

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

**Paraklinische Untersuchungsergebnisse unter
Enzymersatztherapie bei Morbus Pompe im Erwachsenenalter**

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

vorgelegt von
Andreas Wirsching
aus München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Benedikt Schoser

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

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2014

Meinen Eltern

Teile der vorliegenden Dissertation werden veröffentlicht in:

Journal of Clinical Neurophysiology :

Are evoked potentials in patients with adult-onset Pompe disease indicative to clinical relevant central nervous system involvement?

Wirsching A, Müller-Felber W, Schoser B

(Elektronische Annahmestätigung des Artikels durch das Journal im Anhang)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Einführung | 1 |
| 1.2. Historischer Rückblick | 1 |
| 1.3. Ätiologie und Pathogenese | 4 |
| 1.4. Epidemiologie | 6 |
| 1.5. Klinik | 7 |
| 1.5.1 Infantile Verlaufsform | 7 |
| 1.5.2. Juvenile Verlaufsform..... | 8 |
| 1.5.3. Adulte Verlaufsform..... | 9 |
| 1.6. Diagnostik..... | 10 |
| 1.7. Differentialdiagnostik..... | 13 |
| 1.9. Therapie | 14 |
| 2. Zielsetzung der Dissertation..... | 17 |
| 3. Patienten und Methoden | 18 |
| 3.1. Studiendesign..... | 18 |
| 3.2. Patientenkollektiv..... | 18 |
| 3.3. Evozierte Potentiale..... | 19 |
| 3.3.1 Akustisch evozierte Potentiale | 20 |
| 3.3.2 Visuell evozierte Potentiale..... | 21 |
| 3.3.3. Somatosensibel evozierte Potentiale..... | 22 |
| 3.4. Bildgebende Verfahren..... | 23 |
| 3.4.1 Muskelvolumetrie..... | 26 |
| 3.4.2. Mercuri score..... | 27 |
| 3.5. Statistische Auswertung | 28 |
| 4. Ergebnisse | 29 |
| 4.1. Evozierte Potentiale..... | 29 |
| 4.1.1. Akustisch evozierte Potentiale | 29 |
| 4.1.2 Visuell evozierte Potentiale..... | 32 |
| 4.1.3 Somatosensibel evozierte Potentiale..... | 33 |
| 4.2. Bildgebende Verfahren..... | 34 |
| 4.2.1. Volumetrie..... | 34 |
| 4.2.2 Mercuri score..... | 36 |
| 4.2.2.1. Querschnitt zum Zeitpunkt T24 | 36 |

| | |
|--|----|
| 4.2.2.2. Vergleich der Muskulatur vor Beginn und im Verlauf der ERT | 38 |
| 4.2.2.3. Verlaufsuntersuchungen | 41 |
| 5. Diskussion | 48 |
| 6. Ausblick | 61 |
| 7. Zusammenfassung | 62 |
| 8. Literaturverzeichnis | 64 |
| 9. Anhang | 79 |
| 9.1. Abkürzungsverzeichnis | 79 |
| 9.2. Danksagung | 80 |
| 9.3. Annahmestätigung des <i>Journal of Clinical Neurophysiology</i> | 80 |

1. Einleitung

1.1. Einführung

Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte Glykogenspeicherkrankheit. Die Patienten verfügen über eine deutlich verminderte Aktivität des Enzyms α -Glukosidase (saure Maltase), das für den lysosomalen Glykogenabbau verantwortlich ist. Besteht ein Mangel an diesem Enzym, so kommt es zur zunehmenden Akkumulation von Glykogen in den Lysosomen.

Es sind drei Verlaufsformen von Morbus Pompe beschrieben, die sich klinisch hinsichtlich Erstmanifestationsalter und Schweregrad unterscheiden. Während die infantile Verlaufsform als schwere multisystemische Erkrankung bekannt ist, die sich vorwiegend an Skelett- und Herzmuskulatur manifestiert, sind die juvenile und die adulte Verlaufsform durch eine wesentlich mildere Progression gekennzeichnet, die sich hauptsächlich in Form von Gliedergürtelmuskelschwäche und respiratorischen Beschwerden äußert.

Seit 2006 besteht die Möglichkeit einer Enzymersatztherapie mit rekombinant hergestellter α -Glukosidase. (Schoser, 2007a; Toscano und Schoser, 2013)

1.2. Historischer Rückblick

Die Glykogenspeicherkrankheit Typ II wird nach ihrem Erstentdecker Joannes Cassianus Pompe benannt. Der niederländische Pathologe führte im Dezember 1930 bei einem sieben Monate alten Mädchen eine Autopsie durch. Das Kind verstarb nach vier Tage anhaltendem Fieber und respiratorischen Beschwerden bei sonst unauffälliger medizinischer Vorgeschichte. In der Autopsie zeigte sich ein massiv vergrößertes Herz sowie Zeichen einer Pneumonie. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Myokards fand Pompe vakuolenartig verändertes Herzmuskelgewebe. Es gelang ihm, sowohl im Myokard als auch in Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Schilddrüse und Skelettmuskulatur größere Mengen an Glykogeneinlagerungen festzustellen. Pompe veröffentlichte seine Befunde 1932 unter dem Titel „*Over idiopathische hypertrophie van het hart*“ und vertiefte die Thematik vier Jahre später in seiner Dissertation „*Cardiomegalia congenica*“ (Loonen, 1979, S.13-15; Zeidman, 2012).

Veröffentlichungen von Glykogenosen kursierten zur damaligen Zeit auch in anderen Ländern. Der deutsche Biochemiker Schönheimer vermutete schon 1929 bei einem Patienten mit

pathologischen Glykogenspeicherungen in Leber und Nieren, dass eventuell ein Enzymmangel im Glykogenabbauweg für die Akkumulation von Glykogen verantwortlich sei (Schönheimer, 1929). Ebenfalls im Jahr 1932 publizierte der Göttinger Pathologe Putschar einen Fallbericht über einen verstorbenen Säugling mit Glykogeneinlagerungen im Herzen (Bischoff, 1932).

Das Ehepaar Gerty und Carl Cori konnte zwar 1952 die Ursache für die Glykogenspeicherkrankheit Typ I (von Gierke) in einem Mangel des Enzyms Glucose-6-Phosphatase begründen, jedoch das fehlende Enzym für die heute als Morbus Pompe bekannte Erkrankung noch nicht identifizieren können (Cori und Cori, 1952). Aus der ursprünglichen Suche nach der genauen Lokalisation der Glucose-6-Phosphatase in der Zelle ergab sich dabei 1955 die Entdeckung und Beschreibung der Lysosomen durch de Duve und seine Mitarbeiter (de Duve et al., 1955).

1963 gelang schließlich dem belgischen Forscher Henri-Géry Hers die Entzifferung des für die Glykogenspeicherkrankheit Typ II verantwortlichen Enzyms. In Gewebeproben aus Leber, Herz und Skelettmuskulatur von fünf an infantilem Morbus Pompe leidenden Patienten konnte er einen Mangel an α -(1,4)-Glucosidase nachweisen (Hers, 1963). Lejeune et al. schafften es im selben Jahr, die Lokalisation von saurer Maltase in den Lysosomen von Rattenleberzellen zu beweisen (Lejeune et al., 1963). Somit war die GSD II die erste entdeckte lysosomale Speicherkrankheit (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3390).

Bei einer der von Hers 1963 untersuchten Patientinnen fand sich eine verminderte Aktivität der sauren Maltase trotz Fehlen der Herzhypertrophie. Damit konnte er biochemisch die Varianz der klinischen Manifestationen dieses Enzymmangels beweisen (Hers, 1963). In den kommenden Jahren folgten Beschreibungen der heute als juvenile und adulte Verlaufsform bekannten Krankheitsvarianten (Engel und Dale, 1968; Hudgson et al., 1968).

Erste Therapieansätze beruhten auf der Verwendung des sauren Maltase-haltigen Schimmelpilzes *Aspergillus niger*. So wurde 1967 einer infantilen Pompe-Patientin ein Pilzextrakt intravenös verabreicht und anschließend in Leberbiopsien eine im Vergleich zu vorher erhöhte Aktivität der α -Glucosidase gemessen (Hug und Schubert, 1967). Diese anfänglichen Versuche einer Enzymersatztherapie hatten jedoch nur einen vorübergehenden Effekt und wussten nicht von einer Veränderung der Problematik in der Muskulatur zu berichten (Reuser et al., 2002). Einen anderen Therapieansatz wählte 1986 eine englische Forschungsgruppe. In der Hoffnung, das Enzymdefizit durch enzymkompetente Knochenmarkszellen zu beheben, führte sie eine allogene Knochenmarkstransplantation bei

einem 16 Monate alten Kind durch. Langzeitergebnisse ergaben sich dabei nicht, da das Kind 33 Tage nach dem Eingriff an einer Sepsis verstarb (Watson et al., 1986).

Reuser et al. zeigten 1984 in einem Experiment, dass aus Rinderhoden gewonnene und mit einem Erkennungssignal für den Mannose-6-Phosphat-Rezeptor der Zielzelle ausgestattete α -Glukosidase die verminderte Aktivität von saurer Maltase in Pompe-Patienten entnommenen Fibroblasten korrigieren kann (Reuser et al., 1984). Diese Ergebnisse wurden 1991 in einem Mausmodell bestätigt (van der Ploeg et al., 1991).

Mittels Expression von α -Glukosidase-cDNA in chinesischen Hamsteroovazellen gelang es Fuller et al. rekombinant hergestellte GAA zu gewinnen (Fuller et al., 1995). Eine andere Methode zeigten Bijvoet et al. auf, indem sie das Produkt aus humanem α -Glukosidase-Gen und des Rindergens α S1-casein in Mausoozyten injizierten, um somit aus der Milch von transgenischen Mäusen rekombinante GAA zu erhalten (Bijvoet et al., 1998).

Seit 1999 wird die Enzymersatztherapie auch an Menschen untersucht. Van den Hout et al. berichten von der Durchführung der ERT mit aus transgener Kaninchenmilch gewonnener rekombinanter α -Glukosidase bei infantilen Pompe-Patienten, während Amalfitano et al. 2001 drei Kindern rekombinante GAA aus chinesischen Hamsteroovarien verabreichten. In beiden Studien zeigte sich eine klinische Besserung bei guter Verträglichkeit (van den Hout et al., 2000; Amalfitano et al., 2001). Nach der Durchführung von klinischen Zulassungsstudien bekam die Firma *Genzyme* schließlich 2006 die Zustimmung der europäischen Arzneimittelagentur EMA und der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA zur Behandlung von Pompe-Patienten mit ihrem Produkt Myozyme (*alglucosidase alfa*) (U.S. Food and Drug Administration, 2006; European Medicines Agency, 2006).

Darüber hinaus besteht seit 2004 mit dem *Pompe registry* eine von der Firma *Genzyme* verwaltete und finanziell geförderte weltweite Datenbank von Patienten mit GSD II und einem internationalen Beirat an Ärzten unterschiedlicher Spezialisierung mit Erfahrung in der Betreuung von Pompe-Patienten. Jeder Patient mit gesicherter Diagnose kann in das Register miteinbezogen werden. Zielsetzung des *Pompe registry* ist es, durch die Datensammlung ein besseres Verständnis der Krankheit zu entwickeln und Therapieoptionen auf Effektivität und Patientensicherheit zu beurteilen (Byrne et al., 2011).

1.3. Ätiologie und Pathogenese

Morbus Pompe zählt sowohl zu den lysosomalen als auch zu den glykogenen Speicherkrankheiten. Grundlage des Pathomechanismus ist eine deutlich reduzierte Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Glukosidase, auch saure Maltase bzw. GAA genannt. Der Enzymmangel resultiert aus einem Gendefekt des für die GAA kodierenden Gens. Herrscht im Organismus eine zu stark verringerte Aktivität der α -Glukosidase kann Glykogen in den Lysosomen nicht mehr zu Glucose abgebaut werden und lagert sich dort zunehmend ab. (Schoaser, 2007a).

Die α -Glukosidase ist bei einem pH-Optimum von 3,7-4,5 für die Spaltung der α -1,4- und α -1,6-glykosidischen Bindungen verantwortlich und hydrolysiert damit Glykogen zu Glucose (Kishnani et al., 2006b). Wie viele andere lysosomale Enzyme erfährt auch die α -Glukosidase eine außerordentliche posttranslationale Modifizierung. In Form von Glykosylierung und Phosphorylierung wird der für die Aufnahme ins Lysosom benötigte Mannose-6-Phosphat-Erkennungsmarker bereitgestellt. Im Lysosom selbst kommt es schließlich noch zu proteolytischen Spaltungen des Enzyms (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3396-3401).

Für die verschiedenen Verlaufsformen von Morbus Pompe werden unterschiedliche Pathogenesen angenommen. Bei infantilen Patienten zeigten sich in Muskelbiopsien insbesondere massiv vergrößerte, glykogengefüllte Lysosomen oder aber auch vermehrt freies Glykogen. Autophagische Prozesse scheinen dabei in der Pathologie eher untergeordneter Natur zu sein (Raben et al., 2010). Die Grundlage der Zerstörung der Zellen wird in der Ruptur der Lysosomen vermutet. Durch die Dynamik und Scherkräfte des kontraktilen Apparates während der normalen Muskelkontraktion reißt die Lysosomenmembran im Laufe zunehmender Anschwellung ein und gibt somit ihren aus Glykogen und Enzymen bestehenden Inhalt ins Sarkoplasma frei. Die lysosomalen Enzyme beschädigen die Muskelzelle und sorgen für den Verlust der kontraktilen Funktion (Griffin, 1984; Thurberg et al., 2006).

In der Pathogenese der adulten GSD II spielt die Autophagie hingegen möglicherweise eine wichtige Rolle. Sie stellt einen katabolen intrazellulären Vorgang dar, bei dem zu entsorgende Zellbestandteile im Zytoplasma in Membranen eingestülpt werden (Autophagosom), mit dem Lysosom fusionieren und dort abgebaut werden. Im Hungerzustand sorgt die Autophagie für die Bereitstellung von Energie und Nährstoffen (Yang und Klionsky, 2010). In Biopsien der Skelettmuskulatur von adulten Patienten ließen sich große Ansammlungen an Autophagosomen nachweisen (Engel, 1970; Raben et al., 2007). Die darin eingelagerten Glykogenanhäufungen

legen die Hypothese nahe, dass der Zelluntergang letztlich weniger durch die Lysosomen als durch die Akkumulation von unverdauten, potentiell toxischen ubiquitinierten Substraten in Autophagosomen bedingt ist (Raben et al., 2008; Raben et al., 2012). Jüngst wurde zudem durch die Identifizierung von großen Lipofuszinlagerungen im Muskelgewebe eine weitere pathogenetische Komponente detektiert, deren Rolle noch nicht vollständig geklärt ist (Feeney et al., 2014).

Die lysosomale α -Glukosidase findet sich in zahlreichen Körpergeweben sowie u.a. in Fibroblasten, Lymphozyten und im Urin (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3401). Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der gespeicherten Menge an lysosomalem Glykogen und der Residualaktivität der α -Glukosidase (van der Ploeg et al., 1987). Tabelle 1 zeigt den Zusammenhang zwischen Phänotyp und verbleibender GAA-Restaktivität. In Einzelfällen sind jedoch auch bei der adulten Verlaufsform außergewöhnlich niedrige GAA-Restaktivitäten gemessen worden (Reuser et al., 1995).

Tabelle 1: GAA-Restaktivität in kultivierten Fibroblasten von Pompe-Patienten mit unterschiedlichen Phänotypen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (modifiziert nach Reuser et al., 1995).

| Verlaufsform | infantil | juvenil | adult | Kontrollgruppe |
|---|----------|---------|-------|----------------|
| Anzahl der Patienten | 46 | 4 | 25 | 84 |
| GAA-Aktivität (nmol/h/mg Protein) | 0,4 | 3,4 | 12 | 98 |
| GAA-Aktivität (in % zur Kontrollgruppe) | < 0,01 | 3,5 | 12,2 | 100 |

In Autopsien infantiler Pompe-Patienten zeigten sich die größten Akkumulationen von Glykogen in Myokard, Skelettmuskulatur und Leber. Außerdem ließ sich Glykogen in glatter Muskulatur, Endothelzellen, Nieren, Lymphozyten, Auge und Haut nachweisen. Glykogenansammlungen im Hirnstamm, im Vorderhorn des Rückenmarks sowie in Schwannschen Zellen demonstrieren den Befall neuronaler Strukturen. Die beschriebenen Befunde in kortikalen Neuronen und im Cerebellum sind widersprüchlich (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3394; Martini et al., 2001; Teng et al., 2004).

Bei Autopsien von Patienten der beiden anderen Verlaufsformen steht die Pathologie in der Skelettmuskulatur im Vordergrund. Zusätzlich sind Glykogenansammlungen in Zunge, glatter Muskulatur, intrakraniellen Gefäßwänden und im Herz aufgezeigt worden. Im Nervensystem wurden mit Glykogen gefüllte Vakuolen in Schwannschen Zellen und Glykogenablagerungen

in intramuskulär verlaufenden Axonen peripherer Nerven entdeckt (Martin et al., 1976; diMauro et al., 1978; van der Walt et al., 1987; Matsuoka et al., 1988; Fidzanska et al., 2011). Kuo et al. beschrieben, dass sich das für die α -Glukosidase kodierende Gen auf dem langen Arm von Chromosom 17 befindet (17q25.2-25.3). Der Erbgang von Morbus Pompe ist autosomal-rezessiv, d.h. beide Elternteile müssen Träger einer entsprechenden Genmutation sein, damit es bei ihrem Kind zur Manifestation der Erkrankung kommt (Kuo et al., 1996).

Es existieren zahlreiche Varianten des GAA-Gens, die zur verminderten Expression von α -Glukosidase führen. Das Pompe Center in Rotterdam listet unter <http://cluster15.erasmusmc.nl/klgn/pompe/mutations.html> derzeit (Stand: Juli 2014) über 450 Mutationen auf, bei denen jedoch nicht für alle pathogene Folgen beschrieben sind. Einzelne Mutationen können mitunter Prädiktoren für die Verlaufsform darstellen. So konnte in Studien die Splice-site-Mutation IVS1-13T→G in der Mehrzahl von adulten Patienten unterschiedlicher Ethnien (Huie et al., 1994), die C1935A-Mutation bei den meisten infantilen chinesischen Patienten (Shieh und Lin, 1998) und die Nonsense-Mutation R854X bei afrikanischen bzw. afro-amerikanischen infantilen Pompe-Patienten nachgewiesen werden (Becker et al., 1998).

Die Korrelation von Genotyp und Phänotyp ist jedoch noch weitgehend unklar. In einer Kohortenstudie mit 98 adulten Patienten, die alle die Mutation IVS1-13T →G aufwiesen, zeigte sich eine große Variabilität an Phänotypen. Es wird angenommen, dass noch unbekannte modifizierende Faktoren das klinische Erscheinungsbild grundlegend beeinflussen (Kroos et al., 2007).

1.4. Epidemiologie

Während die Prävalenz der adulten Verlaufsform von Morbus Pompe nach Ausems et al. in den Niederlanden bei 1:57000 liegt, ergibt sich für die infantile Form eine Prävalenz von 1:138000. Die daraus gefolgerte kombinierte Prävalenz von infantilem und adultem Morbus Pompe wird mit 1:40000 angegeben. Die Autoren gehen jedoch von einer höheren Prävalenz aus, da in ihrer Berechnung nur 63% der in der niederländischen Bevölkerung krankheitsrelevanten Allele miteinbezogen wurden und noch unbekannte Mutationen von juvenilen sowie milden adulten Verlaufsformen keine Berücksichtigung fanden (Ausems et al., 1999b). Poorthuis et al. bezifferten die Gesamtprävalenz ebenfalls für die Niederlande mit 1:50000 (Poorthuis et al., 1999). Martiniuk et. al. untersuchten 928 zufällig ausgewählte New Yorker Probanden

sämtlicher Altersklassen auf sieben Mutationen, die insgesamt 29% der in einer früheren Studie gefundenen Chromosomenveränderungen von Pompe-Patienten wiedergaben. Die daraus geschätzte Gesamtprävalenz für Morbus Pompe beträgt auch hier 1:40000 (Martiniuk et al., 1998). In Australien hingegen liegt mit 1:146000 eine wesentlich geringere Prävalenz vor (Meikle et al., 1999). Es sind ca. 250 Patienten mit Morbus Pompe zurzeit in Deutschland bekannt (Schoser, persönliche Information, Juli 2014). Morbus Pompe ist die anteilmäßig häufigste lysosomale Speicherkrankheit (Poorthuis et al., 1999).

1.5. Klinik

Bei der Glykogenspeicherkrankheit Typ II wird anhand des Alters bei Erstmanifestation zwischen der infantilen, der juvenilen und der adulten Verlaufsform unterschieden, die sich insbesondere hinsichtlich Enzymrestaktivität und klinischem Erscheinungsbild voneinander abgrenzen. Allen Subtypen ist gleich, dass es sich um eine Multisystemerkrankung handelt (Schüller et al., 2012).

Eine neuere Einteilung der Unterklassen von Morbus Pompe besteht in der ausschließlichen Unterscheidung zwischen infantiler Verlaufsform und late-onset Pompe disease (LOPD). Mit LOPD werden dabei jene Verlaufsformen zusammengefasst, die typischerweise ohne ausgeprägte Kardiomyopathie einhergehen (Kishnani et al., 2006b). In der vorliegenden Arbeit werden beide Einteilungen verwendet.

1.5.1 Infantile Verlaufsform

Innerhalb der infantilen Verlaufsform gibt es mit der klassischen und der nicht-klassischen infantilen Verlaufsform zwei Untergruppen. Die klassisch infantile Form stellt unter allen Verlaufsformen von Morbus Pompe die Gruppe mit den schwerwiegendsten gesundheitlichen Beeinträchtigungen und damit einhergehend der ungünstigsten Prognose dar. Zu den ersten Symptomen zählen eine rasch progrediente muskuläre Hypotonie, Gedeihstörung, motorische Retardierung, Atembeschwerden, Saug- und Trinkschwäche sowie eine Makroglossie. In der weiterführenden Diagnostik zeigt sich eine durch Glykogenakkumulation im Myokard entstandene dilatative Kardiomyopathie mit Zeichen von linksventrikulärer Hypertrophie im Elektrokardiogramm und Echokardiogramm sowie Herzrhythmusstörungen. Durch

Beteiligung der Atemmuskulatur entwickelt sich eine zunehmende respiratorische Insuffizienz mit rezidivierenden Atemwegsinfektionen. Gelegentlich findet sich auch eine ausgeprägte Hepatomegalie. Die geistige Entwicklung gilt als unauffällig, Hörminderungen und Sprachauffälligkeiten sind aber bekannt (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3390-3392; Kishnani et al., 2006a, b; Schoser, 2007a; van Capelle et al., 2010).

Im Durchschnitt stellen sich die ersten Symptome in den ersten beiden Lebensmonaten ein, die Hospitalisierung erfolgt nach drei bis vier Monaten und die Diagnosestellung schließlich nach fünf Monaten. Meist ist es die im Röntgen-Thorax erkennbare Kardiomegalie oder das durch die generalisierte Muskelschwäche hervorgerufene Erscheinungsbild des „floppy baby“, das an die Diagnose Morbus Pompe denken lässt (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3390). In der Mehrzahl der Fälle führt die Krankheit unbehandelt innerhalb der ersten sechs bis sieben Monate zum Tod (van den Hout et al., 2003). Haupttodesursache ist kardiorespiratorisches Versagen (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3392).

Die nicht-klassische infantile Verlaufsform ist hingegen hauptsächlich durch die muskulären Defizite und weniger durch die allenfalls mild ausgeprägte Kardiomegalie gekennzeichnet. Hepatomegalie und Makroglossie sind seltener als bei der klassisch-infantilen Verlaufsform. Da es auch bei dieser Untergruppe regelmäßig zur respiratorischen Insuffizienz kommt, ist häufig eine unterstützende Beatmung erforderlich. Obwohl der Beginn der Symptomatik oftmals in den ersten sechs Lebensmonaten liegt, geht die Lebenserwartung über das erste Lebensjahr hinaus (Slonim et al., 2000; Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3392).

1.5.2. Juvenile Verlaufsform

Die klinische Abgrenzung zwischen juveniler und adulter Verlaufsform verläuft fließend und bezieht sich hauptsächlich auf das Erstmanifestationsalter. Die ersten Symptome treten in der Regel in der ersten Lebensdekade auf und bestehen insbesondere aus einer Muskelschwäche des Beckengürtels. Bei Erkrankungsbeginn im frühen Kindesalter kann sich außerdem eine motorische Retardierung zeigen. Dabei fallen die Betroffenen im Vergleich zu Gleichaltrigen durch Bewegungsarmut und geringere Leistungsfähigkeit auf (Schoser, 2007a; Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3393)

Im Gegensatz zum klassisch-infantilen Morbus Pompe zeichnet sich die juvenile Form durch eine wesentliche langsamere Progredienz aus. Generell lässt sich feststellen, dass sich mit zunehmendem Erstmanifestationsalter die Wahrscheinlichkeit einer Kardiomegalie verringert.

Weisen Patienten mit klinischer Erstmanifestation vor dem zweiten Lebensjahr noch in 80% eine Hypertrophie des Herzens auf, zeigen sich bei Beginn nach dem zweiten Jahr praktisch keine klinisch relevanten kardialen Symptome (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3392-3393). Da allerdings auch bei dieser Verlaufsform Glykogen in der Atemmuskulatur akkumuliert, entwickelt sich im Verlauf eine respiratorische Insuffizienz mit oftmals nächtlicher Beatmungspflicht. Die aus den pulmonalen Defiziten resultierenden Atemwegsinfekte sind häufig lebensbedrohlich und führen in den meisten Fällen noch vor dem 20. Lebensjahr zum Tod. Ebenfalls beschrieben ist das Vorkommen von Schlafapnoe, Skoliose und einer durch lokale Glykogenansammlungen bedingten Pseudohypertrophie der Muskulatur (Iancu et al., 1988; Reuser et al., 1995; Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3393; Mellies et al., 2001; Schoser, 2007a).

1.5.3. Adulte Verlaufsform

Das Leitsymptom der adulten Verlaufsform besteht ebenfalls aus einer langsam progredienten Muskelschwäche, die sich meist erst nach dem 30. Lebensjahr klinisch manifestiert. Betroffen sind insbesondere die proximalen Muskeln der unteren Extremität sowie die autochthone Rückenmuskulatur. Nicht alle Muskeln innerhalb einer bestimmten Muskelgruppe sind gleich stark beeinträchtigt. Erste Symptome treten oftmals unter körperlicher Anstrengung auf, wo es zu einer raschen Ermüdbarkeit der Muskulatur und Muskelkrämpfen kommt. Im weiteren Verlauf entwickelt sich durch die fortschreitende Muskelatrophie eine sich zunehmend verschlechternde Gangstörung (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3393-3394; Schoser, 2007a). Eine Kardiomegalie findet sich bei adulten Patienten nicht, jedoch sind Herzrhythmusstörungen in Form eines Wolff-Parkinson-White-Syndromes beschrieben worden (Müller-Felber et al., 2007, Schüller et al., 2012). Mitunter erweist sich die Beteiligung der Atemmuskulatur als Erstsymptom (Keunen et al., 1984). Dies kann sich zunächst in Form von Somnolenz, morgendlichen Kopfschmerzen und Orthopnoe äußern und im weiteren Verlauf zu obstruktiver Schlafapnoe führen. Die sich letztlich aus der pulmonalen Beteiligung ergebende respiratorische Insuffizienz gilt als Haupttodesursache von adulten Patienten mit GSD II (Hirschhorn und Reuser, 2001, S.3393-3394, Mellies et al., 2001). Veränderungen an intrakraniellen Gefäßen wie Dolichoektasien der Arteria basilaris und eine dilatative Arteriopathie zeigen einen zusätzlichen Befall der glatten Muskulatur. Die mit Glykogen

gefüllten Vakuolen scheinen dabei die Funktionalität der Gefäßwände zu beeinträchtigen (Kretzschmar et al., 1990; Anneser et al., 2005; Laforêt et al., 2008).

Die Stellung der Diagnose gestaltet sich bei dieser Verlaufsform aufgrund der oft nur mild ausgeprägten Symptomatik mitunter sehr schwierig und erfolgt in der Regel im ersten bis sechsten Jahr nach Ausbruch der Krankheit (Schoser, 2007a).

In einer Studie über die Verteilung von bestimmten Phänotypmustern bei 44 adulten Pompe-Patienten definierten Schüller et al. einen klassischen Typ mit Beckengürtel- und Zwerchfellschwäche, der sich in 78% der untersuchten Patienten fand. Dieser Phänotyp wies hauptsächlich Beschwerden unter körperlicher Belastung, respiratorische Insuffizienz, Schluckbeschwerden sowie Hörbeeinträchtigungen auf. 16% ließen sich in einem Muster kategorisieren, das sich aus steifer Wirbelsäule, Skoliose und niedrigem Körpergewicht zusammensetzt und 29% wurden dem kardio- und cerebrovaskulären Typ zugeordnet, bei dem sich neben rechtsventrikulärer Hypertrophie und vaskulären Anomalitäten insbesondere Herzrhythmusstörungen fanden. Die einzelnen Phänotypmuster sind dabei bei manchen Patienten gleichzeitig zu beobachten (Schüller et al., 2012).

Güngör et al. bezifferten die mittlere Überlebenszeit adulter Pompe-Patienten nach Diagnosestellung mit 27 Jahren und das durchschnittliche Todesalter mit 55 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten ohne Rollstuhl und Beatmungshilfen liegt dabei mit 95% deutlich über der Rate von 74% für Patienten, die auf diese Hilfsmittel angewiesen sind (Güngör et al., 2011).

1.6. Diagnostik

Eines der größten Probleme in der Diagnostik des Morbus Pompe besteht darin, diese Krankheit überhaupt als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen. Diese Tatsache kann die bei allen Verlaufsformen wichtige Einleitung der Enzymersatztherapie verzögern. Zur zeitnahen Sicherung der Diagnose kann deshalb die Orientierung an Algorithmen eine wertvolle Hilfestellung leisten (Toscano et al., 2013). Die Möglichkeiten zur Diagnostik beinhalten neben Anamnese und klinischer Untersuchung die Bestimmung von biochemischen Laborparametern, elektrophysiologische Untersuchungen, bildgebende Verfahren und Genanalysen.

Die Anwendung von Tests zur objektiven Beurteilung der Muskelkraft, wie der Skala des Medical Research Council (MRC) und dem 6 Minuten Gehstest, kann erste Hinweise auf eine GSD II geben (Strothotte et al., 2010).

Zusätzlich wird die Bestimmung von für Morbus Pompe sensitiven, aber nicht-spezifischen biochemischen Laborparametern durchgeführt. Dazu gehört die Serum-Kreatinkinase (CK). Bei adulten Patienten bestehen zu 94% erhöhte CK-Werte (Ausems et al., 1999). Die höchsten Messwerte zeigen sich mit bis zu 2000 UI/l bei der infantilen Verlaufsform. Außerdem können sich erhöhte Werte der Laktat-Dehydrogenase (LDH) sowie der Transaminasen GPT und GOT zeigen (Kishnani et al., 2006b). In Einzelfällen können diese Enzyme bei asymptomatischer Klinik sogar diagnoseweisend sein (DiFiore et al., 1993; Hoeksma et al., 2007).

Als nicht-invasiver Biomarker dient das im Urin messbare Glucosetetrasaccharid Glc₄. Bei Patienten mit GSD II lassen sich mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 84% im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhte Glc₄-Konzentrationen nachweisen (Young et al., 2012). Unter ERT konnte bei infantilen Patienten im Verlauf eine enge Korrelation zwischen Glc₄-Konzentration und Ausmaß der Glykogenakkumulation in der Skelettmuskulatur aufgezeigt werden (Young et al., 2009).

In der elektromyographischen Untersuchung (EMG) finden sich häufig pathologische Spontanaktivitäten und myopathische Entladungsmuster (Müller-Felber et al., 2007).

Richtungsweisend für die Diagnose eines infantilen Morbus Pompe ist oftmals eine im Röntgen-Thorax bzw. Ultraschall deutlich erkennbare Kardiomegalie. Im EKG lassen sich dabei kurze PR-Zeiten und hohe QRS-Komplexe beobachten. Mittels Echokardiogramm lässt sich das Ausmaß einer Kardiomyopathie darstellen (Kishnani et al., 2006b).

Die Durchführung von Lungenfunktionsuntersuchungen kann respiratorische Insuffizienzen aufdecken. Eine diaphragmale Schwäche zeigt sich durch einen Abfall der Vitalkapazität um mehr als 25% nach Wechsel aus der aufrechten in die liegende Position (van der Beek et al., 2011).

Die Bestätigung der Diagnose bei einem Patienten mit typischen klinischen Symptomen erfolgt durch den Nachweis einer verminderten GAA-Residualaktivität. Diese Messung kann an Muskelgewebeproben, Hautfibroblasten, Lymphozyten oder aus Trockenblut vorgenommen werden. In einem Assay wird die GAA-Aktivität bei pH-Werten zwischen 3,7 und 4,5 bestimmt und mit der Aktivität von neutraler Glucosidase bei pH-Wert 7,0 verglichen. Als Substrate dienen dabei Maltose und Glykogen oder 4-methylumbelliferyl- α -D-glucoside (4-MUG) (Kishnani et al., 2006b).

Der Nachweis mittels Muskelbiopsie wird häufig bei Patienten mit genereller Muskelschwäche durchgeführt, da die histologische Beurteilung des Muskels insbesondere differentialdiagnostisch hilfreich sein kann. Bei Pompe-Patienten zeigen sich in der Histologie

insbesondere Vakuolen mit freier sowie intralysosomaler Glykogenakkumulation (Schoser et al., 2007b). Allerdings handelt es sich bei einer Muskelbiopsie um einen invasiven Eingriff, der eine Anästhesie erfordert und damit insbesondere bei infantilen Patienten mit Komplikationen assoziiert sein kann (Ing et al., 2004).

Eine weitere Möglichkeit zur Messung der GAA-Aktivität ist die Verwendung von kultivierten Hautfibroblasten. Es handelt sich jedoch um ein zeitaufwändiges Verfahren, da die bei einer Hautbiopsie gewonnenen Fibroblasten vor Bestimmung der Enzymaktivität erst vier bis sechs Wochen kultiviert werden müssen (Kishnani et al., 2006b).

Der heutige Goldstandard zur Bestimmung der GAA-Aktivität besteht aus der Gewinnung von Blutproben. Bei einer Probe mit gemischten Leukozyten verfälscht ein in neutrophilen Granulozyten enthaltenes Enzym die Messwerte der α -Glukosidase. Das Enzym Maltase-Glucoamylase (MGA) ist wie die GAA bei sauren pH-Werten aktiv und kann für falsch-negative Testergebnisse verantwortlich sein (Winchester et al., 2008). Es bestehen mehrere Möglichkeiten, um den Einfluss dieses Störfaktors zu minimieren. Eine Option zur Diagnostik mit einer Probe von gemischten Leukozyten ist die Inhibierung von Maltase-Glucoamylase mittels Acarbose (Okumiya et al., 2006). Immer häufiger wird hierbei der dried blood spot-Test (DBS) verwendet, bei dem eine geringe Blutmenge auf Acarbose-haltiges Filterpapier appliziert wird. Mittels Fluorometrie wird die GAA-Restaktivität bestimmt. Die Methode des DBS eignet sich auch zum Neugeborenencreening (Chamoles et al., 2004; Zhang et al., 2006). Durch Magnetresonanztomographien und Computertomographien kann die Verteilung der fettigen Muskelatrophie angezeigt werden. Die bildgebenden Verfahren können dabei als nicht-invasive Methode differentialdiagnostisch hilfreich sein (Pichiecchio et al. 2004; Bembi et al., 2008; Carlier et al., 2011; Alejaldre et al., 2012).

Die Durchführung einer DNA-Analyse zur Bestimmung von krankheitsursächlichen Genmutationen ist für die Diagnosestellung heute obligat, und stellt den eigentlichen Goldstandard dar. Bei erwachsenen kaukasischen Patienten wird dabei primär die Überprüfung der gehäuft auftretenden Splice-site-Mutation IVS1 (-13T-->G) empfohlen (Schoser, 2007a). In der pränatalen Diagnostik ist die Analyse des GAA-Gens das Mittel der Wahl, wenn beide krankheitsverursachenden Mutationen eines Familienmitgliedes bekannt sind. Ist dies nicht der Fall, kann die Aktivität der α -Glukosidase durch eine Chorionzottenbiopsie bestimmt werden (Kishnani et al., 2006b; Taglia et al., 2011).

1.7. Differentialdiagnostik

Die breite phänotypische Varianz des Morbus Pompe erschwert durch die Vielzahl an Differentialdiagnosen die Diagnosestellung.

Bei der infantilen Verlaufsform stellen die spinale Muskelatrophie Typ I-Werdnig-Hoffmann und die kongenitale myotone Muskeldystrophie durch die Hypotonie und proximale Muskelschwäche eine Differentialdiagnose dar. Die kardiale Symptomatik bei der klassisch-infantilen Form könnte hingegen auch auf eine Myokarditis oder eine idiopathische hypertrophe Kardiomyopathie zurückzuführen sein. Die Kombination aus Makroglossie und Hypotonie lässt sich auch bei einer Hypothyreose beobachten (Kishnani et al., 2006b). Bei der Danon disease verursacht eine Genmutation für ein lysosomales Membranprotein eine Konstellation aus Kardiomyopathie, Myopathie und vakuolären Glykogeneinlagerungen in der Skelettmuskulatur. Im Gegensatz zur GSD II finden sich bei diesen Patienten allerdings gehäuft mentale Retardierungen (Sugie et al., 2002; Schoser, 2007a). Auch die X-chromosomale Myopathie mit exzessiver Autophagie (XMEA) und die Glykogenspeicherkrankheiten III und IV sowie mitochondriale Myopathien können eine ähnliche klinische Symptomatik hervorrufen (Kalimo et al., 1988; Kishnani et al., 2006b).

Patienten mit einem juvenilen oder adultem Morbus Pompe lassen durch die progressive Muskelschwäche von Schulter-, Becken- und Oberschenkelmuskulatur differentialdiagnostisch an Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD) denken. Auch wenn respiratorische Beschwerden für die meisten LGMD-Subtypen als untypisch gelten, sind sie bei bestimmten Formen durchaus beschrieben (Norwood et al., 2007; Schoser, 2007a, Preisler et al., 2013). Die Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener kann bei jungen Männern eine ähnliche muskuläre Symptomatik mit CK-Erhöhung aufweisen (Kishnani et al., 2006b). Eine erhöhte Steifigkeit der Wirbelsäule kann auf ein rigid spine syndrome zurückzuführen sein (Laforêt et al., 2010). Bei generalisierter Muskelschwäche sollte der Ausschluss einer Myasthenia gravis erfolgen (Kishnani et al., 2006b). Weitere Differentialdiagnosen der LOPD sind die Danon disease, Glykogenosen vom Typ IIIa, IV, V, VII, die spinalen Muskelatrophien vom Typ II (intermediärer Typ) und III (Typ Kugelberg-Welander) sowie mitochondriale Myopathien (Kishnani et al., 2006b; American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine, 2009).

1.9. Therapie

Die Therapie der Glykogenspeicherkrankheit Typ II lässt sich in eine symptomatische und eine kausale Komponente unterteilen.

Einen Unterpunkt der symptomatischen Therapie stellt die Ernährung dar. Die Kombination aus einer proteinreichen und kohlenhydratarmen Ernährung sowie regelmäßiger sportlicher Betätigung konnte in einer Verlaufsstudie bei 34 erwachsenen Patienten die progredient abnehmende Muskelkraft stabilisieren bzw. sogar verbessern (Slonim et al., 2007).

Treten Symptome respiratorischer Insuffizienz auf, so ist die Möglichkeit einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmung in Betracht zu ziehen (Schoser, 2007a). Außerdem besteht durch Training der Atemmuskulatur die Möglichkeit der Verbesserung der respiratorischen Muskelschwäche (Jones et al., 2011). Infekte der Atemwege sollten konsequent behandelt werden (Kishnani et al., 2006b).

Regelmäßige kardiologische Betreuung ist insbesondere bei Patienten mit Kardiomyopathie sinnvoll. Nach Beginn der ERT kann es durch die Abnahme der Herzmasse zu einer Verminderung der Auswurfraction kommen (Kishnani et al., 2006b).

Aus der progredienten Muskelschwäche resultieren kompensatorische Bewegungs- und Haltungsmuster. Diese können zu Kontrakturen und Deformitäten führen und machen den Einsatz von physiotherapeutischen Maßnahmen zu einem wichtigen Baustein in der Therapie der GSD II. Die Verwendung von angemessenen Hilfsmitteln wie Unterarmgehstützen oder Rollstuhl erleichtert den Patienten die Mobilität (Case et al., 2006; Kishnani et al., 2006b).

Wichtige Unterstützung erhalten die Betroffenen durch Selbsthilfegruppen. Die Organisation International Pompe Association (IPA) fungiert als weltweiter Dachverband der einzelnen Untergruppen. In Deutschland existiert seit 1989 die Selbsthilfegruppe *Glykogenose Deutschland e.v.*, die über 100 Mitglieder aufweist (Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.v., 2010).

Seit 2006 ist durch den Einsatz der Enzyersatztherapie auch eine kausale Therapieoption möglich. Zur Herstellung der rekombinanten α -Glukosidase (rh-GAA) wird die genetische Information der humanen GAA zunächst über einen Expressionsvektor in die als Wirtszellen dienenden Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters integriert und dort gelesen. Anschließend entstehen nach Selektionierung eines Zellklons Arbeitszellbanken. Um eine ausreichende Zelldichte und optimale Konditionen für die Enzymproduktion zu erlangen, erfolgt die Kultivierung der modifizierten Zellen in Fermentern zunehmender Volumina, wo die Zellen

das Enzym ins Kulturmedium sezernieren. Abschließend wird das gewonnene Enzym in mehreren Schritten durch Säulenchromatographie purifiziert und unterliegt zahlreichen Qualitätskontrollen (Lumizyme, o.J.; Myozyme, o.J.; Schoser et al., 2009).

Die Verabreichung der rh-GAA erfolgt in zweiwöchigem Abstand mit einer Dosis von 20mg/kg Körpergewicht. Die Infusionsdauer beträgt ungefähr vier bis sechs Stunden (Lumizyme, 2011). Durch das aufwändige Herstellungsverfahren und die biologischen Sicherheitskontrollen belaufen sich die jährlichen Kosten der ERT bei einem erwachsenen Patienten durchschnittlich auf ca. 350 000€ (Wyatt et al., 2012). Deshalb wird empfohlen, klinisch unauffällige Patienten mit LOPD erst bei progredienter Verringerung von Muskelkraft bzw. Vitalkapazität oder Muskelveränderungen in der Bildgebung mit ERT zu therapieren (Laloui et al., 2011; van der Beek et al., 2012b).

Der positive Effekt der ERT konnte in zahlreichen Verlaufsstudien nachgewiesen werden. In einer Untersuchung über einen Zeitraum von drei Jahren konnte aufgezeigt werden, dass die ERT das Mortalitätsrisiko bei infantilen Patienten im Vergleich zu einer unbehandelten historischen Kontrollgruppe um 95% senkt. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer erlangte auch motorische Fortschritte. Die Überlebensrate der Patienten ohne invasive Beatmung lag zu Studienende bei 49,4% (Kishnani et al., 2009). Es wird angenommen, dass der Rückgang der ventrikulären Hypertrophie eine große Rolle in der Mortalitätsreduktion spielt (Levine et al., 2008). In einer anderen Studie zeigte sich durch die ERT eine Verringerung der Mortalität um 79% im Vergleich mit einer unbehandelten Kohorte (Nicolino et al., 2009).

Bei Patienten mit late-onset GSD II zeigten sich größtenteils Stabilisierungen bzw. Verbesserungen der Muskelkraft und der Lungenfunktion. Diese Ergebnisse waren sowohl in Studien mit milder ausgeprägtem Krankheitsbild als auch bei schwerwiegender Symptomatik mit Beatmungs- und Rollstuhlpflicht zu konstatieren. Die klinischen Fortschritte traten dabei gehäuft in den ersten Monaten auf und erreichten danach zunehmend eine Plateauphase (Strothotte et al., 2010; van der Ploeg et al., 2010; Vielhaber et al., 2011; Angelini et al., 2012; Regnery et al., 2012; Toscano und Schoser, 2013). In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 90 LOPD-Patienten über 78 Wochen zeigten sich im 6 Minuten Gehstest und bei der forcierten Vitalkapazität signifikante Verbesserungen der Gruppe mit ERT gegenüber der Placebogruppe (van der Ploeg et al., 2010). Eine positive Auswirkung auf die Überlebensrate konnte mittlerweile ebenfalls für die late-onset Form aufgezeigt werden (Güngör et al., 2013).

Die ERT wird üblicherweise gut vertragen. Bei etwas mehr als der Hälfte der behandelten infantilen Patienten zeigten sich infusionsassoziierte Erscheinungen wie Urtikaria, Fieber, Sauerstoffentsättigung, Tachykardie, arterielle Hypertonie, deren Kontrolle durch Verlangsamung bzw. Unterbrechung der Infusion möglich war (Kishnani et al., 2009; Nicolino et al., 2009). Erwachsene Patienten zeigen eine ähnliche Symptomatik bei insgesamt jedoch wesentlich seltener auftretenden Nebenwirkungen. Einige der in den Studien dargestellten Patienten bekamen regelmäßig vor Infusionsbeginn Antihistaminika verabreicht (van der Ploeg et al., 2010; Vielhaber et al., 2011; Regnery et al., 2012).

Der Erfolg der Enzyersatztherapie hängt auch von immunologischen Faktoren ab. Patienten mit zwei deleterious-Mutationen können überhaupt keine eigene GAA synthetisieren und gelten als *cross-reactive immunologic material* (CRIM)-negativ. Bei Beginn der ERT wird die verabreichte GAA aufgrund der fehlenden Immuntoleranz als Fremdprotein erkannt und es bilden sich hohe Antikörper-Titer. Dagegen besitzen Patienten mit GAA-Restaktivität CRIM-positiven Status. Sie tendieren vorzugsweise zur Ausbildung relativ niedriger Antikörper-Titer, können aber über noch unbekannte Mechanismen ebenfalls hohe Titerkonzentrationen aufweisen. Infantile und late-onset Patienten, die nach Beginn der GAA-Gabe hohe Antikörper-Titer entwickeln, zeigen ein schlechteres klinisches Outcome als Patienten mit niedrigen Titern (Kishnani et al., 2010; Banugaria et al., 2011; Patel et al., 2012; van Gelder et al., 2014).

2. Zielsetzung der Dissertation

Die vorliegende Dissertation besteht aus der Auswertung von paraklinischen Untersuchungsmethoden bei adulten Pompe-Patienten. Dabei werden Verlaufsuntersuchungen von evozierten Potentialen und bildgebenden Verfahren analysiert.

Die wenigen in der Literatur beschriebenen Autopsiebefunde von Pompe-Patienten im Erwachsenenalter weisen bekanntermaßen unterschiedliche Ergebnisse für eine Akkumulation von Glykogen in Strukturen des zentralen und peripheren Nervensystems auf (Martin et al., 1976; diMauro et al., 1978; van der Walt et al., 1987; Kretzschmar et al., 1990; Fidzanska et al., 2011, Hobson-Webb et al., 2012). Anhand der Auswertung von evozierten Potentialen soll herausgefunden werden, ob bei adulten Patienten elektrophysiologisch eine Beeinträchtigung des zentralen und hier speziell des sensiblen, visuellen und auditiven Nervensystems nachweisbar ist. Hierbei werden verschiedene Sinnessysteme mittels akustisch, visuell und somatosensibel evozierter Potentiale analysiert. Außerdem stellt sich die Frage, ob etwaige pathologisch verlängerte Latenzzeiten bei den evozierten Potentialen im Verlauf der Enzyersatztherapie eine signifikante Verbesserung aufzeigen.

Im zweiten Teil der Dissertation werden Magnetresonanztomographien und Computertomographien des Patientenkollektivs im Verlauf von mehreren Jahren hinsichtlich Volumenveränderungen von Muskulatur und subkutanem Fettgewebe der Oberschenkel quantitativ vermessen und qualitativ beurteilt. Young et al. beklagen 2012 eine mangelhafte Datenlage über den Nutzen von quantitativen und longitudinalen MRT-Studien im Hinblick auf das Fortschreiten der Krankheit und den Effekt der ERT (Young et al., 2012).

Zielsetzung dieser Dissertation ist, zu belegen, ob sich unter Enzyersatztherapie eine bestehende Muskelatrophie hinsichtlich ihrer Progredienz aufhalten bzw. umkehren lässt und ob sich eine Abnahme bzw. ein Gleichbleiben der subkutanen Fettvolumina verzeichnen lässt. Mit Hilfe des qualitativen *Mercuri score* soll ein Verteilungsmuster der fettigen Atrophie der Oberschenkelmuskulatur für verschiedene Krankheitsstadien entworfen werden.

3. Patienten und Methoden

3.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Auswertung der Untersuchungsergebnisse von evozierten Potentialen und bildgebenden Verfahren zwischen 2005 und 2011. Dabei wird als Zeitpunkt T0 der Zustand vor Beginn der ERT bezeichnet, als T12 der Zustand nach einem Jahr ERT, als T24 nach zwei Jahren ERT, als T36 nach drei Jahren ERT sowie als T48 nach vier Jahren ERT. Die Abweichungen des Untersuchungsintervalls vom Zwölfmonatsintervall betragen bis zu zwei Monate. Bei den Patienten 2 und 5 beträgt die Abweichung bei jeweils einem Untersuchungsjahrgang vier bzw. sieben Monate. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Von sämtlichen Patienten liegen schriftliche Einwilligungen zur Teilnahme an der Studie vor.

3.2. Patientenkollektiv

Bei den in der Dissertation beschriebenen Personen handelt es sich um 13 erwachsene Patienten mit biochemisch und genetisch nachgewiesenem Morbus Pompe (Tabellen 2 und 3). Die Patienten werden in vierzehntägigen Abständen am Friedrich-Baur-Institut München mit Enzymersatztherapie in Form von *alglucosidase alfa* in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht behandelt.

Tabelle 2. Gesamtcharakteristika des Patientenkollektivs.

| Kriterium | | |
|------------------------------------|--------------|-----------|
| Anzahl der teilnehmenden Patienten | | 13 |
| Geschlecht | | |
| weiblich | | 7 (53,8%) |
| männlich | | 6 (46,2%) |
| Alter zu Beginn der Symptomatik | Durchschnitt | 29,3* |
| | Median | 28* |
| | Min; Max | 14*; 51* |
| Alter bei Diagnosestellung | Durchschnitt | 37,5 |
| | Median | 41 |
| | Min; Max | 18; 62 |
| Alter zu Beginn der ERT | Durchschnitt | 51,1 |
| | Median | 55 |

| | | |
|------------------------|--------------|--------|
| WGMS zum Zeitpunkt T24 | Min; Max | 23; 69 |
| | Durchschnitt | 4,2 |
| | Median | 3 |
| | Min; Max | 0; 9 |

* Patient 8 wird nicht berücksichtigt, da keine Informationen zum Alter bei Beginn der Symptomatik vorliegen.

Tabelle 3. Individuelle Charakteristika des Patientenkollektivs.

| Patient | Alter bei Beginn der Symptomatik | Alter bei Diagnosestellung | Alter bei Beginn der ERT | WGMS zum Zeitpunkt T24 |
|---------|----------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|
| 1 | 31 | 50 | 66 | 2 |
| 2 | 26 | 27 | 34 | 1 |
| 3 | 21 | 22 | 23 | 0 |
| 4 | 14 | 20 | 40 | 7 |
| 5 | 51 | 60 | 64 | 6 |
| 6 | 47 | 49 | 55 | 2 |
| 7 | 30 | 62 | 66 | 2 |
| 8 | - | 41 | 57 | 9 |
| 9 | 14 | 24 | 43 | 3 |
| 10 | 42 | 43 | 69 | 6 |
| 11 | 17 | 18 | 40 | 7 |
| 12 | 22 | 22 | 38 | 7 |
| 13 | 36 | 50 | 69 | 3 |

3.3. Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale (EP) haben sich im klinischen Alltag als diagnostische Methode in zahlreichen Fachbereichen der Medizin bewährt. Neben Neurologie, Ophthalmologie, Pädiatrie und der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde finden evozierte Potentiale auch im Monitoring auf Intensivstation und während Operationen Anwendung (Maurer und Ernst, 1999, S.1).

Das Prinzip der evozierten Potentiale besteht in einer gemessenen Änderung der Hirnaktivität nach einem je nach untersuchter Modalität adäquaten oder elektrischen Reiz. Nach technischer Aufbereitung der vielfach wiederholten Ableitungen ist es möglich, durch Bestimmung und Auswertung der Latenzzeiten, Amplituden und Morphologien der Potentialkurven Rückschlüsse auf eventuelle Pathologien im Nervensystem zu ziehen (Eysel, 1997, S.1). Evozierte Potentiale dienen nur der Aufdeckung von Funktionsstörungen. Die direkte

Ableitung von Diagnosen aus einem pathologischen EP-Untersuchungsergebnis ist nicht möglich (Hopf, 1993, S.2).

Bei den in der Dissertation beschriebenen evozierten Potentialen handelt es sich um akustisch, visuell und somatosensibel evozierte Potentiale. Die Ableitung der Potentiale wurde mit einem *Nihon Kohden Neuropack MEB-9200* durchgeführt. Die Elektrodenpositionierung erfolgte gemäß des internationalen 10-20-Systems. Während die AEPs zu Beginn der ERT sowie zu den Zeitpunkten T12 und T24 abgeleitet wurden, lagen für die VEPs und SEPs nur Untersuchungen zu T12 und T24 vor.

Um Altersunterschiede zu detektieren, wurden die Patienten abhängig vom Alter zu Beginn der ERT in eine Gruppe mit jüngeren Patienten im Alter von 23 bis 43 Jahren (Mittelwert: 35,6; Median: 38) und eine ältere Gruppe mit Patienten zwischen 55 und 69 Jahren (Mittelwert: 63,3; Median: 65) eingeteilt.

3.3.1 Akustisch evozierte Potentiale

Akustisch evozierte Potentiale dienen der Detektion von Veränderungen der Hörbahn zwischen Nervus cochlearis und dem Hirnstamm. Die klinische Bedeutung der AEPs besteht insbesondere in der Diagnostik von raumfordernden Prozessen im Bereich der Hörbahn wie dem Akustikusneurinom oder Tumoren im Hirnstamm. Andererseits besteht die Möglichkeit, verdächtige radiologische Befunde, insbesondere der hinteren Schädelgrube, durch unauffällige AEPs zu relativieren (Hielscher, 1997, S.95).

Die bei den AEPs abgeleiteten Potentialspitzen werden in frühe, mittlere und späte AEPs unterteilt. In der klinischen Diagnostik spielen dabei fast ausschließlich die frühen AEPs eine Rolle, da die mittleren und späten Potentiale bezüglich Topographie zu unspezifisch sind. In den ersten 10ms nach Reizapplikation können sieben Potentialspitzen abgeleitet werden, von denen die Gipfel VI und VII aufgrund ihrer schlechten Reproduzierbarkeit nicht ausgewertet werden (Hielscher, 1997, S.76-86).

Die exakte Zuordnung der Peaks zu den einzelnen neuroanatomischen Strukturen der Hörbahn ist umstritten. Es wird angenommen, dass die Peaks I und II Ausdruck distaler und proximaler Informationsfortleitung im Nervus cochlearis sind (Møller et al., 1981). Bei den Spitzen III, IV, V zeigten Scherg und von Cramon in einem Dipolmodell, dass es sich um Potentiale handelt, die im Bereich zwischen Ncl. cochleares, Corpus trapezoideum, Ncl. olivaris superior und Lemniscus lateralis generiert werden (Scherg und von Cramon, 1985). Die Entstehung von V

vermutet Chiappa im oberen Ponsbereich oder im unteren Mittelhirn (Chiappa, 1991, S.229). Manche Autoren ordnen die Entstehung von Peak V direkt dem Colliculus inferior zu (Hashimoto et al., 1981; Caird und Klinke, 1987).

In der klinischen Diagnostik spielen außer den Latenzzeiten der Peaks I, II, III, IV und V noch die Latenzzeitdifferenzen zwischen den Gipfeln I – III, III – V sowie I – V eine Rolle. Im Hinblick auf oben erwähnte anatomische Korrespondenz entsprechen die Interpeaklatenzen I – III der Fortleitung im Verlauf des Nervus cochlearis und III – V der Weiterleitung im Hirnstamm. Für die Wertung als pathologisches Untersuchungsergebnis haben die Interpeaklatenzen eine stärkere Gewichtung als die absoluten Latenzzeiten der einzelnen Peaks, da sich die Latenzzeitdifferenzen durch patienteneigene sowie untersuchungstechnische Faktoren weniger beeinflussen lassen (Hielscher, 1997, S.79-88).

Die in der vorliegenden Dissertation beschriebenen AEPs wurden in Form von monauralen Clicks mit einer Frequenz von 10Hz und einer Intensität von 80 bis 105 dB, je nach Hörschwelle des Patienten, durchgeführt. Pro Ohr fanden zwei Untersuchungsvorgänge mit jeweils 1000 Reizwiederholungen statt. Die Filterbandbreite wurde auf 100 bis 3000Hz eingestellt. Das kontralaterale Ohr wurde jeweils mit weißem Rauschen von 30dB unterhalb der ipsilateralen Stimulusintensität maskiert. Routinemäßig durchgeführte Audiogramme wiesen bei acht von zehn Patienten Normalbefunde auf. Eine leichte Hörminderung bei den zwei ältesten Patienten wurde als Presbyakusis mit normalem Hörvermögen bei tiefen Frequenzen und eingeschränkter Sensitivität bei hohen Frequenzen diagnostiziert.

Die Ergebnisse der AEPs werden mit Referenzwerten aus der Literatur unter Verwendung von dreifacher Standardabweichung verglichen (Chiappa, 1990, S.196).

3.3.2 Visuell evozierte Potentiale

Visuell evozierte Potentiale stellen eine Möglichkeit dar, pathologische Veränderungen in der Fortleitung und Verarbeitung der visuellen Informationen aufzudecken. Eine wichtige Rolle als diagnostischer Baustein spielen die VEPs bei der Retrobulbärneuritis und der Multiplen Sklerose. Des Weiteren kann es möglich sein, bei unauffälligem Ergebnis Hinweise auf eine psychogene Ätiologie zu erlangen (Jörg, 1997a, S.40).

Die VEPs können bezüglich Latenzzeiten und Amplituden beurteilt werden. Während demyelinisierende Prozesse häufig Latenzzeitverlängerungen sämtlicher

Potentialkomponenten mit sich ziehen, zeigen sich bei Erkrankungen mit axonaler Schädigung vor allem Veränderungen der Amplituden (Jörg, 1997a, S.35).

Allgemein lassen sich die abgeleiteten Potentiale bei einem VEP in eine frühe primäre und eine späte sekundäre Reizantwort unterteilen. Die frühe Komponente nach ungefähr 30-35ms ist jedoch häufig nicht nachweisbar und somit nur bedingt aussagekräftig. Der aus dem N2/P2/N3-Komplex bestehenden sekundären Reizantwort wird in der klinischen Diagnostik die größte Bedeutung zugeschrieben. Als am besten reproduzierbare Welle gilt dabei P100 bzw. P2 mit einer Latenzzeit von ca. 90-100ms, da sie allgemein die geringsten Schwankungen bei den Wellen der VEPs zeigt (Jörg, 1997a, S. 34-36).

Eine präzise Zuordnung der VEP-Komponenten zu entsprechenden neuroanatomischen Strukturen ist nur sehr eingeschränkt möglich (Bach et al., 2005, S.287). Da die frühen Potentialgipfel auch bei zunehmender Reizfrequenz in ihrem Erscheinungsbild zunächst konstant bleiben, handelt es sich wohl um direkte Reizantworten der primären Sehrinde. P100 hingegen ist als Antwort höherer kortikaler Verarbeitungszentren zu deuten (Cigánek, 1961; Maurer und Ernst, 1999, S.235).

Die in der Dissertation ausgewerteten VEPs wurden mit Hilfe eines Schachbrettmusters erzeugt. Der Patient fixiert dabei einen zentralen Punkt auf dem Schachbrettmuster, während sich das Muster des Schachbretts fortlaufend umkehrt. Das nicht-stimulierte Auge wird mit einer Augenklappe bedeckt. Der Abstand zwischen Patientenaug und Bildschirm betrug einen Meter. Die Frequenz der dargebotenen Reize variierte zwischen 1-3Hz. Für jedes Auge wurden jeweils zwei Untersuchungsvorgänge mit einer Anzahl von 50 Reizwiederholungen zum Zeitpunkt T12 und 200 Wiederholungen zum Zeitpunkt T24 durchgeführt. Die Filterbandbreite wurde auf 2 bis 5Hz eingestellt.

Die Ergebnisse der VEPs werden mit unter identischen Versuchsbedingungen erlangten Werten von neun Normalpersonen (Alter:13-66) verglichen.

3.3.3. Somatosensibel evozierte Potentiale

Die somatosensibel evozierten Potentiale liefern Erkenntnisse über die Fortleitung von Informationen insbesondere über das spezifische (lemniskale) somatosensible System im Hinterstrang, das der epikritischen Sensibilität entspricht. Die Weiterleitung über Bahnen des Vorderseitenstrangs (extralemniskales System) spielt eine wesentlich geringere Rolle in der Generierung der SEPs (Stöhr, 2005, S.25-26).

Klinische Bedeutung erlangen die SEPs u.a. bei der Diagnostik von Krankheiten mit Demyelinisierung, wie im Rahmen eines Guillain-Barré-Syndroms, und mit Degeneration des Axons wie bei metabolisch-toxischen Prozessen (z.B. Alkohol, Urämie) (Jörg, 1997b, S.152). Nach Reizapplikation an einem gemischt sensibel-motorischen Nerven werden insbesondere die mit dicken Myelinscheiden ausgestatteten Fasern der Gruppe I und II nach Lloyd und Hunt stimuliert (Jörg, 1997b, S.149).

Für die Beurteilung von SEPs der oberen Extremität spielen die Potentialgipfel N20 und P25 eine wichtige Rolle. Diese Potentialkomponenten entsprechen Generatorpotentialen der Area 1 und 3 nach Brodmann. Die Interpeaklatenzzeit zwischen N13 am ipsilateralen HWK 2 und N20 am kontralateralen Gyrus postcentralis bezeichnet Jörg als „zentrale Überleitungszeit“, die unabhängig von Körpergröße und Temperatur ist (Jörg, 1997b, S. 167, 175).

Auf die Auswertung der SEPs nach Tibialis-Stimulation wird in der vorliegenden Dissertation verzichtet, da in den durchgeführten Untersuchungen ausschließlich die als Ausdruck der Ankunft von Informationen aus dem Thalamus im Gyrus postcentralis geltende Potentialspitze P40 bestimmt wurde. Eine Generierung lumbaler Potentiale erfolgte hingegen nicht, wodurch der Einfluss von Körpergröße, Temperatur und peripheren Neuropathien auf die Latenzzeitergebnisse unklar bleibt (Chiappa, 1990, S.320; Maurer und Ernst, 1999, S.14).

Für die Ableitung der SEPs der oberen Extremität erfolgte eine Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk über 0,2ms mit einer Frequenz von 2Hz. Die Intensität variierte bis zum Erhalt einer motorischen Antwort am Daumen. Beide Seiten wurden in zwei Untersuchungsvorgängen nacheinander stimuliert, wobei die Anzahl der Reizwiederholungen pro Untersuchungsvorgang 1000 betrug. Die Filterbandbreite wurde auf 5 bis 1000Hz eingestellt. Bei den medianen SEPs erfolgte neben der zerebralen Ableitung auch eine zervikale Ableitung, mit deren Hilfe die Interpeaklatenzzeit N13-N20 bestimmt werden konnte.

Die Auswertung der SEPs erfolgt mit Referenzwerten aus der Literatur unter Verwendung von dreifacher Standardabweichung (Chiappa, 1990, S. 346).

3.4. Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren der Muskulatur stellen eine wichtige nicht-invasive Methode in der Diagnostik und Differentialdiagnostik von neuromuskulären Erkrankungen dar (Bembi et al., 2008; Wattjes et al., 2010). Auffälligkeiten in der bildgebenden Untersuchung können durch

bestimmte Grundmuster Hinweise auf eine zugrunde liegende Myopathie geben (Mercuri und de Visser, 2010, S.151). Zur letztlichen Diagnosesicherung ist eine Muskelbiopsie jedoch meist unumgänglich. Die Befunde aus der Bildgebung helfen dabei, geeignete Stellen für die Probeentnahme aus dem Muskel zu detektieren. MRTs der Muskulatur dienen bei einigen Myopathien im Rahmen der jeweiligen Therapie auch als Verlaufskontrollen mit einer höheren Sensitivität als bestimmte Laborparameter oder neurophysiologische Verlaufsuntersuchungen (Vahlensieck, 2006, S.437).

Verglichen mit anderen radiologischen Untersuchungsmethoden gilt die Magnetresonanztomographie insbesondere durch die hohe Auflösung von Weichteilen und den Verzicht auf ionisierende Strahlung in der Diagnostik von Myopathien als Goldstandard (Mercuri und de Visser, 2010, S.151). Bei der Sonographie hingegen sind die Abhängigkeit von der Qualität des Untersuchers und die mitunter nur eingeschränkte Darstellbarkeit von tiefer liegenden Strukturen deutliche Nachteile (Mercuri und de Visser, 2010, S.151). Die Computertomographie zieht durch den Einsatz von ionisierender Strahlung, den im Vergleich zum MRT niedrigeren Weichteilkontrast und das Auftreten von Knochenartefakten einige Nachteile mit sich (Beese, 1997, S.9). Allerdings ist die Erkennung von pathologischen Grundmustern im Sinne einer Muskelatrophie auch mittels CT möglich (Swash et al., 1995). Zur Darstellung von fettigen Veränderungen im Muskelgewebe wie in unserer Fragestellung eignen sich bei der Magnetresonanztomographie am besten Sequenzen in T1-Gewichtung. Mit T2-gewichteten Aufnahmen lassen sich ödematöse Veränderungen im Rahmen von Myositiden und Tumoren nachweisen. Eine noch sensitivere Methode zur Aufdeckung von Muskelödemen sind die STIR-Sequenzen. Axiale Schnittführungen sind bei Muskel-MRTs der Extremitäten zu bevorzugen (Vahlensieck, 2006, S.410).

Die bildgebenden Untersuchungen wurden in der radiologischen Abteilung der Innenstadtkliniken der LMU München durchgeführt. Die MRT-Aufnahmen stammen von einem *Siemens 1.0T Harmony* (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), einem *Siemens 1.5T Vision* und einem *Philips Achieva 3.0T TX* (Philips Healthcare, Best, Niederlande). Die Aufnahme der CT-Bilder erfolgte mit einem *GE LightSpeed VCT 64-Zeilen-CT* (GE Healthcare, Little Chalfont, Großbritannien) und mit einem *Philips Brilliance 64-Zeilen-CT*. Bei den MRT- und CT-Untersuchungen handelt es sich um axiale Aufnahmen der Oberschenkel. Für die Muskelvolumetrie und die Beurteilung mittels *Mercuri score* wurden bei den MRTs die T1-gewichteten Aufnahmen verwendet.

Insgesamt liegen 45 bildgebende Untersuchungen im Zeitraum zwischen 2005 und 2011 vor, darunter 25 Kernspintomographien und 20 Computertomographien. Für die Durchführung der bildgebenden Untersuchungen liegen keine standardisierten Protokolle vor. Die Ausführung erfolgte somit inter- und intraindividuell uneinheitlich. Patient 4 wird bei der Auswertung der bildgebenden Untersuchungen nicht berücksichtigt, da die minderwertige Qualität der drei Computertomographien keine exakte qualitative und quantitative Beurteilung zulässt.

Um die Auswertung der bildgebenden Untersuchungen in einen klinischen Kontext zu bringen, werden die Patienten anhand der *Walton & Gardner-Medwin scale* (WGMS) in eine Gruppe mit hoher verbliebener Funktionalität (WGMS 0-3, Mittelwert: 1,75, Median: 2) und eine Gruppe mit mittelschwer bis stark eingeschränkter Funktionalität (WGMS 6-9, Mittelwert: 6,67, Median: 6) eingeteilt.

Die *Walton & Gardner-Medwin scale* drückt die Funktionalität eines Menschen aus, indem bestimmte motorische Fähigkeiten in eine Klassifikation von Grad 0-10 übertragen werden (Strothotte et al., 2010; Regnery et al., 2012):

| | |
|---------|--|
| Grad 0 | Präklinisch. Alle Aktivitäten normal |
| Grad 1 | Patient geht normal; nicht fähig frei zu laufen. |
| Grad 2 | Körperhaltungs – und Gangdefizit feststellbar. Treppensteigen möglich ohne sich am Geländer festzuhalten |
| Grad 3 | Treppensteigen nur mit Benutzung des Geländers möglich |
| Grad 4 | geht ohne Hilfsmittel; nicht fähig Treppen zu steigen |
| Grad 5 | geht ohne Hilfsmittel; nicht fähig sich aus einem Stuhl zu erheben |
| Grad 6 | geht nur unter Verwendung von Hilfsmitteln |
| Grad 7 | nicht fähig zu gehen; sitzt aufrecht im Stuhl; fähig einen Rollstuhl selbst zu bewegen und normal zu essen und zu trinken |
| Grad 8 | sitzt ohne Unterstützung im Stuhl; nicht fähig den Rollstuhl selbst zu bewegen oder nicht fähig ohne Hilfe aus einem Glas zu trinken |
| Grad 9 | nicht fähig ohne Unterstützung aufrecht zu sitzen oder nicht fähig ohne Hilfe zu essen oder zu trinken |
| Grad 10 | ans Bett gebunden. benötigt Hilfe für sämtliche Aktivitäten |

3.4.1 Muskelvolumetrie

Für die Vermessung der Muskelvolumina werden die einzelnen Muskeln zu einem anterioren und einem posteromedialen Kompartiment zusammengefasst. Die Verteilung der Muskeln zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4. Einteilung der Oberschenkelmuskeln

| Anteriores Kompartiment | Posteromediales Kompartiment |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| M. rectus femoris | M. sartorius |
| M. vastus medialis | M. gracilis |
| M. vastus intermedius | M. adductor longus |
| M. vastus lateralis | M. adductor brevis |
| | M. adductor magnus |
| | M. pectineus |
| | M. semimembranosus |
| | M. semitendinosus |
| | M. biceps femoris, Caput longum |
| | M. biceps femoris, Caput breve |

Als Orientierungspunkte für die am meisten kranial vermessene Schicht wird jeweils der Ursprung des M. gracilis, für die am meisten kaudal vermessene Schicht das kaudale Muskelbauchende des M. rectus femoris verwendet. Untersuchungen, bei denen diese Schichten nicht erfasst sind, finden in der Auswertung keine Berücksichtigung. Die Muskeln auf den radiologischen Schnittbildern wurden zur korrekten Identifizierung mit anatomischen Bildkorrelaten verglichen (Möller und Reif, 2008).

Die Volumetrie wird an einem 2,8 GHz Intel Core i7 27“ iMac (Apple Inc., Cupertino, USA) mit dem Bildverarbeitungsprogramm OsiriX®, v.4.1.1 64-bit durchgeführt. Durch manuelles Umfahren der jeweiligen Kompartimente in den einzelnen Schichten entsteht ein „Room of interest“ (ROI), der das Gesamtvolumen der umfahrenen Bereiche wiedergibt.

Die Einschlusskriterien für die volumetrische Auswertung der bildgebenden Verfahren beinhalten das Vorliegen von Untersuchungen zum Zeitpunkt T24 und T48 sowie vollständig vorhandene Abbildungen der Oberschenkelmuskulatur und des subkutanen Fettgewebes in allen vermessenen Schichten einer Untersuchung. Insgesamt wird die Muskelvolumetrie bei acht Patienten durchgeführt.

3.4.2. Mercuri score

Der *Mercuri score* ist eine auf den Neurologen Eugenio Mercuri zurückgehende Einteilung zur qualitativen Beschreibung der Degeneration von Muskelgruppen in T1-gewichteten Magnetresonanztomographieaufnahmen (Mercuri et al., 2002; Mercuri et al., 2003; Borsato et al., 2006). Der degenerative Prozess der Muskulatur wird in folgende Stadien unterteilt (Tabelle 5):

Tabelle 5. Stadien des *Mercuri score* (nach Mercuri et al., 2002).

| | |
|------------|---|
| Stadium 0 | normales Aussehen |
| Stadium 1 | frühes motten-zerfressenes Aussehen, vereinzelte kleine Bereiche mit erhöhtem Signal |
| Stadium 2a | spätes motten-zerfressenes Aussehen, zahlreiche separate Bereiche mit erhöhtem Signal und beginnender Konfluenz, weniger als 30% des jeweiligen Muskelvolumens sind betroffen |
| Stadium 2b | spätes motten-zerfressenes Aussehen, zahlreiche separate Bereiche mit erhöhtem Signal und beginnender Konfluenz, 30-60% des jeweiligen Muskelvolumens sind betroffen |
| Stadium 3 | verwaschenes Aussehen, verschwommenes Erscheinungsbild durch konfluierende Bereiche mit erhöhtem Signal |
| Stadium 4 | Endstadium, Muskel ist ersetzt worden, erhöhte Dichte an Bindegewebe und Fett, nur Faszienrand und neurovaskuläre Strukturen abgrenzbar |

Im Rahmen der Auswertung der Untersuchungen wird der *Mercuri score* auch auf Aufnahmen mit Computertomographie übertragen und angewendet. Beurteilt werden alle Muskeln der oben beschriebenen anterioren und posteromedialen Kompartimente. Bei den posteromedialen Muskeln werden der M. adductor longus, M. adductor brevis und M. pectineus nicht beurteilt, weil deren Abgrenzung teilweise nicht eindeutig möglich ist.

Um die Ausprägung der intramuskulären Verfettung im Querschnitt zu erfassen, wird der Zeitpunkt T24 ausgewählt, da zu diesem Zeitpunkt von allen zwölf Patienten, deren Bildgebungen ausgewertet werden, Untersuchungen vorliegen.

Da nur von zwei Patienten bildgebende Untersuchungen vor Beginn der ERT vorliegen, werden die bildgebenden Untersuchungen der Patienten 3 und 7 ausgewählt, um einen Vergleich zwischen dem Zustand der Muskulatur vor Beginn und im Verlauf der ERT zu ermöglichen.

Zur Analyse der Progredienz der Muskelverfettung werden insgesamt 42 Verlaufsuntersuchungen der zwölf Patienten analysiert. Dabei handelt es sich um 25 MRTs und 17 CTs. Pro Bildgebung werden jeweils elf Muskeln des rechten und linken Oberschenkels

beurteilt. Da bei Patient 9 in drei der vier bildgebenden Untersuchungen das distale Ende des M.vastus medialis nicht mit abgebildet ist, finden die Muskeln dieser Jahrgänge keine Berücksichtigung in der Auswertung.

3.5. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wird das Statistikprogramm *Analise it for excel* (Version 3.76.5) verwendet. Die Untersuchungsergebnisse der evozierten Potentiale werden mittels Wilcoxon-Tests auf Signifikanz getestet. Der Wilcoxon-Test ist ein nicht-parametrischer Test zur Überprüfung von Signifikanz bei verbundenen Stichproben. Als Signifikanzniveau wird $p < 0,05$ angesehen. Beim Vergleich der jüngeren und älteren Patientengruppe wird aufgrund der niedrigen Fallzahlen auf die Durchführung von statistischen Tests verzichtet.

4. Ergebnisse

4.1. Evozierte Potentiale

In allen Tabellen zu den Ergebnissen der evozierten Potentiale bezieht sich der erste Wert jeweils auf die Latenzzeit nach Stimulation der rechten Seite, der zweite Wert auf die Latenzzeit nach Stimulation der linken Seite.

4.1.1. Akustisch evozierte Potentiale

Von zehn Patienten liegen Untersuchungsergebnisse zu akustisch evozierten Potentialen für die Zeitpunkte vor Beginn der Enzyersatztherapie sowie 12 und 24 Monate nach ERT-Beginn vor. Ein Patient wurde für die Auswertung der IPL PI-III und PIII-V nicht berücksichtigt, da für PIII keine auswertbare Latenzzeit vorlag. Von den zehn ausgewerteten Patienten zeigt ein Patient vor ERT eine unilateral verlängerte Latenzzeit für PI. Im weiteren Verlauf ergeben sich normwertige Latenzen. Die Mittelwerte aller Untersuchungen bewegen sich zu allen ausgewerteten Zeitpunkten im Rahmen der Normwerte (Tabelle 6). Die Wilcoxon-Tests weisen mit p-Werten von 0,23 (T0-T12) und 0,31 (T12-T24) keine signifikante Differenz auf. Für den Vergleich zwischen T0 und T24 ergibt sich dagegen mit einem p-Wert von 0,04 ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 6. Latenzzeiten für PI.

| Patient (n=10) | T0 [ms] | T12 [ms] | T24 [ms] |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 2,15 / 1,68 | 2,00 / 1,70 | 1,97 / 1,59 |
| 2 | 1,57 / 1,38 | 1,53 / 1,31 | 1,43 / 1,28 |
| 3 | 1,44 / 1,52 | 1,50 / 1,33 | 1,37 / 1,48 |
| 4 | 1,44 / 1,64 | 1,46 / 1,51 | 1,45 / 1,56 |
| 5 | 1,48 / 1,63 | 1,77 / 1,60 | 1,55 / 1,42 |
| 8 | 1,59 / 1,74 | 1,60 / 1,83 | 1,73 / 1,71 |
| 9 | 1,59 / 1,50 | 1,51 / 1,47 | 1,51 / 1,42 |
| 10 | 1,51 / 1,86 | 1,54 / 1,73 | 1,58 / 1,68 |
| 12 | 1,54 / 1,83 | 1,57 / 1,44 | 1,58 / 1,34 |
| 13 | 1,91 / 2,19 | 2,05 / 1,87 | 2,14 / 2,00 |
| Mittelwert \pm SD | 1,66 \pm 0,23 | 1,62 \pm 0,20 | 1,59 \pm 0,23 |

Die Ergebnisse für die Interpeaklatenz PI-III zeigen bei einer der neun ausgewerteten Patienten jeweils rechtsseitige pathologische Latenzzeitverlängerungen zu den Zeitpunkten T0 und T12. Bei T24 weist die Patientin Normwerte auf. Die Mittelwerte aller zu einem Zeitpunkt ausgewerteten Untersuchungsergebnisse befinden sich jeweils im Normbereich (Tabelle 7). In den Wilcoxon-Tests können mit p-Werten von 0,10 (T0-T12), 0,15 (T12-T24) und 0,61 (T0-T24) keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 7. Latenzzeiten für PI-III.

| Patient (n=9) | T0 [ms] | T12 [ms] | T24 [ms] |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|
| 2 | 1,89 / 2,07 | 1,97 / 2,22 | 1,98 / 2,17 |
| 3 | 2,31 / 2,22 | 2,22 / 2,35 | 2,35 / 2,19 |
| 4 | 2,59 / 2,34 | 2,67 / 2,45 | 2,40 / 2,11 |
| 5 | 2,36 / 2,19 | 2,02 / 2,12 | 2,14 / 2,17 |
| 8 | 2,09 / 1,95 | 2,12 / 2,02 | 1,94 / 2,03 |
| 9 | 2,00 / 2,04 | 2,12 / 2,07 | 1,91 / 2,05 |
| 10 | 2,45 / 2,02 | 2,47 / 2,15 | 2,25 / 2,20 |
| 12 | 2,36 / 2,06 | 2,35 / 2,36 | 2,31 / 2,34 |
| 13 | 2,32 / 1,79 | 2,05 / 2,37 | 2,08 / 2,38 |
| Mittelwert ± SD | 2,17 ± 0,21 | 2,23 ± 0,19 | 2,17 ± 0,15 |

Die Ergebnisse für Interpeaklatenz PIII-V zeigen bei keinem der neun ausgewerteten Patienten pathologische Latenzzeitverlängerungen. Die Mittelwerte aller zu einem Zeitpunkt ausgewerteten Untersuchungsergebnisse befinden sich jeweils im Normbereich (Tabelle 8). Die Wilcoxon-Tests zeigen mit p-Werten von 0,97 (T0-T12), 0,58 (T12-T24) und 0,47 (T0-T24) keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 8. Latenzzeiten für PIII-V.

| Patient (n=9) | T0 [ms] | T12 [ms] | T24 [ms] |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|
| 2 | 1,75 / 1,80 | 1,81 / 1,76 | 1,88 / 1,73 |
| 3 | 1,98 / 1,92 | 2,07 / 1,79 | 1,88 / 1,77 |
| 4 | 1,81 / 2,00 | 1,73 / 1,80 | 2,12 / 2,28 |
| 5 | 2,21 / 2,12 | 2,16 / 1,91 | 1,99 / 2,18 |
| 8 | 1,70 / 1,77 | 1,76 / 1,95 | 1,79 / 1,85 |
| 9 | 1,68 / 1,51 | 1,72 / 1,83 | 1,77 / 1,86 |
| 10 | 1,64 / 1,78 | 1,62 / 1,61 | 1,85 / 1,83 |
| 12 | 2,11 / 2,08 | 2,35 / 2,09 | 1,85 / 2,13 |
| 13 | 2,08 / 2,16 | 2,20 / 1,97 | 2,19 / 1,62 |
| Mittelwert ± SD | 1,89 ± 0,21 | 1,90 ± 0,21 | 1,89 ± 0,27 |

Für die Interpeaklatenz PI-V ist insgesamt bei lediglich einem der zehn ausgewerteten Patienten zu einem Zeitpunkt (T12) eine marginale unilaterale Verlängerung zu konstatieren. An den restlichen Zeitpunkten weist der Patient normwertige Latenzen auf. Die Mittelwerte aller Untersuchungen bewegen sich zu allen ausgewerteten Zeitpunkten im Rahmen der Normwerte (Tabelle 9). Die Wilcoxon-Tests zeigen mit p-Werten von 0,71 (T0-T12), 0,99 (T12-T24) und 0,77 (T0-T24) keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 9. Latenzzeiten für PI-V.

| Patient (n=10) | T0 [ms] | T12 [ms] | T24 [ms] |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 3,83 / 4,36 | 3,63 / 3,51 | 3,83 / 4,31 |
| 2 | 3,64 / 3,87 | 3,78 / 3,98 | 3,86 / 3,90 |
| 3 | 4,29 / 4,14 | 4,29 / 4,14 | 4,23 / 3,96 |
| 4 | 4,40 / 4,34 | 4,40 / 4,25 | 4,52 / 4,39 |
| 5 | 4,57 / 4,31 | 4,18 / 4,03 | 4,13 / 4,35 |
| 8 | 3,79 / 3,72 | 3,88 / 3,97 | 3,73 / 3,88 |
| 9 | 3,68 / 3,55 | 3,84 / 3,90 | 3,68 / 3,91 |
| 10 | 4,09 / 3,80 | 4,09 / 3,76 | 4,10 / 4,03 |
| 12 | 4,47 / 4,14 | 4,70 / 4,45 | 4,16 / 4,47 |
| 13 | 4,40 / 3,95 | 4,25 / 4,34 | 4,27 / 4,00 |
| Mittelwert \pm SD | 4,07 \pm 0,32 | 4,07 \pm 0,30 | 4,03 \pm 0,29 |

Die Aufteilung der Patienten in eine junge und eine alte Gruppe zeigt eine deutlich längere Latenz für PI bei den älteren Patienten (Tabellen 10 und 11). Die Mittelwerte befinden sich jedoch bei beiden Gruppen im Normalbereich. Die Mittelwerte der Interpeaklatenzen liegen für beide Gruppen ebenfalls zu allen Zeitpunkten jeweils im Normbereich.

Tabelle 10. Mittelwerte und Standardabweichungen der jüngeren Gruppe

| Untersuchung | Anzahl der Patienten | T0 [ms] | T12 [ms] | T24 [ms] |
|---------------|----------------------|-----------------|------------------|------------------|
| AEP (PI) | 5 | 1,55 \pm 0,13 | 1,46 \pm 0,08 | 1,44 \pm 0,10 |
| AEP (PI-III) | 5 | 2,19 \pm 0,21 | 2,28 \pm 0,20 | 2,18 \pm 0,17 |
| AEP (PIII-V) | 5 | 1,86 \pm 0,19 | 1,90 \pm 0,21 | 1,93 \pm 0,18 |
| AEP (PI-V) | 5 | 4,05 \pm 0,34 | 4,17 \pm 0,30 | 4,11 \pm 0,29 |
| VEP (P100) | 4 | - | 101,1 \pm 7,5 | 100,8 \pm 4,5 |
| SEP (N20) | 4 | - | 20,66 \pm 1,46 | 20,70 \pm 1,55 |
| SEP (N13-N20) | 4 | - | 6,56 \pm 1,27 | 6,04 \pm 1,68 |

Tabelle 11. Mittelwerte und Standardabweichungen der älteren Gruppe

| Untersuchung | Anzahl der Patienten | T0 [ms] | T12 [ms] | T24 [ms] |
|---------------|----------------------|-------------|--------------|--------------|
| AEP (PI) | 5 | 1,77 ± 0,25 | 1,77 ± 0,17 | 1,74 ± 0,23 |
| AEP (PI-III) | 4 | 2,15 ± 0,23 | 2,17 ± 0,17 | 2,15 ± 0,14 |
| AEP (PIII-V) | 4 | 1,93 ± 0,23 | 1,90 ± 0,22 | 1,84 ± 0,36 |
| AEP (PI-V) | 5 | 4,08 ± 0,31 | 3,96 ± 0,27 | 3,94 ± 0,29 |
| VEP (P100) | 4 | - | 103,6 ± 2,7 | 109,1 ± 3,6 |
| SEP (N20) | 6 | - | 22,05 ± 1,48 | 21,37 ± 1,55 |
| SEP (N13-N20) | 6 | - | 6,68 ± 1,15 | 6,31 ± 1,12 |

4.1.2 Visuell evozierte Potentiale

Von acht Patienten liegen zu den Zeitpunkten T12 und T24 Untersuchungsergebnisse zu visuell evozierten Potentialen vor. Dabei zeigt keiner der acht ausgewerteten Patienten verlängerte Latenzen für P100. Die Mittelwerte aller zu einem Zeitpunkt ausgewerteten Untersuchungsergebnisse befinden sich jeweils im Normbereich (Tabelle 12). Mittels Wilcoxon-Test kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten aufgezeigt werden ($p=0,30$).

Tabelle 12. Latenzzeiten für P100.

| Patient (n=8) | T12 [ms] | T24 [ms] |
|-----------------|---------------|---------------|
| 1 | 101,4 / 98,1 | 105,0 / 105,3 |
| 2 | 106,8 / 117,3 | 113,1 / 108,0 |
| 3 | 101,7 / 99,6 | 97,2 / 96,6 |
| 4 | 95,4 / 96,3 | 98,7 / 107,7 |
| 5 | 114,3 / 111,9 | 114,3 / 112,5 |
| 8 | 110,1 / 113,4 | 111,6 / 111,9 |
| 9 | 100,8 / 91,2 | 97,5 / 97,8 |
| 10 | 104,4 / 103,8 | 105,6 / 106,5 |
| Mittelwert ± SD | 104,2 ± 7,5 | 105,6 ± 6,3 |

Im Vergleich der jüngeren und älteren Gruppe zeigen sich die Mittelwerte jeweils zu beiden Zeitpunkten im Normbereich. Die ältere Gruppe weist dabei bis zu 7ms längere Mittelwerte auf, ohne jedoch die Normwerte zu überschreiten (Tabelle 10 und 11).

4.1.3 Somatosensibel evozierte Potentiale

Für die somatosensibel evozierten Potentiale der oberen Extremität werden die Untersuchungsergebnisse der Latenzzeit N20 und der Interpeaklatenz N13-N20 von zehn Patienten zu den Zeitpunkten T12 und T24 ausgewertet. Für N20 ergeben sich für sieben von zehn Patienten auffällige Latenzen. Drei Patienten zeigen bei T12 unilateral verlängerte Latenzen, davon ergeben sich für zwei Patienten bei T24 wieder Normwerte. Ein Patient weist einmalig bei T24 eine unilaterale Verlängerung der N20-Latenz auf. Bei drei Patienten lassen sich bei T12 bilaterale Latenzzeitverlängerungen konstatieren, wovon ein Patient bei T24 Normwerte aufweist, einer unilateral verlängerte Latenzen und ein Patient weiterhin bilateral pathologische Latenzzeiten für N20 aufzeigt. Die Mittelwerte der Ergebnisse aller Patienten liegen zu beiden Zeitpunkten jeweils im Normbereich (Tabelle 13). Mit einem p-Wert von 0,20 ergibt sich im Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied zwischen T12 und T24.

Tabelle 13. Latenzzeiten für N20.

| Patient (n=10) | T12 [ms] | T24 [ms] |
|-----------------|---------------|---------------|
| 1 | 22,00 / 20,90 | 20,55 / 21,60 |
| 2 | 18,50 / 18,45 | 18,70 / 18,40 |
| 4 | 21,85 / 21,10 | 22,00 / 21,10 |
| 5 | 20,45 / 20,15 | 20,30 / 19,40 |
| 6 | 23,70 / 24,15 | 24,10 / 22,90 |
| 8 | 19,75 / 22,10 | 19,10 / 19,60 |
| 9 | 21,00 / 20,10 | 20,00 / 20,50 |
| 10 | 22,30 / 24,50 | 23,50 / 21,90 |
| 12 | 22,85 / 21,45 | 23,30 / 21,60 |
| 13 | 22,55 / 22,00 | 21,90 / 21,60 |
| Mittelwert ± SD | 21,49 ± 1,66 | 21,10 ± 1,63 |

Für die Interpeaklatenz N13-N20 lassen sich bei vier Patienten zum Zeitpunkt T12 unilaterale Latenzzeitverlängerungen festhalten (Tabelle 14). Bei T24 weist davon jeweils nur noch ein Patient bilateral IPL-Zeiten sowie ein Patient eine unilateral verlängerte Zeit auf. Die Mittelwerte aller zu einem Zeitpunkt ausgewerteten Untersuchungsergebnisse befinden sich jeweils im Normbereich. Der Wilcoxon-Tests zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen T12 und T24 ($p=0,18$).

Tabelle 14. Latenzzeiten für N13-N20.

| Patient (n=10) | T12 [ms] | T24 [ms] |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 6,10 / 6,35 | 6,10 / 6,60 |
| 2 | 5,50 / 5,20 | 5,10 / 5,10 |
| 4 | 9,20 / 7,20 | 9,00 / 8,50 |
| 5 | 6,45 / 6,70 | 5,70 / 4,90 |
| 6 | 6,50 / 5,60 | 6,40 / 7,30 |
| 8 | 4,90 / 7,90 | 9,20 / 6,30 |
| 9 | 6,05 / 5,45 | 5,20 / 6,00 |
| 10 | 6,95 / 9,60 | 6,60 / 4,80 |
| 12 | 7,55 / 6,35 | 5,60 / 3,80 |
| 13 | 7,25 / 5,90 | 5,40 / 6,40 |
| Mittelwert \pm SD | 6,64 \pm 1,23 | 6,20 \pm 1,41 |

Im Vergleich der jüngeren und älteren Gruppe befindet sich der Mittelwert für N20 bei der Gruppe mit den älteren Patienten leicht über der Normgrenze. Die restlichen Mittelwerte für N20 und für N13-N20 sind jeweils im Normbereich (Tabelle 10 und 11).

4.2. Bildgebende Verfahren

4.2.1. Volumetrie

Die in den nachfolgenden Tabellen angegebenen Volumina der anterioren und posteromedialen Muskulatur sowie des subkutanen Fettgewebes eines Patienten beziehen sich jeweils auf das Gesamtvolumen aus rechtem und linkem Oberschenkel.

Im Vergleich zwischen T24 und T48 zeigt sich für die anteriore Oberschenkelmuskulatur insgesamt eine Zunahme um 0,49%. Während vier Patienten bei T48 ein größeres Muskelvolumen als bei T24 aufweisen, ergibt sich für die restlichen vier Patienten eine Volumenabnahme. Im posteromedialen Muskelkompartiment ergibt sich ein Volumenrückgang des Gesamtvolumens um 3,17%. Umgekehrte Verhältnisse weist das subkutane Fettgewebe auf. Hier zeigt sich bei sieben der acht ausgewerteten Patienten eine Zunahme zwischen T24 und T48. Die insgesamt Volumenzunahme beträgt 10,15% (Tabellen 16 und 17).

Tabelle 16. Volumetrie der Oberschenkelmuskulatur zum Zeitpunkt T24 und T48.

| Patient (n=8) | Anteriores Kompartiment [cm ³] bei T24 | Anteriores Kompartiment [cm ³] bei T48 | Posteromediales Kompartiment [cm ³] bei T24 | Posteromediales Kompartiment [cm ³] bei T48 |
|---------------|--|--|---|---|
| 1 | 2068,50 | 2112,13 | 1839,58 | 1821,72 |
| 3 | 2266,23 | 2135,39 | 2293,07 | 2401,20 |
| 5 | 1464,16 | 1284,20 | 1490,31 | 1104,71 |
| 6 | 3180,25 | 3235,94 | 1878,73 | 1893,91 |
| 7 | 1520,51 | 1585,19 | 550,33 | 533,28 |
| 11 | 646,33 | 629,82 | 446,39 | 381,60 |
| 12 | 523,71 | 755,78 | 420,13 | 502,26 |
| 13 | 1357,04 | 1351,99 | 458,22 | 440,96 |
| Gesamtvolumen | 13026,73 | 13090,44 | 9376,76 | 9079,64 |

Tabelle 17. Volumetrie des subkutanen Fettgewebes zum Zeitpunkt T24 und T48.

| Patient (n=8) | Subkutanes Fettgewebe [cm ³] bei T24 | Subkutanes Fettgewebe [cm ³] bei T48 |
|---------------|--|--|
| 1 | 3099,36 | 3199,53 |
| 3 | 1818,08 | 2272,36 |
| 5 | 4618,40 | 5159,63 |
| 6 | 3366,82 | 3451,75 |
| 7 | 2523,49 | 2737,19 |
| 11 | 1348,46 | 1444,07 |
| 12 | 2625,29 | 3461,80 |
| 13 | 1689,66 | 1503,70 |
| Gesamtvolumen | 21089,56 | 23230,03 |

Um Unterschiede zwischen Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien zu detektieren, werden die Patienten anhand des WGMS zum Zeitpunkt T24 in zwei Gruppen eingeteilt.

Während sich für die Patienten mit milder Krankheitsausprägung (WGMS 0-3) in der anterioren Muskulatur eine Muskelmassenzunahme um 0,27% zeigt, weisen die Patienten mit WGMS von 6-9 im Verlauf eine Zunahme um 1,35% auf. Im posteromedialen Kompartiment steht einer Volumenzunahme um 1,01% bei der nur mild betroffenen Gruppe eine deutliche Abnahme um 15,63% in der anderen Subgruppe gegenüber. In beiden Subgruppen ergibt sich eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes, die mit 17,15% in der Gruppe mit WGMS 6-9 gegenüber 5,34% wesentlich ausgeprägter ist (Tabelle 18).

Tabelle 18: Veränderungen der durchschnittlichen Volumina zwischen T24 und T48 in den beiden WGMS-Subgruppen.

| durchschnittliches Volumen | WGMS 0-3 (n=5) | WGMS 6-9 (n=3) |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| anteriores Kompartiment T24 | 2078,51 cm ³ | 878,07 cm ³ |
| anteriores Kompartiment T48 | 2084,12 cm ³ | 889,93 cm ³ |
| posteromediales Kompartiment T24 | 1403,98 cm ³ | 785,61 cm ³ |
| posteromediales Kompartiment T48 | 1418,21 cm ³ | 662,85 cm ³ |
| subkutanes Fettgewebe T24 | 2499,48 cm ³ | 2864,05 cm ³ |
| subkutanes Fettgewebe T48 | 2632,91 cm ³ | 3355,17 cm ³ |

4.2.2 Mercuri score

4.2.2.1. Querschnitt zum Zeitpunkt T24

In allen Tabellen zum *Mercuri score* bezieht sich der erste Wert jeweils auf das Stadium des rechten Oberschenkelmuskels und der zweite Wert auf das Stadium des entsprechenden Muskels der linken Seite. Die Tabellen 19 und 20 zeigen die Beurteilung der Oberschenkelmuskeln anhand des *Mercuri scores* zum Zeitpunkt T24.

Bei allen ausgewerteten zwölf Patienten zeigt sich zumindest ein pathologisch veränderter Muskel. Zwei Drittel der Patienten weisen bei mindestens 17 von 22 (77,3%) beurteilten Muskeln Verfettungen auf. Von den 264 insgesamt beurteilten Muskeln befinden sich 29,9% (79/264) ohne pathologische Veränderungen im Stadium 0 des *Mercuri score*. 21,6 % (57/264) lassen sich dagegen im Stadium 4 mit vollständiger Umwandlung des Muskelgewebes in Fettgewebe einordnen.

Als am schwersten befallener Muskel zeigt sich der M.adductor magnus, der sich als einziger der elf beurteilten Muskeln durchschnittlich im Stadium 3 des *Mercuri score* einteilen lässt. Dabei weisen sieben von zwölf Patienten (58,3%) beidseits einen völlig verfetteten M. adductor magnus im Stadium 4 auf.

Die am wenigsten durch intramuskuläre Verfettung gekennzeichneten Muskeln sind der M. sartorius, der M. gracilis und der M. rectus femoris, die sich durchschnittlich jeweils in Stadium 1 befinden. Für 58,3% (7/12) der Patienten zeigt sich der M.sartorius ohne jegliche fettige Veränderungen im Stadium 0.

Insgesamt ergibt sich für das posteromediale Muskelkompartiment mit einem durchschnittlichen *Mercuri score* von 2,09 ein deutlich höherer Wert als für das anteriore Kompartiment mit 1,67. Eine asymmetrische Verteilung liegt zum Zeitpunkt T24 in 22 von 132 insgesamt beurteilten Muskelpaaren vor (16,7%).

Tabelle 19. Einteilung der einzelnen Oberschenkelmuskeln nach dem *Mercuri score* zum Zeitpunkt T24.

| Patient (n=12) | M.rectus femoris | M.vastus medialis | M.vastus intermedius | M.vastus lateralis | M.sartorius | M.gracilis |
|----------------|------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-------------|------------|
| 1 | 0 / 1 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| 2 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| 3 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| 5 | 2a / 2a | 1 / 2a | 2a / 2a | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 |
| 6 | 2a / 2a | 0 / 0 | 2a / 2a | 0 / 0 | 0 / 0 | 2a / 0 |
| 7 | 0 / 0 | 2b / 2b | 4 / 4 | 1 / 1 | 0 / 0 | 1 / 2b |
| 8 | 4 / 2a | 4 / 4 | 4 / 4 | 3 / 4 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| 9 | 0 / 0 | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 | 0 / 0 | 2a / 1 |
| 10 | 2a / 2a | 0 / 0 | 2b / 2b | 1 / 1 | 0 / 0 | 1 / 1 |
| 11 | 0 / 0 | 3 / 3 | 4 / 4 | 2a / 2a | 4 / 4 | 1 / 1 |
| 12 | 2a / 2a | 3 / 3 | 4 / 4 | 3 / 3 | 3 / 3 | 2b / 3 |
| 13 | 2b / 2b | 4 / 4 | 3 / 3 | 2a / 2a | 2a / 2a | 1 / 1 |

Tabelle 20. Fortsetzung der Einteilung der einzelnen Oberschenkelmuskeln nach dem *Mercuri score* zum Zeitpunkt T24.

| Patient (n=12) | M.adductor magnus | M.semitendinosus | M.semimembranosus | M.biceps femoris, Caput longum | M.biceps femoris, Caput breve |
|----------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 1 / 1 | 0 / 0 | 2 / 2b | 1 / 0 | 0 / 0 |
| 2 | 2a / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 2a |
| 3 | 1 / 1 | 0 / 0 | 0 / 0 | 1 / 1 | 0 / 0 |
| 5 | 3 / 3 | 2a / 2a | 3 / 3 | 2b / 2a | 1 / 1 |
| 6 | 4 / 4 | 2a / 0 | 4 / 3 | 2b / 2a | 0 / 0 |
| 7 | 4 / 4 | 3 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 1 / 2a |
| 8 | 3 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 3 / 3 |

| | | | | | |
|----|-------|-------|-------|-------|---------|
| 9 | 4 / 4 | 3 / 3 | 4 / 3 | 4 / 3 | 2a / 2a |
| 10 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 0 / 1 |
| 11 | 4 / 4 | 3 / 3 | 4 / 4 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| 12 | 4 / 4 | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| 13 | 4 / 4 | 3 / 3 | 4 / 4 | 4 / 4 | 3 / 3 |

Um Unterschiede der fettigen Muskelatrophie in verschiedenen Schweregraden der Krankheit zu verdeutlichen, werden die Patienten anhand des WGMS in die oben beschriebenen Subgruppen unterteilt. Dabei ergibt sich in sämtlichen beurteilten Muskeln eine stärkere Ausprägung der fettigen Atrophie in der Gruppe mit stärkerer Krankheitsbeeinträchtigung (Tabellen 21 und 22).

Tabelle 21: Vergleich des *Mercuri score* zwischen Patientengruppen mit milder (WGMS 0-3) und mittlerer bis schwerer (WGMS 6-9) Funktionseinschränkung.

| Patienten- gruppe | M.rectus femoris | M.vastus medialis | M.vastus intermedius | M.vastus lateralis | M.sartorius | M.gracilis |
|----------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------|------------|
| WGMS 0-3 | 0,71 | 1,36 | 1,71 | 0,86 | 0,29 | 0,75 |
| WGMS 6-9 | 1,80 | 2,30 | 3,30 | 2,10 | 2,20 | 1,75 |

Tabelle 22: Fortsetzung: Vergleich des *Mercuri score* zwischen Patientengruppen mit milder (WGMS 0-3) und mittlerer bis schwerer (WGMS 6-9) Funktionseinschränkung.

| Patienten- gruppe | M.adductor magnus | M.semitendi- nosus | M.semimem- branosus | M.biceps femoris, Caput longum | M.biceps femoris, Caput breve |
|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| WGMS 0-3 | 2,71 | 1,50 | 2,46 | 2,18 | 1,07 |
| WGMS 6-9 | 3,70 | 3,20 | 3,60 | 3,25 | 2,10 |

4.2.2.2. Vergleich der Muskulatur vor Beginn und im Verlauf der ERT

Da nur von zwei Patienten bildgebende Untersuchungen vor Beginn der ERT vorliegen, werden die Patienten 3 und 7 ausgewählt, um einen Vergleich zwischen dem Zustand der Muskulatur vor Beginn und im Verlauf der ERT zu ermöglichen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 23 und 24 dargestellt. Bei Patient 3 lassen sich bis auf eine beginnende sichtbare Verfettung des M.biceps femoris, Caput longum zum Zeitpunkt T24 (Abbildung 1) keine Veränderungen im *Mercuri score* feststellen. Bei Patient 7 bleibt der *Mercuri score* sämtlicher Muskeln im Verlauf gleich.

Tabelle 23. Vergleich des *Mercuri score* von Patient 3 im Verlauf vor und nach Beginn der ERT

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T0 | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T36 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| M. rectus femoris | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus medialis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus intermedius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus lateralis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. sartorius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. gracilis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. adductor magnus | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. semitendinosus | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. semimembranosus | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 0 / 0 | 0 / 0 | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |

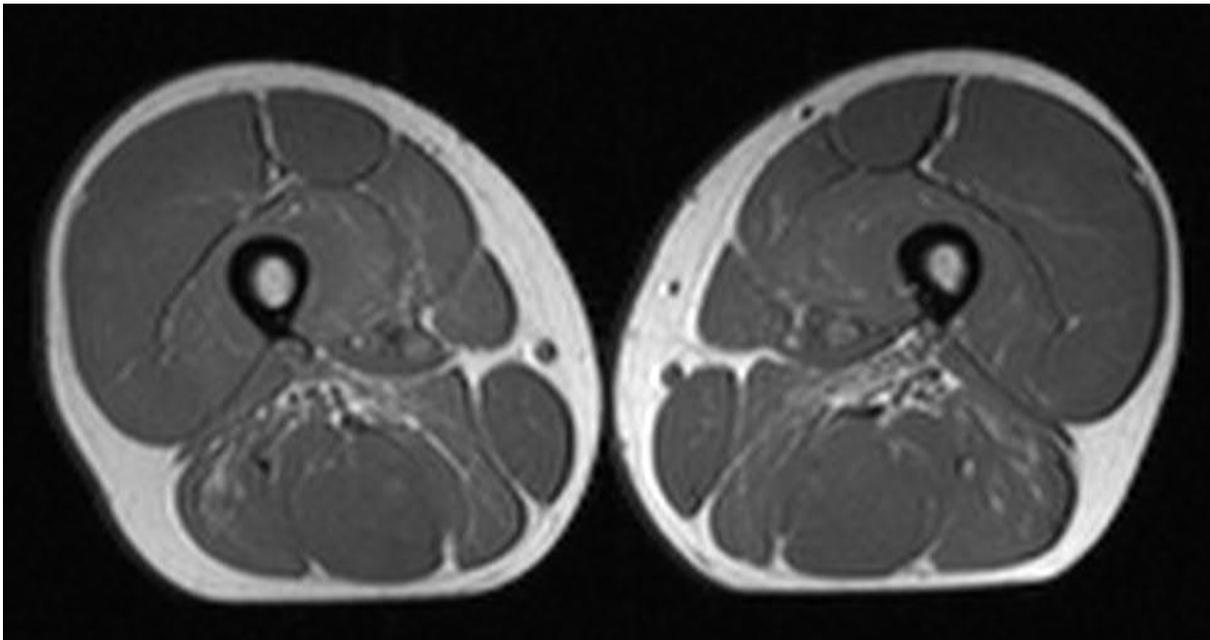
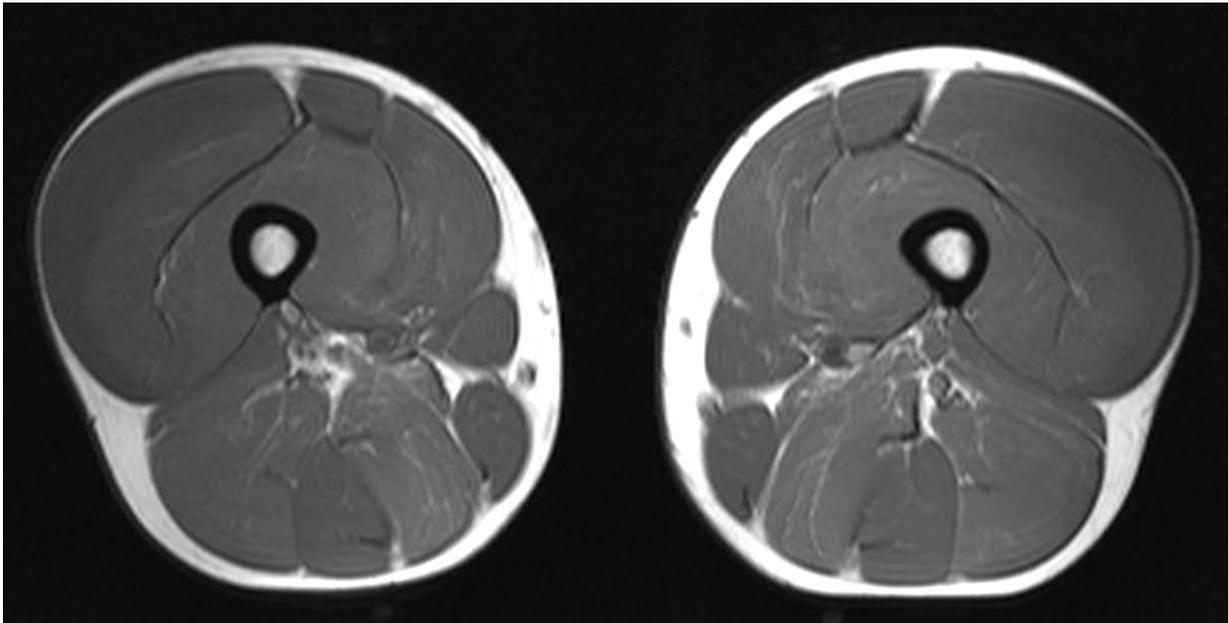


Abbildung 1. Veränderungen des M. biceps femoris, Caput longum bei Patient 3 im Verlauf von T0 (oben) und T36 (unten). In der oberen und mittleren Abbildung zeigt sich der Muskel im Stadium 0, in der unteren Abbildung sind beidseits einzelne kleine Bereiche mit erhöhtem Signal zu erkennen, was Stadium 1 des *Mercuri score* entspricht.

Tabelle 24. Vergleich des *Mercuri score* von Patient 7 im Verlauf vor und nach Beginn der ERT

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T0 | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|------------------------------------|--|---|---|---|
| M. rectus femoris | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus medialis | 1 / 0 | 1 / 0 | 1 / 0 | 1 / 0 |
| M. vastus intermedius | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. vastus lateralis | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. sartorius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. gracilis | 1 / 2b | 1 / 2b | 1 / 2b | 1 / 2b |
| M. adductor magnus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semitendinosus | 3 / 4 | 3 / 4 | 3 / 4 | 3 / 4 |
| M. semimembranosus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 1 / 2a | 1 / 2a | 1 / 2a | 1 / 2a |

4.2.2.3. Verlaufsuntersuchungen

Insgesamt werden von zwölf Patienten 42 bildgebende Untersuchungen analysiert. Dabei werden 918 Muskeln in die Auswertung miteinbezogen, davon 286 Muskeln bei der Erstuntersuchung und 632 Muskeln in Verlaufsuntersuchungen (Tabellen 23-34).

16 Muskeln der Verlaufsuntersuchungen weisen dabei nicht den *Mercuri score* der Voruntersuchung auf, was 2,53% entspricht (Abbildung 2). In 87,5% (14/16) sind die Verlaufsveränderungen symmetrisch. Die Veränderungen treten zu 81,3% (13/16) im posteromedialen Muskelkompartiment auf. Bei den Veränderungen handelt es sich in allen Fällen um eine Verschlechterung im Sinne eines höheren Stadiums im *Mercuri score*. Dabei verschlechtert sich in allen Fällen der *Mercuri score* um genau eine Stufe.

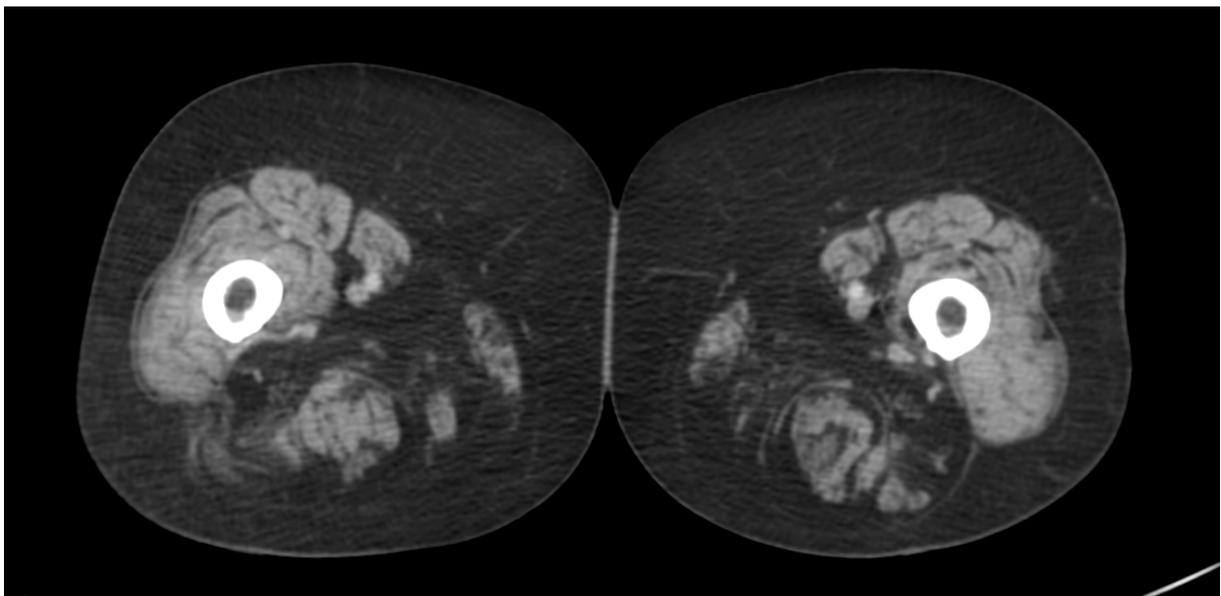
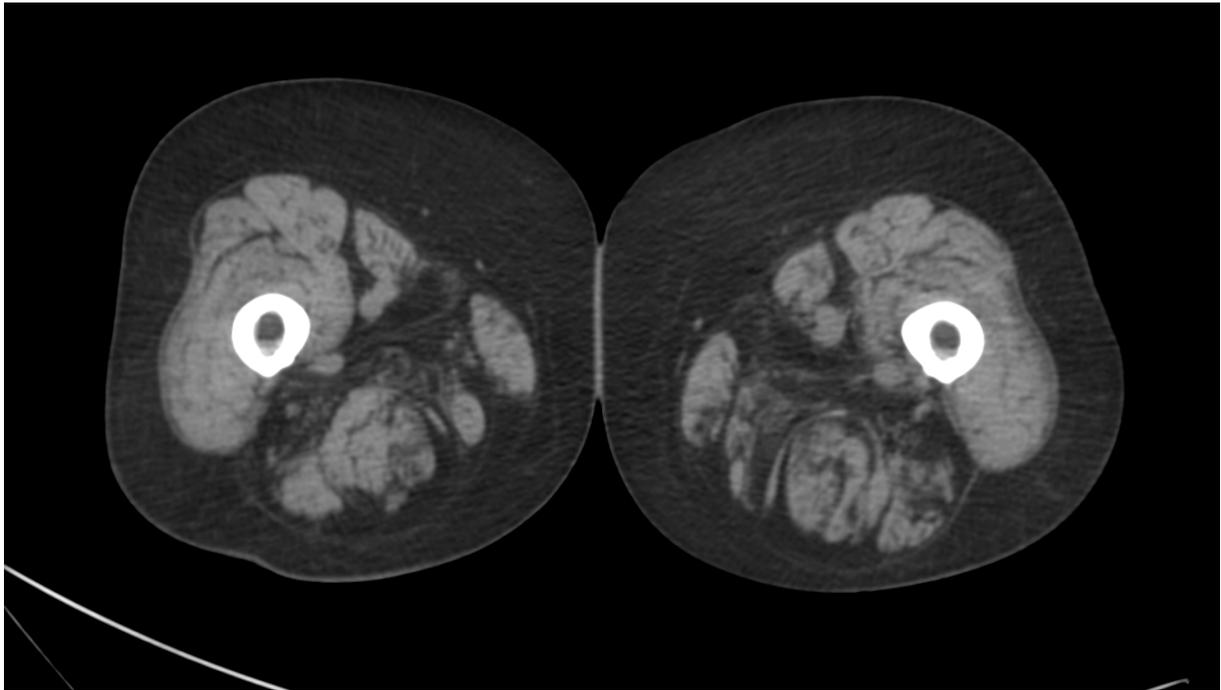


Abbildung 2: Beispiel für die Zunahme der intramuskulären Verfettung des M. gracilis bei Patient 5. Oben: M. gracilis zum Zeitpunkt T24 im Stadium 1 des Mercuri score. In der unteren Abbildung zeigt sich der M. gracilis zum Zeitpunkt T48 im Stadium 2a.

Tabelle 25: *Mercuri score* von Patient 1 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T36 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|--------------------|--|--|--|--|
| M. rectus femoris | 0 / 1 | 0 / 1 | 0 / 1 | 0 / 1 |
| M. vastus medialis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |

| | | | | |
|------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| M. vastus intermedius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus lateralis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. sartorius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. gracilis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. adductor magnus | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. semitendinosus | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. semimembranosus | 2a / 2b | 2a / 2b | 2a / 2b | 2a / 2b |
| M. biceps femoris, Caput longum | 1 / 0 | 1 / 0 | 1 / 0 | 1 / 0 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |

Tabelle 26: Mercuri score von Patient 2 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T36 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| M. rectus femoris | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus medialis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus intermedius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus lateralis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. sartorius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. gracilis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. adductor magnus | 2a / 0 | 2a / 0 | 2a / 0 | 2a / 0 |
| M. semitendinosus | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. semimembranosus | 1 / 0 | 1 / 0 | 1 / 0 | 1 / 0 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 0 / 2a | 0 / 2a | 0 / 2a | 0 / 2a |

Tabelle 27: Mercuri score von Patient 5 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|-----------------------|---|---|---|
| M. rectus femoris | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. vastus medialis | 1 / 2a | 1 / 2a | 1 / 2a |
| M. vastus intermedius | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. vastus lateralis | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. sartorius | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. gracilis | 0 / 0 | 1 / 1 | 2a / 2a |
| M. adductor magnus | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |

| | | | |
|------------------------------------|---------|---------|---------|
| M. semitendinosus | 1 / 1 | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. semimembranosus | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 2b / 2a | 2b / 2a | 2b / 2a |
| M. biceps femoris, Caput breve | 1 / 1 | 1 / 1 | 2a / 1 |

Tabelle 28: Mercuri score von Patient 6 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T36 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| M. rectus femoris | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. vastus medialis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus intermedius | 1 / 1 | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. vastus lateralis | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. sartorius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. gracilis | 2a / 0 | 2a / 0 | 2a / 0 | 2a / 0 |
| M. adductor magnus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semitendinosus | 2a / 0 | 2a / 0 | 2a / 0 | 2a / 0 |
| M. semimembranosus | 3 / 2b | 4 / 3 | 4 / 3 | 4 / 3 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 2b / 2a | 2b / 2a | 3 / 2b | 3 / 2b |
| M. biceps femoris, Caput breve | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |

Tabelle 29: Mercuri score von Patient 8 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T36 |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| M. rectus femoris | 4 / 2a | 4 / 2a | 4 / 2b |
| M. vastus medialis | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. vastus intermedius | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. vastus lateralis | 3 / 4 | 3 / 4 | 3 / 4 |
| M. sartorius | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. gracilis | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. adductor magnus | 3 / 4 | 3 / 4 | 3 / 4 |
| M. semitendinosus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semimembranosus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |

| | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| M. biceps femoris, Caput breve | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|

Tabelle 30: Mercuri score von Patient 9 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T36 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| M. rectus femoris | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus medialis | _* | 3 / 3 | _* | _* |
| M. vastus intermedius | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. vastus lateralis | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. sartorius | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. gracilis | 2a / 1 | 2a / 1 | 2a / 1 | 2a / 1 |
| M. adductor magnus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semitendinosus | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. semimembranosus | 4 / 3 | 4 / 3 | 4 / 3 | 4 / 3 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 4 / 3 | 4 / 3 | 4 / 3 | 4 / 3 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |

* Keine Berücksichtigung in der Auswertung, da das distale Ende des M.vastus medialis nicht mit abgebildet war und somit eine vergleichende Beurteilung mit der Untersuchung bei T24 nicht möglich ist.

Tabelle 31: Mercuri score von Patient 10 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| M. rectus femoris | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. vastus medialis | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus intermedius | 2b / 2b | 2b / 2b |
| M. vastus lateralis | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. sartorius | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. gracilis | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. adductor magnus | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semitendinosus | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semimembranosus | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 0 / 1 | 0 / 1 |

Tabelle 32: Mercuri score von Patient 11 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T36 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|------------------------------------|---|---|---|
| M. rectus femoris | 0 / 0 | 0 / 0 | 0 / 0 |
| M. vastus medialis | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. vastus intermedius | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. vastus lateralis | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. sartorius | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. gracilis | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. adductor magnus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semitendinosus | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. semimembranosus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |

Tabelle 33: Mercuri score von Patient 12 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T36 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|------------------------------------|---|---|---|
| M. rectus femoris | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. vastus medialis | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. vastus intermedius | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. vastus lateralis | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. sartorius | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. gracilis | 2b / 3 | 2b / 3 | 2b / 3 |
| M. adductor magnus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semitendinosus | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. semimembranosus | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 3 / 3 | 3 / 3 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |

Tabelle 34: Mercuri score von Patient 13 im Verlauf.

| Muskel | <i>Mercuri score</i> bei T12 | <i>Mercuri score</i> bei T24 | <i>Mercuri score</i> bei T48 |
|------------------------------------|---|---|---|
| M. rectus femoris | 2b / 2b | 2b / 2b | 2b / 2b |
| M. vastus medialis | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. vastus intermedius | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. vastus lateralis | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. sartorius | 2a / 2a | 2a / 2a | 2a / 2a |
| M. gracilis | 1 / 1 | 1 / 1 | 1 / 1 |
| M. adductor magnus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. semitendinosus | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |
| M. semimembranosus | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput longum | 4 / 4 | 4 / 4 | 4 / 4 |
| M. biceps femoris, Caput breve | 3 / 3 | 3 / 3 | 3 / 3 |

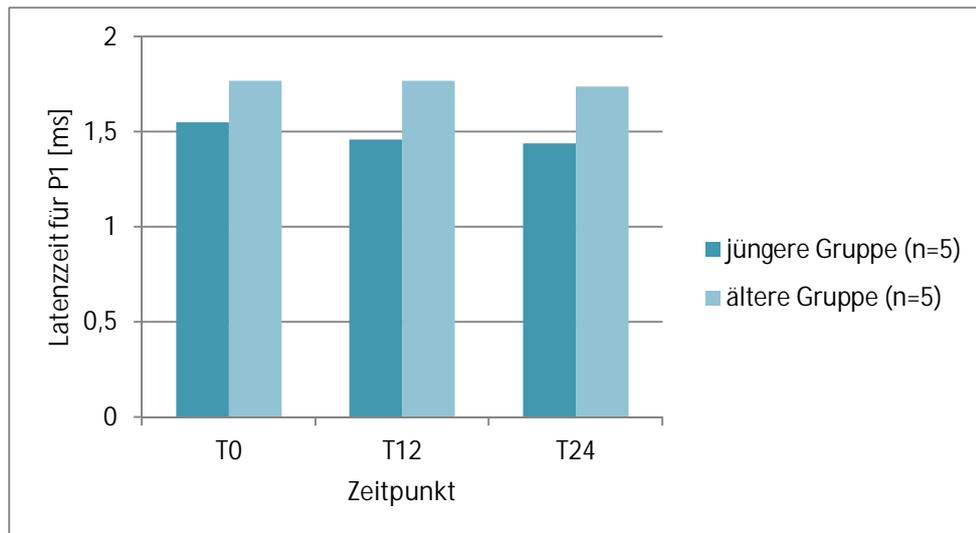
5. Diskussion

Die Auswertung der **akustisch evozierten Potentiale** zeigt im Verlauf für den Gipfel PI und die Latenzzeitdifferenzen PI-III, PIII-V und PI-V zu allen Zeitpunkten Mittelwerte im Normbereich. Die Unterschiede zwischen den Werten der verschiedenen Zeitpunkte erweisen sich dabei in nahezu allen Fällen als nicht signifikant. Lediglich für den Vergleich zwischen T0 und T24 ergibt sich für die Potentialspitze PI eine signifikante Änderung.

Für den Gipfel PI, der die distale Informationsweiterleitung im Nervus cochlearis wiedergibt, zeigt einer von zehn Patienten initial eine verlängerte Latenzzeit, die sich im weiteren Verlauf jedoch innerhalb der Normgrenzen zeigt. In dieser Einzelbeobachtung könnte ein möglicher Effekt der ERT vermutet werden. Um hierbei allerdings die Beweiskraft zu erhärten, wären weitere AEPs im Verlauf und von weiteren Patienten nötig.

Ähnliches gilt für die Resultate im weiteren Verlauf des Nervus cochlearis (PI-III). Hierbei zeigen sich vor Beginn der ERT und bei T12 bei einer Patientin einseitige Latenzzeitverlängerungen bis zu 0,12ms über dem Referenzwert, die sich zum Zeitpunkt T24 wieder normal darstellen. Die Weiterleitung der Signale im Hirnstamm (PIII-V) zeigt hingegen bei keinem der ausgewerteten Patienten verlängerte Latenzen. Für die Interpeaklatenz PI-V ergibt sich für einen der zehn ausgewerteten Patienten einmalig ein allenfalls marginal erhöhter Wert.

Zur Untersuchung der Fragestellung einer eventuell erst im höheren Lebensalter und damit einhergehend längerer Krankheitsdauer elektrophysiologisch feststellbaren ZNS-Beteiligung erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Altersgruppen. Im Vergleich der älteren und der jüngeren Gruppe konnte dabei für PI ein erheblicher Unterschied detektiert werden. Die durchschnittlichen Latenzzeiten der älteren Gruppe sind dabei bis zu 21% (0,31ms) länger als die der jungen Gruppe (Graphik 1). Durch die Tatsache, dass sich die Latenzzeiten der älteren Gruppe im Mittelwert noch im Normbereich befinden, ist es allerdings praktisch auszuschließen, dass der Unterschied zwischen den Subgruppen klinische Relevanz mit sich zieht. Für die Interpeaklatenzen ergeben sich in der vorliegenden Arbeit keine deutlichen Altersunterschiede.



Graphik 1. Unterschiede zwischen der jüngeren und der älteren Gruppe bei den AEPs für die Latenzzeit P1.

Insgesamt zeigen sich in der Auswertung der AEPs nur vereinzelt verlängerte Latenzzeiten. Mögliche nicht-pathologische Erklärungen dafür wären u.a. eine inkorrekte Ableitung der Potentiale sowie eine insuffiziente Mitarbeit der Probanden. Eine ZNS-Beteiligung des auditorischen Systems bei adulten Pompe-Patienten ist angesichts der vorliegenden Ergebnisse aus elektrophysiologischer Sicht unwahrscheinlich.

Unsere Ergebnisse decken sich mit einer Studie von Musumeci et al. aus 2012. Darin wird die Gehörfunktion von 20 Patienten (Durchschnittsalter: 38,6 Jahre) durch Sprach- und Tonaudiometrie, Impedanzaudiometrie und akustisch evozierte Potentiale beurteilt. Keiner der Patienten bekam zum Zeitpunkt der auditiven Evaluation Enzyersatztherapie. In 52,5% der insgesamt 40 beschriebenen Patientenohren zeigen sich Hördefizite, die jedoch zu 92% nur leicht bis mittelgradig ausgeprägt sind. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass LOPD-Patienten häufiger von auditorischen Pathologien betroffen sind als die Allgemeinbevölkerung. Darüber hinaus wird eine positive Verknüpfung zwischen zunehmender Krankheitsdauer und Anstieg der Hörschwelle aufgezeigt. Die AEPs stellen sich in der Studie als überwiegend normal dar, da bei nur drei Patienten verlängerte Interpeaklatenzen PI-III und PIII-V festzustellen sind (Musumeci et al., 2012). Hanisch et al. untermauern diese Aussage, indem sie bei einer Untersuchung von elf adulten Pompe-Patienten (Durchschnittsalter: 47 Jahre) ebenfalls eine gegenüber der Normalbevölkerung erhöhte Häufigkeit von Hördefiziten aufzeigen konnten. In den durchgeführten AEPs ergab sich kein

Hinweis auf eine retrocochleäre Beeinträchtigung (Hanisch et al., 2013). Damit stehen die Ergebnisse der beschriebenen AEPs mit unseren Ergebnissen im Einklang.

Van der Beek et al. dagegen stellen in ihrer Studie eine unterschiedliche These zur Beeinträchtigung des auditiven Systems bei Morbus Pompe auf. Darin werden 58 adulte Patienten (Durchschnittsalter: 50,5 Jahre) mit GSD II mittels Tympanometrie und Tonaudiometrie auf ihre Hörfunktion untersucht. Dabei ergeben sich bei 21% der Patienten relevante pathologische Untersuchungsergebnisse. Unter Berücksichtigung der altersbedingten Hörveränderungen schließen die Autoren allerdings, dass sich bei adulten Pompe-Patienten keine Hinweise auf ein gehäuftes Vorkommen von Hördefiziten im Vergleich zur Normalbevölkerung ergeben (van der Beek et al., 2012a). Eine Analyse von AEPs erfolgt in dieser Studie nicht.

Die klassisch-infantile Form des Morbus Pompe geht hingegen regelmäßig mit Hörbeeinträchtigungen einher. Van Capelle et al. berichten über Hördefiziten bei zehn von elf infantilen Patienten. In den AEPs zeigen sich bei fünf der elf Patienten verlängerte Interpeaklatenzen PI-V. Die Autoren sehen dies zwar als Zeichen einer retrocochleären Beteiligung, die allerdings durch ihre - im Vergleich zu den IPL-Veränderungen bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen - geringe Ausprägung für die Hördefizite wohl nur eine untergeordnete Rolle spielt. Juvenile Patienten weisen in der Studie nur in Einzelfällen Hörbeeinträchtigungen auf (van Capelle et al., 2010).

Kamphoven et al. berichten über Hördefizite bei infantilen Patienten, deren Interpeaklatenzen sich als normal erweisen. Außerdem werden knock-out Mäuse mit Glykogenablagerungen in den inneren und äußeren Haarzellen sowie Spiralganglienzellen beschrieben. Der Hauptbeitrag zur Hörminderung wird wie bei van Capelle et al. nicht im retrocochleären Verlauf, sondern in der Cochlea vermutet (Kamphoven et al., 2004). Wenn man in unseren Ergebnissen den im Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen entdeckten Unterschied für PI in Betracht zieht (Graphik 1), könnte dies ebenfalls auf eine cochleäre Ursache hindeuten. Die in der älteren Gruppe deutlich längeren, jedoch noch im Normalbereich liegenden Latenzzeiten für PI können Ausdruck einer Korrelation zwischen zunehmendem Alter und vermehrter cochleärer Glykogenablagerung bei LOPD-Patienten sein. Latenzzeitzunahmen für PI sind allerdings auch als rein altersbedingte Erscheinung beschrieben (Rowe, 1978; Harkins, 1981; Konrad-Martin et al., 2012). Bereits eine schwach ausgeprägte Presbyakusis kann dabei zu Verlängerungen der einzelnen Latenzzeiten führen (Harkins, 1981). Da sich in unserem Patientenkollektiv jedoch nur bei den zwei ältesten Teilnehmern Hinweise auf das Vorliegen einer Presbyakusis finden,

ist nicht völlig auszuschließen, dass für den Latenzunterschied zwischen den Altersgruppen krankheitsspezifische Pathomechanismen in Form einer cochleären Glykogenakkumulation verantwortlich sind. In der Literatur finden sich nach unserem Wissen keine Autopsieberichte mit Untersuchung der cochleären Strukturen. Somit läge die einzige Möglichkeit, Glykogenablagerungen in der menschlichen Cochlea nachzuweisen, in einer Obduktion.

Im Hinblick auf die auditive Nachsorge sprechen sich Musumeci et al. für regelmäßige audiometrische Untersuchungen bei allen Patienten mit Morbus Pompe aus, während van der Beek et al. von der Empfehlung einer routinemäßigen Durchführung bei adulten Pompe-Patienten Abstand nehmen. In Anbetracht der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation scheint die regelmäßige Veranlassung von akustisch evozierten Potentialen bei adulten GSD II-Patienten nicht indiziert.

Die **visuell evozierten Potentiale** zeigen sich in unserer Studie völlig unauffällig. Von den acht ausgewerteten Patienten weist keiner verlängerte Ergebnisse für P100 auf.

Zwischen den beiden Altersgruppen bestehen zwar mit Differenzen bis zu 7ms deutliche Unterschiede der Latenzzeiten, jedoch liegen die vergleichsweise höheren Werte der älteren Patienten zu beiden Zeitpunkten klar im Normalbereich. Für P100 ist ab dem 55.-60. Lebensjahr eine mit zunehmendem Alter ansteigende Latenzzeitverlängerung beschrieben (Maurer und Ernst, 1999, S.236). Außerdem gilt zu berücksichtigen, dass die geringe Anzahl an Patienten die Ergebnisse für eine Beeinträchtigung durch einzelne Extremwerte anfällig macht.

In der Literatur finden sich nur wenige Berichte über eine ophthalmologische Beteiligung bei Morbus Pompe. Hierbei ist insbesondere die Ptosis zu nennen (Barnes et al., 1993; Groen et al., 2006; Ravaglia et al., 2010a; van der Beek et al., 2012b). Ravaglia et al. korrelieren das Auftreten einer Ptosis bei adulten Patienten durch die Assoziation mit einem bestimmten Genotyp mit einer eventuell schlechteren Prognose. Die Autoren stellen außerdem durch das schlechte Ansprechen der Ptosis auf die ERT die Möglichkeit einer Schädigung des Nervus oculomotorius im Mittelhirn in den Raum. Insgesamt gesehen ergibt sich in der vorliegenden Dissertation allerdings kein Anhalt für eine Beteiligung visueller neuronaler Strukturen bei adulten Pompe-Patienten.

Derzeit existieren nach meinem Kenntnisstand keine weiteren Studien über VEP-Untersuchungen bei Morbus Pompe.

Bei den **somatosensibel evozierten Potentialen** mit Stimulation des Nervus medianus weist ein Patient zu beiden Zeitpunkten eine rechtsseitig verlängerte zentrale Überleitungszeit N13-N20 auf. Hierbei könnte es sich durchaus um eine durch Glykogenakkumulation bedingte pathologische Latenzzeitverlängerung handeln. Genauere Informationen insbesondere zum Ausschluss anderer Ursachen wären allerdings nur mit bildgebenden Verfahren des Kopfes und Halses zu erlangen, die bisher nicht durchgeführt wurden.

Bei den jeweils einmalig unilateral verlängerten Latenzen bei zwei anderen Patienten hingegen ist weniger von pathologischen Veränderungen der zentralen Nervenbahnen als von Ungenauigkeiten bei der Ableitung der Potentiale auszugehen, da die jeweiligen Latenzzeiten sich bei beiden Patienten in der Vor- bzw. Verlaufsuntersuchung mit mehr als 4 ms niedrigeren Werten zeigen.

Die zahlreichen verlängerten Latenzzeiten für den kortikalen Potentialgipfel N20 sind am ehesten auf eine zu enge Abgrenzung der Normwerte aus der Literatur (Chiappa, 1990, S.346) zurückzuführen. Verglichen mit anderen Normwerten aus der Literatur (Jörg, 1997, S.170; Tackmann, 1993, S.230; Stöhr, 2005, S.63) zeigen sich deutlich weniger Latenzzeitverlängerungen. Hierbei würde es sich anbieten, im hauseigenen Labor Normwerte einer gesunden Kontrollgruppe für zukünftige Studien zu erstellen. Darüber hinaus sollte in künftigen Untersuchungen der SEPs mit Tibialis-Stimulation neben der ausschließlichen Ableitung der kortikalen Komponente (P40) analog zu den SEPs nach Medianus-Stimulation auch die „zentrale Überleitungszeit“ (Jörg, 1997b, S.167, 175) mittels Ableitung an LWK 1 bestimmt werden. Dadurch lassen sich insbesondere die Hauttemperatur und Körpergröße sowie periphere Neuropathien als Störfaktoren ausschalten (Chiappa, 1990, S.320; Maurer und Ernst, 1999, S.14). In der Literatur finden sich bisher keine weiteren Studien zu somatosensibel evozierten Potentialen bei Morbus Pompe.

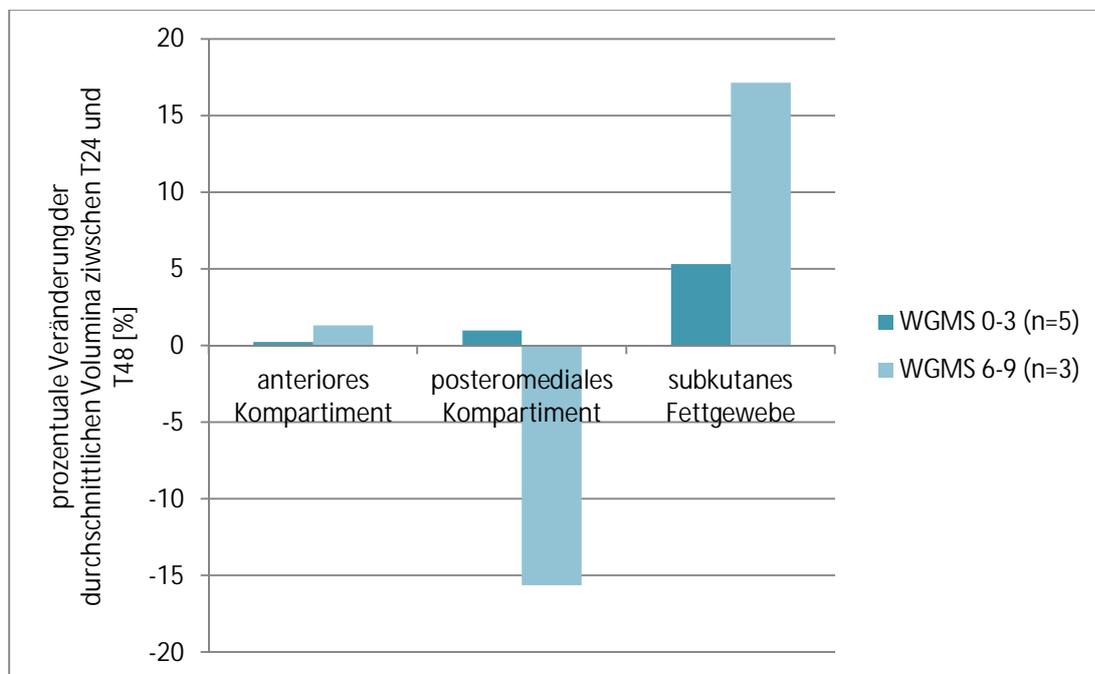
Zusammenfassend lassen sich aus der Auswertung der evozierten Potentiale bei LOPD-Patienten keine Hinweise auf eine elektrophysiologische Beteiligung des ZNS ableiten. Die Analyse der weitgehend unauffälligen Latenzzeiten legt dabei den Schluss nahe, dass keine Demyelinisierung vorliegt. Auf eine Aussage über eine axonale Schädigung wird aufgrund der nicht durchgeführten Auswertung der Amplituden verzichtet.

Die noch nicht vollständig geklärte Frage der ZNS-Manifestation bei Morbus Pompe ist Gegenstand aktueller Studien. So konnten Borroni et al. bei adulten Patienten Auffälligkeiten im fMRT und kognitive Defizite nachweisen (Borroni et al., 2013). Bei infantilen Patienten

sind Pathologien der weißen Substanz in der Bildgebung und ebenfalls kognitive Auffälligkeiten beschrieben (Ebbink et al., 2012). Insgesamt gilt es, das Ausmaß der ZNS-Beteiligung bei Morbus Pompe genauer zu erforschen, da das rekombinante Enzym die Blut-Hirn-Schranke wohl nicht überqueren kann (Begley et al., 2008).

Bei der **Vermessung der Muskelvolumina im Verlauf** weist keiner der acht ausgewerteten Patienten das Idealbild mit Zunahme der anterioren und posteromedialen Muskelmasse und Abnahme des subkutanen Fettvolumens auf. Insgesamt zeigt sich im Verlauf zwischen T24 und T48 für das anteriore Muskelkompartiment eine Zunahme des Gesamtvolumens um 0,49%. Dem gegenüber steht eine Volumenabnahme um 3,17% in der posteromedialen Muskulatur. Das subkutane Fettgewebe nimmt im gleichen Zeitraum um 10,15% zu.

Die Aufschlüsselung in Subgruppen mit unterschiedlichen WGMS verdeutlicht allerdings die verschiedenen Progredienzausmaße. Auffällig sind hierbei die großen Unterschiede in der posteromedialen Muskulatur und im subkutanen Fettgewebe. Die Patienten mit höherem WGMS weisen dabei im Verlauf einen deutlichen Muskelschwund und eine wesentlich stärkere Zunahme des subkutanen Fettvolumens auf (Graphik 2). Dies belegt die schon mehrfach geäußerte Beobachtung, dass nicht alle Pompe-Patienten in gleichem Ausmaß von der ERT profitieren (Bembi et al., 2010; Kishnani et al., 2012, Regnery et al., 2012, Toscano und Schoser, 2013).



Graphik 2: Prozentuale Veränderungen der durchschnittlichen Muskelvolumina in den beiden WGMS-Subgruppen zwischen T24 und T48.

Diese Ergebnisse sind unter dem Vorbehalt zu betrachten, dass die einzelnen bildgebenden Untersuchungen nicht komplett standardisiert durchgeführt worden sind und dass die Volumetrie manuell erfolgte. Um präzisere und reliablere Ergebnisse zu erzielen, ist ein Standardisierungsprotokoll mit Einhaltung anatomischer Mindestgrenzen unabdingbar.

Unsere Ergebnisse decken sich nur teilweise mit denen zweier italienischer Studien. Pichiecchio et al. zeigen in einer Verlaufsstudie mit Volumetrien bei neun adulten Pompe-Patienten vor und sechs Monate nach Beginn der ERT eine Volumenzunahme um 9,1% im anterioren und um 4,9% im posterioren Kompartiment. Das subkutane Fettgewebe nahm um 7,2% zu. Die Muskelzunahme ist dabei insbesondere in bis dahin von der fettigen Atrophie relativ verschonten Muskeln festzustellen. Die Autoren erwägen einen Zusammenhang zwischen Muskelzuwachs und vermehrter sportlicher Aktivität nach Start der ERT (Pichiecchio et al., 2009).

Darauf aufbauend beschreiben Ravaglia et al. den Verlauf in einer um zwei Patienten erweiterten Studie über einen längeren Beobachtungszeitraum. Dabei vergrößerte sich das anteriore Muskelvolumen zwischen Erstuntersuchung vor ERT und Verlaufsuntersuchungen nach 18-24 Monaten ERT signifikant um 7,5%, während sich posteromedial mit 2,5% keine signifikante Zunahme ergab. Die ausbleibende Wirkung im posteromedialen Kompartiment wird in der im Krankheitsverlauf bereits frühzeitig stattfindenden starken fettigen Umwandlung vermutet. Für den zeitlichen Ablauf wird konstatiert, dass zunächst die Muskelmasse zunimmt, danach erst die ebenfalls untersuchte Muskelstärke (Ravaglia et al., 2010b).

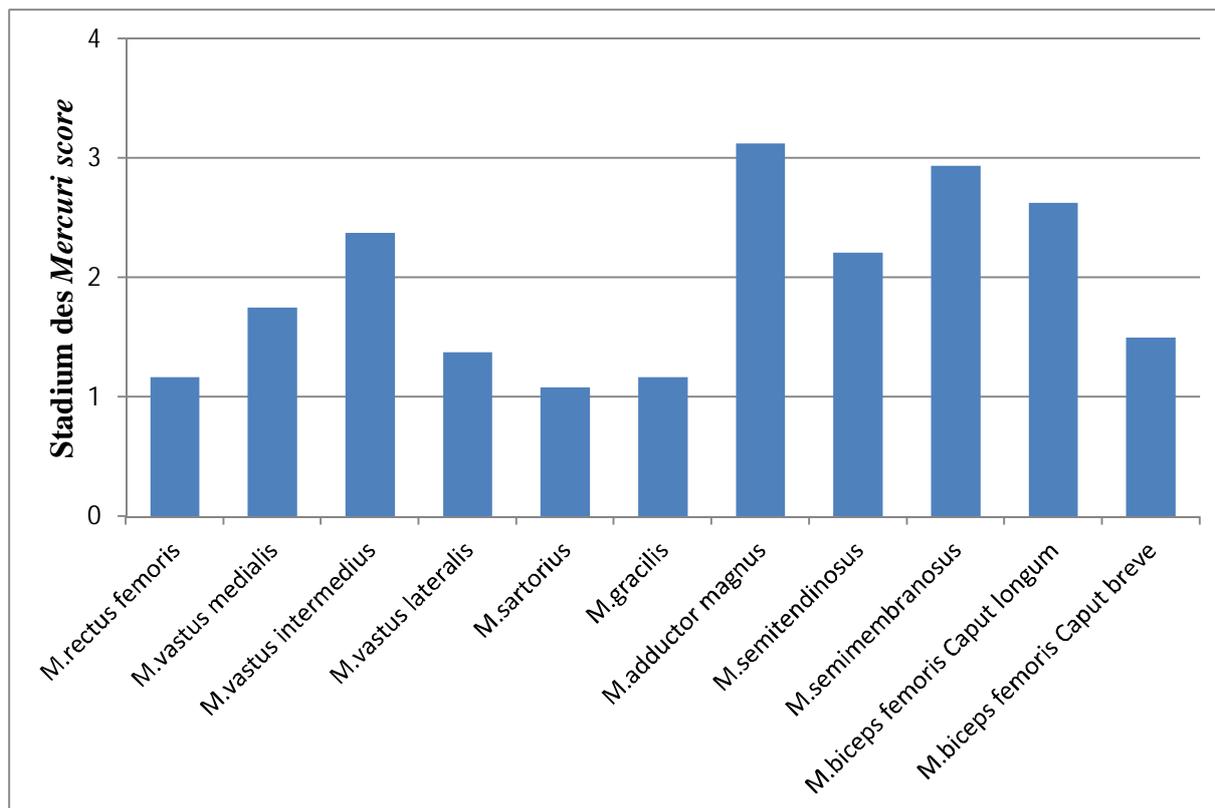
Zusammenfassend decken sich unsere Ergebnisse bezüglich der beobachteten Zunahme der anterioren Muskulatur und des subkutanen Fettgewebes mit denen der beiden italienischen Studien.

Ravaglia et al. beschreiben eine stärkere Zunahme der Muskelvolumina initial nach ERT-Start im Vergleich zum weiteren Verlauf. Angesichts der Tatsache, dass unser Beobachtungszeitraum zwei bis vier Jahre nach ERT-Beginn liegt, wäre eine mögliche Folgerung, dass der zu Beginn der ERT einsetzende Effekt auf die anteriore Muskulatur mit zunehmendem Verlauf zwar keine weitere Muskelmassenzunahme mehr mit sich zieht, es allerdings aber auch zu keiner weiteren Volumenabnahme kommt. Dies wäre gleichbedeutend mit einer langfristigen Unterbrechung der anterioren Atrophieprogredienz. Ähnliche Beobachtungen im posteromedialen Kompartiment können wir hingegen nur bei Patienten mit milder Krankheitseinschränkung (WGMS 0-3) annehmen.

Es ist nicht eindeutig, welchen Einfluss die Volumetriemethodik auf die letztlichen Ergebnisse hat. Die in der vorliegenden Arbeit angewendete manuelle Berechnung könnte im Vergleich zur Volumetrie mittels Pixel-Schwellenwerten (Pichiecchio et al., 2002) mit einer höheren Fehlerhaftigkeit assoziiert sein, da mit letzterer einzelne intramuskuläre Fettvakuolen besser mit in die Volumetrie zu integrieren sind. Optimal wäre hierbei die Verwendung eines automatischen Volumenberechnungsprogramms (Brunner et al., 2011).

Mit Hilfe des *Mercuri score* sind qualitative Veränderungen der Oberschenkelmuskulatur beurteilt worden. Die Auswertung des Querschnittes aller Patienten zum Zeitpunkt T24 zeigt eine deutlich stärkere Ausprägung der Muskelverfettung des posteromedialen Kompartiments im Vergleich zu den anterioren Muskeln. Zu den Muskeln, die am wenigsten von der fettigen Umwandlung befallen sind, zählen der M.sartorius, der M.gracilis und der M.rectus femoris (Graphik 3).

Insgesamt befinden sich 21,6% aller beurteilten Muskeln im Stadium der kompletten fettigen Atrophie. Als am stärksten von der Verfettung beeinträchtigt erweist sich der M.adductor magnus, der sich bei sieben der zwölf ausgewerteten Patienten bereits dem Stadium 4 zuordnen lässt.

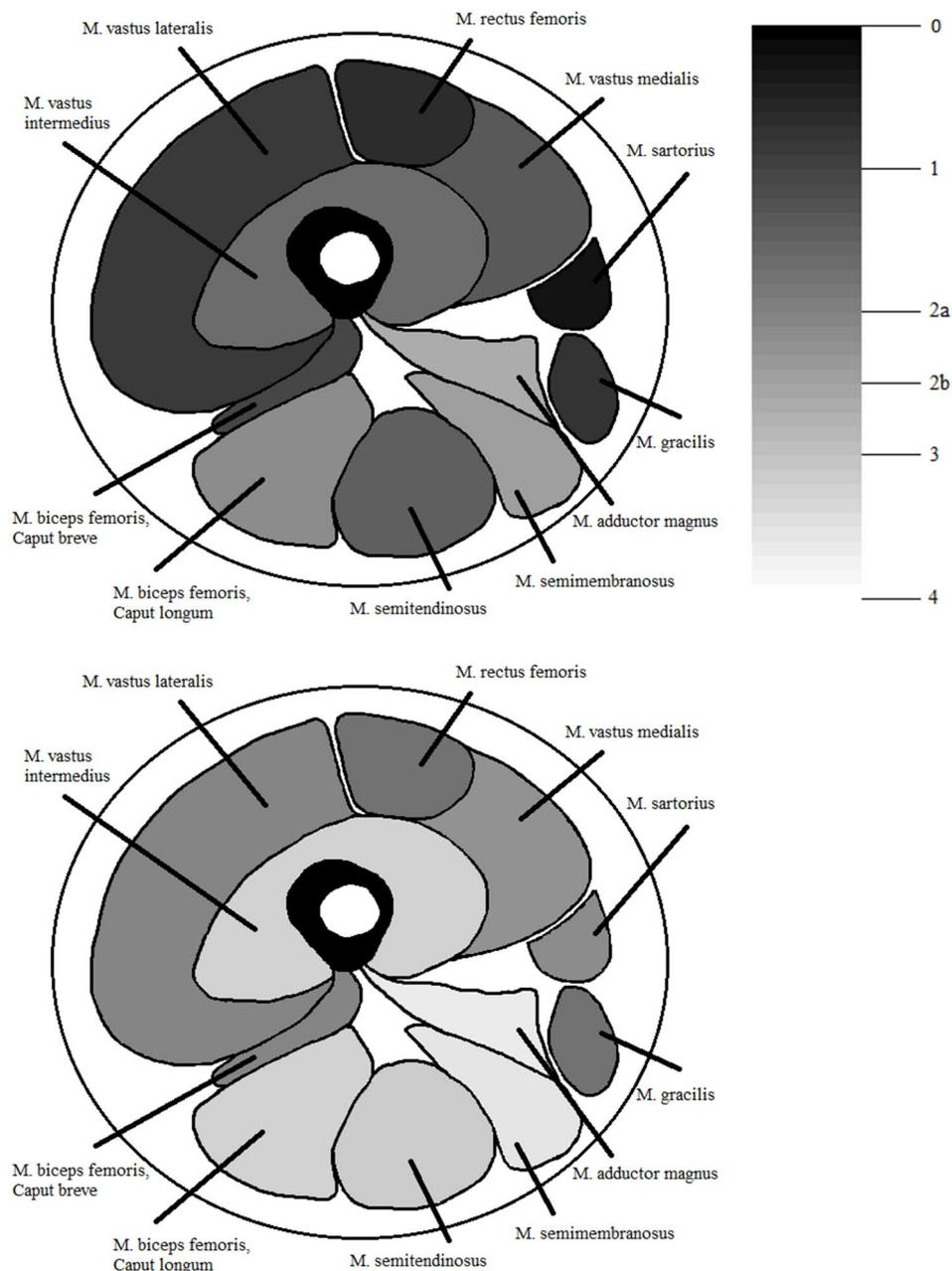


Graphik 3: Durchschnittlicher *Mercuri score* der einzelnen Oberschenkelmuskeln zum Zeitpunkt T24.

*Zur graphischen Darstellung wurden bei der Berechnung des durchschnittlichen *Mercuri score* eines Muskels für die Stadien 2a und 2b die Zahlenwerte 2,0 bzw. 2,5 verwendet. Bei Vorliegen einer asymmetrischen Verteilung wurde der Mittelwert aus dem *Mercuri score* des rechten und linken Muskels verwendet.

Ausgehend von unseren Ergebnissen soll Graphik 4 den Muskelbefall in der Bildgebung in klinische Korrelation setzen. Patienten mit nur wenig eingeschränkter Funktionalität (WGMS 0-3) zeigen vorrangig Atrophien der posteriomedialen Muskulatur mit dem M. adductor magnus, dem M. semimembranosus und dem M. biceps femoris, Caput longum, als Leitmuskeln. Im weiteren Krankheitsverlauf stellen sich die Patienten mit mittelmäßig bis erheblich eingeschränkter Funktionalität (WGMS 6-9) mit zusätzlichem Befall insbesondere des M. vastus intermedius und des M. semitendinosus vor. Relativ ausgespart von der progredienten Muskelatrophie präsentieren sich auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium der M. rectus femoris, der M. gracilis sowie im posterioren Kompartiment der M. biceps femoris, Caput breve.

Das Verteilungsmuster der Muskelatrophie ist dabei überwiegend symmetrisch, was in der Literatur bereits beschrieben wurde (Pichiecchio et al., 2004; Bembi et al., 2008).



Graphik 4: Querschnitt durch die Oberschenkelmuskulatur mit Darstellung des durchschnittlichen *Mercuri score* der Patienten mit WGMS 0-3 (oben) und 6-9 (unten).

Einige unserer Untersuchungsergebnisse decken sich mit den Resultaten einer französischen Studie (Carlier et al., 2011). Zur Beurteilung der Muskelbeteiligung bei Morbus Pompe wurden dabei 20 Patienten mit Late-onset-Form Ganzkörper-Magnetresonanztomographien unterzogen. Die Auswertung erfolgte mit dem *Mercuri score* in einer leicht abgewandelten Form (Mercuri et al., 2007). Anhand von pulmonaler und motorischer Funktion wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. Das Ausmaß der Verfettung der Oberschenkelmuskulatur wird in der Studie als ausgesprochen heterogen beschrieben und lässt die Ausarbeitung eines

für GSD II-spezifischen Schemas nicht zu. Im Gegensatz zu unserer Studie (Abbildung 3) beschreiben die Autoren die fettige Atrophie in der anterioren und posterioren Muskulatur als gleich stark ausgeprägt. Die Tatsache, dass zahlreiche Muskeln in der Patientengruppe mit nur milder Krankheitssymptomatik stärker verfettet sind als in der Gruppe mit moderatem Schweregrad ist womöglich auf die Dissoziation zwischen pulmonalem Status und Muskelverfettung zurückzuführen.

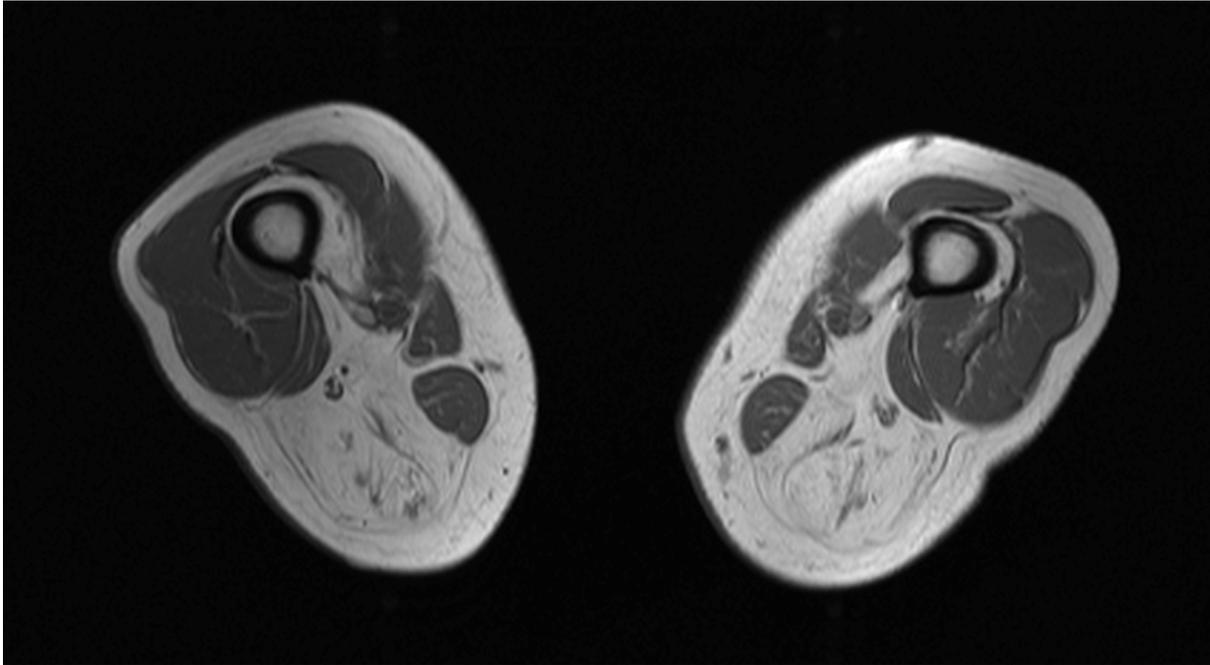


Abbildung 3. Beispiel für die stärkere Ausprägung der intramuskulären Verfettung im posteromedialen Kompartiment im Vergleich zur anterioren Muskulatur bei Patient 10 zum Zeitpunkt T12.

Kongruent zu unseren Studienergebnissen erweist sich M. adductor magnus als am stärksten von der fettigen Atrophie betroffener Muskel. Daneben zeigen sich der M. rectus femoris, der M. gracilis sowie der M. sartorius als am wenigsten befallene Oberschenkelmuskeln, die sich ausschließlich bei den schwer erkrankten Patienten verändert zeigen.

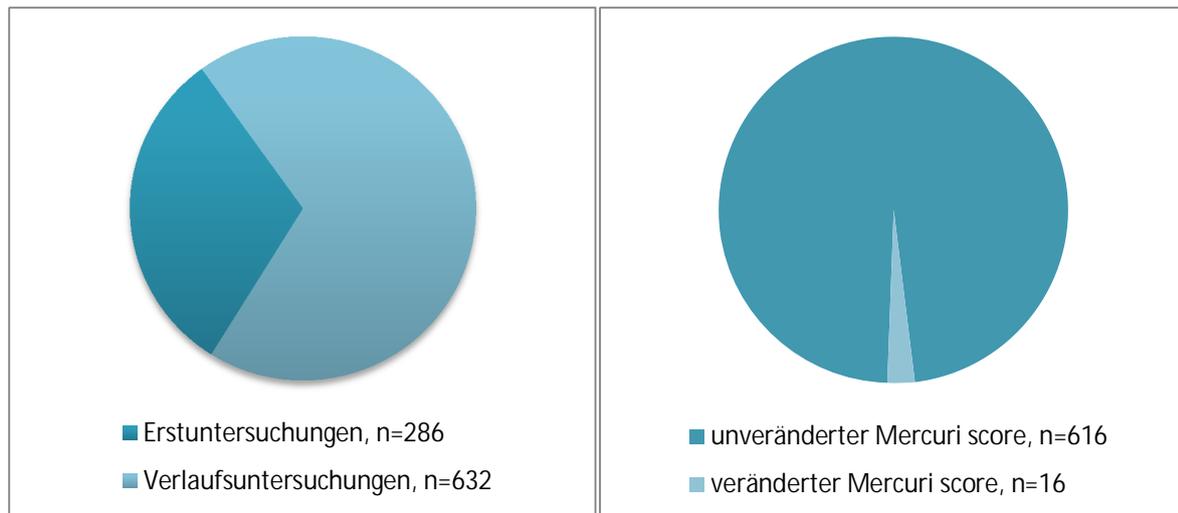
Außerdem beschreiben die Autoren das von uns ebenfalls beobachtete Phänomen, dass die fettige Umwandlung insbesondere in länglichen Muskeln wie den Mm. vasti mitunter beträchtliche Unterschiede zwischen proximaler und distaler Partie eines jeweiligen Muskels aufweist. Diesem Aspekt wird der *Mercuri score* allerdings nicht gerecht. Um lokale Atrophien besser in die Beurteilung mit einbeziehen zu können, müsste die Klassifikation in Form von weiteren Abstufungen erweitert werden.

Pichiecchio et al. präsentieren in einer MRT-Studie mit elf adulten Pompe-Patienten ein Schema des Muskelbefalls, das weitgehend unseren Ergebnissen entspricht. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe von Vignos score und MRC-Skala in klinische Korrelation gebracht. Bei Patienten mit nur geringer klinischer Beeinträchtigung zeigen sich insbesondere der M. adductor magnus, der M. semimembranosus sowie der M. semitendinosus betroffen. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt die Beteiligung des langen Bizepskopfes sowie des M. vastus medialis und des M. vastus intermedius hinzu. Der M. rectus femorius, M. gracilis, M. sartorius sowie der kurze Bizepskopf zeigen sich auch bei Patienten mit fortgeschrittener Krankheitssymptomatik größtenteils unauffällig (Pichiecchio et al., 2004).

De Jager et al. verwenden in ihrer Studie über CT-Untersuchungen der Muskulatur von neun adulten Pompe-Patienten eine dem *Mercuri score* ähnliche Einteilung in Schweregrade von 0 bis 4. Auffallend sei dabei die Aussparung des M. biceps femoris, Caput breve. Im Gegensatz zu der ebenfalls milder ausgeprägten Symptomatik in den Mm. sartorius und gracilis könnte dieser auch bei Pichiecchio et al. sowie in unserer Auswertung beobachtete Sachverhalt in der Abgrenzung zu anderen neuromuskulären Erkrankungen für Morbus Pompe spezifisch sein (de Jager et al., 1998). Der M. semimembranosus und der lange Bizepskopf sind in dieser Studie die am schwerwiegendsten betroffenen Muskeln.

Del Gaizo et al. stellen in einem Fallbericht die MRT-Befunde von zwei adulten Patientinnen mit Morbus Pompe vor. Als am stärksten von der fettigen Atrophie betroffene Oberschenkelmuskeln werden der M. adductor magnus, der M. vastus medialis und der M. vastus intermedius präsentiert (Del Gaizo et al., 2009).

Im Vergleich der Muskulatur vor Beginn und im Verlauf der ERT von zwei Patienten lassen sich in der vorliegenden Arbeit bis auf die Verschlechterung eines Muskels von Patient 3 keine Veränderungen erfassen. Nimmt man die Auswertung der Erst- und Verlaufsuntersuchungen hinzu, bei denen sich nur in 2,53% der insgesamt beurteilten Muskeln Veränderungen im Verlauf feststellen lassen, liegt der Schluss nahe, dass es sich bei den qualitativen Muskelveränderungen um einen schleichend progredienten Progress handelt, der in Anbetracht der Ergebnisse dieses Beobachtungszeitraums auch unter ERT nicht vollständig aufhaltbar oder gar reversibel scheint (Graphik 5).



Graphik 5: Anzahl und Verteilung der insgesamt bei Erst- und Verlaufsuntersuchungen ausgewerteten Muskeln (links). Verteilung von veränderten und unveränderten *Mercuri score* in den Verlaufsuntersuchungen im Vergleich zur jeweiligen Voruntersuchung (rechts).

Alternativ ist zu überlegen, ob die hier festgestellte geringe Anzahl an qualitativen Muskelveränderungen nicht doch als Effekt der ERT einzuordnen ist. Um dafür weitere Erkenntnisse gewinnen zu können, müssten zukünftig bei sämtlichen Patienten vor Beginn der ERT bildgebende Untersuchungen mit regelmäßigen Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Um das Ausmaß der qualitativen Progredienz genauer beurteilen zu können, erscheinen jährliche bildgebende Kontrollen der Oberschenkelmuskulatur bei adulten Pompe-Patienten trotz des langsamen Fortschreitens der fettigen Atrophie bis zum Vorliegen von Kohortenstudien mit wesentlich längerem Beobachtungszeitraum vorerst sinnvoll. Dabei wäre zu untersuchen, ob das in dieser Dissertation ausgearbeitete Verteilungsmuster auch in anderen Patientenkollektiven in dieser Form besteht und ob sich die von deJager et al. und mir angedachte Theorie eines für Morbus Pompe spezifischen Leitmuskels wie dem größtenteils von der fettigen Atrophie ausgesparten M.biceps femoris, Caput breve, bestätigt.

Die Ergebnisse dieser Dissertation können dafür genutzt werden, mit Hilfe von gezielter Physiotherapie die bei adultem Morbus Pompe vornehmlich betroffenen Muskeln bereits in Stadien mit nur geringer Funktionseinschränkung zu stärken.

6. Ausblick

In den vergangenen zehn Jahren haben sich insbesondere durch die Einführung der Enzymersatztherapie zahlreiche neue Entwicklungen ergeben. Derzeit gilt es, die durch die längeren Überlebensraten insbesondere bei infantilen Patienten gewonnenen neuen Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf mit in das ohnehin schon breite klinische Spektrum miteinzubeziehen (Case et al., 2012). Für die Patienten mit Late-onset-Form ist es angesichts der immens hohen Kosten für die ERT nötig, genauere Informationen über das unterschiedliche Ansprechen verschiedener Patienten auf die ERT zu erlangen (Kishnani et al., 2012; Regnery et al., 2012). Nachdem sich in der Schweiz die Krankenkassen vorübergehend weigerten, die ERT-Kosten bei late-onset-Patienten zu übernehmen, konnte dabei eine klinisch relevante Verschlechterung bei LOPD-Patienten nach Absetzen der ERT konstatiert werden (Hundsberger et al., 2014). Solche Szenarien verdeutlichen die Notwendigkeit, anhand von wissenschaftlichen Beobachtungen zu filtern, welche Patienten von der ERT langfristig profitieren. Die Frage nach der Sinnhaftigkeit bisher verwendeter Outcome-Variablen spielt dabei eine wichtige Rolle (Lachmann und Schoser, 2013).

Alternativ stellt die Entwicklung neuer Therapieansätze eine weitere Möglichkeit dar, bisherige Unzulänglichkeiten in der kausalen Therapie von Morbus Pompe zu korrigieren. Eine erste Erprobung von viral vermittelter Gentherapie an infantilen Patienten zeigte eine mäßige Verbesserung der respiratorischen Symptomatik (Smith et al., 2013). Weitere potentielle Optionen bestehen in der Immuntoleranzinduktion zur Verbesserung des Ansprechens bei CRIM-negativen Patienten sowie in der Substratreduktionstherapie zur Verminderung der bereits vorhandenen Glykogenakkumulation in der Muskulatur (Richard et al., 2011). Außerdem konnte mit der zusätzlichen Gabe von β 2-Agonisten unter Enzymersatztherapie nach ersten Erkenntnissen eine Verbesserung des klinischen Outcomes erzielt werden (Koeberl et al., 2014). Ein anderer Lösungsansatz könnte in der Erforschung der Rolle des Transkriptionsfaktors EB liegen. In den bisherigen tierexperimentellen Studien konnte ein positiver Effekt auf die lysosomale Glykogenspeicherung und die Autophagie nachgewiesen werden (Spampanato et al., 2013).

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte Glykogenspeicherkrankheit, bei der die verminderte Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Glukosidase eine zunehmende intralysosomale Glykogenakkumulation bedingt. Patienten mit der in dieser Arbeit beschriebenen adulten Verlaufsform entwickeln eine progrediente Atrophie insbesondere der Atemmuskulatur, der axialen Muskulatur sowie der proximalen Muskulatur der unteren Extremität. Seit 2006 besteht die Möglichkeit der rekombinanten Enzymersatztherapie. Bisher sind keine Verlaufsstudien für AEPs und überhaupt keine Studien für VEPs, SEPs bei adulten Patienten publiziert. Zudem herrscht eine mangelhafte Datenlage über den Nutzen von bildgebenden Untersuchungen zur Beurteilung der Progredienz bei Morbus Pompe.

Methoden: Die vorliegende Dissertation ist als retrospektive Auswertung von paraklinischen Untersuchungen zwischen 2005 und 2011 bei 13 adulten Patienten mit Morbus Pompe angelegt. Dabei werden zum einen evozierte Potentiale verschiedener Modalitäten (akustisch, visuell und somatosensibel) im Verlauf der ERT ausgewertet. Der zweite Teil besteht aus der durchgeführten Volumetrie der Oberschenkelmuskulatur in bildgebenden Verfahren sowie aus der qualitativen Beurteilung der fettigen Muskelatrophie mittels *Mercuri score* im Vergleich zu einem validierten klinischen Score (WGMS).

Ergebnisse: Bei den evozierten Potentialen liegen die Mittelwerte aller ausgewerteten Potentialspitzen zu allen Untersuchungszeitpunkten jeweils im Normbereich. Vereinzelt finden sich Latenzzeitverlängerungen bei PI, PI-III, PI-V (alle AEPs), N13, N13-20 (beide SEPs). Der Vergleich zwischen verschiedenen Altersklassen ergibt deutlich längere, jedoch noch im Normbereich befindliche Latenzen für PI bei den älteren Patienten.

In der Volumetrie zeigt sich bei Patienten mit mittelmäßig bis schwerer Funktionseinschränkung (WGMS 6-9) zwischen den beiden Zeitpunkten 24 und 48 Monate nach ERT-Beginn ein Rückgang der posteromedialen Muskulatur um 15,63%, während nur mild eingeschränkte Patienten (WGMS 0-3) eine Zunahme um 1,01% aufweisen. Die anteriore Muskulatur nimmt bei beiden Subgruppen mit 0,27% (WGMS 0-3) und 1,35% (WGMS 6-9) leicht zu. Das subkutane Fettgewebe nimmt um 17,15% bei den Patienten mit höherem WGMS gegenüber 5,34% in der anderen Subgruppe zu. Das anhand des *Mercuri score* entwickelte Verteilungsmuster der fettigen Muskelatrophie zeigt bei Patienten mit WGMS 0-3 insbesondere einen Befall des M. adductor magnus, M. semimembranosus und M. biceps femoris, Caput longum. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium weisen die Patienten eine zusätzliche

Beteiligung des M. vastus intermedius und M. semitendinosus unter relativer Aussparung des M. rectus femoris, M. gracilis und des M. biceps femoris, Caput breve auf.

Resümee: Es zeigen sich bei den EPs vereinzelt verlängerte Latenzen, aber insgesamt ergibt sich kein wirklicher Anhaltspunkt für eine elektrophysiologisch nachweisbare ZNS-Beteiligung bei adulten Patienten. Die festgestellten Verlaufsveränderungen und der Beobachtungszeitraum erscheinen nicht hinreichend, um Latenzveränderungen als ERT-Effekt einordnen zu können. Die beobachteten längeren Latenzzeiten bei den älteren Patienten lassen sich als physiologische Alterserscheinung erklären.

In der Muskelvolumetrie zeigen Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Verlauf der ERT eine deutlich stärkere Progredienz der fettigen Atrophie von posteromedialer Oberschenkelmuskulatur und subkutanem Fettgewebe. Die anterioren Muskelvolumina zeigen sich hingegen in beiden Gruppen annähernd gleich stabil. Angesichts der wenigen im *Mercuri score* detektierten qualitativen Muskelveränderungen über einen Zeitraum von über fünf Jahren handelt es sich um eine schleichend progrediente Muskelatrophie, die auch unter ERT nicht vollständig aufhaltbar, aber zumindest kompensierbar scheint. Bis größere Kohortenuntersuchungen vorliegen, bleiben jährliche Kontrollen mittels Bildgebung bei adulten Pompe-Patienten sinnvoll.

8. Literaturverzeichnis

Alejaldre A, Díaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi EC, D'Amore F, Morís G, Muelas N, Vílchez JJ, García-Medina A, Usón M, Martínez García FA, Illa I, Pichiecchio A: Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord*. 2012 Oct 1;22 Suppl 2:S148-54.

Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, Mackey J, Kishnani P, Smith W, McVie-Wylie A, Sullivan JA, Hoganson GE, Phillips JA 3rd, Schaefer GB, Charrow J, Ware RE, Bossen EH, Chen YT: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med*. 2001 Mar-Apr;3(2):132-8.

American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine: Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009 Jul;40(1):149-60.

Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E, Moggio M, Filosto M, Sette E, Crescimanno G, Tonin P, Parini R, Morandi L, Marrosu G, Greco G, Musumeci O, Di Iorio G, Siciliano G, Donati MA, Carubbi F, Ermani M, Mongini T, Toscano A; Italian GSDII Group: Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol*. 2012 May;259(5):952-8.

Anneser JM, Pongratz DE, Podskarbi T, Shin YS, Schoser BG: Mutations in the acid alpha-glucosidase gene (M. Pompe) in a patient with an unusual phenotype. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):368-70.

Ausems MG, Lochman P, van Diggelen OP, Ploos van Amstel HK, Reuser AJ, Wokke JH: A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology*. 1999a Mar 10;52(4):851-3.

Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, Sandkuijl LA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 1999b Sep;7(6):713-716.

Bach M, Haarmeier T, Dichgans J: Visuell evozierte Potentiale und Elektroretinogramm. In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner U, Hess W (Hrsg): *Evozierte Potentiale*, 4.Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2005. S.253-369.

Banugaria SG, Prater SN, Ng YK, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, Chen YT, Rosenberg AS, Kishnani PS: The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med*. 2011 Aug;13(8):729-36.

Barnes D, Hughes RA, Spencer GT. Adult-onset acid maltase deficiency with prominent bulbar involvement and ptosis. *J R Soc Med.* 1993 Jan;86(1):50.

Becker JA, Vlach J, Raben N, Nagaraju K, Adams EM, Hermans MM, Reuser AJ, Brooks SS, Tiffit CJ, Hirschhorn R, Huie ML, Nicolino M, Plotz PH: The African origin of the common mutation in African American patients with glycogen-storage disease type II. *Am J Hum Genet.* 1998 Apr;62(4):991-4.

Beese, M: Bildgebende Verfahren und MR-Spektroskopie in der Weichteildiagnostik. In: Beese M, Winkler G (Hrsg): MRT der Muskulatur. Stuttgart: Thieme, 1997. S.7-18.

Begley DJ, Pontikis CC, Scarpa M: Lysosomal storage diseases and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des.* 2008;14(16):1566-80.

Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, Musumeci O, Parenti G, Ravaglia S, Seidita F, Toscano A, Vianello A: Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology.* 2008 Dec 2;71(23 Suppl 2):S4-11.

Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, Rigoldi M, Moglia A, Costa A, Carlucci A, Danesino C, Pittis MG, Dardis A, Ravaglia S: Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33(6):727-35

Bijvoet AG, Kroos MA, Pieper FR, Van der Vliet M, De Boer HA, Van der Ploeg AT, Verbeet MP, Reuser AJ: Recombinant human acid alpha-glucosidase: high level production in mouse milk, biochemical characteristics, correction of enzyme deficiency in GSDII KO mice. *Hum Mol Genet.* 1998 Oct;7(11):1815-24.

Bischoff G: Zum klinischen Bild der Glykogenspeicherkrankheit. *Ztsch f Kinderh.* 1932 Mai;52(6):722-6.

Borroni B, Cotelli MS, Premi E, Gazzina S, Cosseddu M, Formenti A, Gasparotti R, Filosto M, Padovani A: The brain in late-onset glycogenosis II: a structural and functional MRI study. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Nov;36(6):989-95.

Borsato C, Padoan R, Stramare R, Fanin M, Angelini C: Limb-girdle muscular dystrophies type 2A and 2B: Clinical and radiological aspects. *Basic Appl Myol.* 2006;16(1):17-25.

Brunner G, Nambi V, Yang E, Kumar A, Virani SS, Kougiyas P, Shah D, Lumsden A, Ballantyne CM, Morrisett JD: Automatic quantification of muscle volumes in magnetic resonance imaging scans of the lower extremities. *Magn Reson Imaging.* 2011 Oct;29(8):1065-75.

Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, van der Ploeg A: Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2011 May;103(1):1-11.

Caird DM, Klinke R: The effect of inferior colliculus lesions on auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987 May;68(3):237-40.

Carlier RY, Laforêt P, Wary C, Mompoint D, Laloui K, Pellegrini N, Annane D, Carlier PG, Orlikowski D: Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord.* 2011 Nov;21(11):791-9.

Case LE, Kishnani PS: Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med.* 2006 May;8(5):318-27.

Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS: Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Feb 15;160(1):69-79.

Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C: Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta.* 2004 Sep;347(1-2):97-102.

Chiappa K: Evoked Potentials in Clinical Medicine. 2.Auflage, New York: Raven Press, 1991.

Cigánék L: The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1961 Apr;13(2):165-72.

Cori GT, Cori CF: Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J. Biol. Chem.* 1952 Dec;199(2):661-7.

De Duve C, Pressman BC, Gjanetto R, Wattiaux R, Appelmans F: Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem. J.* 1955 Aug;60(4):604-617.

De Jager AE, van der Vliet TM, van der Ree TC, Oosterink BJ, Loonen MC: Muscle computed tomography in adult-onset acid maltase deficiency. *Muscle Nerve.* 1998 Mar;21(3):398-400.

Del Gaizo A, Banerjee S, Terk M: Adult onset glycogen storage disease type II (adult onset Pompe disease): report and magnetic resonance images of two cases. *Skeletal Radiol.* 2009 Dec;38(12):1205-8.

Di Fiore MT, Manfredi R, Marri L, Zucchini A, Azzaroli L, Manfredi G: Elevation of transaminases as an early sign of late-onset glycogenosis type II. *Eur J Pediatr*. 1993 Sep;152(9):784.

DiMauro S, Stern LZ, Mehler M, Nagle RB, Payne C: Adult-onset acid maltase deficiency: a postmortem study. *Muscle Nerve*. 1978 Jan-Feb;1(1):27-36.

Ebbink BJ, Aarsen FK, van Gelder CM, van den Hout JM, Weisglas-Kuperus N, Jaeken J, Lequin MH, Arts WF, van der Ploeg AT: Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology*. 2012 May 8;78(19):1512-8.

Engel AG, Dale AJ: Autophagic glycogenosis of late onset with mitochondrial abnormalities: light and electron microscopic observations. *Mayo Clin Proc*. 1968 Apr;43(4):233-79.

Engel AG: Acid maltase deficiency in adults: studies in four cases of a syndrome which may mimic muscular dystrophy or other myopathies. *Brain*. 1970;93(3):599-616.

European Medicines Agency (EMA): Myozyme – alglucosidase alfa (15.01.2009). Im Internet: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000636/human_med_000917.jsp (Stand: 25.07.2014).

Eysel U: Physiologische Grundlagen evozierter Potentiale. In: Jörg J und Hielscher H: Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis, 4. Auflage, Berlin: Springer, 1997. S.1-14.

Feeney EJ, Austin S, Chien YH, Mandel H, Schoser B, Prater S, Hwu WL, Ralston E, Kishnani PS, Raben N: The value of muscle biopsies in Pompe disease: identifying lipofuscin inclusions in juvenile- and adult-onset patients. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Jan 2;2(1):2.

Fidziańska A, Ługowska A, Tylki-Szymańska A: Late form of Pompe disease with glycogen storage in peripheral nerves axons. *J Neurol Sci*. 2011 Feb 15;301:59-62.

Fuller M, Van der Ploeg A, Reuser AJ, Anson DS, Hopwood JJ: Isolation and characterisation of a recombinant, precursor form of lysosomal acid alpha-glucosidase. *Eur J Biochem*. 1995 Dec 15;234(3):903-9.

Griffin JL: Infantile acid maltase deficiency. I. Muscle fiber destruction after lysosomal rupture. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1984 Jan;45(1):23-36.

Groen WB, Leen WG, Vos AM, Cruysberg JR, van Doorn PA, van Engelen BG: Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2261-2.

Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Hagemans ML: Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Jun 1;6:34.

Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB Sr, Hagemans ML, van Doorn PA, Reuser AJ, van der Ploeg AT: Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Mar 27;8(1):49.

Hanisch F, Rahne T, Plontke SK: Prevalence of hearing loss in patients with late-onset Pompe disease: Audiological and otological consequences. *Int J Audiol*. 2013 Dec;52(12):816-23.

Harkins SW: Effects of age and interstimulus interval on the brainstem auditory evoked potential. *Int J Neurosci*. 1981;15(1-2):107-18.

Hashimoto I, Ishiyama Y, Yoshimoto T, Nemoto S: Brainstem auditory-evoked potentials recorded directly from human brain-stem and thalamus. *Brain* 1981 Dec;104(4):841-59.

Hers HG: Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem. J*. 1963 Jan;86(1):11-16.

Hielscher H: Akustisch evozierte Potentiale in der Diagnostik neurologischer Krankheitsbilder. In: Jörg J und Hielscher H: Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis, 4. Auflage, Berlin: Springer, 1997. S.76-124.

Hirschhorn R und Reuser AJ: Glycogen storage disease type II: acid-glucosidase (Acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (Hrsg): The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8. Auflage, New York: McGraw-Hill, 2001.

Hobson-Webb LD, Proia AD, Thurberg BL, Banugaria S, Prater SN, Kishnani PS: Autopsy findings in late-onset Pompe disease: a case report and systematic review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2012 Aug;106(4):462-9.

Hoeksma M, Boon M, Niezen-Koning KE, van Overbeek-van Gils L, van Spronsen FJ: Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr*. 2007 Aug;166(8):871-4.

Hopf H: Einführung. In: Lowitzsch K, Maurer K, Hopf H, Tackmann W, Claus D (Hrsg): Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kindern. 2.Auflage, Stuttgart: Thieme, 1993. S.1-15.

Hudgson P, Gardner-Medwin D, Worsfold M, Pennington RJ, Walton JN: Adult myopathy from glycogen storage disease due to acid maltase deficiency. *Brain*. 1968 Sep;91(3):435-62.

Hug G, Schubert WK: Lysosomes in type II glycogenosis. Changes during administration of extract from *Aspergillus niger*. *J Cell Biol*. 1967 Oct;35(1):C1-6.

Huie ML, Chen AS, Tsujino S, Shanske S, DiMauro S, Engel AG, Hirschhorn R: Aberrant splicing in adult onset glycogen storage disease type II (GSDII): molecular identification of an IVS1 (-13T-->G) mutation in a majority of patients and a novel IVS10 (+1GT-->CT) mutation. *Hum Mol Genet*. 1994 Dec;3(12):2231-6.

Hundsberger T, Rohrbach M, Kern L, Rösler KM: Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2279-85.

Iancu TC, Lerner A, Shiloh H, Bashan N, Moses S: Juvenile acid maltase deficiency presenting as paravertebral pseudotumour. *Eur J Pediatr*. 1988 May;147(4):372-6.

Ing RJ, Cook DR, Bengur RA, Williams EA, Eck J, Dear Gde L, Ross AK, Kern FH, Kishnani PS: Anaesthetic management of infants with glycogen storage disease type II: a physiological approach. *Paediatr Anaesth*. 2004 Jun;14(6):514-9.

Jones HN, Moss T, Edwards L, Kishnani PS: Increased inspiratory and expiratory muscle strength following respiratory muscle strength training (RMST) in two patients with late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011 Nov;104(3):417-20.

Jörg J: Visuell evozierte Potentiale in der neurologischen Diagnostik. In: Jörg J und Hielscher H: Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis, 4. Auflage, Berlin: Springer, 1997a. S.24-61.

Jörg J: SEP in der neurologischen Diagnostik und Therapie. In: Jörg J und Hielscher H: Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis, 4. Auflage, Berlin: Springer, 1997b. S.145-240.

Kalimo H, Savontaus ML, Lang H, Paljärvi L, Sonninen V, Dean PB, Katevuo K, Salminen A: X-linked myopathy with excessive autophagy: a new hereditary muscle disease. *Ann Neurol*. 1988 Mar;23(3):258-65.

Kamphoven JH, de Rooter MM, Winkel LP, Van den Hout HM, Bijman J, De Zeeuw CI, Hoeve HL, Van Zanten BA, Van der Ploeg AT, Reuser AJ: Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. *Neurobiol Dis*. 2004 Jun;16(1):14-20.

Keunen RW, Lambregts PC, Op de Coul AA, Joosten EM: Respiratory failure as initial symptom of acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 May;47(5):549-52.

Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D: Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group: A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006a May;148(5):671-676.

Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tiffit CJ, Watson MS: Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006b May;8(5):267-88.

Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, Bauer MS, Jokic M, Tsai CE, Tsai BW, Morgan C, O'Meara T, Richards S, Tsao EC, Mandel H: Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009 Sep;66(3):329-35.

Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, Bali D, Smith SA, Li JS, Mandel H, Koeberl D, Rosenberg A, Chen YT: Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010 Jan;99(1):26-33.

Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ: The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160(1):1-7.

Koeberl DD, Austin S, Case LE, Smith EC, Buckley AF, Young SP, Bali D, Kishnani PS: Adjunctive albuterol enhances the response to enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *FASEB J*. 2014 May;28(5):2171-6.

Konrad-Martin D, Dille MF, McMillan G, Griest S, McDermott D, Fausti SA, Austin DF: Age-related changes in the auditory brainstem response. *J Am Acad Audiol*. 2012 Jan;23(1):18-35.

Kretzschmar HA, Wagner H, Hübner G, Danek A, Witt TN, Mehraein P: Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late-onset acid maltase deficiency. *J Neurol Sci* 1990;98(2-3):169-83.

Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JL, Phipps M, DeRiso M, Palmer RE, Ausems MG, Van der Beek NA, Van Diggelen OP, Halley DJ, Van der Ploeg AT, Reuser AJ: Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):110-5.

Kuo WL, Hirschhorn R, Huie ML, Hirschhorn K: Localization and ordering of acid alpha-glucosidase (GAA) and thymidine kinase (TK1) by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet*. 1996 Mar;97(3):404-6.

Lachmann R, Schoser B: The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Oct 12;8:160.

Laforêt P, Petiot P, Nicolino M, Orlikowski D, Caillaud C, Pellegrini N, Froissart R, Petitjean T, Maire I, Chabriat H, Hadrane L, Annane D, Eymard B: Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2063-6.

Laforêt P, Doppler V, Caillaud C, Laloui K, Claeys KG, Richard P, Ferreiro A, Eymard B: Rigid spine syndrome revealing late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2010 Feb;20(2):128-30.

Laloui K, Wary C, Carlier RY, Hogrel JY, Caillaud C, Laforêt P: Making diagnosis of Pompe disease at a presymptomatic stage: to treat or not to treat? *Neurology*. 2011 Aug 9;77(6):594-5.

Lejeune N, Thines-Sempoux D, Hers HG: Tissue fractionation studies. Intracellular distribution and properties of alpha-glucosidases in rat liver. *Biochem. J*. 1963 Jan;86(1):16-21.

Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, Herlong JR, Li JS: Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr Cardiol*. 2008 Nov;29(6):1033-42.

Loonen MCB: The variability of Pompe's disease. A clinical, biochemical and genetic study of glycogen storage disease type II. Erasmus Universität Rotterdam, Dissertation. 1979.

Lumizyme - alglucosidase alfa : How Lumizyme is produced (ohne Jahresangabe). Im Internet: http://www.lumizyme.com/patients/about_lumizyme/how_lumizyme_is_produced.aspx (Stand: 25.07.2014).

Lumizyme - alglucosidase alfa : A guide to treatment with Lumizyme (23.08.2011). Im Internet: http://www.lumizyme.com/~media/LumizymeUS/Files/lumizyme_a_guide_to_treatment.pdf (Stand: 25.07.2014).

Martin JJ, de Bary T, den Tandt WR: Acid maltase deficiency in non-identical adult twins. A morphological and biochemical study. *J Neurol*. 1976 Aug 6;213(2):105-18.

Martini C, Ciana G, Benettoni A, Katouzian F, Severini GM, Bussani R, Bembi B: Intractable fever and cortical neuronal glycogen storage in glycogenosis type 2. *Neurology*. 2001 Sep 11;57(5):906-8.

Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ, Hanna B, Alcabes P, Raben N, Plotz P: Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New

York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet.* 1998 Aug; 79(1): 69–72.

Matsuoka Y, Senda Y, Hirayama M, Matsui T, Takahashi A: Late-onset acid maltase deficiency associated with intracranial aneurysm. *J Neurol.* 1988 Jul;235(6):371-3.

Maurer K, Ernst J: Praxis der evozierten Potentiale. Stuttgart: Enke, 1999.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF: Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999 Jan;281(3):249–54.

Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H: Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology.* 2001 Oct 9;57(7):1290-5.

Mercuri E, Cini C, Counsell S, Allsop J, Zolkipli Z, Jungbluth H, Sewry C, Brown SC, Pepe G, Muntoni F: Muscle MRI findings in a three-generation family affected by Bethlem myopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002 Nov;6(6):309-14.

Mercuri E, Cini C, Pichiecchio A, Allsop J, Counsell S, Zolkipli Z, Messina S, Kinali M, Brown SC, Jimenez C, Brockington M, Yuva Y, Sewry CA, Muntoni F: Muscle magnetic resonance imaging in patients with congenital muscular dystrophy and Ullrich phenotype. *Neuromuscul Disord.* 2003 Sep;13(7-8):554-8.

Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, Muntoni F: Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Feb;25(2):433-40.

Mercuri E und de Visser M: Diagnostic imaging of muscle. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs R (Hrsg): Disorders of voluntary muscle. 8. Auflage, New York: Cambridge University Press, 2010. S.151-162.

Møller AR, Jannetta P, Benett M, Moller MB: Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: New insight into the origin of brainstem evoked potentials (BSEPs). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981 Jul;52(1):18-27.

Möller T, Reif E: Atlas der Schnittbildanatomie: Muskuloskelettales System. Stuttgart: Thieme, 2008.

Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Schoser B: Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including longterm follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007 Oct;17(9-10):698-706.

Musumeci O, Catalano N, Barca E, Ravaglia S, Fiumara A, Gangemi G, Rodolico C, Sorge G, Vita G, Galletti F, Toscano A: Auditory system involvement in late onset Pompe disease: a study of 20 Italian patients. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov;107(3):480-4.

Myozyme – alglucosidase alfa: Manufacturing Myozyme (ohne Jahresangabe). Im Internet: http://www.myozyme.com/healthcare/about_myozyme/manufacturing.aspx (Stand:25.07.2014).

Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, Arnold GL, Pivnick EK, Ottinger CJ, Robinson PH, Loo JC, Smitka M, Jardine P, Tatò L, Chabrol B, McCandless S, Kimura S, Mehta L, Bali D, Skrinar A, Morgan C, Rangachari L, Corzo D, Kishnani PS: Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009 Mar;11(3):210-9.

Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmüller H, Bushby K; EFNS Guideline Task Force: EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol*. 2007 Dec;14(12):1305-12.

Okumiya T, Keulemans JL, Kroos MA, Van der Beek NM, Boer MA, Takeuchi H, Van Diggelen OP, Reuser AJ: A new diagnostic assay for glycogen storage disease type II in mixed leukocytes. *Mol Genet Metab*. 2006 May;88(1):22-8.

Patel TT, Banugaria SG, Case LE, Wenninger S, Schoser B, Kishnani PS. The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):301-9.

Pichiecchio A, Uggetti C, Egitto MG, Berardinelli A, Orcesi S, Gorni KO, Zanardi C, Tagliabue A: Quantitative MR evaluation of body composition in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Radiol*. 2002 Nov;12(11):2704-9.

Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, Egitto MG, Rossi M, Sandrini G, Danesino C: Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2004 Jan;14(1):51-5.

Pichiecchio A, Poloni GU, Ravaglia S, Ponzio M, Germani G, Maranzana D, Costa A, Repetto A, Tavazzi E, Danesino C, Moglia A, Bastianello S: Enzyme replacement therapy in adult-onset glycogenosis II: is quantitative muscle MRI helpful? *Muscle Nerve*. 2009 Jul;40(1):122-5.

Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP: The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.

Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, Madsen KL, Husu E, Hansen RS, Duno M, Andersen H, Laub M, Vissing J: Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab*. 2013 Nov;110(3):287-9.

Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SK, Roberts A, Page L, Kishnani PS, Schoser BG, Chien YH, Ralston E, Nagaraju K, Plotz PH: Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: to see a world in a grain of sand... *Autophagy*. 2007 Nov-Dec;3(6):546-52.

Raben N, Hill V, Shea L, Takikita S, Baum R, Mizushima N, Ralston E, Plotz P: Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease. *Hum Mol Genet*. 2008 Dec 15;17(24):3897-908.

Raben N, Ralston E, Chien YH, Baum R, Schreiner C, Hwu WL, Zaal KJ, Plotz PH: Differences in the predominance of lysosomal and autophagic pathologies between infants and adults with Pompe disease: implications for therapy. *Mol Genet Metab*. 2010 Dec;101(4):324-31.

Raben N, Wong A, Ralston E, Myerowitz R: Autophagy and mitochondria in Pompe disease: nothing is so new as what has long been forgotten. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160(1):13-21.

Ravaglia S, Bini P, Garaghani KS, Danesino C: Ptosis in Pompe disease: common genetic background in infantile and adult series. *J Neuroophthalmol*. 2010a Dec;30(4):389-90.

Ravaglia S, Pichiecchio A, Ponzio M, Danesino C, Saeidi Garaghani K, Poloni GU, Toscano A, Moglia A, Carlucci A, Bini P, Ceroni M, Bastianello S: Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J Inherit Metab Dis*. 2010b Dec;33(6):737-45.

Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, Vielhaber S, Strigl-Pill N, Grunert B, Müller-Felber W, Glocker FX, Spranger M, Deschauer M, Mengel E, Schoser B: 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Sep;35(5):837-45.

Reuser AJ, Kroos MA, Ponne NJ, Wolterman RA, Loonen MC, Busch HF, Visser WJ, Bolhuis PA: Uptake and stability of human and bovine acid alpha-glucosidase in cultured fibroblasts and skeletal muscle cells from glycogenosis type II patients. *Exp Cell Res*. 1984 Nov;155(1):178-89.

Reuser AJ, Kroos MA, Hermans MM, Bijvoet AG, Verbeet MP, Van Diggelen OP, Kleijer WJ, Van der Ploeg AT: Glycogenosis type II (acid maltase deficiency). *Muscle Nerve*. 1995;18(S14):S61-9.

Reuser AJ, Van Den Hout H, Bijvoet AG, Kroos MA, Verbeet MP, Van Der Ploeg AT: Enzyme therapy for Pompe disease: from science to industrial enterprise. *Eur J Pediatr*. 2002 Oct;161 (SI):S106-11.

Richard E, Douillard-Guilloux G, Caillaud C: New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB Life*. 2011 Nov;63(11):979-86.

Rowe MJ 3rd: Normal variability of the brain-stem auditory evoked response in young and old adult subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* . 1978 Apr;44(4):459-70.

Scherg M, von Cramon D: A new interpretation of the generators of BAEP waves I-V: Results of a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985 Jul;62(4):290-9.

Schoser, B: Glykogenspeichererkrankung Typ 2 - Morbus Pompe. Neue pathophysiologische Aspekte und aktueller Stand der Enzyersatztherapie mit Alglucosidase-alfa. *Aktuelle Neurologie*. 2007a; 34:283-290.

Schoser BG, Müller-Höcker J, Horvath R, Gempel K, Pongratz D, Lochmüller H, Müller-Felber W: Adult-onset glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. *Neuropathol Appl Neurobiol* . 2007b Oct;33(5):544-59.

Schoser B, Sommer C, Dingermann T: Morbus Pompe und Morbus Fabry. *Psychopharmakotherapie* . 2009;16:192-7.

Schönheimer, R: Über eine eigenartige Störung des Kohlehydrat-Stoffwechsels. *Z. f. physiol. Chem*. 1929 Jan;182(3-4):148-50.

Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B: Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* . 2012 Feb 15;160(1):80-8.

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.v.: Unser Verein (01.10.2010). Im Internet: http://glykogenose.de/index.php?option=com_content&view=article&id=54&Itemid=65 (Stand: 25.07.2014).

Shieh JJ, Lin CY: Frequent mutation in Chinese patients with infantile type of GSD II in Taiwan: evidence for a founder effect. *Hum Mutat*. 1998;11(4):306-12.

Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F: Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr*. 2000 Aug;137(2):283-5.

Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, Martiniuk F: Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve*. 2007 Jan;35(1):70-7.

Smith BK, Collins SW, Conlon TJ, Mah CS, Lawson LA, Martin AD, Fuller DD, Cleaver BD, Clément N, Phillips D, Islam S, Dobjia N, Byrne BJ: Phase I/II Trial of Adeno-Associated Virus-Mediated Alpha-Glucosidase Gene Therapy to the Diaphragm for Chronic Respiratory Failure in Pompe Disease: Initial Safety and Ventilatory Outcomes. *Hum Gene Ther*. 2013 Jun;24(6):630-40.

Spampanato C, Feeney E, Li L, Cardone M, Lim JA, Annunziata F, Zare H, Polishchuk R, Puertollano R, Parenti G, Ballabio A, Raben N: Transcription factor EB (TFEB) is a new therapeutic target for Pompe disease. *EMBO Mol Med*. 2013 May;5(5):691-706.

Stöhr M: Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn (SEP). In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner U, Hess W (Hrsg): Evozierte Potentiale, 4.Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2005. S.21-252.

Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, Vielhaber S, Brejova A, Hilz M, Reiners K, Müller-Felber W, Mengel E, Spranger M, Schoser B: Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol*. 2010 Jan;257(1):91-7

Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Oh SJ, Takahashi M, Mora M, Riggs JE, Colomer J, Iturriaga C, Meloni A, Lamperti C, Saitoh S, Byrne E, DiMauro S, Nonaka I, Hirano M, Nishino I: Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology*. 2002 Jun 25;58(12):1773-8.

Swash M, Brown MM, Thakkar C: CT muscle imaging and the clinical assessment of neuromuscular disease. *Muscle Nerve*. 1995 Jul;18(7):708-14.

Tackmann W: Somatosensibel evozierte Potentiale. In: Lowitzsch K, Maurer K, Hopf H, Tackmann W, Claus D (Hrsg): Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kindern. 2.Auflage, Stuttgart: Thieme, 1993. S.213-277.

Taglia A, Picillo E, D'Ambrosio P, Cecio MR, Viggiano E, Politano L: Genetic counseling in Pompe disease. *Acta Myol*. 2011 Dec;30(3):179-81.

Teng YT, Su WJ, Hou JW, Huang SF: Infantile-onset glycogen storage disease type II (Pompe disease): report of a case with genetic diagnosis and pathological findings. *Chang Gung Med J*. 2004 May;27(5):379-84.

Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E, Kishnani PS, O'Callaghan M: Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest*. 2006 Dec;86(12):1208-20.

Toscano A, Schoser B: Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. 2013 Apr;260(4):951-9.

Toscano A, Montagnese F, Musumeci O: Early is better? A new algorithm for early diagnosis in late onset Pompe disease (LOPD). *Acta Myol*. 2013 Oct;32(2):78-81.

U.S. Food and Drug Administration: FDA approves first treatment for Pompe disease (28.04.2006). Im Internet:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108645.htm>
(Stand: 25.07.2014).

Vahlensieck M: Muskulatur. In: Vahlensieck M, Reiser M (Hrsg): MRT des Bewegungsapparates. 3. Auflage, Stuttgart: Thieme, 2006. S.409-438.

van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HL, Reuser AJ, van der Ploeg AT: Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct;33(5):597-602.

van den Hout HM, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT: Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):397-8.

van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, Bakker HD, Loonen MC, de Klerk JB, Reuser AJ, van der Ploeg AT: The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):332-40.

van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WC, van den Berg B, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Stam H. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011 Sep-Oct;104(1-2):129-36.

van der Beek NA, Verschuure H, Reuser AJ, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Poublon RM: Hearing in adults with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2012a Mar;35(2):335-41.

van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, de Visser M, van Engelen BG, Kuks JB, van der Kooij AJ, Notermans NC, Faber KG, Verschuuren JJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT, van Doorn PA: Clinical features and predictors for disease natural

progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012b Nov 12;7:88.

van der Ploeg AT, Kroos M, van Dongen JM, Visser WJ, Bolhuis PA, Loonen MC, Reuser AJ: Breakdown of lysosomal glycogen in cultured fibroblasts from glycogenosis type II patients after uptake of acid alpha-glucosidase. *J Neurol Sci*. 1987 Jul;79(3):327-36.

van der Ploeg AT, Kroos MA, Willemsen R, Brons NH, Reuser AJ: Intravenous administration of phosphorylated acid alpha-glucosidase leads to uptake of enzyme in heart and skeletal muscle of mice. *J Clin Invest*. 1991 Feb;87(2):513-8.

van der Ploeg AT, Reuser AJ: Pompe's disease. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1342-53.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA: A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.

van der Walt JD, Swash M, Leake J, Cox EL: The pattern of involvement of adult-onset acid maltase deficiency at autopsy. *Muscle Nerve*. 1987 Mar-Apr;10(3):272-81.

van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ: Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Apr 9. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s10545-014-9707-6

Vielhaber S, Brejova A, Debska-Vielhaber G, Kaufmann J, Feistner H, Schoenfeld MA, Awiszus F: 24-months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Jun;113(5):350-7.

Watson JG, Gardner-Medwin D, Goldfinch ME, Pearson AD: Bone marrow transplantation for glycogen storage disease type II (Pompe's disease). *N Engl J Med*. 1986 Feb 6;314(6):385.

Wattjes MP, Kley RA, Fischer D: Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol*. 2010 Oct;20(10):2447-60.

Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, Cupler E, Deschauer M, Fumić K, Jackson M, Kishnani P, Lacerda L, Ledvinová J, Lugowska A, Lukacs Z, Maire I, Mandel H, Mengel E, Müller-Felber W, Piraud M, Reuser A, Rupar T, Sinigerska I, Szlago M, Verheijen F, van Diggelen OP, Wuyts B, Zakharova E, Keutzer J: Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008 Mar;93(3):275-81.

Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodi A, Logan S: The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess*. 2012 Oct;16(39):1-543.

Yang Z, Klionsky DJ: Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat Cell Biol*. 2010 Sep;12(9):814-22.

Young SP, Zhang H, Corzo D, Thurberg BL, Bali D, Kishnani PS, Millington DS: Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med*. 2009 Jul;11(7):536-41.

Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforêt P, Kishnani PS, Millington DS, Bashir MR, Bali DS: Assessing disease severity in Pompe disease: the roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160(1):50-8.

Zeidman LA: Johannes C. Pompe, MD, hero of neuroscience: the man behind the syndrome. *Muscle Nerve*. 2012 Jul;46(1):134-8.

Zhang H, Kallwass H, Young SP, Carr C, Dai J, Kishnani PS, Millington DS, Keutzer J, Chen YT, Bali D: Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease. *Genet Med*. 2006 May;8(5):302-6.

9. Anhang

9.1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|-------------------------------------|
| AEP | akustisch evoziertes Potential |
| CK | Kreatinkinase |
| CRIM | cross-reactive immunologic material |
| CT | Computertomographie |
| DBS | dried blood spot |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency |
| EMG | Elektromyogramm |
| EP | Evozierte Potentiale |
| ERT | Enzymersatztherapie |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GAA | α -Glukosidase |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |

| | |
|--------|-------------------------------------|
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| GSD-II | Glykogenspeicherkrankheit Typ II |
| HWK | Halswirbelkörper |
| Hz | Hertz |
| IPL | Interpeaklatenzzeit |
| LGMD | Gliedergürtel-Muskeldystrophie |
| LOPD | late-onset Pompe disease |
| LWK | Lendenwirbelkörper |
| M. | Musculus |
| MRC | Medical Research Council |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| ms | Millisekunden |
| o.J. | ohne Jahresangabe |
| rh-GAA | rekombinante α -Glukosidase |
| SD | Standardabweichung |
| SEP | somatosensibel evoziertes Potential |
| VEP | visuell evoziertes Potential |
| WGMS | Walton & Gardner-Medwin scale |

9.2. Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Benedikt Schoser für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die außergewöhnliche Betreuung während der Ausarbeitung.

Außerdem möchte ich dem Team der Station und der Ambulanz des Friedrich-Baur-Instituts München sowie dem Team der radiologischen Abteilung des Klinikums Innenstadt der LMU München danken.

Ein abschließender Satz des Dankes und zugleich tiefsten Respektes gebührt meiner Familie, mit deren großartiger Unterstützung all das erst möglich war. **Merci !**

9.3. Annahmebestätigung des *Journal of Clinical Neurophysiology*

Teile der vorliegenden Dissertation werden im *Journal of Clinical Neurophysiology* veröffentlicht. Es folgt die elektronische Annahmebestätigung des Artikels durch das Journal.

Von: em.jcnp.0.371b3d.505326df@editorialmanager.com
[mailto:em.jcnp.0.371b3d.505326df@editorialmanager.com] Im Auftrag von Journal of Clinical
Neurophysiology
Gesendet: Mittwoch, 13. November 2013 14:23
An: Schoser, Benedikt Prof. Dr.
Betreff: JCNP Decision

Nov 13, 2013

RE: JCNP-D-12-00109R2, entitled "Are evoked potentials in patients with adult-onset Pompe disease
indicative to clinical relevant central nervous system involvement?"

Dear Professor Dr. Schoser,

I am pleased to inform you that your work has now been accepted for publication in Journal of
Clinical Neurophysiology. All manuscript materials will be forwarded immediately to the production
staff for placement in an upcoming issue.

OPEN ACCESS

If you indicated in the revision stage that you would like your submission, if accepted, to be made
open access, please go directly to step 2. If you have not yet indicated that you would like your
accepted article to be open access, please follow the steps below to complete the process:

1. Notify the journal office via email that you would like this article to be available open access.
Please send your Email to editor@epijournal.org. Please include your article title and manuscript
number.
2. A License to Publish (LTP) form must be completed for your submission to be made available open
access. Please download the form from <http://links.lww.com/LWW-ES/A49>, sign it, and Email the
completed form to the journal office.
3. Go to <http://wolterskluwer.qconnect.com> to pay for open access. You will be asked for the
following information. Please enter exactly as shown:
 - a. Article Title - Are evoked potentials in patients with adult-onset Pompe disease indicative to
clinical relevant central nervous system involvement?
 - b. Manuscript Number - JCNP-D-12-00109R2

Thank you for submitting your interesting and important work to the journal.

<http://jcnp.edmgr.com/>

With Kind Regards,

Dr. John Ebersole
Editor-in-Chief
Journal of Clinical Neurophysiology

Lebenslauf

Andreas Wirsching

Geburtstag: 14.06.1987

Geburtsort: München

Eltern: Silvia Wirsching, geb. Hebeis

Gerhard Wirsching

Schwester: Isabell Wirsching

Schulischer Werdegang

1993-1997 Grundschule Gaimersheim

1997-2006 Christoph-Scheiner-Gymnasium Ingolstadt

Zivildienst

2006-2007 Reha-Zentrum Ingolstadt

Studium der Humanmedizin

2007-2014 Ludwig-Maximilians-Universität München

2013-2014 Praktisches Jahr

Innere Medizin Royal Victoria Hospital Montreal

Klinikum Augsburg

Pädiatrie Klinikum Augsburg

Chirurgie Hôpital de Morges

28.05.2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Paraklinische Untersuchungsergebnisse unter Enzymersatztherapie
bei Morbus Pompe im Erwachsenenalter“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand