwa einen Prozentpunkt, danach (zur 36-Monats-Untersuchung) fällt der Median ziemlich genau wieder auf den Ein-Jahres-Wert (siehe Abbildung 2).

Unbehandelte niederländische Patienten<sup>32</sup> hatten mit anfangs 45% (ebenfalls umgerechnet in %MRC) einen ähnlichen Wert. Bei ihnen konnte aber eine Abnahme um durchschnittlich etwa 0,6% pro Jahr gezeigt werden über einen durchschnittlichen Untersuchungszeitraum von acht Jahren. Da dabei zum Zeitpunkt des Studienbeginns alle Patienten gehfähig und nur einer nachts künstlich beatmet war, ist das hier untersuchte Patientenkollektiv deutlich stärker betroffen. Eine Stabilisierung der Werte über drei Jahre im Gegensatz zu einem Abfall um knapp 2% ist somit als Therapieerfolg zu werten. Für einen direkten Vergleich wäre jedoch eine längere Untersuchungsdauer notwendig, da sich im letzten Jahr schon ein Abfall der Werte abzeichnet. Terzis et al.<sup>33</sup> unterzogen ihre Patienten neben der Enzymersatztherapie einer 20-wöchigen Bewegungstherapie, die zu einer 15-50prozentigen Steigerung der Muskelkraft führte. Auch der Vergleich der verschiedenen Werte einzelner Patienten zeigt meist keine sehr große Schwankungsbreite, auffällig ist bei den Patienten 2, 5, 17 und 18, dass jeweils ein Wert aus der Reihe fällt. Gerade bei einem teilweise objektiven Test wie dem MRC könnte man als Ursache dafür verschiedene Untersucher zu den unterschiedlichen Zeitpunkten vermuten oder auch eine Schwankung in der Tagesform des Patienten.

Für die Patienten 7, 10, 24, 25 und 31 zeigt sich tendenziell ein leichter Anstieg der Werte, Patient 20 hingegen fällt ab. Stärkere Schwankungen ohne erkennbare Tendenz fallen bei den Patienten 3 und 19 auf.

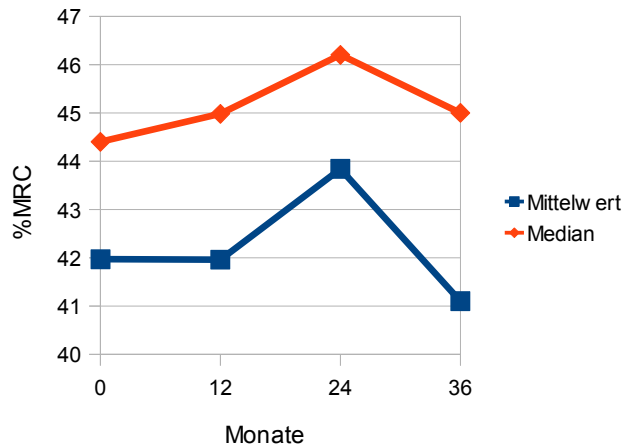


Abbildung 2: MRC-Summenscore. Verlauf.

## 5.2 Walton & Gardner-Medwin-Scale

Beide Friedman-Tests zeigen eine signifikante Veränderung. Durch den Median lässt sich für den 0-24 Monats-Test keine Erklärung finden (konstant bei 3), der Mittelwert sinkt von 4,34 über 3,97 auf 3,69. Wird die drei Jahres-Untersuchung mit analysiert, steigen beide Werte (Mittelwert: 5,31, Median: 5,5). Somit zeigt sich über die ersten beiden Jahre eine leichte, signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und im dritten Jahr eine deutliche Verschlechterung (Abbildung 3). Die Wilcoxon-Tests  $0 \neq 12$  und  $0 \neq 24$  unterstützen beide die signifikante Verbesserung, der Vergleich von 0 und 36 Monaten kann aber im Gegensatz zum Friedman-Test keine Verschlechterung feststellen ( $p=0,63$ ,  $n=16$ ).

Bei dieser Untersuchung zeigen einige Patienten deutliche Schwankungen in der Beurteilung: 6, 7, 10, 11, 12, 13 und 23.

Exakt die gleiche Einstufung über den gesamten Untersuchungszeitraum erhielten 11 Patienten, bei 4 Patienten fand eine Verbesserung statt (1, 2, 26, 27), bei ebenfalls 4 hingegen eine Verschlechterung (3, 18, 19, 20).

Bembi et al.<sup>34</sup> wiesen in ihrer Studie einen etwas anderen Verlauf bei sieben jugendlichen und 17 erwachsenen Patienten nach: der Median lag hier anfangs bei 3,75 und nach 36 Monaten Enzyersatztherapie bei 2 ( $p=0,0003$ ). Der Median am Anfang der Studie lag für die jüngeren Patienten deutlich unter dem Wert der adulten (2 im Gegensatz zu 5), sodass hier nicht exakt verglichen werden kann, da keine getrennten End-Werte für die adulten Patienten angegeben werden und der Anfangswert darauf schließen lässt, dass durchaus altersabhängige Unterschiede bestehen.



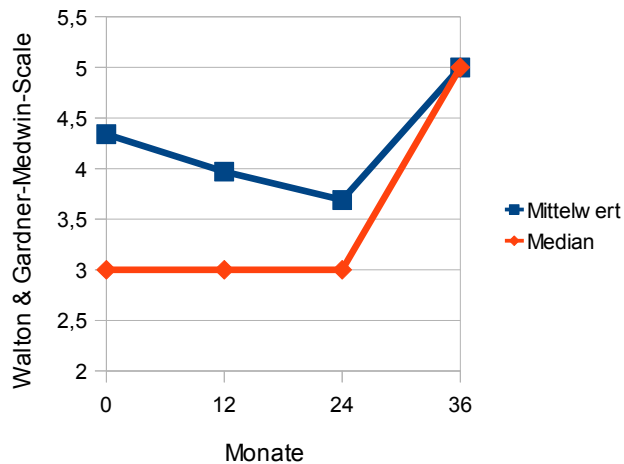


Abbildung 3: Walton & Gardner-Medwin-Scale. Verlauf

## 5.3 Funktionstests

### 5.3.1 Arm functional test

Der Friedman-Test 0-24 Monate war mit  $p=0,053$  knapp nicht signifikant, auffällig große p-Werte fanden sich für Wilcoxon  $24 \neq 36$  und  $0 \neq 36$  (dabei war die Stichprobenanzahl mit 12 beziehungsweise 15 eher klein). Median und Mittelwert sind am Anfang des Untersuchungszeitraumes und am Ende fast identisch, zwischenzeitlich findet sich ein deutlicher Abfall (siehe Abbildung 4).

Von den 27 Patienten bleibt der größte Anteil (14) über den gesamten Zeitraum exakt gleich eingestuft, drei Patienten (12, 23 und 27) verbesserten sich um jeweils eine Stufe und ebenfalls drei (16, 19 und 20) verschlechterten sich. Auffällig schwankend um mehr als einen Grad waren lediglich zwei Patienten (2 und 18).

Wokke et al.<sup>35</sup> wiesen bei einem unbehandelten Patientenkollektiv über quantitative Muskeltests einen Abfall der Kraft in der Armmuskulatur von 4% über zwölf Monate nach. Im Vergleich dazu kann eine Stabilität der Armkraft über drei Jahre durchaus als positiv gewertet werden.

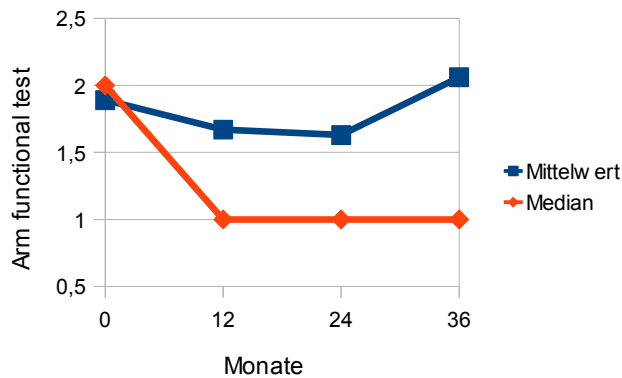


Abbildung 4: Arm functional test. Verlauf

### 5.3.2 6-Minuten Geh-Test

Zwei der statistischen Tests konnten hier signifikante Veränderungen aufzeigen: der Friedman-Test 0-24 Monate ergab  $p=0,015$  und der Wilcoxon-Test  $0 \neq 12$   $p=0,009$ . Der Verlauf des Median lässt diese Werte nachvollziehen: am Anfang des Untersuchungszeitraumes lag er bei 333,75m, stieg im ersten Jahr auf 414m und war am Ende des zweiten Jahres noch bei 390m. Nach 36 Monaten lag der Median wieder bei 416m. Somit zeigt sich für das erste Jahr ein deutlicher Anstieg in der möglichen Gehstrecke, im folgenden Jahr wieder ein leichtes Absinken, und bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes wieder ein Anstieg etwas über den 12-Monats-Wert (siehe Abbildung 5). Auch van der Ploeg et al.<sup>36</sup> konnten bei einer Studiendauer von 78 Wochen für die Wirkstoff-Gruppe eine signifikante Steigerung der Gehstrecke nachweisen. Die adulten Patienten in der Studie von Bembi et al.<sup>34</sup> starteten mit einer im Vergleich deutlich geringeren medianen Gehstrecke von 116,6m und verbesserten sich ebenfalls im Laufe der 36monatigen Therapie auf 265m. Somit kann im Vergleich festgestellt werden, dass sich die durchschnittliche Laufleistung durch die Therapie sowohl bei mäßiger als auch bei starker Einschränkung deutlich verbessern kann.

Zusätzlich zur Enzymersatztherapie erhielten fünf Patienten in der Studie von Terzis et al.<sup>33</sup> eine Bewegungstherapie über 20 Wochen. Allein damit konnte eine Verlängerung der Wegstrecke um 45 Meter erreicht werden.

Bei diesem Test konnte eine Verlängerung der Gehstrecke bei 7 Patienten beobachtet werden (15, 22, 23, 25, 27, 31, 32), davon fielen zwei im Laufe des zweiten beziehungsweise dritten Jahres wieder ab (25, 31), nur bei einem Patienten nahm die Strecke kontinuierlich ab (14). Bei Patient 1 war der Test am Anfang und nach einem Jahr nicht möglich, in den folgenden Jahren zeigte er mit

275m beziehungsweise 200m eine deutliche Verbesserung. Patient 30 startete mit 152m und schaffte nach 24 Monaten 345m, am Ende der Untersuchung war die mögliche Gehstrecke wieder auf dem Ausgangswert.

Bei geringeren Unterschieden muss auch wieder eine unterschiedliche Tagesform der Patienten berücksichtigt werden sowie eine vom Untersucher abhängige Genauigkeit der Wegstrecken-Messung.

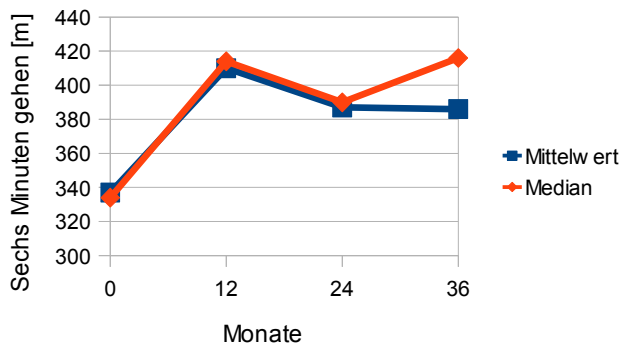


Abbildung 5: 6-Minuten Geh-Test. Verlauf

### 5.3.3 10-Meter Geh-Test

Bei diesem Test ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen, wie sich auch am Median erkennen lässt: die Schwankungen liegen im Bereich von weniger als einer Sekunde im Verlauf der 36 Monate (minimal 7,75 Sekunden, maximal 8,65 Sekunden, siehe Abbildung 6). Dabei muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass bei manuellem Stoppen der Zeit die Messung nicht auf Sekundenbruchteile genau erfolgen kann und eventuell auch die zehn Meter nicht immer exakt vermessen wurden. Wie bei den meisten Tests muss auch hier von einer gewissen Tagesform-abhängigkeit ausgegangen werden, die möglicherweise einmalig bessere oder schlechtere Werte erklären kann (beispielsweise Patient 17).

Eine deutliche Verlangsamung zeigten drei Patienten (7, 8, 10), eine Verbesserung der Gehleistung dagegen vier Patienten (15, 28, 30, 35). Die anderen Patienten blieben in etwa gleich.

In der Untersuchung von Wokke et al.<sup>33</sup> bei Patienten ohne Therapie lag der Mittelwert anfangs mit 8,5s etwa eine Sekunde unter den Werten der hier beschriebenen Patienten. Auch ohne Therapie änderte sich innerhalb von zwölf Monaten dieser Wert nicht signifikant.

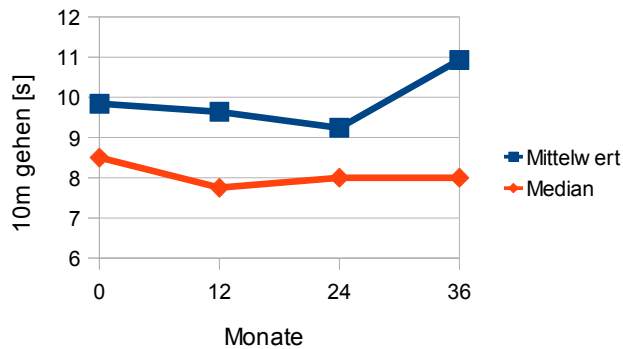


Abbildung 6: 10-Meter Geh-Test. Verlauf

### 5.3.4 4-Stufen steigen

Hier zeigten sich weder bei den statistischen Tests noch im Verlauf der einzelnen Patienten signifikante Veränderungen. Lediglich bei zwei Patienten konnte eine Veränderung beobachtet werden, die nicht eindeutig im Rahmen der Messungenauigkeit liegt: Patient 8 verschlechterte sich von 6,4s auf 9s, Patient 30 verbesserte sich von 17s auf 8s. Median und Mittelwert sinken im Lauf der drei Jahre um etwa eine Sekunde (siehe Abbildung 7). Wie beim 10-Meter Geh-Test muss allerdings auch hier davon ausgegangen werden, dass beim manuellen Stoppen dieser kurzen Zeiteinheiten der Messfehler verhältnismäßig groß ist.

In der bereits oben erwähnten Studie von Wokke et al.<sup>35</sup> ergab sich anfangs ein sehr ähnlicher Mittelwert von 5,4s, auch dabei wurde ohne Therapie keine signifikante Veränderung innerhalb von zwölf Monaten festgestellt.

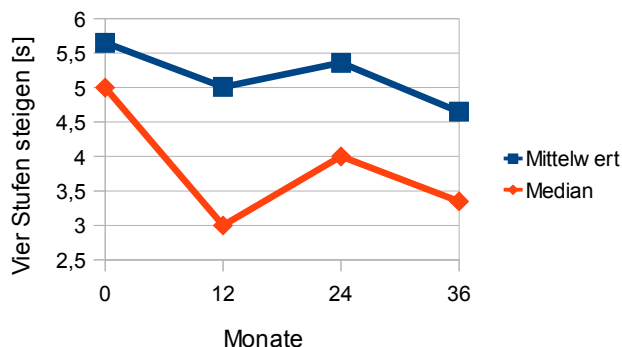


Abbildung 7: 4-Stufen steigen. Verlauf

## 5.4 Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF36)

### 5.4.1 SF36 – Gesamt

Für die gesamte Lebensqualität konnte in den ersten beiden Jahren eine signifikante Verbesserung festgestellt werden: Friedman-Test 0-24:  $p=0,009$ , Wilcoxon-Test  $0 \neq 12$ :  $p=0,005$  und  $0 \neq 24$ :  $p=0,024$  bei einem Anstieg des Median von 57,6 auf 62,5 nach 12 Monaten und auf 66,5 nach 24 Monaten. Nach 36 Monaten lag der Median allerdings mit 57 knapp unter dem Anfangswert (bei  $n=11$ , siehe Abbildung 8) und zeigte somit keine signifikante Veränderung, ähnlich wie bei van der Ploeg et al.<sup>36</sup>. Eine Verbesserung über acht Jahre konnten van Capelle et al.<sup>37</sup> zeigen, ohne dass dazu genauere Werte angegeben wurden.

Exakt diese Tendenz (erst eine Verbesserung, dann ein deutlicher Abfall) lässt sich bei drei Patienten nachvollziehen (1, 11, 13), fünf Patienten (6, 8, 12, 16, 29) zeigten von Anfang an eine Verschlechterung, bei allen übrigen verbesserte sich die Lebensqualität bleibend.

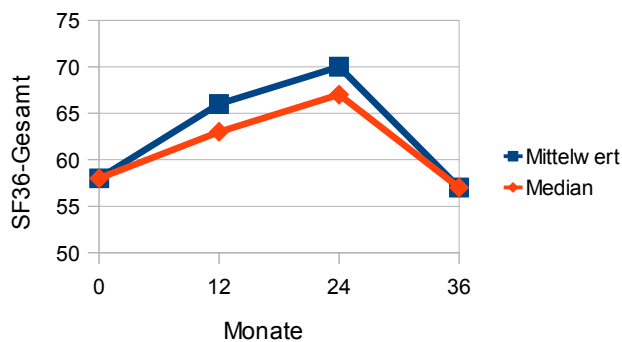


Abbildung 8: SF36 – Gesamt, Verlauf

## 5.4.2 SF36 – körperlicher Gesundheitszustand

Für den Unterpunkt der körperlichen Gesundheit war nur die Verbesserung im ersten Jahr statistisch signifikant (Wilcoxon 0≠12:  $p=0,01$ ), hier stieg der Median von 38 auf 47 an. Im Gegensatz zur gesamten Lebensqualität blieb der Wert dann allerdings auf diesem Niveau, der Median blieb nach 24 Monaten auf 47 und stieg bis zum Abschluss der Studie nochmals leicht auf 48 (Abbildung 9). Als Vergleichswert für zwölf Monate zeigten Wokke et al.<sup>35</sup>, dass sich ohne Therapie der körperliche Gesundheitszustand nicht verbesserte.

Wiederum bei 4 Patienten (1, 11, 12, 13) zeigt sich erst eine Verbesserung, am Ende des Zeitraums liegt der Wert aber unter dem Ausgangswert. Von Anfang an eine Verschlechterung konnte bei vier Patienten (8, 16, 29, 31) festgestellt werden; der Vergleich mit SF36 - Gesamt zeigt, dass es sich bei diesen beiden Gruppen um fast die gleichen Patienten handelt. Aber auch hier gab die Mehrheit der Patienten eine kontinuierliche, bleibende Verbesserung über den Untersuchungszeitraum an.

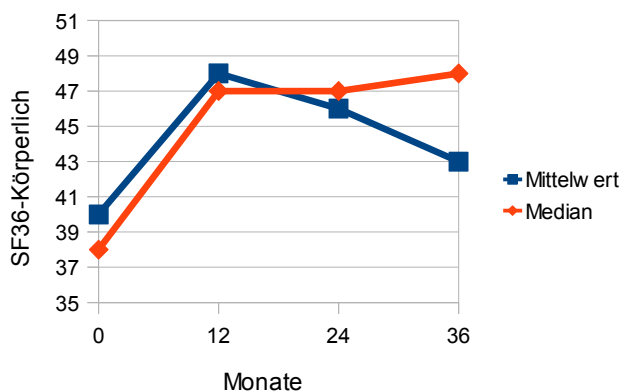


Abbildung 9: SF36 – Körperlicher Gesundheitszustand, Verlauf

### 5.4.3 SF36 – psychischer Gesundheitszustand

Der Verlauf der psychischen Lebensqualität folgt dem der Gesamt-Auswertung: der Median steigt im ersten Jahr von 63 auf 69,5 ( $p=0,05$ ), im zweiten Jahr nochmals leicht auf 71 und sinkt dann im dritten Jahr auf 62 (siehe Abbildung 10). Dabei war kein statistischer Test signifikant.

Ein Großteil bleibt im Verlauf bei ähnlichen Werten, nur zwei Patienten folgen dem Verlauf des Median (1, 19), vier verschlechtern sich im Lauf der Untersuchung (6, 8, 11, 29), bei ebenfalls vier Patienten verbessert sich der psychische Gesundheitszustand kontinuierlich (5, 7, 17, 31).

Kanters et al.<sup>38</sup> untersuchten unter anderem die Auswirkungen der Krankheit auf das soziale Netzwerk der Patienten und konnten eine deutliche negative Beeinflussung feststellen. Auch das Angewiesen-Sein auf Hilfe aus dem persönlichen Umfeld könnte einen Einfluss auf die eingeschränkte psychische Gesundheit haben.

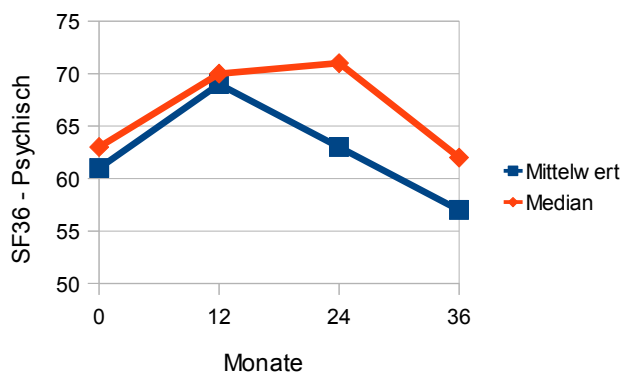


Abbildung 10: SF36 – Psychischer Gesundheitszustand, Verlauf

## 5.5 Lungenfunktion

Die Untersuchung der Lungenfunktion zeigt einen Anstieg des medianen prozentualen Anteils am Sollvolumen der Vitalkapazität von 60% auf 72% im ersten Jahr, ohne dass dieser Anstieg statistisch signifikant wäre (Wilcoxon 0≠12:  $p=0,87$ ,  $n=23$ ). Im weiteren Verlauf der Untersuchung bleibt der Median auf etwa gleichem Niveau (vergleiche Abbildung 11), dementsprechend sind auch die anderen statistischen Tests nicht signifikant.

Eine kontinuierliche Abnahme des Lungenvolumens zeigten sechs Patienten (1, 4, 13, 17, 23, 29), genauso viele schnitten im Lauf der Zeit besser ab (6, 12, 14, 28, 37, 38).

Die Patienten bei Bembi et al.<sup>34</sup> hatten mit einer anfänglichen Vitalkapazität von 54% (adult und juvenil gemischt) und einer nicht signifikanten Erhöhung auf knapp 60% nach 36 Monaten Enzyersatztherapie einen ähnlichen Verlauf bei insgesamt eingeschränkterer Lungenfunktion. Furusawa et al.<sup>39</sup> wiesen bei ihren respiratorisch schwer beeinträchtigten Patienten im Verlauf der Enzyersatztherapie eine deutliche Verlängerung der beatmungsfreien Zeit und ebenfalls eine Verbesserung der Vitalkapazität nach.

In einer Studie von van der Beek et al.<sup>40</sup> zeigte sich für den natürlichen Verlauf ohne Enzyersatztherapie ein durchschnittlicher jährlicher Abfall der Vitalkapazität um 0,9%, wobei außerdem festgestellt wurde, dass die männlichen Patienten eine stärkere pulmonale Beteiligung hatten. Im Vergleich dazu ist ein nicht signifikanter Anstieg beziehungsweise eine stabile Vitalkapazität als positiver Effekt der Enzyersatztherapie zu werten.

Jones et al.<sup>41</sup> führten bei zwei respiratorisch stark beeinträchtigten Patienten zusätzlich zur langjährigen Enzyersatztherapie ein Training der Atemmuskulatur („Respiratory muscle strength training“ (RMST)) durch und konnten damit eine deutliche Verbesserung erreichen.

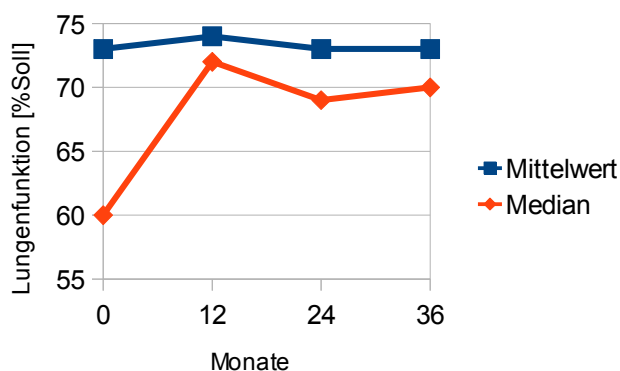


Abbildung 11: Lungenfunktion, Verlauf



## 5.6 Kreatinkinase

Der Verlauf des maßgeblichen Laborwertes Kreatinkinase zeigt von allen Tests die deutlichsten Unterschiede: alle Vergleiche, die über mehr als ein Jahr gehen, ergeben statistisch signifikante Veränderungen. So ergibt sich beispielsweise über die ersten beiden Jahre ein Rückgang der Werte von median 305U/l auf 275 U/l (Mittelwert 578U/l auf 537U/l) bei  $p=0,0004$ . Über alle drei Jahre zeigt der Median kaum eine Veränderung (von 305U/l auf 331U/l), die statistische Signifikanz von  $p=0,013$  erklärt der Mittelwert mit einer Verbesserung von 578U/l auf 406U/l (siehe Abbildung 12). Ein ähnlicher, etwas deutlicherer Verlauf zeigt sich bei Bembi et al.<sup>34</sup>: Hier sinkt die mediane Konzentration der Kreatinkinase von anfangs 837U/l über 688U/l (nach 12 Monaten Enzyersatztherapie) und 561U/l (24 Monate) auf 522U/l (36 Monate).

Auch bei den meisten der Patienten lässt sich der Trend erkennen: bei 12 Patienten (2, 5, 9, 12, 13, 16, 18, 20, 21, 23, 29, 30) sinkt der CK-Wert im Laufe von zwei oder drei Jahren um mindestens 100U/l, nur bei drei Patienten (7, 24, 31) erhöht sich der Wert um ebenso viel.

Auch zwei kleinere Fallstudien<sup>14,39</sup> zeigen eine Reduktion der Kreatinkinase bei allen Patienten mit anfänglich erhöhten Werten.

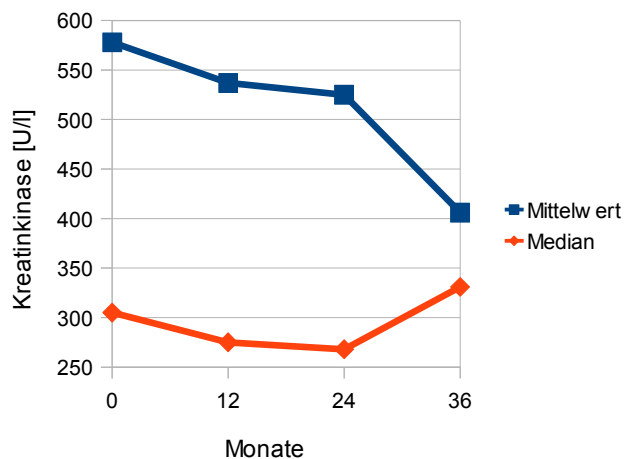


Abbildung 12: Kreatinkinase. Verlauf

## 5.7 Deutscher Schmerzfragebogen

Vier von zwölf Patienten in München sind von chronischen Schmerzen betroffen, einer davon relativ wenig, ein anderer sehr schwer. Eindeutig Morbus Pompe als Ursache wird von zwei Patienten angegeben.

Im klinischen Alltag steht vor allem die Optimierung der Schmerzmedikation im Vordergrund. Für eine ursächliche Schmerzbekämpfung scheinen eine frühzeitige Diagnose sowie ein früher Beginn der Enzymersatztherapie wichtig, um schmerzfördernde Umstände wie Skoliose oder Beeinträchtigung der Mobilität zu verhindern beziehungsweise zeitlich zu verzögern.

## 5.8 Antikörperverlauf

Der Verlauf der Antikörpertiter zeigt, dass mit länger dauernder Therapie eigentlich alle Patienten Antikörper gegen das therapeutische Enzym entwickeln. Den gleichen Effekt konnten auch van der Ploeg et al.<sup>42</sup> nachweisen, auch der mediane Titer am Ende des Untersuchungszeitraumes ist mit 1600 identisch. Die Patienten von Furusawa et al.<sup>42</sup> waren um die 12. bis 16. Therapiewoche alle Antikörper-positiv, wobei ein Teil der Patienten im Verlauf wieder negative Werte zeigten.

Dabei ist es jedoch wichtig zu bemerken, dass trotzdem nur wenige Patienten eine immunologische Reaktion im Sinne von Unverträglichkeiten zeigen: die Patienten 4 und x2 bekommen regelmäßig vor den Infusionen 4mg Dimetindemaleat, Patient 4 zusätzlich 50mg Cortison. Damit kann die Therapie ohne Beschwerden für die Patienten durchgeführt werden. Nur Patient 13 musste wegen Unverträglichkeitsreaktionen nach 15 Monaten die Therapie abbrechen, hier zeigen sich wieder fallende Antikörper-Werte nach Ende der Therapie.

El-Gharbawy et al.<sup>43</sup> konnten bei zwei Kindern mit deutlichen infusionsassoziierten Reaktionen mit einem speziell entwickelten Desensibilisierungs-Protokoll eine erneute Toleranz bei voller Dosis erzielen. Van der Ploeg et al.<sup>36</sup> konnten keine einheitliche Assoziation zwischen Antikörpertiter und infusionsassoziierten Reaktionen zeigen. Bei den jetzt beobachteten Patienten ist allerdings auffällig, dass alle Patienten mit Reaktionen einen sehr schnellen Anstieg der Antikörpertiter (Patient x2) oder im Vergleich extrem hohe Werte zeigten (Patienten 4 und 13). Somit scheint bei diesem Patientenkollektiv ein Zusammenhang zu bestehen zwischen der messbaren immunologischen Reaktion und klinischer Beobachtung, wobei bei Antikörpertitern bis in den Bereich von 6400 bei langsamem Anstieg über 2-3 Jahre keine klinischen Äquivalente zu beobachten waren.

Kishnani et al.<sup>44</sup> zeigten bei Säuglingen mit weniger als 1% Enzymaktivität und Kardiomyopathie, dass die Verträglichkeit und die Antikörperbildung davon abhängen, ob kreuzreaktives immunologisches Material (CRIM) vorhanden ist. Patienten, die aufgrund der Art ihrer Mutationen überhaupt kein natives oder dem nativen ähnliches Enzym bilden können, sind CRIM-negativ und bilden höhere Antikörpertiter. Patienten mit einer aktiven oder inaktiven Enzymrestmenge sind CRIM-positiv und zeigen eine weniger starke Immunreaktion sowie ein besseres Ansprechen auf die Therapie. Banugaria et al.<sup>45</sup> unterschieden in ihrer Studie bei Kindern drei Gruppen: CRIM-negative Patienten mit hohem Antikörpertiter und CRIM-positive mit niedrigem beziehungsweise hohem Titer. Sie konnten dabei zeigen, dass ein hoher Antikörpertiter unabhängig vom CRIM-Status eine verminderte Wirkung der Therapie hervorrief. Ein Beispiel für einen CRIM-negativen Verlauf bei einem adulten Patienten beschreibt die Studie von de Vries et al.<sup>42</sup>. Rohrbach et al.<sup>46</sup> wiesen nach, dass bei CRIM-negativen Patienten die zusätzliche Gabe von Omalizumab als monoklonale IgE-Antikörper eine signifikante Verbesserung des Therapieansprechens und der Verträglichkeit für diese Patientengruppe ergab. Ähnliches könnte auch für die adulte Form des Morbus Pompe gelten. Wenn bestimmte Mutationen das Enzym strukturell stärker verändern, könnte dies zu einer stärkeren immunologischen Reaktion mit höheren Antikörpertitern und schlechterer Verträglichkeit führen. Eine Testung, ob die gemessenen Antikörper die Enzymaktivität oder das Enzymuptake hemmen, wurde bei den hier untersuchten Patienten nicht durchgeführt. Alle drei Patienten mit klinisch bemerkbaren immunologischen Reaktionen sind Frauen bei einem Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich von 8:5. Erste Untersuchungen am Mausmodell<sup>47</sup> zeigen, dass die zusätzliche orale Verabreichung von rekombinanter menschlicher Alglucosidase-alfa den Antikörpertiter senken und die damit verbundenen Immunreaktionen reduzieren kann.

## 6 Zusammenfassung

Für den MRC-Summenscore zur Beurteilung der groben Muskelkraft ließ sich keine eindeutige Tendenz festmachen, Median und Mittelwert zeigen erst eine leichte, nicht signifikante Verbesserung der Werte in den ersten beiden Jahren, im dritten Jahr dagegen wieder eine Verschlechterung auf etwa den Anfangswert. Im Vergleich mit unbehandelten Patienten<sup>32</sup>, die über einen längeren Zeitraum eine kontinuierliche Verschlechterung zeigten, ist diese Stabilität insgesamt positiv zu werten.

Beim Walton & Gardner-Medwin-Scale als Maß für die motorischen Fähigkeiten zeigt sich in den ersten beiden Jahren eine signifikante Verbesserung, im dritten Jahr hingegen eine signifikante Verschlechterung. Der direkte Vergleich von Anfangs- und End-Untersuchung ist nicht signifikant unterschiedlich. In der Literatur finden sich zu diesem Test bisher wenige Vergleichswerte, bei Bembi et al.<sup>34</sup> konnte für gemischt juvenile und adulte Patienten eine Verbesserung nachgewiesen werden. (Strothotte et al.<sup>48</sup> untersuchten die gleiche Patientengruppe.) Median und Mittelwert zeigen jedoch, dass der „durchschnittliche Patient“ am Ende der Untersuchung noch ohne Hilfsmittel in der Ebene mobil ist, jedoch nicht mehr Treppensteigen kann und meist auch ein Aufstehen von einem Stuhl nicht mehr möglich ist.

Im Arm functional test lässt sich beobachten, dass es ebenfalls in den ersten beiden Jahren zu einer (nicht signifikanten) Verbesserung kommt, am Ende der dreijährigen Studiendauer jedoch in etwa die Ausgangswerte erreicht werden. Dabei ist für die meisten Patienten das Arme heben nur möglich, wenn sie im Ellenbogen beugen oder Hilfsmuskeln benutzen, viele sind auch in der Nutzung der Arme nicht eingeschränkt. Quantitative Tests bei unbehandelten Patienten<sup>35</sup> wiesen einen Abfall der Kraft in der Armmuskulatur von 4% im Laufe eines Jahrs nach. Hochgerechnet auf drei Jahre könnte dies durchaus eine höhere Graduierung im semiquantitativen arm functional test bedeuten. Allgemein ist die Einteilung des arm functional test für eine genauere Beurteilung zu grob, da sich beispielsweise der notwendige Einsatz der Hilfsmuskulatur für das Heben der Arme im Laufe der drei Jahre deutlich verstärken kann, ohne dass dies eine veränderte Einordnung in die Skala zur Folge hätte.

Im 6-Minuten Geh-Test verlängert sich in den ersten beiden Jahren die Gehstrecke im Vergleich zum Ausgangswert signifikant. Die längste durchschnittliche Strecke wird von den Patienten nach 12 Monaten Therapie zurückgelegt, dann sinkt sie im zweiten Jahr wieder (nicht signifikant) ab, und ist am Ende des dritten Untersuchungsjahres etwa auf Höhe des Höchstwertes nach 12 Monaten (ebenfalls nicht signifikant). Die von van der Ploeg et al.<sup>36</sup> nachgewiesene Steigerung der Gehstrecke bei der Wirkstoffgruppe und der leichte Abfall bei der Placebo-Gruppe beziehen sich auf einen Zeitraum von 1,5 Jahren. Die von Bembi et al.<sup>32</sup> untersuchte Patientengruppe steigerte sich innerhalb von ebenfalls 36 Monaten von 116,6m auf 265m. Ein gleichbleibender, tendenziell etwas höherer Wert über drei Jahre im Gegensatz zu einem leichten Abfall über 1,5 Jahre bei unbehandelten Patienten scheint der Enzymersatztherapie zuzuschreiben zu sein.

Für den 10-Meter Geh-Test konnten keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der drei Jahre gezeigt werden. Im Mittel brauchten die Patienten zwischen 8 und 11 Sekunden, um zehn Meter zurückzulegen; es scheint tendenziell zu einer leichten Verlangsamung zu kommen. Allerdings stieg auch bei unbehandelten Patienten<sup>35</sup> die dafür benötigte Zeit innerhalb von zwölf Monaten nicht signifikant. Daher kann in Bezug auf diesen Test nicht von einer positiven Beeinflussung durch die Therapie ausgegangen werden, soweit dies im Rahmen der Stopp-Ungenauigkeiten beurteilt werden kann.

Für den 4-Stufen steigen-Test gilt Ähnliches, es konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Im Studienverlauf zeigt sich tendenziell eine leichte Verbesserung der benötigten Zeit von etwa einer Sekunde, hier könnte eine höhere Patientenanzahl vor allem bei der letzten Untersuchung eine signifikante Steigerung nachweisen. Ohne Therapie<sup>35</sup> ergab sich in einem Jahr keine Veränderung, ein direkter Vergleich und Rückschluss auf den Therapieerfolg ist bei diesen geringen Unterschieden, bei kleinen Fallzahlen und kurzem Untersuchungszeitraum schwierig.

In Bezug auf die per Fragebogen (SF36) erfasste allgemeine, körperliche und psychische Gesundheit konnte nachgewiesen werden, dass sich im Gegensatz zu unbehandelten Patienten<sup>33</sup> der körperliche Zustand besserte. Der allgemeine und psychische Gesundheitszustand besserte sich nur in den ersten beiden Jahren, am Ende des Studienzeitraumes lag er, ähnlich wie bei van der Ploeg et al.<sup>36</sup> leicht unter dem Ausgangswert. Hierbei war nur die Verbesserung des allgemeinen Zustandes signifikant. Gerade der positive Verlauf der körperlichen Gesundheit ist hier hervorzuheben, da nur hierauf die Therapie Einfluss nehmen kann. Die tendenziell weniger gute psychische Gesundheit kann auch auf die Diagnose einer chronisch progredienten Erkrankung und die Einschränkungen durch die zweiwöchentliche, intravenöse Therapie beeinflusst sein.

Die Lungenfunktion zeigt eine nicht signifikante Zunahme der Vitalkapazität von etwa 10% im ersten Jahr, danach bleiben die Durchschnittswerte in etwa auf gleichem Niveau. Einen ähnlichen Verlauf mit leichter, nicht signifikanter Verbesserung zeigen Bembi et al.<sup>32</sup>. Unbehandelte Patienten bei van der Beek et al.<sup>40</sup> erleiden durchschnittlich eine Verschlechterung der Vitalkapazität von 0,9% pro Jahr. Bei durchschnittlich doch deutlich eingeschränktem Lungenvolumen von hier anfangs 60% des alters- und geschlechtsadaptierten Sollwertes bedeutet für den Einzelfall eine zehnpromtente Verbesserung möglicherweise eine sichtbare Verbesserung der Lebensqualität. Ebenso deuten die Daten an, dass tendenziell keine Verschlechterung der Lungenfunktion in Richtung Beatmungspflichtigkeit stattfindet.

Die Kreatinkinase als Verlaufsparmeter der Muskelbeteiligung sank im Studienverlauf signifikant um durchschnittlich 170U/l ab. Da die Patienten im Durchschnitt mobil sind (siehe Tests), kann davon ausgegangen werden, dass das Absinken der Kreatinkinase nicht durch ein Fortschreiten der Erkrankung mit verminderter Muskelmasse und dadurch verminderter Freisetzung des Enzyms zustande kommt, sondern als Therapieerfolg im Sinne einer gebremsten Zellschädigung zu werten ist. Sinkende Kreatinkinase-Werte im Verlauf der Therapie konnten auch Merk et al.<sup>14</sup> sowie Bembi et al.<sup>34</sup> zeigen.

Bezüglich chronischer Schmerzen bei Pompe-Patienten ist bemerkenswert, dass zwei von zwölf Befragten diese Erkrankung als Ursache ihrer Schmerzen sehen. Zwei weitere bezogen sie eher auf eine andere, zusätzliche Krankheit. Eine Beurteilung über eine mögliche Beeinflussung durch die Enzyersatztherapie ist bisher nicht möglich, da die Patienten nur einmalig mit dem Deutschen Schmerzfragebogen befragt wurden. Eine suffiziente Schmerzmedikation und supportive Therapien für alle Betroffenen sind unverzichtbar, um die damit doppelte Bedrohung der Mobilität bestmöglich zu beeinflussen.

Die Bestimmung der Antikörpertiter zeigt, dass im Verlauf einer mehrjährigen Therapie fast alle Patienten anti-rhGAA IgG entwickeln, jedoch nur ein kleiner Teil der Patienten klinisch eine immunologische Reaktion zeigt. Diese Patienten haben tendenziell höhere Antikörpertiter oder einen schnelleren und früheren Anstieg. Eine Untersuchung, ob es bei Erwachsenen ähnlich wie bei Kindern eine Unterscheidung in CRIM-positiv und -negativ gibt, wäre hierbei sehr interessant. Die meisten dieser immunologischen Reaktionen lassen sich mit Antihistaminika und Steroiden soweit behandeln, dass die Enzyersatztherapie fortgeführt werden kann.

Insgesamt zeigt sich für die meisten Tests und Untersuchungen eine Stabilisierung der jeweiligen Werte mit tendenziell eher einer Verbesserung als Verschlechterung. Die große Heterogenität der Erkrankung macht eine Vorhersage aufgrund dieser Ergebnisse für den Einzelfall jedoch extrem schwierig. Durch die kleinen Fallzahlen bei dieser seltenen Erkrankung ergeben sich sehr oft keine statistisch signifikanten Ergebnisse, dies könnte sich jedoch durch frühere Diagnosestellung ändern. Weitere Beobachtungen über längere Zeiträume werden noch bessere Aussagen zur Quantifizierung des Erfolgs der Therapie treffen können. Die Aussagekraft aller Studien ist jedoch etwas eingeschränkt, da Vergleichswerte für parallel untersuchte unbehandelte Patienten oder auch für Kontrollpersonen für viele Tests oder über einen längeren Untersuchungszeitraum fehlen. Eine frühere Diagnosestellung, beispielsweise auch durch ein Neugeborenen-Screening mit Diagnosesicherung vor Auftreten von klinischen Symptomen, scheint sinnvoll, um nicht wertvolle Zeit bis zum Therapiebeginn zu verlieren. Die Diskussion, wann in einem solchen Fall die Therapie begonnen werden soll, steht erst am Anfang<sup>49,50 51,52</sup>.

Eine zusätzliche physiotherapeutische Beübung zeigt in allen Fällen eine deutliche Verbesserung der trainierten Bereiche<sup>33,41</sup>.

Ob die Therapie durch ein mögliches Verzögern der Rollstuhl- und Beatmungspflichtigkeit als Hauptassoziationsfaktoren auch ein verlängertes Überleben im Vergleich zu unbehandelten Patienten<sup>53</sup> erreichen kann, müssen längerdauernde Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen zeigen.

## **7 Ausblick**

### **7.1 Neo-Myozyme: modifizierte GAA**

Zhu et al.<sup>54,55</sup> versuchten mittels synthetischen Oligosaccharid-Liganden die Affinität der GAA am kationenabhängigen Mannose-6-Phosphat-Rezeptor zu erhöhen. Sie konnten zeigen, dass die resultierende neo-rhGAA (modifizierte rekombinante menschliche GAA) durch die Umgestaltung mit Kohlenhydraten die Verfügbarkeit des Enzyms an den Zielorganen verbessert. Zudem wiesen sie nach, dass dadurch der Glykogengehalt in betroffenen Geweben etwa fünffach effektiver verringert wird. Abhängig von Alter und Ausmaß der Klinik zeigt sich bei den Mäusen eine gute bis mäßige Verbesserung der motorischen Fähigkeiten.

### **7.2 Gentherapie**

Gentherapie bei Morbus Pompe ist eine Herausforderung, da ein Protein induziert wird und Fremd-Proteine verstärkt eine humorale und zytotoxische Immunantwort hervorrufen. Erste Ergebnisse am Mausmodell unterstützen diese Hypothese und erproben mögliche Lösungswege. Sun et al.<sup>56</sup> beschreiben, dass AAV2-Vektoren, die einen muskelspezifischen Kreatinkinase-regulierenden Genabschnitt enthalten, abgemilderte Immunreaktionen hervorrufen. Dabei wirken unterschiedliche Subtypen dieses Vektors an verschiedenen Muskeln oder Muskelzelltypen unterschiedlich gut. Die gentherapeutische Effizienz ist dabei ebenfalls deutlich von der Immunreaktion abhängig.<sup>57,58</sup>



### 7.3 Chaperone

Chaperone sind Proteine, die bei anderen Proteinen, beispielsweise Enzymen, eine bestimmte Faltung der Primärstruktur induzieren. Für einzelne Mutationen der sauren  $\alpha$ -Glukosidase, die zu Morbus Pompe führen, existieren nun therapeutische Chaperone, die zu einer verbesserten Funktion des mutierten Enzyms führen. Nach Konzeptstudien wird die pharmakologische Chaperon-Therapie (PCT) in die klinische Anwendung für Morbus Fabry, Gaucher und Pompe übertragen. Die Anzahl an verschiedenen therapeutischen Chaperonen wächst dabei stetig und lässt Hoffnung, dass für weitere Mutationen des GAA-Gens und für andere Erkrankungen eine verbesserte Behandlungsmöglichkeit entsteht. <sup>57,59-63</sup>

## 8 Appendix

Hier finden sich alle Daten, die aufgrund fehlender Werte nicht in die statistische Auswertung eingeflossen sind.

Patient	0 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
x1		3,94		
8		44,06	47,38	
x2	44,69	45,15		
x3	38,57	41,71		
x4	49,65	50		
x5	43,33	45		
x6	40,71			
x7				
x8	38,8	47		
x9	33,8			
x10	44,2			
x11	49,7			
28			41,67	40,56
30				43,61
x12	47,5	47,92		
x13	43,53			
x14	45,69			
x15		43,33		
x16		47,91		
x17		47,72		
x18		45,41		
x19		48,12		
x20	30,83	26,67		
x21				
x22				
32				
33				
34				
35				
36	50	43,8		
37				
38				
x23				
x24				
x25				

Tabelle 27: MRC-Summenscore

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
x1	8	10		
8	3	4		
x2	3	3		
x3	9	9		
x4	2	1		
x5	6	6		
x6				
x7				
x8	2	2		
x9	6			
x10	2			
x11	0			
28			6	6
30			6	6
x12	3	3		
x13	6			
x14	3			
x15				
x16				
x17				
x18				
x19				
x20	3	2		
x21	4	4		
x22	3	3		
32	4	3		
33	0	0		
34	3	3		
35	6	6		
37	6	6		
38	3	3		
x23	3	3		
x24	3	3		
x25	3	3		

*Tabelle 28: Walton & Gardner-Medwin-Scale*

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
x1	0	4		
8	2	2		
x2	2	2		
x3	3	3		
x4	1	1		
x5	3	3		
x6				
x7				
x8	1	1		
x9	3			
x10	1			
x11	1			
28			1	1
29		1	1	1
30			1	3
x12	1	1		
x13	3			
x14	1			
x15		3		
x16		1		
x17		1		
x18		2		
x19		1		
x20	1	1		
x21				
x22				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
x23				
x24	1	1		
x25	1	1		

*Tabelle 29: Arm functional test*

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
<b>x1</b>	nicht möglich	nicht möglich		
<b>4</b>			330	
<b>5</b>			180	120
<b>6</b>				190
<b>7</b>			455	425
<b>8</b>			220	
<b>9</b>				
<b>10</b>			280	260
<b>12</b>			370	320
<b>x2</b>				
<b>x3</b>	nicht möglich	nicht möglich		
<b>x4</b>				
<b>x5</b>	116	100m/3min		
<b>18</b>	347	120		
<b>19</b>	nicht möglich	nicht möglich		
<b>x6</b>				
<b>x7</b>				
<b>24</b>	412,5	579		
<b>x8</b>		408,5		
<b>x9</b>	100			
<b>x10</b>	473			
<b>x11</b>	645			
<b>x12</b>	450	390		
<b>x13</b>	150			
<b>x14</b>	400			
<b>x15</b>		250		
<b>x16</b>		30		
<b>x17</b>		400		
<b>x18</b>		200		
<b>x19</b>	280	500		
<b>x20</b>		380		
<b>x21</b>	48			
<b>x22</b>	405	420		
<b>x23</b>	255	267		
<b>x24</b>	285	450		
<b>x25</b>	435	465		

*Tabelle 30: 6-Minuten Geh-Test [m]*

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
<b>x1</b>	nicht möglich	nicht möglich		
<b>4</b>		9,68	22,9	
<b>5</b>		18,96	18	
<b>6</b>		7,14	9	12
<b>12</b>		10,13	10,1	15
<b>x2</b>	27	9,5		
<b>x3</b>	nicht möglich	nicht möglich		
<b>x4</b>				
<b>x5</b>				
<b>18</b>		20		
<b>19</b>	nicht möglich	nicht möglich		
<b>20</b>	nicht möglich	nicht möglich		
<b>x6</b>				
<b>x7</b>				
<b>23</b>		16,78	17	
<b>x8</b>		7,91		
<b>27</b>		5,35	5	
<b>x9</b>				
<b>x10</b>	10,5			
<b>x11</b>	5,53			
<b>x12</b>	7	8		
<b>x13</b>	15			
<b>x14</b>	11			
<b>x15</b>		11		
<b>x16</b>		10		
<b>x17</b>		8		
<b>x18</b>		15		
<b>x19</b>	6	7		
<b>x20</b>	8,5	10,5		
<b>x21</b>		43,7		
<b>x22</b>		7		
<b>34</b>			7,4	
<b>38</b>			1,5	
<b>x23</b>		11		
<b>x24</b>	8	10		
<b>x25</b>	7	7		

*Tabelle 31: 10-Meter Geh-Test [s]*

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
x1	nicht möglich	nicht möglich		
4		7,56	nicht möglich	
5		11,88	9	
6		6,3	3	
12		6,5	6,5	
x2	13	3		
x3	nicht möglich	nicht möglich		
x4				
x5				
18				
19	nicht möglich	nicht möglich		
20	nicht möglich	nicht möglich		
x6				
x7				
24		2,5	3	
x8		4		
26		2	2	2
27		2	2	
x9	nicht möglich			
x10	2			
x11	1,21			
x12	6	5		
x13	8			
x14	2,2			
x15		3		
x16		4		
x17		3		
x18		7		
x19	4	2		
x20	4,36	4,5		
x21				
x22	5	5		
32		6		
34		4		
35				
38	11,5			
x23	8,3	5,7		
x24	8	5		
x25	7	7		

Tabelle 32: 4-Stufen steigen-Test [s]

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
x1	22	48		
4	51	3		
x2	33			
x3	6	129		
x4				
x5				
18		38		
20		72		48
x6				
x7				
21	54	51		
22	40	45		
x8	76,1	76,1		
x9	41			
x10				
x11	79			
28				
30			74	55
x12				
x13	55			
x14				
x15		59		
x16		55		
x17		56		
x18		72		
x19		46		
x20				
x21				
x22				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
x23				
x24				
x25				

*Tabelle 33: SF36 – Gesamt*



<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
x1	24	39		
4	38	-6		
x2	41			
x3	-9	90		
x4				
x5				
18		36		
20		59		23
x6				
x7				
21	28	23		
22	20	27		
23				
24				
x8				
25				
26				
27				
x9				
x10				
x11				
28				
30			65	50
x12				
x13	51			
x14				
x15		50		
x16		44		
x17		43		
x18		63		
x19		47		
x20				
x21				
x22				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
x23				
x24				
x25				

*Tabelle 34: SF36 – körperlicher Zustand*

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
x1	18	58		
4	59	21		
x2	21			
x3	21	142		
x4				
x5				
18		49		
20		75		66
x6				
x7				
21	78	72		
22	56	58		
23				
24				
x8				
25				
26				
27				
x9				
x10				
x11				
28				
30			75	52
x12				
x13	52			
x14				
x15		56		
x16		64		
x17		61		
x18		68		
x19		51		
x20				
x21				
x22				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
x23				
x24				
x25				

*Tabelle 35: SF36 – psychischer Zustand*

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
x1				
2				
3				
11	101,5			
x2	97,7	82,7		
x3	12,3	13,3		
x4	111,4	104,3		
x5	35	34,7		
18	26,2	21		
19	nicht messbar	nicht messbar		
20	29	41		
x6	80			
x7	32,3			
21	84,6	73,9		
22	88,9	82,9		
24				
x8	64	53		
25	119	123		
26				
27	80			
x9	44			
x10				
x11				
31		33	33,8	32,4
x12	79	55,5		
x13	49,5			
x14	66,7			
x15		53,5		
x16	48	56,3		
x17	44,8			
x18	69	83,6		
x19	86,3			
x20				
x21	59	65		
x22	71			
x23	43	64		
x24	1300ml	1600ml		
x25	2200ml	2000ml		

*Tabelle 36: Lungenfunktion [% Soll]*

<b>Patient</b>	<b>0 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
x1	91	77		
x2	557	566		
x3	657	593		
x4	190	305		
x5	561	294		
17	226	271		
x6	562,2			
x7	264			
22	819	436		
x8	normal	256		
25	533	472		
26	734			
27	567			
x9	368			
x10	753			
x11	674			
x12	735	568		
x13				
x14	1064			
x15				
x16	249	349		
x17	473	985		
x18	359	381		
x19	636	485		
x20	394	302		
x21	457	267		
x22	524	457		
32	777	597		
33	1012	721		
34	765	546		
35	378	246		
36	376	262		
37	447	365		
38	388	241		
x23	387	465		
x24				
x25				

*Tabelle 37: Kreatinkinase [U/l]*

## Literaturverzeichnis

1. Schoser, B., Sommer, C. & Dingermann, T. Morbus Pompe und Morbus Fabry. *Psychopharmakotherapie* **16**, 192-197 (2009).
2. Baethmann, M. *Morbus Pompe - Grundlagen, Diagnose und Therapie*, (Uni-Med Verlag AG, 2006).
3. Pompe, J. Over idiopathische hypertrofie van het hart. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* **76**, 304-311 (1932).
4. Bischoff, G. Zum klinischen Bild der Glykogenspeicherkrankheit. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* **52**, 722 (1932).
5. Walter, P. Über angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens - "Thesaurimosis glycogenica" (v. Gierke). *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie* **90**, 222 (1932).
6. Krivit, W., Polglase, W., Gunn, F. & Tyler, F. Studies in disorders of muscle, IX: glycogen storage disease primarily affecting skeletal muscle and clinically resembling amyotonia congenita. *Pediatrics* **12**, 165-177 (1953).
7. Di Sant Agnese, P., Andersen, D. & Mason, H. Glycogen storage disease of the heart. *Pediatrics* **6**, 607 (1950).
8. Cori, G.T. Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. *Harvey lectures* **48**, 145-171 (1952).
9. De Duve, C. The separation and characterization of subcellular particles. *Harvey Lect* **59**, 49-87 (1965).
10. Hers, H.G. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). *Biochem J* **86**, 11-16 (1963).
11. D'Ancona, G.G., Wurm, J. & Croce, C.M. Genetics of type II glycogenosis: assignment of the human gene for acid alpha-glucosidase to chromosome 17. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **76**, 4526-4529 (1979).
12. Solomon, E., Swallow, D., Burgess, S. & Evans, L. Assignment of the human acid alpha-glucosidase gene (alphaGLU) to chromosome 17 using somatic cell hybrids. *Annals of human genetics* **42**, 273-281 (1979).

13. Schoser, B.G.H., *et al.* Adult-onset glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. *Neuropathology and Applied Neurobiology* **33**, 544-559 (2007).
14. Merk, T., Wibmer, T., Schumann, C. & Kruger, S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) - influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol* **16**, 274-277 (2009).
15. Schoser, B.G.H. Glykogenspeichererkrankung Typ 2 - Morbus Pompe. Neue pathophysiologische Aspekte und aktueller Stand der Enzymersatztherapie mit Alglucosidase-alfa. *Aktuelle Neurologie* **34**, 283-290 (2007).
16. Ploeg, A.T.v.d. & Reuser, A.J. Lysosomal Storage Disease 2. Pompe's disease. *Lancet* **372**, 1342-1353 (2008).
17. Laforet, P., *et al.* Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* **70**, 2063-2066 (2008).
18. Sacconi, S., *et al.* Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. *J Neurol* **257**, 1730-1733 (2010).
19. Kishnani, P.S., *et al.* Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* **8**, 267-288 (2006).
20. Umaphysivam, K., Hopwood, J.J. & Meikle, P.J. Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin Chem* **47**, 1378-1383 (2001).
21. Goldstein, J.L., *et al.* Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve* **40**, 32-36 (2009).
22. Chien, Y.H., *et al.* Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program. *Pediatrics* **122**, e39-45 (2008).
23. Kallwass, H., *et al.* Rapid diagnosis of late-onset Pompe disease by fluorometric assay of alpha-glucosidase activities in dried blood spots. *Mol Genet Metab* **90**, 449-452 (2007).
24. Metz, T.F., *et al.* Simplified Newborn Screening Protocol for Lysosomal Storage Disorders. *Clin Chem* (2011).
25. Spacil, Z., *et al.* Comparative triplex tandem mass spectrometry assays of lysosomal enzyme activities in dried blood spots using fast liquid chromatography: application to newborn screening of Pompe, Fabry, and Hurler diseases. *Anal Chem* **83**, 4822-4828 (2011).

26. Oda, E., *et al.* Newborn screening for Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab* (2011).
27. Han, M., *et al.* Use of tandem mass spectrometry for newborn screening of 6 lysosomal storage disorders in a Korean population. *Korean J Lab Med* **31**, 250-256 (2011).
28. Zaidman, C.M., *et al.* Qualitative and quantitative skeletal muscle ultrasound in late-onset acid maltase deficiency. *Muscle Nerve* (2011).
29. [http://www.pompecenter.nl/en/?Molecular\\_aspects:Mutations](http://www.pompecenter.nl/en/?Molecular_aspects:Mutations). (Pompe Center ErasmusMC Rotterdam, 4/2011).
30. Tinkle, B.T. & Leslie, N. Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease). (1993).
31. Bonilla-Palomas, J.L., Gamez-Lopez, A.L., Tejero-Hernandez, M.A., Tejero-Mateo, I. & Lopez-Lopez, J. When Should we Start Enzyme Replacement Therapy for Infantile Pompe Disease With Severe Cardiomyopathy? *Rev Esp Cardiol* (2011).
32. Van der Beek, N.A., *et al.* Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* **19**, 113-117 (2009).
33. Terzis, G., *et al.* Effect of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* (2011).
34. Bembi, B., *et al.* Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* **33**, 727-735 (2010).
35. Wokke, J.H., *et al.* Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* **38**, 1236-1245 (2008).
36. Ploeg, A.T.v.d., *et al.* A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *New England Journal of Medicine* **362**, 1396-1406 (2010).
37. van Capelle, C.I., *et al.* Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord* **18**, 447-452 (2008).
38. Kanters, T.A., *et al.* Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. *J Inherit Metab Dis* (2011).
39. Furusawa, Y., *et al.* Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis* (2011).
40. van der Beek, N.A., *et al.* Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab* (2011).

41. Jones, H.N., Moss, T., Edwards, L. & Kishnani, P.S. Increased inspiratory and expiratory muscle strength following respiratory muscle strength training (RMST) in two patients with late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab* (2011).
42. de Vries, J.M., *et al.* High antibody titer in an adult with Pompe disease affects treatment with alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* **101**, 338-345 (2010).
43. El-Gharbawy, A.H., *et al.* An individually, modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions. *Mol Genet Metab* (2011).
44. Kishnani, P.S., *et al.* Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* **99**, 26-33 (2010).
45. Banugaria, S.G., *et al.* The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: Lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med* **13**, 729-736 (2011).
46. Rohrbach, M., *et al.* CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome. *J Inherit Metab Dis* **33**, 751-757 (2010).
47. Ohashi, T., *et al.* Oral administration of recombinant human acid alpha-glucosidase reduces specific antibody formation against enzyme in mouse. *Mol Genet Metab* **103**, 98-100 (2011).
48. Strothotte, S., *et al.* Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *Journal of Neurology* **257**, 91-97 (2010).
49. Chien, Y.H., *et al.* Later-onset Pompe disease: early detection and early treatment initiation enabled by newborn screening. *J Pediatr* **158**, 1023-1027 e1021 (2011).
50. Laloui, K., *et al.* Making diagnosis of Pompe disease at a presymptomatic stage: To treat or not to treat? *Neurology* (2011).
51. Levenson, D. Late onset Pompe disease revealed by newborn screening. *Am J Med Genet A* **155A**, fmviii-ix (2011).
52. Nakamura, K., Hattori, K. & Endo, F. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **157**, 63-71 (2011).
53. Gungor, D., *et al.* Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* **6**, 34 (2011).



54. Zhu, Y., *et al.* Carbohydrate-remodelled acid alpha-glucosidase with higher affinity for the cation-independent mannose 6-phosphate receptor demonstrates improved delivery to muscles of Pompe mice. *Biochem J* **389**, 619-628 (2005).
55. Zhu, Y., *et al.* Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. *Mol Ther* **17**, 954-963 (2009).
56. Sun, B., *et al.* Correction of multiple striated muscles in murine Pompe disease through adeno-associated virus-mediated gene therapy. *Mol Ther* **16**, 1366-1371 (2008).
57. Schoser, B., Hill, V. & Raben, N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics* **5**, 569-578 (2008).
58. Byrne, B.J., *et al.* Pompe disease gene therapy. *Hum Mol Genet* **20**, R61-68 (2011).
59. Parenti, G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med* **1**, 268-279 (2009).
60. Porto, C., *et al.* The pharmacological chaperone N-butyldeoxynojirimycin enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts. *Mol Ther* **17**, 964-971 (2009).
61. Parenti, G. & Andria, G. Pompe disease: from new views on pathophysiology to innovative therapeutic strategies. *Curr Pharm Biotechnol* **12**, 902-915 (2011).
62. Tajima, Y., *et al.* Biochemical and structural study on a S529V mutant acid alpha-glucosidase responsive to pharmacological chaperones. *J Hum Genet* **56**, 440-446 (2011).
63. Shimada, Y., *et al.* Proteasome inhibitors improve the function of mutant lysosomal alpha-glucosidase in fibroblasts from Pompe disease patient carrying c.546G>T mutation. *Biochem Biophys Res Commun* (2011).