

Aus der Klinik und Poliklinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Eine retrospektive Datenerhebung zur Acoustic Radiation Force Impulse
Elastographie von Leber und Milz bei Patienten mit Morbus Gaucher (Typ 1)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Michael Lache
aus Lohne

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Gundula Staatz
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Julia Hennermann

Tag der Promotion: 22.04.2024

Gewidmet meinen Eltern Gabriele und Klaus Lache

Teile der vorliegenden Dissertation wurden veröffentlicht in:

Mol Genet Metab. 2020; 130(2): 140-148.

Acoustic radiation force impulse point shear wave elastography of the liver and spleen in patients with Gaucher disease type 1: Correlations with clinical data and markers of disease severity. [1]

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis:	X
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion	4
2.1 Morbus Gaucher	4
2.1.1 Definition und Geschichte des Morbus Gaucher.....	4
2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie	4
2.1.3 Genetische Komponente	5
2.1.4 Klinik und Klassifikation.....	6
2.1.5 Erhöhte Inzidenz für maligne Erkrankungen	7
2.1.6 Allgemeines diagnostisches Vorgehen	8
2.1.7 Grundlagen der MRT	9
2.1.8 „Bone-Marrow-Burden Score“ bei Morbus Gaucher.....	10
2.1.9 Z-Score zur Bestimmung der Knochendichte	12
2.1.10 Gaucher Disease Type 1 Severity Scoring System (GD1-DS3)	12
2.2 Verschiedene elastographische Ultraschallverfahren	16
2.2.1 Transiente Elastographie (Fibroscan®)	16
2.2.2 „Acoustic Radiation Force Impulse“ (ARFI)-Elastographie.....	16
2.2.3 ARFI und TE im Vergleich	18
2.2.4 Elastographie bei Morbus Gaucher.....	20
2.3 Therapeutische Optionen bei Morbus Gaucher	22
2.3.1 Enzymersatz- und Substratreduktionstherapie	22
2.3.2 Chirurgische Therapiemöglichkeiten.....	24
3. Material und Methoden.....	25
3.1 Patientenkollektiv und Datenakquisition.....	25
3.2 Technische Merkmale	26

3.2.1	Ultraschallgerät.....	26
3.2.2	MR-Tomograph.....	26
3.2.3	Physikalischer Hintergrund der ARFI-Elastographie.....	27
3.2.4	Durchführung der Ultraschalluntersuchungen und ARFI-Elastographie.....	28
3.2.5	Klinische Parameter zur Verlaufskontrolle	29
3.2.6	Bone-Marrow-Burden-Score	30
3.2.7	GD1-DS3- Score.....	30
3.2.8	Z-Score	30
3.2.9	Genotypen	31
3.3	Statistik	31
4.	Ergebnisse	32
4.1	Patientenkollektiv und klinische Parameter.....	32
4.2	Ultraschall und ARFI-Elastographie	34
4.3	Korrelationen zwischen der ARFI-Elastographie und den klinisch-radiologischen Daten	36
4.3.1	Korrelationen zwischen der ARFI-Elastographie und den klinischen Daten	38
4.3.2	Korrelation der ARFI-Elastographie mit den Laborparametern	40
4.3.3	Korrelationen der ARFI-Elastographie mit den Morbus Gaucher-spezifischen Daten	42
5.	Diskussion	46
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	46
5.2	Diskussion der Methodik	46
5.2.1	Patientenkollektiv	46
5.2.2	Stärken und Limitationen der ARFI-Elastographie.....	47
5.2.3	Stellenwert des GD1-DS3 Scores.....	49
5.2.4	Nutzen der MRT.....	50
5.2.5	Nutzen des BMB-Scores.....	51
5.2.6	Einfluss der Genanalyse	52

5.2.7 Laborparameter	52
5.3 Diskussion der Ergebnisse.....	54
5.3.1 Zusammenhang zwischen ARFI und klinischen Daten.....	54
5.3.2. ARFI und Laborparameter	56
5.3.3 ARFI und Morbus Gaucher-spezifische Daten.....	57
5.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	59
5.5 Perspektiven der ARFI-Elastographie.....	60
6. Zusammenfassung.....	61
7. Literaturverzeichnis	63
Danksagung	71
Lebenslauf.....	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation der mittleren Scherwellengeschwindigkeit in der Leber mit der Anzahl der erfüllten Kriterien des metabolischen Syndroms.	39
Abbildung 2: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation zwischen der mittleren SWV in der Milz und dem BMI	39
Abbildung 3: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation zwischen der mittleren SWV in der Milz und dem Alter zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung.....	40
Abbildung 4: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation der mittleren SWV in der Milz (m/s) mit der Alanin-Aminotransferase (U/l).....	41
Abbildung 5: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation der mittleren SWV in der Milz (m/s) und der GGT (U/l)	41
Abbildung 7: Boxplot zur mittleren SWV in der Leber (m/s) und den verschiedenen Therapieformen	43
Abbildung 8: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation zwischen der mittleren Scherwellengeschwindigkeit in der Leber (m/s) und dem GD1-DS3 Score (exklusive des BMB-Scores).	43
Abbildung 9: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation der mittleren SWV in der Milz (m/s) mit dem Alter bei Therapiebeginn der ERT	44
Abbildung 10: Boxplot zu den Unterschieden in der Milzsteifigkeit bei Patienten mit und ohne Osteonekrosen (MR-morphologisch nachgewiesen).....	45
Abbildung 11: Boxplot zu den Unterschieden der Milzsteifigkeit bei den folgenden Genotyp-Untergruppen: N370S/N370S, N370S/andere und andere/andere.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evaluation des BMB-Scores (modifiziert nach (Maas, van Kuijk et al. 2003))	11
Tabelle 2: Zusammensetzung und Ermittlung des GD1-DS3 Scores (modifiziert nach (Weinreb, Cappellini et al. 2010)).....	15
Tabelle 3: Resultate der klinischen Daten, der Laborparameter und der Gaucher-spezifischen Daten. Für numerische Variablen sind die Anzahl und Prozentzahl gezeigt. Für die quantitativen Parameter ist der Median und die Spannweite (in eckigen Klammern) angezeigt. $n = 50$; $^a n = 49$; $^b n = 48$; $^c n = 47$; $^d n = 41$	33
Tabelle 4: Ergebnisse der Ultraschall- und Elastographie-Untersuchungen. Für numerische Variablen sind Ziffern und Prozentzahlen gezeigt; für quantitative Parameter sind Spannweite (in eckigen Klammern) und Median gezeigt. $n = 50$; $^a n = 49$; $^b n = 41$	35
Tabelle 5: Korrelationen zwischen der mittleren SWV in Leber und Milz und den klinischen Daten, Laborparametern und Gaucher-spezifischen Daten. Der Spearman's Rho Koeffizient und der P-Wert sind gezeigt. Signifikante Korrelationen sind fett markiert. $n = 50$; $^a n = 49$; $^b n = 48$; $^c n = 47$; $^d n = 41$	37

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARFI	Acoustic radiation force impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVN	Avaskuläre Nekrosen
BMB	Bone marrow burden
CCL18	CC-chemokine ligand 18
CHITO	Chitotriosidase
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CYP	Cytochrom P450
DXA/DEXA	Dual (energy) x-ray absorptiometry
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERT	Enzyme replacement therapy
FOV	Field of view
GBA1	Glucosylceramidase beta
GD	Gaucher disease
GD1-DS3	Gaucher disease type 1 severity scoring system
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOS	Gaucher Outcome Survey
HCC	Hepatocellular carcinoma
HDL	High-density lipoprotein
ICC	Intra-Class-Correlation = Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IDF	International Diabetes Federation
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density lipoprotein
LSM	liver stiffness measurement = Lebersteifigkeitsmessung

lyso-GL1 Glucosylsphingosin
M. Morbus
m² Quadratmeter
m³ Kubikmeter
mg Milligramm
mm Millimeter
MRE Magnetresonanz-Elastographie
MRT Magnetresonanztomographie
ms Millisekunden
NASH Non alcoholic steatohepatitis
PGS3 Pediatric Gaucher Severity Scoring System
pQCT peripheral quantitative computed tomography
QCSI Quantitative chemical shift imaging
QCT Quantitative Computertomographie
QUS Quantitative Knochenultrasonometrie- und graphie
ROE Region of excitation
ROI Region of interest
SD Standard deviation = Standardabweichung
SRT Substrate reduction therapy
SSI Supersonic shear imaging
SWE Shear wave elastography
SWV Shear wave velocity
Tab. Tabelle
TE Time to echo, Transiente Elastographie, Echo time
TEP Totalendoprothese
TI Inversion time
TIRM Turbo inversion recovery magnitude
TR Time of repetition, Repetition time
TSE Turbo spin echo, Turbo spin echo
USA United States of America
Vmean mittlere Flussgeschwindigkeit
W Watt
WHO World Health Organization

1. Einleitung

Die weltweit häufigste lysosomale Speicherkrankheit ist der Morbus Gaucher. Die nicht-neuronopathische Verlaufsform (Typ 1) stellt mit einer Inzidenz von 1:40.000 bis 1:60.000 die häufigste Unterform dieser Stoffwechselerkrankung dar [2]. Durch eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im GBA1-Gen (Glucosylceramidase beta) kommt es zu einer reduzierten Aktivität der Beta-Glukozerebrosidase. Dies führt zu einem verminderten Abbau seines Substrats, den Glukozerebrosiden [3]. Die Glukozerebroside werden von Makrophagen phagozytiert [4] und akkumulieren vorwiegend in Leber, Milz und dem Knochenmark. Über eine Zytokinausschüttung kommt es zu entzündlichen Veränderungen, welche sich unter anderem in avaskulären Knochennekrosen und einer Fibrosierung der Leber äußern können [5]. In Bezug auf die Entwicklung einer Fibrose können auch weitere Faktoren, z. B. im Rahmen des Metabolischen Syndroms, relevant sein [6].

Durch die aktuellen Enzyersatztherapien (ERT) mit rekombinanten Enzymformen (Imiglucerase, Velaglucerase alfa, Taliglucerase alfa [in Deutschland nicht zugelassen]) respektive der Substratreduktionstherapie (SRT) mit Eliglustat, haben die Patienten heutzutage nur eine leicht eingeschränkte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (68,2 Jahre versus 70,9 Jahre) [7]. Dessen ungeachtet gibt es zahlreiche Komplikationen und Spätfolgen des Morbus Gaucher:

- Knochenkomplikationen (Akute Schmerzereignisse, Osteopenie und Osteoporose mit pathologischen Frakturen, Knochenkrisen mit Knocheninfarkten und avaskulären Nekrosen [AVN] [8])
- Viszerale Komplikationen (Leberfibrose, Zirrhose, Hepatozelluläres Karzinom, Splenomegalie mit möglichen Blutungskomplikationen und Anämie [9])
- Allgemein erhöhte Inzidenz für das Auftreten bösartiger Tumoren, insbesondere für das Multiple Myelom, das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Nierenzellkarzinom [10, 11]
- Splenomegalie mit den hämatologischen Folgen der Anämie und Thrombozytopenie und eventuell Notwendigkeit der Splenektomie, insbesondere vor der Einführung der ERT [12].

Ein engmaschiges Monitoring der Patienten unter Therapie ist also essenziell. Neben diversen Laborparametern, wie der Chitotriosidase [13], kommt der Magnetresonanztomographie (MRT) eine große Bedeutung zu. Anhand von MRT-Aufnahmen lässt sich unter anderem der „Bone-Marrow-Burden“ (BMB) Score ermitteln. Dieser ist ein semiquantitativer Score und dient der Ermittlung des Ausmaßes des Knochenmarkbefalls [14]. Der BMB-Score fließt auch in das „Gaucher disease type 1 severity scoring system“ (GD1-DS3) mit ein. Der GD1-DS3 ist ein klinisch-radiologisch-laborchemischer Score, welcher sich aus der viszeralen, knöchernen und hämatologischen Beteiligung im Rahmen des Morbus Gaucher zusammensetzt und als Verlaufsparemeter genutzt wird [15]. Darüber hinaus stellt die sonographische Darstellung von Leber und Milz einen wesentlichen Aspekt dieses Monitorings dar.

Die „Acoustic Radiation Force Impulse“ (ARFI) - Elastographie ist ein quantitatives Verfahren zur Evaluation der Gewebeelastizität von parenchymatösen Organen. Hierzu wird das Gewebe in einem per Ultraschallsonde im B-Bild genau definierbaren Bereich (Region of Interest = ROI) durch einen Hochfrequenzimpuls angeregt. Dadurch entsteht eine Scherwelle, welche sich transversal von der ROI ausbreitet [16]. Anschließend kann mittels Ultraschallsonde die Geschwindigkeit dieser Transversalwelle (in m/s) ermittelt werden. Es besteht ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Gewebesteifigkeit und der Scherwellengeschwindigkeit [17]. Hieraus lässt sich z. B. der Fibrosegrad der Leber ableiten [18].

Ziel dieser Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen verschiedenen klinisch-radiologischen Parametern und der mittels ARFI-Elastographie ermittelten Steifigkeit von Leber und Milz herauszustellen.

In diesem Zusammenhang wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

- Inwieweit unterscheiden sich die gemessenen Ultraschall- bzw. Elastographie-Daten im Hinblick auf klinische Parameter der Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, GBA1-Mutation [Vergleich der häufigsten Mutationen], Vorliegen von Osteonekrosen, Gaucheromen)?
- Korrelieren die Ultraschallparameter mit dem BMB-Score der entsprechenden MRT - Untersuchungen bzw. dem GD1-DS3 Score als Kombinationsscore aus klinischen und MRT-Daten?

- Wie hoch ist der mittels Elastographie ermittelte Fibrosegrad der Leber in einem ungefilterten Kollektiv von Patienten mit Morbus Gaucher (Typ1)? Gibt es Ko-Faktoren, z. B. im Rahmen des Metabolischen Syndroms, welche für die Evaluation dieser Patienten im Hinblick auf die Entwicklung einer Fibrose relevant sind?

2. Literaturdiskussion

2.1 Morbus Gaucher

2.1.1 Definition und Geschichte des Morbus Gaucher

Der Morbus Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Inzidenz bei 1:40.000 bis 1:60.000. Unter aschkenasischen Juden beträgt sie bis zu 1:800 [19]. Durch eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im GBA1-Gen, lokalisiert auf dem langen Arm von Chromosom 1 (1q21) [20], kommt es zu einer verminderten Aktivität der Beta-Glukozerebrosidase. Namensgebend für die Erkrankung ist Philippe Charles Ernest Gaucher (26. Juli 1854 – 25. Januar 1918), ein französischer Dermatologe, welcher die Krankheit erstmals 1882 in seiner Dissertation beschrieb [21]. Thema seiner Arbeit war die vergrößerte Milz einer Patientin, welche jedoch nicht an einer Leukämie litt. In der Dissertationsschrift von Aghion [22] konnte 1934 festgestellt werden, dass es sich bei der Zusammensetzung der Ablagerungen in Leber, Milz und Knochenmark um Glukozerebroside handelt. Im Jahre 1965 konnten Brady et al. schließlich den Defekt des Enzyms Glukozerebrosidase nachweisen [23].

2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie

Wie bereits erwähnt, liegt dem Morbus Gaucher ein Defekt der Beta-Glukozerebrosidase zugrunde. Die eingeschränkte Enzymaktivität führt zu einem verminderten Abbau seines Substrats, den Glukozerebrosiden [3]. Diese Verbindungen aus Glukose und Ceramid sind ein wichtiger Bestandteil zellulärer Membranen. Die beim Abbau von Blutzellen anfallenden Glukozerebroside werden von Makrophagen phagozytiert [4]. Sie können aufgrund der eingeschränkten Enzymaktivität bei Patienten mit Morbus Gaucher jedoch nicht oder nur teilweise abgebaut werden. Folglich akkumulieren die sogenannten „Gaucher-Zellen“ vor allem in Leber, Milz und dem Knochenmark [23]. Eine lokale Anhäufung von „Gaucher-Zellen“ mit der Charakteristik einer Raumforderung wird als „Gaucherom“ bezeichnet. Über eine Zytokinausschüttung der Makrophagen kommt es zudem zu aseptischen entzündlichen Veränderungen.

Als viszerale Komplikation kann unter anderem eine Leberfibrose entstehen [5, 24].

Im Knochen führt die Erkrankung primär zu einer Knochenmarkinfiltration mit „Gaucher-Zellen“. Pathophysiologisch kommt es zudem durch eine gesteigerte Osteoklastenaktivierung zu einem Ungleichgewicht zwischen Knochen auf- und abbauenden Prozessen. Letztlich führt dies zu einer Verringerung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens. Somit ist die Gaucher-Erkrankung unbehandelt mit der Entwicklung einer Osteoporose assoziiert [25, 26].

Eine Osteoporose ist eine unzureichende Knochenfestigkeit bedingt durch einen Mangel an organischem und anorganischem Material. Die Osteopenie ist eine Vorstufe der Osteoporose.

Sekundär kann hieraus eine aseptische Osteomyelitis entstehen. Tertiär manifestieren sich schließlich avaskuläre Nekrosen [8, 27].

2.1.3 Genetische Komponente

Das für den Enzymdefekt verantwortliche GBA1-Gen hat eine Länge von 11 Exons und liegt auf dem langem Arm von Chromosom 1 (1q21). Heutzutage sind mehr als 300 Mutationen des Gens beschrieben [28]. Der Großteil dieser Mutationen sind Punktmutationen. Hierzu zählen unter anderem 203 Missense-Mutationen, 36 Frameshift-Mutationen und 18 Nonsense-Mutationen. Charrow et al. werteten im Jahre 2000 in einem von ihnen erhobenen Gaucher-Register die Daten von 1698 Patienten mit Morbus Gaucher aus. Bei insgesamt 766 der erfassten Studienteilnehmer lag auch der Genotyp vor. Unter diesen Patienten hatten 84% ein N370S Allel, wovon 23% homozygot für N370S waren [29]. Außerdem wiesen insgesamt 30% eine heterozygote L444P Mutation vor. In der aschkenasischen Bevölkerungsgruppe sind die häufigsten Mutationen ebenfalls N370S und L444P sowie 84 GG [30]. Im Jahr 2014 konnte Nagral das häufige Vorliegen der N370S und L444P Mutation bei den nicht-aschkenasischen Europäern bestätigen. Sie finden sich bei etwa 70% der Patienten. Zimran et al. veröffentlichten 2018 eine Studie mit 1209 Patienten aus der Gaucher Outcome Survey (GOS) [31]. Die GOS ist ein internationales Gaucher Register mit Patienten aus 11 Ländern (Argentinien, Brasilien, Frankreich, Israel, Italien, Paraguay, Polen, Russland, Spanien, Großbritannien, Vereinigte Staaten von Amerika [USA]). Hier konnte die homozygote N370S Mutation mit 44,2% ebenfalls als häufigste Mutation festgestellt werden. In 21,8% der Fälle trat die N370S Mutation heterozygot auf. Insgesamt waren in dieser Studie 675 (55,8%) der Patienten aschkenasischer

Abstammung, von denen der Großteil (73,8%) in Israel ansässig war. Trotz der aktuell weit fortgeschrittenen Möglichkeiten der Gen-Analyse ist die prognostische Vorhersage anhand des Genotyps eingeschränkt [28, 32]. Genotyp und Phänotyp unterscheiden sich teilweise deutlich. So konnten Lachmann et al. in einer Fallstudie bei einem weiblichen monozygoten Zwillingpaar bei beiden Frauen einen homozygoten N370S Defekt nachweisen, jedoch war nur der erste Zwilling klinisch vom Morbus Gaucher betroffen [33].

2.1.4 Klinik und Klassifikation

Die Erkrankung wird heutzutage in eine chronische, nicht-neuronopathische Verlaufsform (Typ 1) und eine neuronopathische Verlaufsform eingeteilt. Die neuronopathische Verlaufsform kann akut (Typ 2) oder chronisch (Typ 3) verlaufen und geht mit teilweise schwerer neurologischer Beeinträchtigung einher.

Etwa 90 % der diagnostizierten Patienten in Europa, Nordamerika und Australien sind von der nicht-neuronopathischen Verlaufsform des Morbus Gaucher betroffen [31]. Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose liegt bei 21 Jahren [34].

Die klinische Symptomatik lässt sich in viszerale und knöcherne Symptome einteilen. Neurologische Symptome fehlen beim Typ 1 gänzlich.

Viszeral imponiert eine Hepatosplenomegalie. Der Hypersplenismus kann zu einer Thrombozytopenie mit Blutungsneigung sowie einer Anämie mit Schwächegefühl und Dyspnoe führen. Die Hepatomegalie kann mit einer zunehmenden Leberfibrose [5, 24] und dementsprechend mit der Entwicklung einer Leberzirrhose einhergehen. Letztlich kann hieraus auch ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) entstehen. Aufgrund dessen sollte die Leber regelmäßig sonographisch kontrolliert und suspekte Befunde nicht automatisch als Gaucherome klassifiziert, sondern genauer untersucht werden [35]. Selten wird auch ein Befall der pulmonalen Kapillaren beobachtet, was zu einer pulmonalen Hypertension führen kann. Die Ätiologie hier ist jedoch noch nicht abschließend geklärt [2, 36].

Die knöcherne Beteiligung äußert sich in Auflockerungsherden in den Extremitätenknochen, Wirbelkörpern und Kieferknochen, welche im Röntgen oder der MRT nachweisbar sind. Die diffuse Infiltration des Knochenmarkraumes durch

Gaucher-Zellen ist ausschließlich mittels MRT nachweisbar, weshalb die Röntgendiagnostik nahezu obsolet ist.

Wie in Abschnitt 2.1.2 genauer beschrieben, kann die Knochenmarkinfiltration langfristig zu avaskulären Nekrosen im Knochenmark führen. Infolgedessen kann es zu akuten Knochenschmerzen, Knochenkrisen und auch pathologischen Frakturen kommen.

2.1.5 Erhöhte Inzidenz für maligne Erkrankungen

In verschiedenen klinischen Studien und Falldarstellungen wurde in den letzten 50 Jahren eine Assoziation zwischen Morbus Gaucher und onkologischen Erkrankungen vermutet.

Zahlreiche Studien stellten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Multiplen Myeloms bei Patienten mit Morbus Gaucher fest [37, 38].

Im Jahre 2009 konnten Taddei et al. in einer Studie mit 403 Patienten mit Morbus Gaucher ein deutlich erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung der USA für das Multiple Myelom (RR 25; 95% KI: 9,17 – 54,4; $p < 0,0001$) sowie für hämato-onkologische Erkrankungen exklusive des Multiplen Myeloms (RR 3,45; 95% KI: 1,49 – 6,79; $p < 0,0001$) beobachten [37].

Einige Autoren postulierten eine Korrelation zwischen Morbus Gaucher und anderen Tumorerkrankungen wie z.B. dem malignen Melanom, dem Mammakarzinom und dem Kolorektalen Karzinom [37]. Shiran et al. stellten beispielsweise in einer retrospektiven Datenerhebung ($n=48$) eine Inzidenz für maligne Erkrankungen von 20,8% fest [39].

Rosenbloom et al. stellten in einer groß angelegten retrospektiven Studie mit 2742 Patienten aus dem Internationalen Gaucher Register jedoch kein allgemein erhöhtes Malignomrisiko fest. Das relative Risiko für eine Tumorerkrankung im Allgemeinen lag bei 0,79 (95% Konfidenzintervall [95% KI]: 0,67 - 0,94) [40]. Das relative Risiko, an einem Multiplen Myelom zu erkranken, war allerdings auch hier mit 5,9 (95% KI: 2,8 - 10,8) signifikant erhöht.

In einer internationalen Fallstudie von 2018 untersuchten Regenboog et al. 14 Patienten mit Morbus Gaucher, bei denen im Verlauf ihrer Erkrankung ein HCC diagnostiziert wurde. Die Autoren postulierten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten

eines HCCs bei Morbus Gaucher, insbesondere bei splenektomierten Patienten sowie bei Vorliegen einer Hämosiderose [41].

2.1.6 Allgemeines diagnostisches Vorgehen

Eine ausführliche Anamnese, welche gezielt die Prädilektionsstellen des Morbus Gaucher sondiert, stellt die Basis der Diagnostik dar. Auch der Familienanamnese kommt aufgrund der familiären Häufung in der aschkenasischen und türkischen Bevölkerung besondere Bedeutung zu. Des Weiteren sollten eine körperliche Untersuchung und eine ausführliche Labordiagnostik mit einem erweiterten Blutbild erfolgen. Außerdem gilt es, die Chitotriosidase und die Glukozerebrosidase-Aktivität zu bestimmen sowie eine Kompletsequenzierung des Glukozerebrosidase-Gens durchzuführen.

Die Chitotriosidase ist ein Enzym, welches beim Menschen spezifisch von chronisch aktivierten und mit Glukozerebrosiden beladenen Makrophagen freigesetzt wird [42]. Die Plasma-Aktivität der Chitotriosidase ist bei Patienten mit einer aktiven Gaucher-Erkrankung bis zu 1000-fach erhöht und korreliert außerdem mit der Leber- und Milzgröße, Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl und den Knochenmanifestationen (ermittelt durch den Dixon quantitative chemical shift imaging score (QCSI) [14]) [43].

In der radiologischen Diagnostik spielen die Abdomen-Sonographie und die MRT eine entscheidende Rolle. Im Ultraschall des Abdomens können Leber und Milz morphologisch eingeschätzt, vermessen, sowie auf das Vorliegen von Raumforderungen untersucht werden. Die MRT ist für die Bestimmung der knöchernen Beteiligung die Methode der Wahl. Außerdem kann die Steifigkeit von Organen mittels verschiedener Ultraschall- oder MRT-basierter elastographischer Verfahren ermittelt werden [44].

Bei klinischem Verdacht auf einen Morbus Gaucher eignet sich der Trockenbluttest als Schnelltest zur Diagnosesicherung. Dabei wird ein Blutstropfen auf Filterpapier aufgetragen, getrocknet und anschließend die Enzym-Aktivität mit Hilfe der Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung analysiert [45]. Dieses Verfahren konnte in zahlreichen Studien als valide Screening-Methode für lysosomale Speicherkrankheiten bestätigt werden [46, 47].

Bei gleichzeitigem Vorliegen der typischen klinischen Symptomatik und einem erniedrigten Glukozerebrosidase-Spiegel ist die Diagnose des Morbus Gaucher gesichert. Eine zusätzliche histologische Sicherung der Diagnose ist nicht notwendig [2].

2.1.7 Grundlagen der MRT

Die Magnetresonanztomographie ist ein Schnittbildverfahren, welches vereinfacht dargestellt auf der Magnetresonanz von Protonen in einem externen Magnetfeld beruht. Durch den Magnetimpuls des Magnetresonanztomographen werden vor allem die Wasserstoffionen des zu untersuchenden Körpers entlang des externen Magnetfeldes parallel oder antiparallel ausgerichtet. Hierbei überwiegt der parallele Zustand minimal, wodurch ein Längsvektor in paralleler Richtung entsteht.

Strahlt man nun einen zusätzlichen hochfrequenten Magnetimpuls in 90° zum externen Magnetfeld (90° Impuls) ein, werden die Protonen angeregt, die longitudinale Magnetisierung nimmt ab und es entsteht eine transversale Magnetisierung.

Daraufhin wird der Hochfrequenzimpuls ausgeschaltet, was zur Relaxation der Protonen führt. Hierdurch nimmt die transversale Magnetisierung ab und der Längsvektor nimmt wieder zu. Somit kehren die Protonen in ihren Ursprungszustand zurück. Je nach Gewebe und nach zuvor definierten Untersuchungsparametern, können die Signale der Anregung und Relaxation detektiert und in ein zweidimensionales Bild umgewandelt werden [48].

Die Basissequenzen in der MRT-Bildgebung sind Spin Echo (SE) Sequenzen in T1- und T2-Wichtung. Einen großen Einfluss auf die unterschiedliche Gewichtung haben die Echozeit = Time to echo (TE) und die Repetitionszeit = Time of repetition (TR). Die Echozeit ist die Zeit zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. Die Repetitionszeit ist die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen. Durch Anpassung der TE und TR können verschiedene Wichtungen erzeugt werden, durch die eine Charakterisierung bestimmter Eigenschaften von Strukturen oder Gewebe möglich ist. In der T1-Wichtung sind TR und TE typischerweise sehr kurz, in einem T2-gewichteten Bild sind die TE und TR im Verhältnis zur T1-Wichtung deutlich länger.

Die Turbo Spin Echo (TSE) Sequenz [49] stellt eine schnellere Variante der SE-Sequenz dar. Durch den 90° Hochfrequenzimpuls können die Protonen durch

Magnetfeldinhomogenitäten außer Phase geraten. Bei den Spin Echo (SE) Sequenzen wird nach dem 90° Hochfrequenzimpuls ein weiterer 180° Hochfrequenzimpuls eingestrahlt. Dieser führt zu einer stärkeren transversalen Magnetisierung. Somit werden die Inhomogenitäten des 90° Impulses in gewisser Weise ausgeglichen.

Bei den TSE-Sequenzen werden in kurzen Abständen mehrere 180°-Refokussierungspulse und Auslesevorgänge ausgeführt. Durch die mehrfache Echo-Aufzeichnung entsteht ein sogenannter Echo-Zug. Insgesamt ist somit eine kürzere Messzeit möglich.

2.1.8 „Bone-Marrow-Burden Score“ bei Morbus Gaucher

Der „Bone-Marrow-Burden Score“ (BMB-Score) ist ein semiquantitativer Score zur Beurteilung der Knochenmarkbeteiligung bei Morbus Gaucher. Er wurde als Alternative zur „Dixon quantitative chemical shift imaging (QCSI)“-Technik entwickelt [14], da letzteres Verfahren nicht an jedem Magnet-Resonanz-Tomographen verfügbar ist. Durch eine visuelle Interpretation der Signalintensität wird die Infiltration von Gaucher-Zellen in den Femora und der Lendenwirbelsäule evaluiert.

Hierzu vergleicht man anhand von T2-gewichteten Aufnahmen der Lendenwirbelsäule, die Signalintensität des Knochenmarks mit der Signalintensität von präsakralem Fettgewebe. Zudem wird die Signalintensität des Knochenmarks in T1-Wichtung mit der der Bandscheiben verglichen. Für die Beurteilung der Oberschenkelknochen wird ein Vergleich von koronaren T1- und T2-gewichteten Bildern des Femurs mit dem Signal von subkutanem Fettgewebe hergestellt. Je höher der Score ausfällt, desto stärker ist der Befall des Knochenmarks [14]. Der maximale Score beträgt 15 Punkte, 8 Punkte für die Femora und 7 Punkte für die Lendenwirbelsäule.

Das Ergebnis ermöglicht eine Unterteilung in drei Schweregrade: 0-4 Punkte: milde Infiltration; 5-8 Punkte: moderate Infiltration; 9-15 Punkte: schwere Infiltration.

Der BMB-Score weist zahlreiche Vorteile gegenüber der QCSI-Technik auf. Neben der bereits erwähnten allgemeinen Verfügbarkeit beurteilt dieser Score nicht nur die Extremitäten-Beteiligung, sondern auch die Markraumbeteiligung im Bereich der Lendenwirbelsäule. Des Weiteren wird sowohl die Signalintensität als auch die Lokalisation der Gaucher-Infiltrationen beschrieben. Tabelle (Tab.) 1 veranschaulicht im Detail, wie sich der BMB-Score errechnet.

Tabelle 1: Evaluation des BMB-Scores (modifiziert nach (Maas, van Kuijk et al. 2003))

Evaluation des BMB-Scores in den Femora:			Evaluation des BMB-Scores in der Lendenwirbelsäule:		
A: Signalintensität im MRT			A: Signalintensität im MRT		
Relaxationszeit	Signalintensität ¹	BMB-Score	Relaxationszeit	Signalintensität	BMB-Score
T2	Hyperintens	2	T2	Hyperintens ²	2
T2	Leicht hyperintens	1	T2	Leicht hyperintens ²	1
T2	Isointens	0	T2	Isointens ²	0
T2	Leicht hypointens	1	T2	Leicht hypointens ²	1
T2	Hypointens	2	T2	Hypointens ²	2
T2	Gemischt	3	T1	Leicht hyperintens ³	0
T1	Leicht hyperintens oder isointens	0	T1	Isointens ³	1
T1	Leicht hypointens	1	T1	Leicht hypointens ³	2
T1	Hypointens	2	T1	Hypointens ³	3
B: Lokalisation			B: Infiltration		
Knochenabschnitt		BMB-Score	Infiltration		BMB-Score
Diaphyse		1	Lückenhaft		1
Proximale Epi-/Diaphyse		2	Diffus		2
Distale Epyphyse		3	Kein Fettsignal in der Vena Basivertebralis Region		1
¹ im Vergleich zur Signalintensität des subkutanem Fettgewebes			² im Vergleich zur Signalintensität des präsakralen Fettgewebes ³ Im Vergleich zur Signalintensität einer intakten Bandscheibe		

2.1.9 Z-Score zur Bestimmung der Knochendichte

Der Z-Score ist ein Wert, der in der Osteodensitometrie zur Beschreibung der Knochendichte genutzt werden kann. In der Osteodensitometrie nutzt man Verfahren wie die Dualröntgen-Absorptionsmetrie (DXA/DEXA), die quantitative Computertomographie (QCT) [50] oder die quantitative Knochenultraschall- und graphie (QUS) [51].

In der vorliegenden Arbeit wurde die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) genutzt. Hierbei werden periphere Knochen, wie der Radius oder die Tibia, untersucht [52]. Im Rahmen der Untersuchungen in dieser Arbeit wurden pQCT Aufnahmen des Radius der nicht-dominanten oberen Extremität genutzt. In der QCT/pQCT wird aus einem dreidimensionalen Bild die genaue Dichte eines jeden Volumenelementes (Voxel) bestimmt und in Kilogramm pro Kubikmeter (kg/m^3) angegeben. Dadurch lässt sich mit diesem Verfahren beispielsweise auch zwischen der Dichte der Spongiosa und der Kortikalis differenzieren. Der Z-Score selbst beschreibt die Abweichung vom Mittelwert des Referenzkollektivs von alters- und geschlechtsangepassten, gesunden Personen. Er dient somit als Indikator für die Schwere der knöchernen Beteiligung der Patienten und ist ein Wert, um das Frakturrisiko voraussagen zu können. Ein Richtwert für die Einleitung von prophylaktischen Maßnahmen oder einer Therapie ist ein Z-Score kleiner -1 SD (Standard deviation = Standardabweichung) [51].

2.1.10 Gaucher Disease Type 1 Severity Scoring System (GD1-DS3)

Der im Jahr 2010 von Weinreb et al. [15] entwickelte GD1-DS3 Score ist ein standardisierter klinisch-radiologischer Score, der ein objektives Monitoring der Symptomatik und des Therapieerfolges bei Morbus Gaucher ermöglicht.

Der GD1-DS3 setzt sich aus drei Domänen zusammen. Erstens beurteilt er die knöchernen Beteiligung, worunter zum Beispiel mittels MRT detektierte avaskuläre Knochennekrosen oder Gelenkschmerzen fallen. Zweitens werden hämatologische Auffälligkeiten, wie die Thrombozytopenie und Anämie, berücksichtigt. Drittens geht die viszerale Beteiligung in das Scoring-System ein, bei der die Hepatosplenomegalie und die pulmonale Beteiligung evaluiert werden.

Für jede dieser drei Domänen wird ein eigener Wert ermittelt, welcher sich aus dem Durchschnitt mehrerer Untergruppen zusammensetzt. Im Speziellen wird der GD1-DS3 anhand der folgenden zu evaluierenden Faktoren ermittelt:

1. Knöcherne Beteiligung:

- a. Lytische Läsionen, avaskuläre Knochennekrosen, Frakturen (im MRT oder Röntgen detektiert)
- b. Knochen-/ Gelenkschmerzen (in den vergangenen 30 Tagen)
- c. Knochenkrisen (in den letzten 3 Monaten)
- d. Knochenmarksinfiltration (ermittelt anhand des BMB-Scores)
- e. Z-Score (Knochendichte)

2. Hämatologische Komplikationen:

- a. Thrombozytopenie
- b. Blutungen
- c. Anämie

3. Viszerale Komplikationen:

- a. Splenomegalie
- b. Hepatomegalie
- c. Pulmonale Beteiligung

Für die knöcherne Beteiligung können maximal 40 Punkte vergeben werden. Dieser Wert wird durch die Anzahl der Subgruppen dividiert, sodass in dieser Domäne 8 Punkte erreicht werden können. Für die hämatologischen Komplikationen ergeben sich durchschnittlich maximal 6 Punkte, bei einem maximalen Summenwert von 18 Punkten. Bei den viszeralen Komplikationen können in der Summe bis zu 15 Punkte vergeben werden, sodass man hier durchschnittlich maximal 5 Punkte erhalten kann. Die drei Durchschnittswerte werden addiert und ergeben somit einen Wert zwischen 0 und 19 Punkten.

Eine milde Erkrankungsform liegt bei einem Wert zwischen 0 und 3 Punkten vor. Bei einem Wert im Bereich von 3 bis 6 Punkten spricht man von einer moderaten Form des Morbus Gaucher. GD1-DS3 Scores zwischen 6 und 9 Punkten machen eine schwere Verlaufsform aus. Von einer sehr schweren Form des Morbus Gaucher

spricht man bei einem Wert über 9 Punkten. Im Jahr 2015 konnten Weinreb et al. die klinische Validität und Durchführbarkeit des GD1-DS3 in einer größeren Patientenkohorte (n=133) bestätigen [53]. Tabelle 2 veranschaulicht detailliert, aus welchen Unterpunkten sich der GD1-DS3 zusammensetzt und wie der Score ermittelt wird.

Tabelle 10: Zusammensetzung und Ermittlung des GD1-DS3 Scores (modifiziert nach (Weinreb, Cappellini et al. 2010))

Domäne	Kriterium	Disease Severity Score										Untersuchungs-score	Score der Domäne	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			10
Knochen-Komplikationen	Lytische Läsionen, AVN, Frakturen (letzte 12 Monate)	Keine								Vorhanden			8	8
	Knochenschmerzen (letzte 30 Tage)	Sehr leichter Schmerz	Leichter Schmerz						Starke Schmerzen	Extreme Schmerzen			10	
	BMB-Score	0-4 (mild)							5-8 (moderat)	9-16 (schwer)			10	
	Knochendichte	≥ -1	> -2 bis ≤ -1								≤ -2		10	
	Knochenkrisen (letzte 12 Monate)	0-1	≥ 2										2	
Hämatologische Komplikationen	Thrombozytopenie	≥ 120x10 ³ /m ³	< 20x10 ³ /mm ³		< 20x10 ³ /mm ³								5	6
	Blutungsneigung	Leicht	Moderat					Schwer: Transfusion					8	
	Anämie	≥ 12 g/dl (Männer) ≥ 11 g/dl (Frauen)	8-12 g/dl		< 8 g/dl									
Viszerale Komplikationen	Splenomegalie	Leichte Vergrößerung (≤ 5-fach vom Normwert)	Mittlere Vergrößerung (> 5 bis ≤ 15-fach vom Normwert)		Starke Vergrößerung (> 15-fach vom Normwert)								2	5
	Hepatomegalie	Leichte Vergrößerung (≤ 2,5-fach vom Normwert)	Starke Vergrößerung (> 2,5 vom Normwert)											
	Pulmonale Beteiligung	Keine						Vorhanden					8	

2.2 Verschiedene elastographische Ultraschallverfahren

2.2.1 Transiente Elastographie (Fibroscan®)

Dieses von der Firma Echosens (Paris, Frankreich) entwickelte eindimensionale Verfahren wird vor allem zur Evaluation der Leberfibrose genutzt [54]. Zur Durchführung der Messung wird die Sonde in liegender Position von rechts lateral in einem Intercostalraum aufgesetzt. Ein Vibrationsmodul erzeugt daraufhin tieffrequente Vibrationen (50Hz) auf der Hautoberfläche, welche in das darunter befindliche Gewebe übertragen werden und hier eine Scherwelle erzeugen. Diese wird mittels gepulsten Ultraschallwellen gemessen und korreliert direkt mit der Gewebeelastizität [55]. Die Messung erfolgt in einer festgelegten Eindringtiefe von ca. 25 Millimetern (mm) bis 65 mm unter Hautniveau und umfasst ein Volumen von etwa 1 Zentimeter (cm) Breite und 4 cm Länge [44]. Dies entspricht einem mindestens 100 Mal größerem Volumen im Vergleich zu einer konventionellen Leberbiopsie-Probe und vermag somit die Steifigkeit des Leberparenchyms besser zu repräsentieren. Die Transiente Elastographie (TE) ist schmerzfrei, schnell und einfach am Patientenbett durchzuführen. Zudem sind die Ergebnisse dieser Untersuchungstechnik direkt verfügbar und sie setzt lediglich eine kurze Schulung des Untersuchers voraus [56]. Die TE hat sich als wertvolles diagnostisches Mittel zur Einstufung des Fibrosegrades der Leber etabliert [57].

Gleichwohl hat dieses Ultraschallverfahren auch einige Einschränkungen. Durch die fehlende Bilderzeugung kann es zu potenziellen Fehlern bei der Festlegung eines adäquaten Messfeldes kommen. Dies ist unter anderem dadurch bedingt, dass möglicherweise innerhalb des Messfeldes gelegene größere Gefäße oder auch Raumforderungen nicht dargestellt werden. Außerdem ist die TE bei adipösen Patienten erschwert und bei Aszites nicht durchführbar [58]. Castera et al. [59] konnten in einer prospektiven Studie mit mehr als 13.000 Patienten herausstellen, dass die Lebersteifigkeit mittels TE bei 18,4 % der Patienten nicht valide messbar war.

2.2.2 „Acoustic Radiation Force Impulse“ (ARFI)-Elastographie

Bei der „Acoustic Radiation Force Impulse“ Elastographie wird die Gewebeelastizität anhand eines per Ultraschallsonde im B-Bild genau definierbaren Messfeldes („Region of Interest = ROI“) bestimmt. Hierzu wird das Gewebe in der ROI mittels eines kurzen

akustischen Hochfrequenzimpulses (0,1 – 0,5 ms) mit einer Transmitterfrequenz von 2 bis 7 MHz angeregt [60], wodurch es zu Gewebeverschiebungen im Mikrometerbereich kommt. Dies führt zur Entstehung einer Scherwelle, die sich transversal von der ROI ausbreitet [16]. Anschließend kann mittels Ultraschallsonde die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Transversalwelle (in m/s) ermittelt werden. Je steifer das Gewebe ist, desto höher ist die Scherwellengeschwindigkeit (Shear wave velocity) [17]. Das Messfeld der Shear wave velocity (SWV) wird innerhalb der ROI bestimmt und ist auf 5 mm axiale Länge und 4 mm Breite festgelegt [61]. Durch die Integration der ARFI-Elastographie in ein konventionelles Ultraschallgerät kann die Messung der Gewebeelastizität zeitgleich mit der Routine-Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Dies stellt einen wesentlichen Vorteil gegenüber der oben beschriebenen Transienten Elastographie dar.

Zur adäquaten Verschiebung des Gewebes in der zu untersuchenden Region ist eine hohe Ultraschall-Intensität von ca. 1400 Watt pro Quadratcentimeter (W/cm^2) nötig. Durch die extrem kurze Impuls-Dauer (0,1 – 0,5 ms) kommt es jedoch nur zu einer durchschnittlichen Temperaturerhöhung von 0,02 – 0,2°C [60]. Folglich ist das Risiko der ARFI-Elastographie gegenüber einer konventionellen Ultraschall-Untersuchung nicht erhöht [16].

Die ARFI-Elastographie wurde in zahlreichen Studien auf ihre klinische Validität überprüft. Mittels ARFI-Elastographie ist eine valide Einschätzung des Fibrosegrades der Leber möglich [62, 63]. Jain et al. [64] konnten herausstellen, dass eine valide Einschätzung der Lebersteifigkeit mittels ARFI-Elastographie bei Patienten mit einer Leberfibrose viraler Genese möglich ist. Yoneda et al. [65] konnten 2010 eine signifikant positive Korrelation zwischen der SWV und dem Fibrosegrad von Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis (NASH) feststellen. Des Weiteren lässt sich mit diesem Ultraschallverfahren die Milzsteifigkeit repräsentativ beurteilen [66]. Bei Leber- und Nierentumoren ermöglicht die ARFI-Elastographie eine verbesserte Charakterisierung im Vergleich zur konventionellen B-Bild Darstellung [67].

Außerdem konnten Boursier et al. [68] unter Verwendung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) eine gute Interobserver-Übereinstimmung der Messwerte nachweisen (ICC = 0,84). Der ICC wurde von bei Boursier et al. wie folgt kategorisiert: ICC \geq 0,87: exzellent, ICC \geq 0,71: gut, ICC \geq 0,5: ausreichend, ICC $<$ 0,5: schwach.

Balakrishnan et al. konnten 2016 in einer Studie in den USA (n=177) eine sehr gute Reproduzierbarkeit der ARFI-Elastographie bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) kleiner als 30 kg pro Quadratmeter (m²) feststellen [69].

Die ARFI-Elastographie hat sich zudem in weiteren klinischen Bereichen als nützliches diagnostisches Mittel erwiesen. Hierzu zählen unter anderem die Beurteilung der Steifigkeit des Myokards [70], die Charakterisierung atherosklerotischer Plaques der Karotiden [71] oder die verbesserte Darstellung peripherer Nerven bei regionalanästhetischen Verfahren [72]. Esser et al. [73] konnten 2018 eine positive Korrelation der Leberelastizität mit der CT-technisch ermittelten Leberperfusion feststellen und sehen in der ARFI-Elastographie das führende bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Leberfibrose.

Schlussfolgernd gibt es demnach zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten, in denen die ARFI-Elastographie in der klinischen Diagnostik zusätzliche Informationen liefern kann. Dementsprechend sollte die Methode auch weiter Bestandteil der aktuellen Forschung sein, um weitere Einsatzmöglichkeiten im klinischen Alltag etablieren zu können.

2.2.3 ARFI und TE im Vergleich

Die wesentlichen praktischen Vorteile der ARFI-Elastographie gegenüber der Transienten Elastographie wurden im vorigen Abschnitt bereits beschrieben. Die ARFI-Elastographie lässt sich in eine konventionelle Ultraschalluntersuchung integrieren, ist schnell und einfach durchzuführen und ermöglicht eine Korrelation mit dem B-Bild zur verbesserten Einstellung des Messfeldes. Die ROI kann hier sonographisch genau definiert werden, wodurch man beispielsweise die Steifigkeit einzelner Lebersegmente oder fokaler Läsionen gezielt ermitteln kann.

Darüber hinaus gilt es, die klinische Validität und Reliabilität der ARFI-Elastographie bei spezifischen Erkrankungen zu beurteilen. Cassinotto et al. [57] konnten in einer prospektiven Studie mit 291 Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis hinsichtlich der Zuverlässigkeit im Gesamten keinen signifikanten Unterschied zwischen ARFI (81% reliable Ergebnisse) und TE (76,6%) feststellen. Als nicht verlässlich wurden hier alle Messwerte definiert mit IQR (Interquartilsabstand)/LSM (liver stiffness measurement = Lebersteifigkeitsmessung) > 0,3.

Die ARFI-Elastographie hatte in dieser Studie jedoch einen geringeren Anteil an nicht durchführbaren Messungen (0,7% zu 14,4%).

In einer Meta-Analyse mit 3951 Patienten konnten Nierhoff et al. 2013 eine gute diagnostische Verwertbarkeit der ARFI-Elastographie zur Bestimmung des Fibrosegrades der Leber beobachten [18].

Lee et al. konnten in ihrer 2013 veröffentlichten Arbeit die gute Durchführbarkeit der ARFI-Elastographie von Leber, Milz und Nieren in einer Studie mit 202 gesunden Kindern nachweisen [74].

In einer Studie mit 198 Kindern konnten Sagir et al. [75] einen signifikanten Unterschied zwischen der ARFI-Elastographie der Leber und der TE in Bezug auf die Zahl der erfolgreichen Messungen feststellen. Die ARFI-Elastographie war hier in allen 198 Fällen erfolgreich durchführbar, wohingegen lediglich 160 von 198 (80,8%) Untersuchungen mit der TE ein valides Ergebnis hervorbringen konnten. Beide Methoden untereinander zeigten in dieser Studie hinsichtlich der Scherwellengeschwindigkeit eine statistisch signifikante Korrelation.

Yoneda et al. [65] werteten 2010 die Daten von 54 Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis aus, welche allesamt eine Leberbiopsie erhalten hatten. Die Autoren zeigten, dass die mittels ARFI-Elastographie bestimmte mittlere Scherwellengeschwindigkeit gleichwertig zu der der TE ist. Außerdem bestand eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Fibrose und den ermittelten Scherwellengeschwindigkeiten.

Ein Störfaktor bei der ARFI-Elastographie ist der vom Untersucher ausgeübte manuelle Druck auf das Gewebe. Syversveen et al. konnten 2012 eine signifikant positive Korrelation zwischen dem externen Druck durch den Schallkopf und der SWV in Nierentransplantaten nachweisen [76].

Laut Bota et al. [77] sind die wesentlichen Störgrößen für fehlerhafte Messungen ein höheres Lebensalter sowie Adipositas. Im Vergleich zur Transienten Elastographie zeigte sich die ARFI-Elastographie in dieser Studie jedoch resistenter gegenüber den zuvor genannten Störfaktoren. Von 1031 Patienten konnte in 961 Fällen (93,3%) ein verlässliches Ergebnis der Messung der Leberelastizität erzielt werden. Ein weiterer Vorteil der ARFI-Elastographie ist die Durchführbarkeit bei Patienten mit Aszites. Dies ist bei der TE nicht möglich [77]. Im Unterschied zu Studien der TE, ist bei Bota et al.

das männliche Geschlecht häufiger mit einer nicht verlässlichen Messung assoziiert. Dies führen Bota et al. auf das höhere Patientenalter der männlichen Kohorte in ihrer Studie zurück.

Zusammenfassend ist die ARFI-Elastographie eine günstige, schnell durchführbare, nicht-invasive Methode, welche die Standard-Abdomensonographie gewinnbringend verstärken kann [78].

2.2.4 Elastographie bei Morbus Gaucher

Gerade in Bezug auf den Morbus Gaucher gibt es hier noch einige potenzielle Fragestellungen. In einer 2013 publizierten Studie mit 14 Patienten mit Morbus Gaucher wurden mittels TE Unterschiede der Lebersteifigkeit zwischen Patienten mit und ohne Splenektomie festgestellt [79]. Mittels TE und MR-Elastographie konnte in dieser Pilotstudie eine signifikant höhere Lebersteifigkeit bei splenektomierten Patienten mit Morbus Gaucher im Vergleich zu nicht-splenektomierten Patienten mit Morbus Gaucher beobachtet werden ($p = 0,03$ und $p = 0,01$).

Webb et al. [80] verglichen die Leber- und Milz-Elastographie mittels TE und 2D shear wave elastography (SWE) (SuperSonic Imagine S.A., Aix-en-Provence, France) von 42 Patienten mit Morbus Gaucher mit denen von 33 Patienten mit Leberzirrhose und 22 gesunden Probanden. Die o.g. Unterschiede der Lebersteifigkeit zwischen Patienten mit und ohne Splenektomie konnten hier nicht bestätigt werden. Es wurden jedoch signifikante Unterschiede der Milzsteifigkeit zwischen den drei Gruppen festgestellt, welche dem behandelnden Arzt eine nicht-invasive Unterscheidung zwischen den Erkrankungen erlaubten. Hier zeigte sich eine deutlich erhöhte mediane Milzsteifigkeit via TE und SWE bei Patienten mit einer Leberzirrhose (45 kPa und 34,5 kPa, $p = 0,015$ und $p < 0,0001$) im Vergleich zu Patienten mit Morbus Gaucher (35 kPa und 22 kPa) sowie der gesunden Kontrollgruppe (16,95 kPa und 17,5 kPa). In der SWE-Gruppe waren die Überlappungen zwischen Patienten mit Leberzirrhose und Morbus Gaucher jedoch geringer als in der TE-Gruppe.

Darüber hinaus konnten Webb et al. eine niedrigere mittlere Lebersteifigkeit bei Patienten mit homozygoter N370S/N370S-Mutation im Vergleich zu Patienten mit einer anderen GBA1-Mutation beobachten (6,4 kPa gegenüber 8,95 kPa, $p = 0,05$) [80].

Nascimbeni et al. wählten 2018 ein ähnliches Studiendesign wie in der vorliegenden Arbeit. Hier wurden 37 adulte Patienten mit Morbus Gaucher prospektiv auf das Vorliegen einer Leberfibrose mittels TE untersucht [6]. 19 % der untersuchten Patienten wiesen eine signifikant erhöhte Lebersteifigkeit auf (>7 kPa). Da die Leberzirrhose als mögliche Folge einer Fibrose der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms ist, schlussfolgerten die Autoren, dass sich alle Patienten mit Morbus Gaucher einer Elastographie zur Einschätzung des Fibrosegrades der Leber unterziehen sollten. Außerdem konnten sie eine inverse Korrelation zwischen der Länge der Behandlung mittels Enzymersatztherapie und der Lebersteifigkeit feststellen. 5 von 7 Patienten (71 %) mit signifikanter Fibrose (Lebersteifigkeit > 7 kPa in der TE), hatten zum Zeitpunkt der Sonographie weniger als 24 Monate eine ERT erhalten.

In ihrer Arbeit von 2018 beschäftigten sich Serai et al. mit einer Korrelation der MRT-Elastographie der Leber und dem GD1-DS3-Score [81]. Die Autoren konnten eine signifikant positive Korrelation zwischen zunehmender Lebersteifigkeit, ermittelt durch die MRT-Elastographie, und einem höherem GD1-DS3-Score beobachten.

Eine Studie zur ARFI-Elastographie bei Patienten mit Morbus Gaucher liegt nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht vor und ist im Rahmen dieser Arbeit erstmals an einem repräsentativen Patientenkollektiv durchgeführt worden.

2.3 Therapeutische Optionen bei Morbus Gaucher

2.3.1 Enzyersatz- und Substratreduktionstherapie

Die medikamentöse Therapie ist ein wesentlicher Aspekt in der Behandlung des Morbus Gaucher. Sie ist in Initialtherapie, Dosisanpassung und Erhaltungstherapie unterteilt.

Bereits 1966 wurde angenommen, dass eine Enzyersatztherapie einen gewinnbringenden Erfolg für Patienten mit Morbus Gaucher erzielen würde [82]. 1977 konnte die Beta-Glukozerebrosidase dann erstmals aus einer menschlichen Plazenta isoliert werden. Allerdings wurde die klinische Wirksamkeit einer am Menschen anwendbaren Darreichungsform (Alglucerase) erst 1991 in einer Studie mit 12 Patienten bewiesen [83]. Dies stellte einen wesentlichen Durchbruch in der Therapie von Patienten mit Morbus Gaucher dar. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden die Patienten lediglich symptomatisch behandelt. Vier Jahre später konnten Grabowski et al. nachweisen, dass das rekombinante Enzym Imiglucerase genauso wirksam ist wie das modifizierte Plazentaenzym Alglucerase [84]. Aufgrund der verbesserten Verfügbarkeit und des geringeren Infektionsrisikos lösten die gentechnisch hergestellten Präparate in der Folge das Präparat Alglucerase ab.

Im Jahr 2010 kam mit der Substanz Velaglucerase alfa ein weiteres gentechnisch hergestelltes Präparat auf den Markt [12]. Mehrere Studien konnten aufzeigen, dass die therapeutischen Ziele auch mit Velaglucerase alfa erreicht werden [85, 86]. Zu den Therapiezielen zählen unter anderem die Optimierung der geistigen und körperlichen Entwicklung, die Verhinderung von Knochenkomplikationen, Schmerzfreiheit und den Rückgang der Hepatosplenomegalie.

Elstein et al. konnten 2015 feststellen, dass klinisch stabile Patienten problemlos von Imiglucerase zu Velaglucerase alfa wechseln können [87].

Die ERT schützt vor einer progressiven Manifestation des Morbus Gaucher und verbessert die assoziierte Anämie, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie und die knöchernen Komplikationen [12, 88, 89]. Außerdem hat der Zeitpunkt des Therapiebeginns respektive die Therapiedauer einen signifikanten Einfluss auf die knöchernen Komplikationen. So konnten Lollert et al. 2018 aufzeigen, dass in der Vergleichsgruppe mit „frühem“ Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter keine

avaskulären Knochennekrosen auftraten, wohingegen solche bei 2 Patienten mit „spätem“ Therapiebeginn (im Erwachsenenalter) nachgewiesen wurden [90].

Neben der ausführlich beschriebenen ERT gibt es als Alternative noch die Substratreduktionstherapie (SRT). Bei diesem therapeutischen Ansatz wird nicht das Glukozerebrosidase-Level künstlich erhöht, sondern dessen Substrat in der Synthese gehemmt. Aktuell gibt es zwei Substanzen dieser Klasse, welche auch Eingang in klinische Studien gefunden haben. Die zuerst zugelassene Substanz ist Miglustat (N-Butyl-Deoxyglukonojirimycin). Cox et al. konnten darlegen, dass Leber- und Milzvergrößerung unter Miglustat-Therapie signifikant rückläufig waren, der Hämoglobingehalt und die Thrombozytenzahl jedoch nicht bei allen Patienten signifikant anstieg [91]. Außerdem traten unter Therapie in 79% der Fälle Diarrhoen auf. Diese gastrointestinale Nebenwirkung konnte auch von Zimran et al. bestätigt werden. In der entsprechenden Studie traten in den ersten 12 Monaten bei 89% der Probanden Durchfälle auf [92]. Wegen der genannten Studienlage ist Miglustat laut den deutschen Leitlinien für Morbus Gaucher nur für Patienten zugelassen, bei denen eine ERT nicht in Frage kommt [2], und wird in der Regel nicht mehr bzw. nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Einige internationale Experten empfehlen Miglustat aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der unterlegenen Wirkung gegenüber der ERT nicht [12].

Im Jahr 2015 hat mit Eliglustat ein weiteres SRT-Präparat die Zulassung erhalten. Es ist im Vergleich zu Miglustat ein potenterer und spezifischerer Substratinhibitor [19]. Diverse klinische Studien [93-97] konnten in den vergangenen Jahren eine signifikant bessere Wirkung gegenüber einem Placebo-Präparat und eine gleichwertige Wirkung zum Referenzpräparat Imiglucerase feststellen.

Eliglustat kann somit als orale Alternative zur ERT in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Cytochrom P450 (CYP) abhängigen Metabolisierung sollte vor Therapiebeginn der CYP2D6 Status der Patienten bestimmt werden. Die empfohlene Dosis von 84 mg zweimal täglich kann extensiven und intermediären Metabolisierern verordnet werden. Bei Individuen, welche der Gruppe der schlechten Metabolisierer angehören, sollte die Dosis auf 84 mg einmal täglich reduziert werden [98, 99].

Im Anschluss hieran müssen dann potenzielle Arzneimittelinteraktionen berücksichtigt werden [98]. Trotz der guten Studienergebnisse gilt es, weitere Langzeitbetrachtungen abzuwarten [99].

2.3.2 Chirurgische Therapiemöglichkeiten

Bis zur Einführung der ERT im Jahr 1990 wurden Patienten mit Morbus Gaucher symptomatisch behandelt. Bei schwerwiegenden Blutungskomplikationen oder einer rezidivierenden Anämie wurde häufig eine Splenektomie durchgeführt. Dennoch gibt es auch heutzutage Patienten, die trotz Hochdosis-Therapie nicht adäquat auf die ERT reagieren. Stein et al. konnten diesbezüglich einen Zusammenhang mit fokalen Milzläsionen herstellen [100]. Im Vergleich zu den Patienten mit einem läsionsfreien Milzparenchym konnten sie in ihrer Studie ein vermindertes Ansprechen der Patienten mit fokalen Milzläsionen auf die ERT feststellen. Bei diesen Patienten konnte ein geringerer Anstieg der Thrombozyten sowie ein signifikant verlangsamter Rückgang der Splenomegalie unter ERT beobachtet werden.

Die Splenektomie ist aktuell nur bei Patienten mit massiver Splenomegalie und bei gleichzeitigem Nichtansprechen auf die ERT in Erwägung zu ziehen [12]. Tritt ein solcher Fall ein, ist die laparoskopische Splenektomie der konventionellen offenen Operation aufgrund der besseren postoperativen Genesung vorzuziehen [101].

Des Weiteren spielt die orthopädische Chirurgie eine wesentliche Rolle in der Behandlung der Patienten. Es kann bei betroffenen Patienten trotz Langzeit-ERT zu knöchernen Komplikationen kommen [102, 103]. Patienten mit Morbus Gaucher sollte man hinsichtlich der Implantation einer Totalendoprothese (TEP) in gleicher Weise beraten wie jeden anderen Patienten auch [12, 104]. Hierbei gilt es selbstverständlich die üblichen Operationsrisiken, wie Blutungskomplikationen oder Kontraindikationen, zu berücksichtigen.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenakquisition

Das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv aus allen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, welche im Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2017 in der Sektion Kinderradiologie der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens sowie begleitend eine ARFI-Elastographie der Leber und Milz erhielten, gebildet (n=58). Die Abdomensonographien wurden im Rahmen der Morbus Gaucher-Sprechstunde der Villa Metabolica als klinische Eingangs- und Verlaufskontrollen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Von insgesamt 58 Patienten wurden 8 Patienten von der Auswertung aufgrund einer Überschreitung der Standardabweichung zwischen den Einzelmessungen von mehr als 30% [62] (n = 7) bzw. vorbestehender chronischer Hepatitis C (n = 1) ausgeschlossen, sodass eine Studienkohorte von 50 Patienten verblieb. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten dieser Patienten retrospektiv ausgewertet. Die Datenerhebung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Villa Metabolica.

Bei insgesamt 47 Patienten waren zusätzlich MRT-Untersuchungen der Lendenwirbelsäule und Oberschenkel vorhanden, sodass in Ergänzung zu den klinischen Daten auch die Knochenbeteiligung evaluiert wurde. Hierzu wurde das Vorliegen von Osteonekrosen sowie der BMB-Score erfasst. Zusätzlich lagen bei allen Patienten pQCT-Messungen zur Bestimmung der Knochendichte anhand des Z-Scores vor.

Für diese Studie lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer Mainz vor (Antragsnummer 2019-14560). Alle Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte unterzeichneten nach ärztlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung zur retrospektiven Datenerhebung.

3.2 Technische Merkmale

3.2.1 Ultraschallgerät

Sowohl sämtliche Standard-Abdomensonographien als auch die ARFI-Elastographie wurden mit dem Ultraschallgerät Siemens Acuson S3000® (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurde ein Konvexschallkopf (4 MHz) verwendet. Die ARFI-Daten wurden mit der „Virtual Touch™ tissue quantification application“ (Siemens Healthineers, Erlangen) berechnet [105]. Mithilfe dieses Echtzeit-Messverfahrens ist die Durchführung der Elastographie während der regulären Abdomensonographie möglich.

3.2.2 MR-Tomograph

Für alle MRT Untersuchungen wurde ein 1.5 Tesla Magnet-Resonanz-Tomograph (Magnetom Avanto®, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) sowie ein Standard-Protokoll genutzt [106]. Koronare Turbo-Inversion Recovery-Magnitude (TIRM) und T1- sowie T2-gewichtete Turbo Spin Echo (TSE) Sequenzen wurden für die Untersuchung der Oberschenkel verwendet. Zur Beurteilung der Lendenwirbelsäule wurden sagittale TIRM-, sowie T1- und T2- gewichtete TSE-Sequenzen genutzt. Die folgenden MRT-Parameter wurden zu Beginn der Untersuchung festgelegt:

1. Koronare TIRM: Repetitionszeit (TR) 4000 ms, Echozeit (TE) 31 ms, Inversionszeit (TI) 160 ms, Schichtdicke 5 mm, Lücke zwischen den Schichten 1 mm, Flipwinkel 150°, Messfeld (field of view , FOV) 420 mm, Scanmatrix 320, Rekonstruktionsmatrix 512
2. Koronare T1-TSE: Repetitionszeit (TR) 558 ms, Echozeit (TE) 11 ms, Schichtdicke 5 mm, Lücke zwischen den Schichten 1 mm, Flipwinkel 90°, Messfeld (field of view, FOV) 420 mm, Scanmatrix 384, Rekonstruktionsmatrix 512
3. Koronare T2-TSE: Repetitionszeit (TR) 4400 ms, Echozeit (TE) 76 ms, Schichtdicke 5 mm, Lücke zwischen den Schichten 1 mm, Flipwinkel 150°, FOV 420 mm, Scanmatrix 448, Rekonstruktionsmatrix 512

4. Sagittale TIRM: Repetitionszeit (TR) 3500 ms, Echozeit (TE) 37 ms, Inversionszeit (TI) 160 ms, Schichtdicke 4 mm, Lücke zwischen den Schichten 0.4 mm, Flipwinkel 150°, Messfeld (field of view, FOV) 300 mm, Scanmatrix 320, Rekonstruktionsmatrix 512

5. Sagittale T1-TSE: Repetitionszeit (TR) 767 ms, Echozeit (TE) 11 ms, Schichtdicke 4 mm, Lücke zwischen den Schichten 0.4 mm, Flipwinkel 150°, Messfeld (field of view, FOV) 300 mm, Scanmatrix 512, Rekonstruktionsmatrix 512

6. Sagittale T2-TSE: Repetitionszeit (TR) 3870 ms, Echozeit (TE) 91 ms, Schichtdicke 4 mm, Lücke zwischen den Schichten 0.4 mm, Flipwinkel 130°, Messfeld (field of view, FOV) 300 mm, Scanmatrix 512, Rekonstruktionsmatrix 512

3.2.3 Physikalischer Hintergrund der ARFI-Elastographie

Das Phänomen der „Acoustic Radiation Force“ geht auf die Ausbreitung von Schallwellen in einem dissipativen Medium zurück. Das Momentum der Schallwelle wird dabei durch Absorption oder Reflektion auf das Gewebe übertragen [16]. Im Weichteilgewebe wird die Abschwächung der Ultraschallwellen im Wesentlichen von der Absorption des Gewebes beeinflusst [107]. Das Ausmaß der „Radiation Force“ (F) in einer spezifischen ROI ist abhängig von der Absorption (α), der Schallgeschwindigkeit (c) im Gewebe, und der lokalen Intensität (I) des Ultraschallstrahles [60]:

$$F = \frac{2 \alpha I}{c}$$

Der Hochfrequenzimpuls führt in der „Region of excitation“ (ROE) zu einer Scherbelastung des Gewebes. Von der ROE breitet sich nun eine Scherwelle aus. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit (c_{τ}) dieser Scherwelle (SWV) ist abhängig von der Gewebedichte (ρ) und des spezifischen Schubmoduls (μ) des Gewebes [17, 108]:

$$c_{\tau} = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$$

Die Wellenlänge einer bestimmten Erregung ist durch die Größe der entsprechenden ROE bestimmt. Durch die höhere Gewebedichte und das veränderte Schubmodul in steiferem Gewebe ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit der SWV hier erhöht.

3.2.4 Durchführung der Ultraschalluntersuchungen und ARFI-Elastographie

Bei allen Untersuchungen wurde eine Standard B-Bildgebung, eine farbkodierte Duplexsonographie der Pfortader sowie die ARFI-Elastographie durchgeführt. Initial wurden Leber und Milz im B-Bild morphologisch untersucht, die Größe der Organe ermittelt (kraniokaudale Längenmessung der Leber in der vorderen Axillarlinie, bipolarer Milzdurchmesser) sowie sonstige Auffälligkeiten und Pathologien beschrieben.

Die folgenden Definitionen der Hepato- und Splenomegalie entstammen dem GD1-DS3 Score nach Weinreb et al. [15]. Eine moderate Hepatomegalie ist bei Patienten mit Morbus Gaucher gekennzeichnet durch ein Volumen höher als der gewichtsadaptierte Cut-off-Wert, jedoch niedriger als das 2,5-Fache des normalen Lebervolumens. Eine stark vergrößerte Leber liegt vor bei einem Volumen, welches mehr als das 2,5-Fache des normalen Lebervolumens beträgt.

Eine moderate Milzvergrößerung ist definiert als ein Volumen höher als der altersadaptierte Cut-off-Wert, jedoch niedriger als das 5-Fache des normalen Milzvolumens. Eine schwere Splenomegalie wird größer als das 5-Fache des extrapolierten Milzvolumens beschrieben, jedoch kleiner als das 15-Fache des normalen Milzvolumens. Die sehr schwere Splenomegalie ist als das mehr als 15-Fache des normalen Milzvolumens definiert [15].

Da das Leber- und Milzvolumen im Rahmen der Routine-Sonographie nicht ermittelt wurde, extrapolierten wir die entsprechenden Grenzwerte retrospektiv. Die größenadaptierte Leberlänge wurde mit der dritten Wurzel von 2,5, die altersadaptierte Milzlänge mit der dritten Wurzel von 5 bzw. 15 multipliziert, um die entsprechenden Grenzwerte individuell zu ermitteln.

Im Anschluss erfolgte die Messung der portalvenösen Strömungsgeschwindigkeit mittels Duplexsonographie. Zum Schluss wurde die ARFI-Elastographie wie folgt durchgeführt.

Bei jedem Patienten wurden die einzelnen ROIs mit einer Größe von 1 x 0,6 cm durch den Untersucher festgelegt. Es wurden jeweils 3 bis 5 Elastographie-Messungen in den Lebersegmenten V, VI und VIII vorgenommen. Die Messungen erfolgten jeweils maximal 8 cm unter Hautniveau. Für die ROIs wurde ein homogenes Gebiet mit einem Mindestabstand von 1,5 cm zur Kapsel gewählt. Für jedes Segment wurde der

Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Des Weiteren wurden ein Gesamtmittelwert bzw. eine Gesamtstandardabweichung aus den Messungen aller Segmente berechnet.

Zusätzlich erfolgten jeweils 3 bis 5 Elastographie-Messungen im oberen und im unteren Milzpol. Hier wurde ebenfalls jeweils der Mittelwert der SWV sowie die Standardabweichung pro Pol und insgesamt ermittelt.

Die Ergebnisse aller Messungen wurden als Scherwellengeschwindigkeit in m/s angegeben. Zudem wurde bei jeder Messung die genaue Tiefe unter Hautniveau in cm angegeben. Zwecks Praktikabilität befanden sich die Patienten während der Untersuchung in Rückenlage mit nach kranial elevierten Armen.

Die Leberfibrose wurde nach Friedrich-Rust et al. [63] in vier Gruppen mit den entsprechenden Cut-off-Werten anhand der Scherwellengeschwindigkeit unterteilt (Fibrosegrad F0/F1: $V_{\text{mean}} \leq 1,34$ m/s, F2: $V_{\text{mean}} > 1,34$ m/s, F3: $V_{\text{mean}} > 1,55$ m/s, F4: $V_{\text{mean}} > 1,8$ m/s).

3.2.5 Klinische Parameter zur Verlaufskontrolle

Im Rahmen der klinischen Verlaufskontrolle in der Morbus Gaucher-Sprechstunde der Villa Metabolica werden verschiedene Laborparameter und klinische Untersuchungen zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung erhoben. Anhand dieser Parameter wird die Dosis der ERT angepasst und das weitere Prozedere geplant.

Folgende Laborparameter wurden für die vorliegende Arbeit erfasst: Chitotriosidase (CHITO), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (ALP), Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE), Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Triglyzeride sowie Nüchtern-Glukose, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL) und Gesamt-Cholesterin. Des Weiteren wurden Körpergröße und Körpergewicht sowie der Body-Mass-Index ($\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße zum Quadrat [m}^2\text{]}}$; nach Maßgaben der WHO [109]) der Patienten bestimmt. Außerdem wurden die spezifischen ERT/SRT-Therapien mit Dosis zum Untersuchungszeitpunkt und die entsprechende Therapie-Dauer erfasst. Hier wurde im Speziellen zwischen einer Monotherapie mit Alglucerase/Imiglucerase, einer Monotherapie mit Velaglucerase,

einem Therapie Switch-Over von Imiglucerase zu Velaglucerase und einem Therapie Switch-Over von Imiglucerase zu einer SRT unterschieden.

Außerdem wurden für jeden Patienten die Kriterien des metabolischen Syndroms nach der Definition der Internationalen Diabetes Federation (IDF) [110] erhoben. Zum Zeitpunkt der Sonographie wurde der Bauchumfang der Patienten nicht ermittelt, weshalb in diesem Punkt das entsprechende Kriterium der WHO Definition ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) verwendet wurde [109].

3.2.6 Bone-Marrow-Burden-Score

Anhand der Daten der MRT wurde die Knochenmarkinfiltration der entsprechenden Patienten von zwei Radiologen evaluiert. Hierzu wurde der Bone-Marrow-Burden-Score (BMB) [14] genutzt (vergleiche Abschnitt 2.1.7). Ein höherer Score zeigt eine stärkere Beteiligung des Knochenmarks an. Des Weiteren wurde erfasst, ob in der MR-Bildgebung Osteonekrosen nachweisbar waren.

3.2.7 GD1-DS3- Score

Der bereits erwähnte GD1-DS3-Score wurde zu Rate gezogen, um wichtige klinische Parameter zusammengefasst mit den Ergebnissen der ARFI-Elastographie vergleichen zu können. Es wurde je ein Wert mit und ein Wert ohne den BMB-Score erfasst und ausgewertet, da nicht von allen Patienten MRT-Untersuchungen vorlagen. Somit konnte gewährleistet werden, dass man mindestens einen der beiden GD1-DS3-Scores auf alle Patienten anwenden und diesen auswerten konnte.

3.2.8 Z-Score

Der Z-Score zur Bestimmung der Knochendichte wurde als weiterer Referenzwert der knöchernen Beteiligung des Morbus Gaucher mit der SWV verglichen. Die Osteodensitometrie mit der Ermittlung des Z-Scores fand ebenfalls im Rahmen der Gaucher-Sprechstunde der Villa Metabolica statt. Für alle 50 Patienten wurde der Z-Score mittels peripherer quantitativer CT (pQCT) des distalen Unterarmes ermittelt.

3.2.9 Genotypen

Heutzutage sind mehr als 300 verschiedene Mutationen des GBA1 Gens bekannt. Wie bereits erwähnt ist der häufigste Mutationstyp die N370S-Mutation.

In dieser Studie wurde retrospektiv zwischen dem homozygoten Auftreten (N370S/N370S), heterozygoten Vorkommen (N370S/andere Mutation) und dem gänzlichen Fehlen der N370S Mutation (andere/andere) unterschieden.

3.3 Statistik

Die erhobenen Daten wurden zunächst in Excel-Tabellen (Microsoft Office 365 ProPlus, Redmond, Washington) gespeichert und anschließend in SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, New York) übertragen. Die Auswertung der Daten sowie die graphische Darstellung dieser erfolgte ebenfalls mit SPSS. Deskriptive Statistiken wurden für alle Parameter erstellt. Unterschiede zwischen den Elastographiedaten und den klinischen Variablen wurden mit dem Kruskal-Wallis Test oder dem Mann-Whitney U Test untersucht. Für Korrelationen zwischen der Leber- und Milzelastizität mit den klinisch-radiologischen Variablen wurde der Spearman's Rho Korrelationskoeffizient genutzt. Ein zweiseitiger P-Wert kleiner als 0,05 wurde in allen Analysen als statistisch signifikant betrachtet. Das Signifikanzniveau wurde nicht für multiples Testen angepasst, daher sind die resultierenden P-Werte als explorativ zu betrachten.

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und klinische Parameter

Die klinischen Daten, Laborwerte und die Morbus Gaucher-spezifischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Das Alter der 50 Patienten (25 weiblich, 25 männlich) zum Zeitpunkt der jeweils ersten ARFI-Untersuchung reichte von 5 bis 73 Jahren (Median: 34,5 Jahre).

Der Blutdruck wurde bei einem Patienten nicht bestimmt. Bei insgesamt 53% (n=26) der Patienten lag nach der Definition der International Diabetes Federation (IDF) [110] eine arterielle Hypertonie vor. Übergewicht konnte aufgrund eines BMI > 25 kg/m² in 10/50 Fällen festgestellt werden, 5/50 Patienten waren adipös (BMI > 30 kg/m²). Bei den fünf Patienten mit Adipositas waren auch mindestens zwei weitere Kriterien des metabolischen Syndroms erfüllt.

Die Genanalysen waren in 7/50 Fällen retrospektiv nicht verfügbar, in 3/50 Fällen erfolgte die Diagnosestellung lediglich biochemisch. Somit lag für 40/50 Patienten die Mutation im GBA1 Gen zur Auswertung vor. Bei 4/40 Patienten (10%) lag eine homozygote N370S Mutation vor. Die heterozygote N370S Mutation trat in 28/40 Fällen (70%) auf. Bei 8/40 Patienten (20%) lag eine sonstige Mutation vor.

47 der 50 Patienten (94%) erhielten eine standardisierte ERT, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits für mindestens zwei Jahre appliziert worden war (Median 13 Jahre, Spanne 2-25 Jahre). Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung unbehandelt und erhielten erst im Verlauf eine ERT. In 28/47 Fällen wurden die Patienten entweder zunächst mit Alglucerase oder ab dem Zeitpunkt der Verfügbarkeit mit Imiglucerase therapiert. Acht Patienten wurden primär mit Velaglucerase alfa behandelt. Die Therapie wurde in 11/47 Fällen von Alglucerase/Imiglucerase zu Velaglucerase alfa umgestellt. Eine Anpassung der Therapie von Alglucerase/Imiglucerase zur SRT mit Eliglustat fand in 3/47 Fällen statt. Diese drei Patienten erhielten zweimal täglich 84 Milligramm (mg) Eliglustat.

Eine oder mehrere Osteonekrosen konnten in der MRT bei 13/47 der Patienten (28%) nachgewiesen werden.

Tabelle 19: Resultate der klinischen Daten, der Laborparameter und der Gaucher-spezifischen Daten. Für numerische Variablen sind die Anzahl und Prozentzahl gezeigt. Für die quantitativen Parameter ist der Median und die Spannweite (in eckigen Klammern) angezeigt. n = 50; ^an = 49; ^bn = 48; ^cn = 47;

Klinische Daten	
Körpergewicht (kg)	69.1 [18 – 124]
Körpergröße (cm)	172 [112 – 191]
Body-Mass-Index (kg/m ²)	22.4 [14 – 36.6]
Systolischer Blutdruck (mmHg) ^a	129 [91 – 162]
Diastolischer Blutdruck (mmHg) ^a	75 [50 – 99]
Vorliegen einer arteriellen Hypertonie nach IDF Definition	26 / 49 (53%)
Vorliegen eines Metabolischen Syndroms	1 [0 – 5]
Laborparameter	
Chitotriosidase (nmol/h/ml) ^b	511 [10 – 29854]
Angiotensin-konvertierendes Enzym (Einheiten/Liter [U/l])	33.5 [2 – 105]
Ferritin (ng/ml)	5 [11 – 1547]
Alanin-Aminotransferase (U/l)	1020 [5 – 111]
Aspartat-Aminotransferase (U/l)	25 [16 – 236]
Gamma-Glutamyltransferase (U/l)	19.5 [8 – 548]
Alkalische Phosphatase (U/l)	69 [39 – 339]
Glukose (mg/dl) ^a	91 [73 – 238]
Triglyzeride (mg/dl)	100 [38 – 836]
Gesamtcholesterin (mg/dl)	181 [90 – 365]
HDL Cholesterin (mg/dl)	44 [20 – 79]
LDL Cholesterin (mg/dl)	100.5 [46 – 205]
Morbus Gaucher-spezifische Daten	
Alter bei Therapiebeginn (in Jahren)	21.5 [0 – 63]
Genotyp	
- N370S/N370S	4 / 40 (10%)
- N370S/andere	28 / 40 (70%)
- andere/andere	8 / 40 (20%)
Splenektomie	5 / 50 (10%)
ERT Dosis (U/kg) ^c	39 [16 – 75]
ERT Dauer (Monaten)	134.5 [0 – 303]
BMB Score	8 [5 – 12]
Vorliegen einer Osteonekrose (MRT)	13 / 47 (28%)
Knochendichte (Z-Score ermittelt durch pCQT)	-0.45 [-2.1 – 1.8]
GD1-DS3-Score inklusive des BMB Scores ^d	2.6 [1.6 – 6.7]
Moderate bis schwere Beteiligung (GD1-DS3-Score >3)	14 / 41 (34 %)
GD1-DS3-Score exklusive des BMB Scores	1.1 [0 – 4.9]

4.2 Ultraschall und ARFI-Elastographie

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Sonographie der Leber und Milz und der ARFI-Elastographie dargestellt. In 18 % der Fälle (9/50) war die Lebergröße normal, 66 % der Patienten (33/50) hatten eine moderate Hepatomegalie (höher als der gewichtsadaptierte Cut-off-Wert, jedoch niedriger als das 2,5-Fache des normalen extrapolierten Lebervolumens) und 16 % (8/50) eine stark vergrößerte Leber (> als das 2,5-Fache des normalen extrapolierten Lebervolumens). Bei 5/50 Patienten wurde eine Splenektomie durchgeführt. Nach den modifizierten GD1-DS3 Kriterien hatten von den verbliebenen 45 Patienten sieben (16 %) eine normale Milzgröße, 35/45 (66 %) eine moderate Milzvergrößerung (höher als der altersadaptierte Cut-off-Wert, jedoch niedriger als das 5-Fache des extrapolierten Milzvolumens), 2/45 (4 %) eine schwere Splenomegalie (> als das 5-Fache des extrapolierten Milzvolumens) und ein Patient (2 %) hatte eine sehr schwere Splenomegalie (> als das 15-Fache des extrapolierten Milzvolumens). Alle Patienten hatten einen anterograden portalvenösen Fluss. In einem Fall wurde eine leicht reduzierte maximale Flussgeschwindigkeit (14,1 cm/s) festgestellt.

Im Median lag die mittlere Scherwellengeschwindigkeit der Milz mit 2,87 m/s [2,47 – 3,62 m/s] deutlich über dem Median der mittleren Scherwellengeschwindigkeit der Leber (1,53 m/s [1,06 – 3,88 m/s]).

Die mittlere Scherwellengeschwindigkeit war in Lebersegment V signifikant höher als in den Lebersegmenten VI und VIII (Tab. 4, $p = 0,021$). In der Milz hingegen gab es keinen signifikanten Unterschied der SWV zwischen dem oberen und unteren Milzpol ($p = 0,61$). Die mittlere Tiefe der Messungen unter Hautniveau der ROIs zeigte sowohl in der Leber als auch in der Milz einen signifikanten Unterschied. In der Leber war die Tiefe der Messungen in Segment V am niedrigsten (Tab. 4, $p < 0,001$). In der Milz waren die Messungen am oberen Milzpol im Mittel tiefer als am unteren Milzpol ($p < 0,001$). Die Milzgröße korrelierte signifikant mit der Milzsteifigkeit ($r = 0,339$, $p = 0,03$). Ebenso zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Lebergröße und der Lebersteifigkeit ($r = 0,340$, $p = 0,016$). Zwischen der mittleren Scherwellengeschwindigkeit der Leber und der mittleren Scherwellengeschwindigkeit der Milz bestand keine signifikante Korrelation ($r = 0,292$, $p = 0,064$).

Tabelle 28: Ergebnisse der Ultraschall- und Elastographie-Untersuchungen. Für numerische Variablen sind Ziffern und Prozentzahlen gezeigt; für quantitative Parameter sind Spannweite (in eckigen Klammern) und Median gezeigt. $n = 50$; $^a n = 49$; $^b n = 41$.

Ultraschall- und Elastographiedaten	
Kraniokaudale Leberlänge in der vorderen Axillarlinie (cm)	15.6 [10.4 – 22.6]
Kraniokaudaler bipolarer Milzdurchmesser (cm)	12.8 [8.2 – 28.4]
Vorkommen von Gaucheromen	
- in der Leber	2/50 (4%)
- in der Milz	3/50 (6%)
Maximale portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit (cm/s)	23.6 [14.1 – 45.1]
Vorliegen eines Metabolischen Syndroms	1 [0 – 5]
Mittlere Scherwellengeschwindigkeit (m/s)	
- Leber (gesamt)	1.53 [1.06 – 3.88]
- Lebersegment V	1.62 [0.94 – 4.1]
- Lebersegment VI ^a	1.41 [0.93 – 3.88]
- Lebersegment VIII	1.47 [1.05 – 3.83]
- Milz (gesamt) ^b	2.87 [2.47 – 3.62]
- Milz (oberer Pol) ^b	2.86 [2.17 – 4.25]
- Milz (unterer Pol) ^b	2.83 [2.2 – 4.17]
Mittlere Tiefe der Elastographiemessungen (cm)	
- Lebersegment V	3.48 [2.04 – 5.16]
- Lebersegment VI ^a	4.6 [3.14 – 6.48]
- Lebersegment VIII	4.25 [2.4 – 5.84]
- Milz (oberer Pol) ^b	4.6 [2.78 – 6.48]
- Milz (unterer Pol) ^b	3.28 [2.06 – 5.9]

Basierend auf den Cut-Off-Werten von Friedrich-Rust et al. [63], hatten nach der mittleren Scherwellengeschwindigkeit der Leber 15/50 der Patienten (30%) keine oder eine milde Leberfibrose (Grad F0/F1), 11/50 Patienten (22%) hatten eine signifikante Fibrose (F2), ebenfalls 11/50 Patienten (22%) hatten eine schwere Fibrose (F3) und 13/50 Patienten (26%) hatten eine sehr schwere Fibrose/Zirrhose (F4).

4.3 Korrelationen zwischen der ARFI-Elastographie und den klinisch-radiologischen Daten

Tabelle 5 fasst die Korrelationen zwischen der mittleren Scherwellengeschwindigkeit in Leber und Milz und den klinischen Daten, Laborparametern und Morbus Gaucher-spezifischen Daten zusammen. In den folgenden Abschnitten wird genauer auf die Unterschiede der Leber- und Milzsteifigkeit in Bezug auf die folgende Unterteilung der klinisch-radiologischen Daten eingegangen:

1. Klinische Daten
2. Laborparameter
3. Morbus Gaucher-spezifische Daten

Tabelle 35: Korrelationen zwischen der mittleren SVW in Leber und Milz und den klinischen Daten, Laborparametern und Gaucher-spezifischen Daten. Der Spearman's Rho Koeffizient und der P-Wert sind gezeigt. Signifikante Korrelationen sind fett markiert. $n = 50$; $^a n = 49$; $^b n = 48$; $^c n = 47$; $^d n = 41$.

	Mittlere SVW Leber		Mittlere SVW Milz	
	rho	p	rho	p
Klinische Daten				
Alter	-0.137	0.341	0.358	0.021
Körpergewicht (kg)	0.173	0.23	0.341	0.029
Körpergröße (cm)	-0.03	0.835	0.016	0.921
Body-Mass-Index (kg/m ²)	0.255	0.074	0.461	0.002
Systolischer Blutdruck (mmHg) ^a	0.072	0.625	0.339	0.033
Diastolischer Blutdruck (mmHg) ^a	0.061	0.679	0.285	0.075
Anzahl der Kriterien des Metabolischen Syndroms	0.316	0.026	0.362	0.02
Laborparameter				
Chitotriosidase (nmol/h/ml) ^b	0.214	0.144	0.015	0.927
Angiotensin-konvertierendes Enzym (U/l)	0.087	0.549	-0.252	0.111
Ferritin (ng/ml)	0.103	0.478	0.273	0.084
Alanin-Aminotransferase (U/l)	0.279	0.05	0.378	0.015
Aspartat-Aminotransferase (U/l)	0.214	0.135	0.21	0.189
Gamma-Glutamyltransferase (U/l)	0.193	0.179	0.472	0.002
Alkalische Phosphatase (U/l)	0.166	0.249	0.265	0.093
Glukose (mg/dl) ^a	0.12	0.413	0.278	0.082
Triglyzeride (mg/dl)	0.187	0.195	0.351	0.024
Gesamtcholesterin (mg/dl)	-0.105	0.468	0.344	0.028
HDL Cholesterin (mg/dl)	-0.2	0.165	-0.124	0.439
LDL Cholesterin (mg/dl)	-0.186	0.196	0.282	0.074
Morbus Gaucher-spezifische Daten				
Alter bei Therapiebeginn	-0.114	0.431	0.399	0.01
ERT Dosis (U/kg) ^c	0.129	0.386	-0.201	0.227
BMB Score	0.19	0.207	-0.093	0.58
Knochendichte (Z-Score)	0.174	0.228	-0.267	0.092
GD1-DS3 Score inklusive des BMB Scores ^d	0.274	0.083	0.322	0.059
GD1-DS3 Score exklusive des BMB Scores	0.309	0.029	0.234	0.14

4.3.1 Korrelationen zwischen der ARFI-Elastographie und den klinischen Daten

In Bezug auf die allgemeinen klinisch erfassten Daten konnten einige signifikante Korrelationen herausgestellt werden. Für die Lebersteifigkeit lag eine signifikante Korrelation mit der Anzahl an erfüllten Kriterien für das metabolische Syndrom vor (Abbildung [Abb.] 1, $p = 0,02$, Spearman's rho = 0,32).

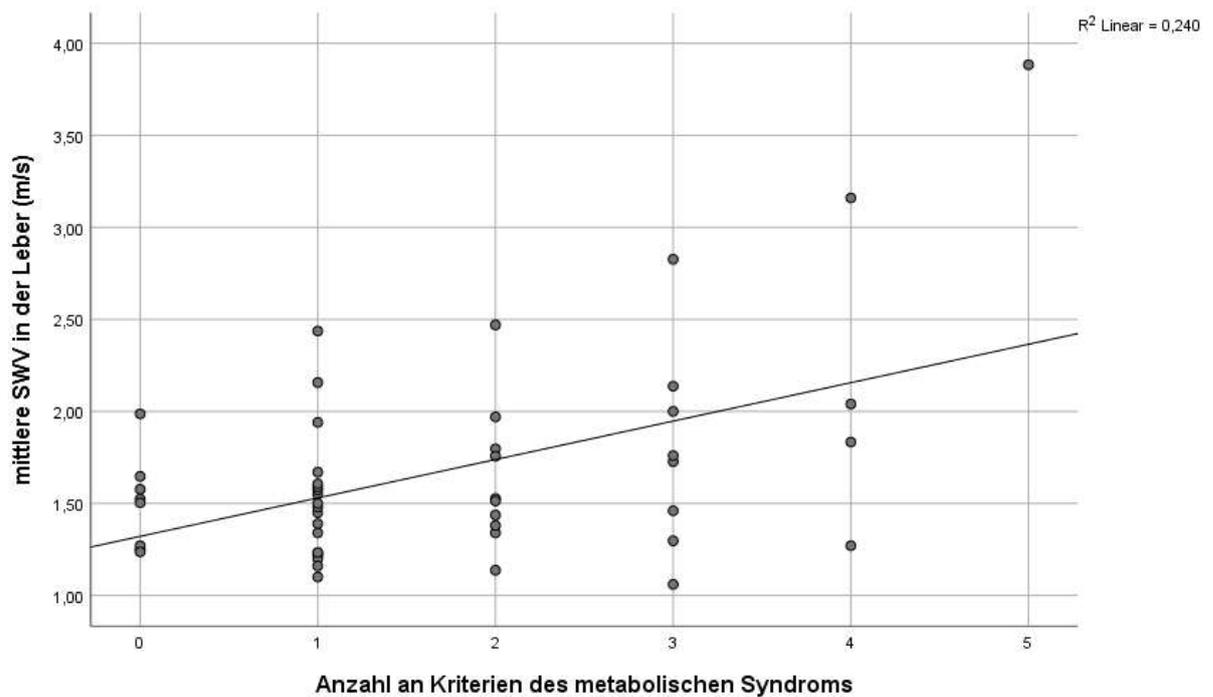


Abbildung 1 : Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation der mittleren Scherwellengeschwindigkeit in der Leber mit der Anzahl der erfüllten Kriterien des metabolischen Syndroms.

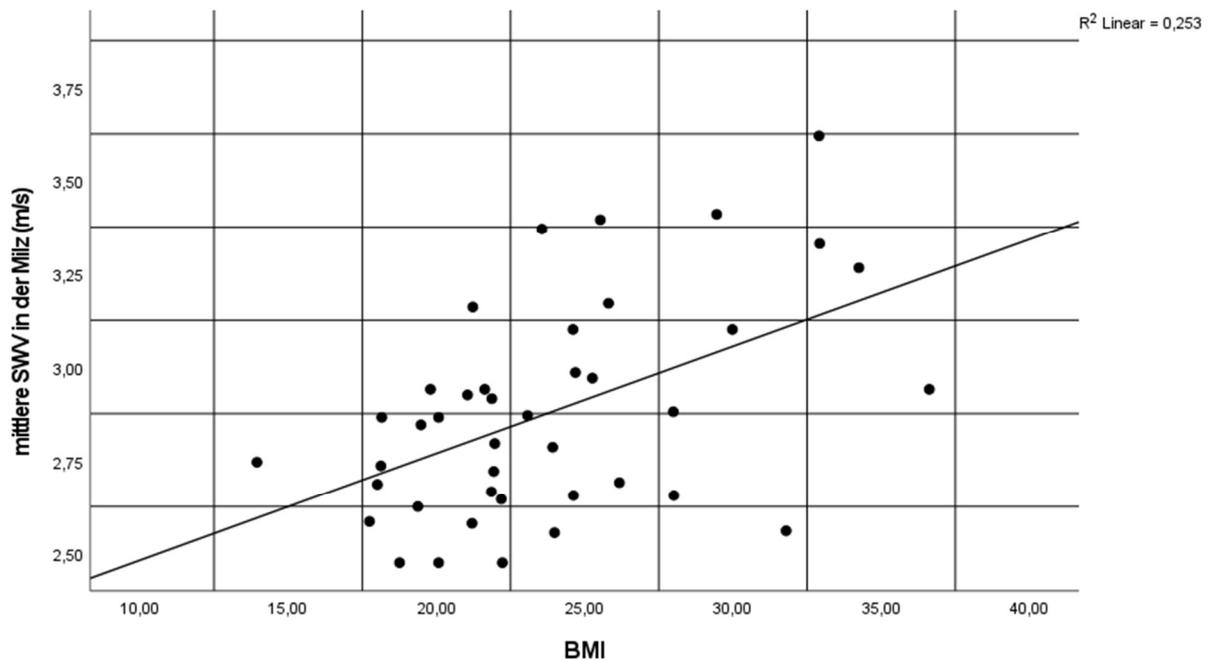


Abbildung 2: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation zwischen der mittleren SWV in der Milz und dem BMI

In Bezug auf die Milz konnte erstens eine signifikante Korrelation der Milzsteifigkeit mit dem BMI (Abb. 2, $p = 0,002$), zweitens mit dem Alter der Patienten (Abb. 3, $p = 0,021$) zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung, drittens mit dem systolischen Blutdruck ($p = 0,033$) und viertens mit der Anzahl an erfüllten Kriterien des metabolischen Syndroms ($p = 0,02$) nachgewiesen werden.

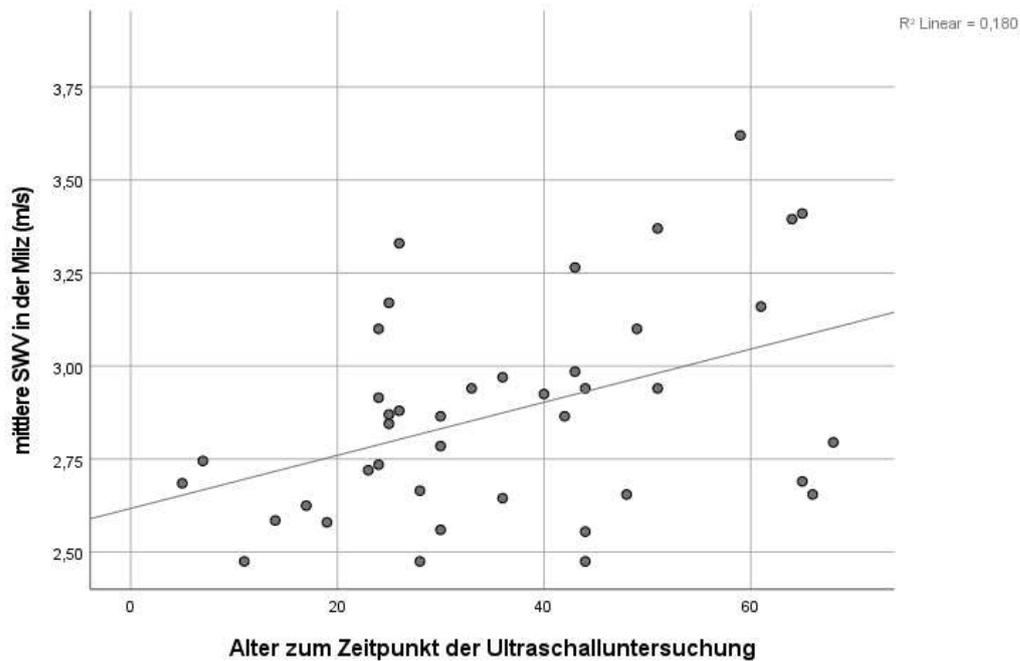


Abbildung 3: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation zwischen der mittleren SWV in der Milz und dem Alter zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung

4.3.2 Korrelation der ARFI-Elastographie mit den Laborparametern

Hinsichtlich der zahlreich erfassten Laborparameter zeigte sich keine signifikante Korrelation mit der mittleren SWV in der Leber. Die Milzsteifigkeit hingegen korrelierte unter anderem positiv mit den Laborparametern ALT (Abb. 4, $p = 0,015$) und GGT (Abb. 5, $p = 0,002$). Das Gesamtcholesterin ($p = 0,028$) und die Triglyzeride ($p = 0,024$) korrelierten ebenfalls positiv mit der Milzsteifigkeit.

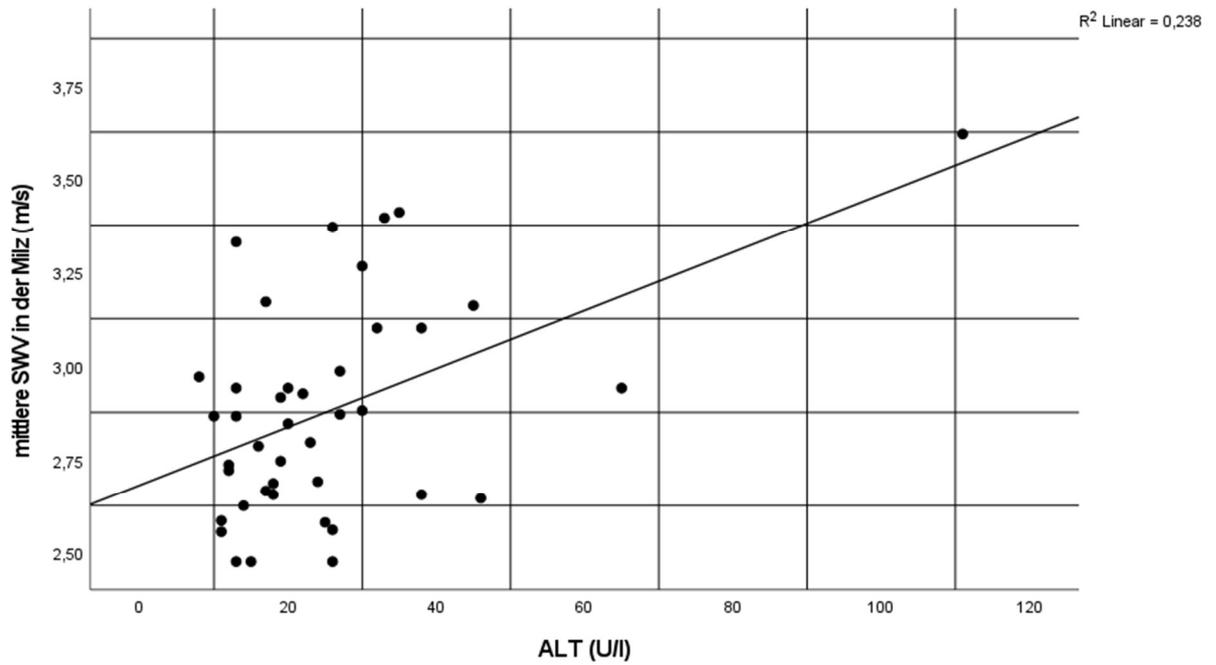


Abbildung 4: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation der mittleren SWV in der Milz (m/s) mit der Alanin-Aminotransferase (U/l)

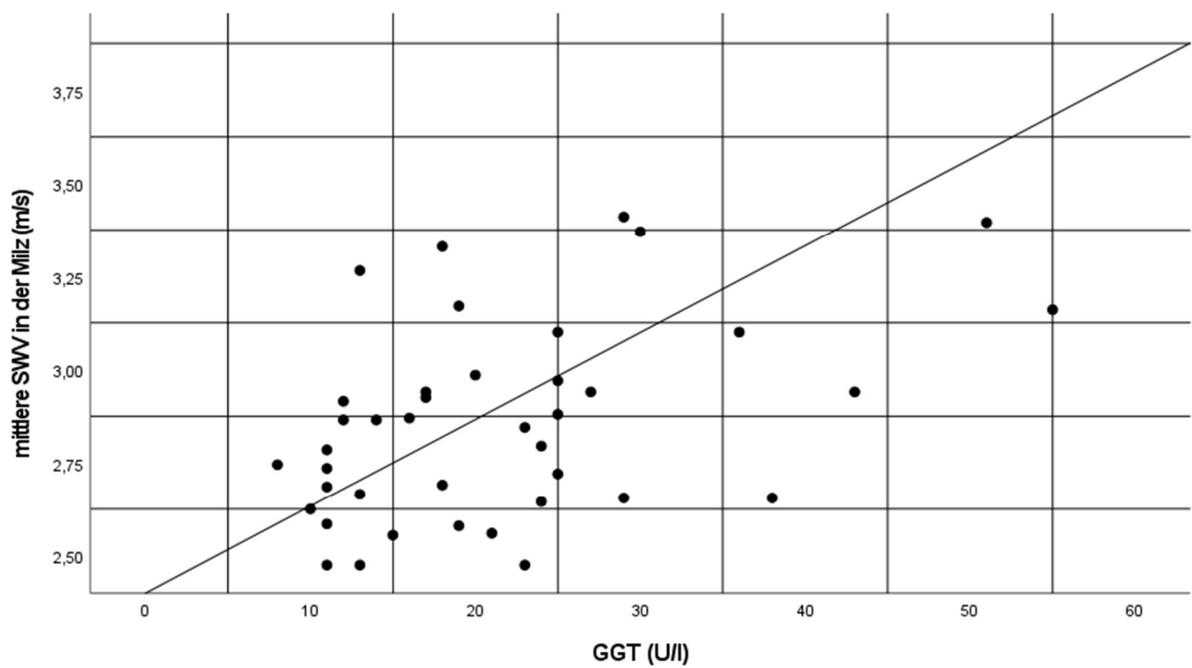


Abbildung 5: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation der mittleren SWV in der Milz (m/s) und der GGT (U/l)

4.3.3 Korrelationen der ARFI-Elastographie mit den Morbus Gaucher-spezifischen Daten

Es lag kein signifikanter Unterschied der Lebersteifigkeit zwischen splenektomierten und nicht-splenektomierten Patienten vor ($p = 0,376$). Des Weiteren konnte auch keine signifikante Korrelation zwischen Lebersteifigkeit ($p = 0,683$) und Milzsteifigkeit ($p = 0,522$) und dem Vorliegen von Gaucheromen festgestellt werden. Weder für die Lebersteifigkeit ($p = 0,599$) noch für die Milzsteifigkeit ($p = 0,288$) gab es einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die verschiedenen Therapieformen. Hier wurde, wie in Abschnitt 3.2.5 beschrieben, zwischen einer Monotherapie mit Alglucerase/Imiglucerase, einer Monotherapie mit Velaglucerase alfa, einem Therapie Switch-Over von Imiglucerase zu Velaglucerase alfa und einem Therapie Switch-Over von Imiglucerase zu einer SRT unterschieden.

Im Vergleich der Patienten mit einem Therapie Switch-Over von Alglucerase/Imiglucerase auf Velaglucerase alfa gegenüber den Patienten ohne Switch-Over gab es keinen signifikanten Unterschied der Lebersteifigkeit ($p = 0,812$) und der Milzsteifigkeit ($p = 0,832$). Für die Lebergröße und den GD1-DS3 Score (Inklusive des BMB-Scores) lag eine positive Korrelation vor ($p = 0,02$).

Die Lebersteifigkeit korrelierte signifikant mit dem GD1-DS3 (exklusive des BMB-Scores) (Abb. 5, $p = 0,029$). Die mittlere SWV in der Milz korrelierte positiv mit dem Alter bei Beginn der ERT (Abb. 6, $p = 0,01$).

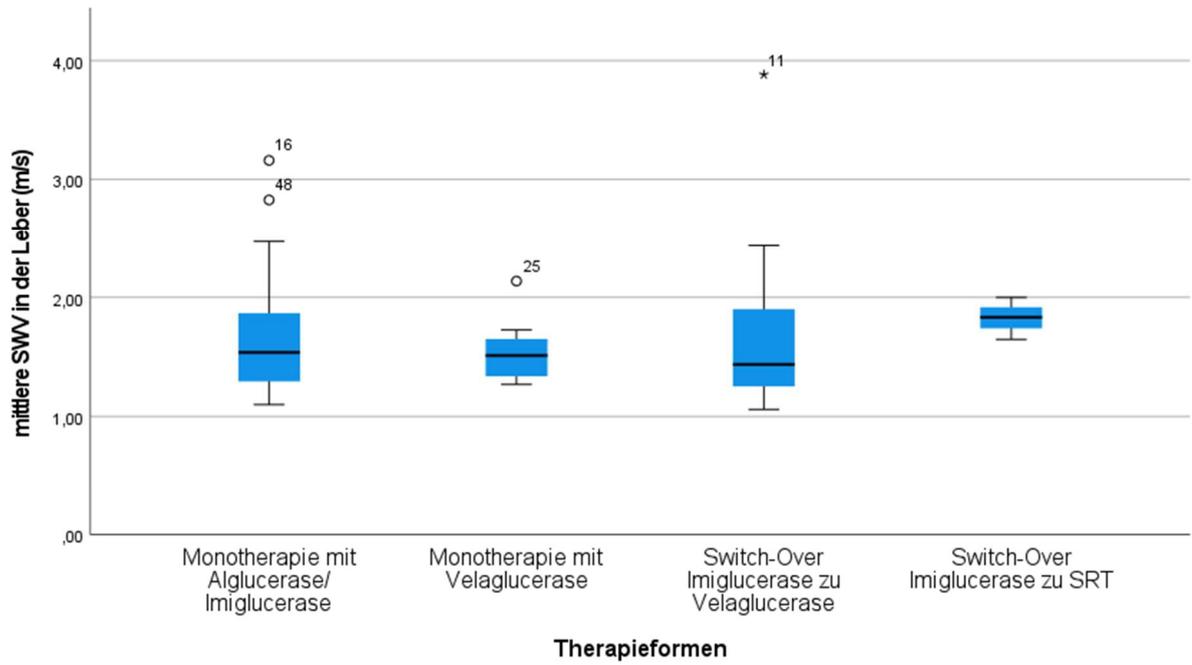


Abbildung 6: Boxplot zur mittleren SWV in der Leber (m/s) und den verschiedenen Therapieformen

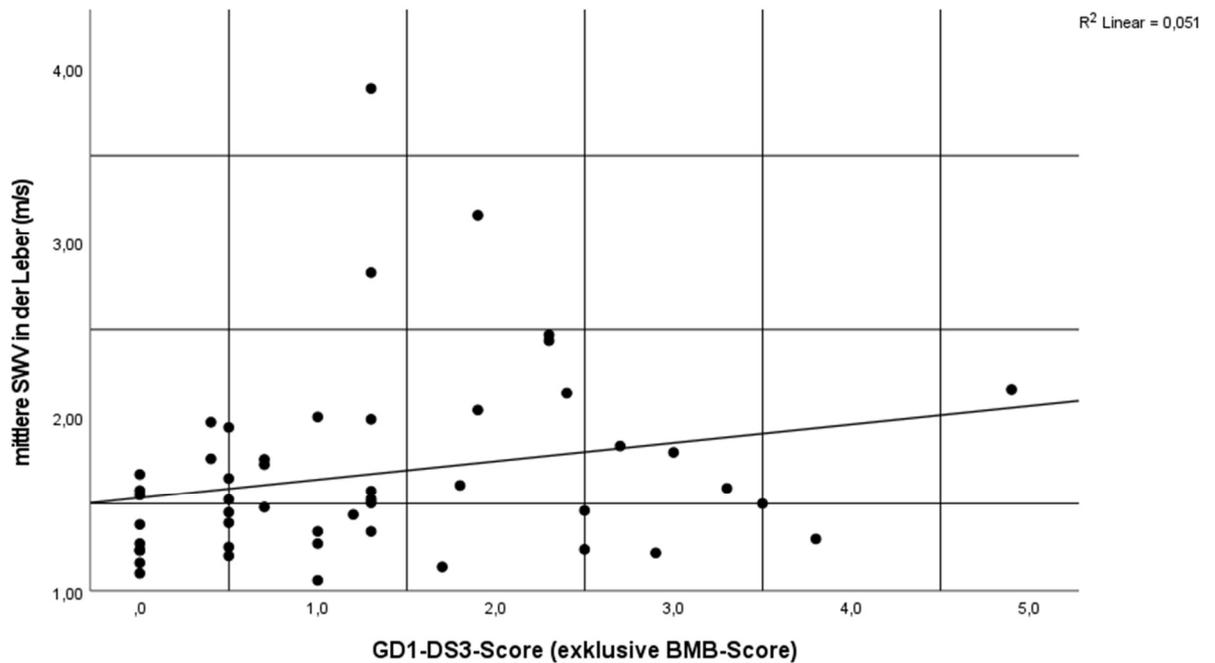


Abbildung 7: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation zwischen der mittleren Scherwellengeschwindigkeit in der Leber (m/s) und dem GD1-DS3 Score (exklusive des BMB-Scores).

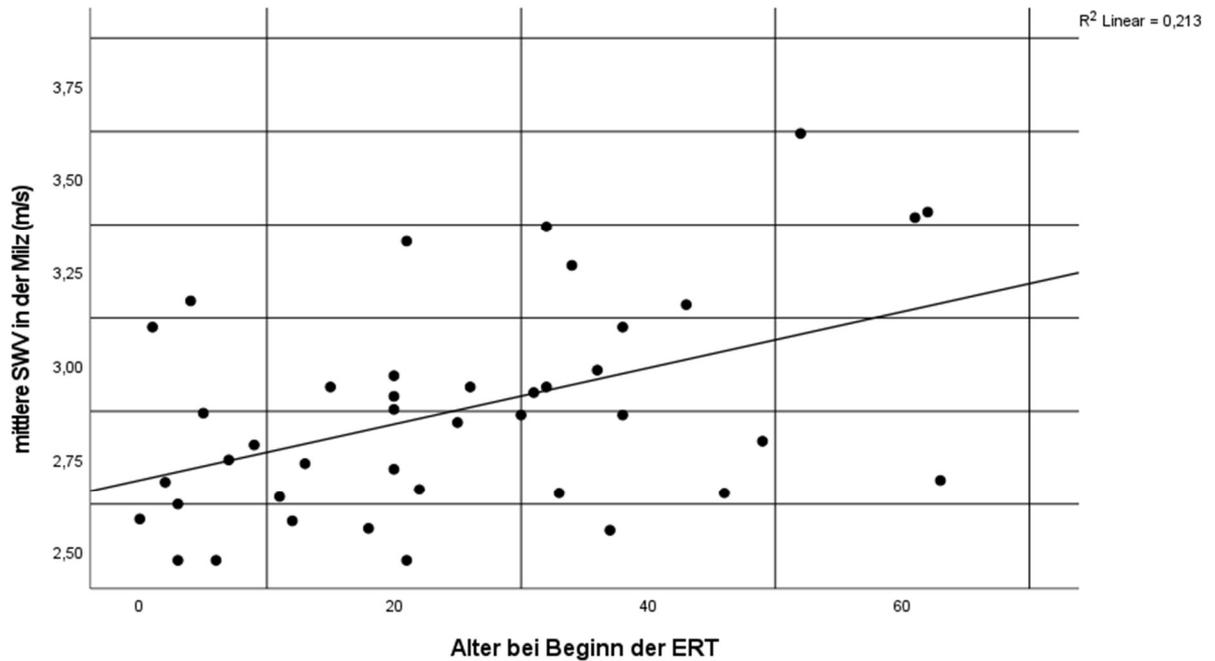


Abbildung 8: Einfaches Streudiagramm mit Anpassungslinie über die Korrelation der mittleren SWV in der Milz (m/s) mit dem Alter bei Therapiebeginn der ERT

Patienten, bei welchen mittels MRT eine oder mehrere Osteonekrosen festgestellt wurden, hatten eine signifikant höhere Milzsteifigkeit (Abb. 9, $p = 0,022$), während sich die Lebersteifigkeit hier nicht signifikant unterschied ($p = 0,887$). Unter den verschiedenen Genotypen gab es keinen signifikanten Unterschied der Lebersteifigkeit ($p = 0,96$). Patienten mit einer homozygoten N370S Mutation zeigten eine signifikant geringere Milzsteifigkeit (Abb. 10, $p = 0,034$). Für die heterozygoten Patienten mit einer N370S Mutation und jene Patienten mit non-N370S Mutation lagen weder für die Lebersteifigkeit ($p = 0,819$) noch für die Milzsteifigkeit ($p = 0,978$) signifikante Unterschiede vor.

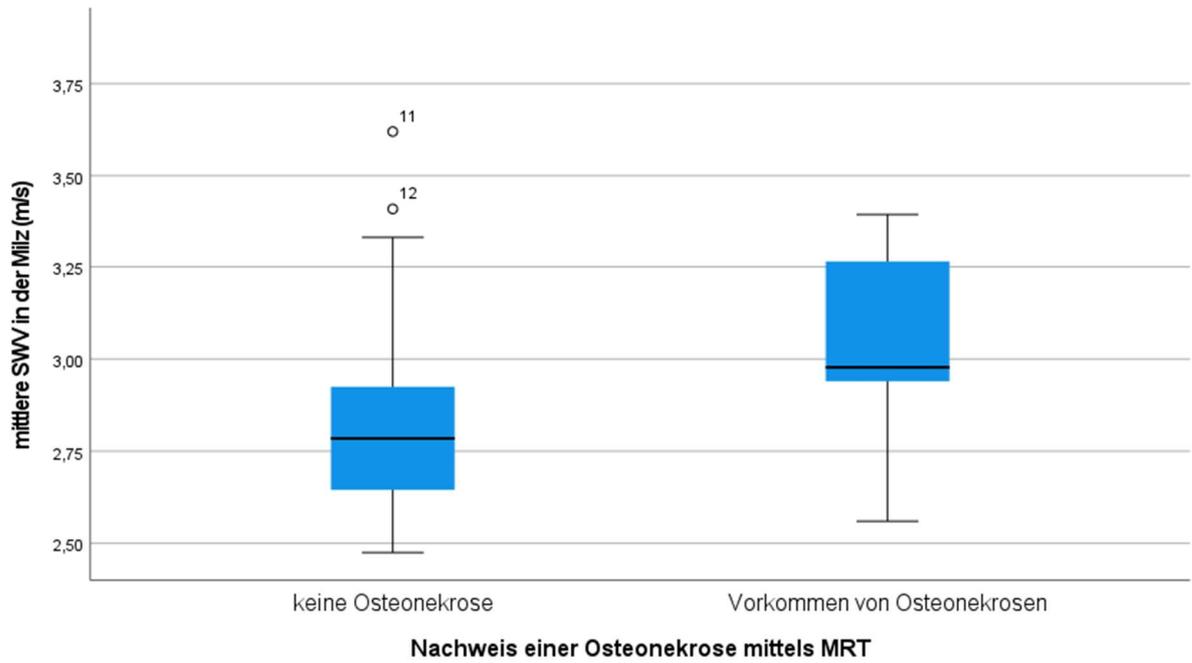


Abbildung 9: Boxplot zu den Unterschieden in der Milzsteifigkeit bei Patienten mit und ohne Osteonekrosen (MR-morphologisch nachgewiesen)

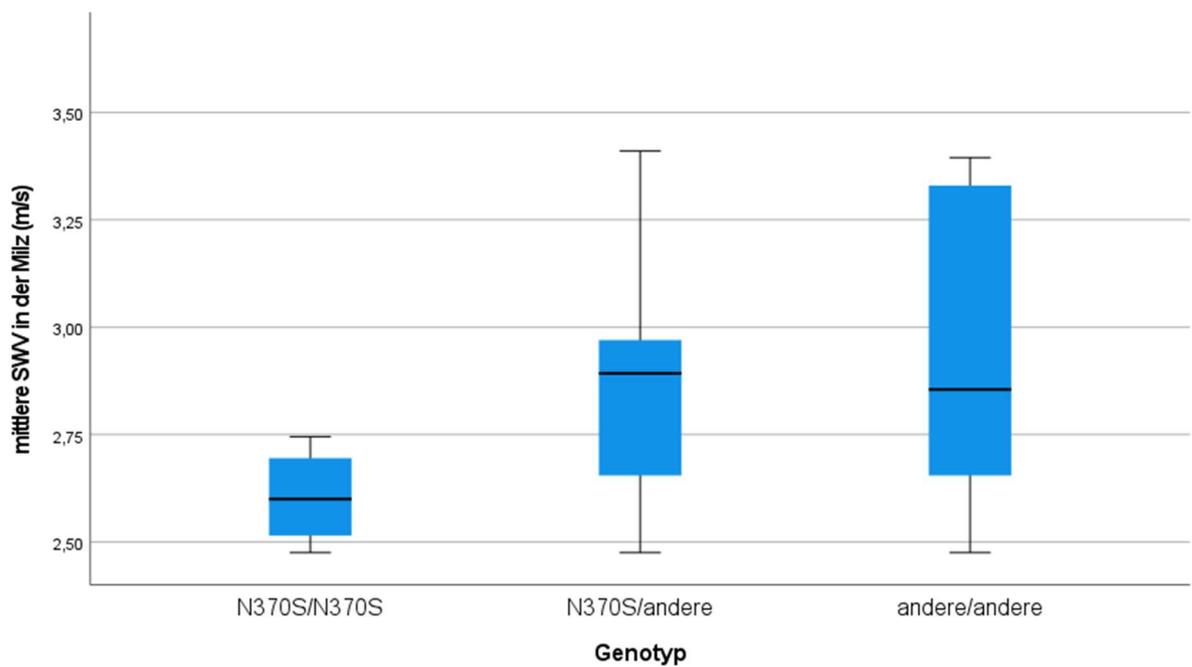


Abbildung 10: Boxplot zu den Unterschieden der Milzsteifigkeit bei den folgenden Genotyp-Untergruppen: N370S/N370S, N370S/andere und andere/andere

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Mit der vorliegenden, retrospektiven Arbeit wurde erstmals die Leber- und Milzsteifigkeit bei Patienten mit Morbus Gaucher mittels ARFI-Elastographie beurteilt und mit diversen klinisch-radiologisch-labordiagnostischen Parametern verglichen.

Insgesamt lagen Elastographie-Daten von 50 Patienten vor. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Lebersteifigkeit und der Anzahl an erfüllten Kriterien des metabolischen Syndroms. Für die Milzsteifigkeit konnten diverse signifikante Korrelationen unter anderem mit dem Body-Mass-Index, dem systolischen Blutdruck, dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt sowie einigen Laborparametern festgestellt werden. Dies kann als ein Hinweis auf den Einfluss nicht Morbus Gaucher-bedingter Faktoren betrachtet werden.

Für die Morbus Gaucher-spezifischen Daten konnte eine signifikant höhere Scherwellengeschwindigkeit in der Leber mit steigendem GD1-DS3 Score (exklusive des BMB-Scores) festgestellt werden. Hinsichtlich der Therapie zeigte sich, dass die Milzsteifigkeit bei späterem Beginn der ERT höher war. Eine niedrigere SWV in der Milz ging mit einem verminderten Auftreten von Osteonekrosen einher. Interessanterweise zeigten Patienten mit einem homozygoten N370S Genotyp eine niedrigere Milzsteifigkeit als die Vergleichsgruppen.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Dissertation setzte sich aus Patienten zusammen, die zu Erstuntersuchungen oder Verlaufskontrollen der Morbus Gaucher-Sprechstunde der Villa Metabolica erschienen. Die Stoffwechselambulanz des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz zählt zusammen mit sieben anderen Kliniken zu den Therapiezentren der Gaucher Gesellschaft Deutschland e.V. und betreut somit einen Großteil der Patienten mit Morbus Gaucher des Landes.

Bei den Einschlusskriterien zu dieser Studie wurde darauf geachtet, dass keine sonstigen chronischen Lebererkrankungen bestanden.

Die Anzahl an Patienten ($n = 50$) in unserer Studie wirkt auf den ersten Blick gering. Statistisch betrachtet gibt es bei einer Inzidenz von 1:40.000 jedoch nur etwa 2000 Patienten mit Morbus Gaucher in Deutschland [2], von denen wahrscheinlich ein relevanter Anteil bislang nicht diagnostiziert ist. Außerdem ist die Größe des Patientenkollektives dieser Arbeit vergleichbar mit anderen Publikationen, welche die Lebersteifigkeit bei Morbus Gaucher mittels TE oder der Magnetresonanz-Elastographie (MRE) untersuchten [6, 80, 81].

In nachfolgenden Studien könnte versucht werden, Verlaufskontrollen der ARFI-Elastographien der Patientenkohorte dieser Arbeit durchzuführen. Außerdem könnte eine größere Patientenkohorte rekrutiert werden, um die Teststärke zu verbessern.

5.2.2 Stärken und Limitationen der ARFI-Elastographie

In der vorliegenden Promotionsschrift wurde die ARFI-Elastographie zur Beurteilung der Leber- und Milzsteifigkeit bei Patienten mit Morbus Gaucher genutzt.

Die ARFI-Elastographie ist ein klinisch etabliertes Verfahren, um die Organelastizität zu beurteilen [60, 111]. Im Vergleich zu anderen elastographischen Verfahren wie der TE ist die ARFI-Untersuchung im Rahmen eines Standard-Abdomen-Ultraschalls durchführbar. Dies hat gegenüber der TE den wesentlichen Vorteil, dass die ROI im B-Bild genau festgelegt werden kann. Deshalb können verschiedene Abschnitte oder Segmente des Organs exakt definiert und untersucht werden. Des Weiteren bietet sich so die Möglichkeit, nach sonstigen pathologischen Veränderungen der Organe zu suchen, sie zu vermessen und den Blutfluss mittels Duplex-Sonographie zu bestimmen. Im Vergleich zur MRE [112] ist die ARFI-Elastographie eine schnelle und kosteneffektive Methode [113]. Des Weiteren gibt es im Vergleich zur MRE (nicht MRT-taugliche Metallimplantate, Klaustrophobie, etc.) keine spezifischen Kontraindikationen gegen die Durchführung der ARFI-Untersuchung.

Ungeachtet dessen hat auch die ARFI-Elastographie ihre Schwächen. Zwar können die ROIs per B-Bild genau bestimmt werden, doch gibt es wesentliche Unterschiede in der Verwertbarkeit der Messungen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Messung. So konnten Jaffer et al. [114] für die Lebersegmente V, VI, VII und VIII reproduzierbare und verwertbare Ergebnisse feststellen. Für Segment III konnte jedoch keine gute Inter- und Intra-Observer Reliabilität beobachtet werden. In Ihrer

Arbeit postulierten sie, dass dies zum einen auf Bewegungsartefakten (bedingt durch Herzkontraktion) und zum anderen auf kapselnahen Messungen, welche einen höheren fibrösen Gewebeanteil besitzen, beruhen könnte.

Die Inter- und Intra-Observer Übereinstimmungen in der ARFI-Elastographie waren in verschiedenen Studien sehr positiv. Boursier et al. konnten 2010 eine sehr gute Übereinstimmung (Intraklassen Korrelationskoeffizient [ICC] von 0,84) bei Patienten mit einer Leberfibrose feststellen [68]. Auch für Patientinnen mit Brustläsionen konnte 2017 durch Kapetas et al. [115] eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Messungen nachgewiesen werden (ICC von 0,94).

Weitere Studien zeigten jedoch, dass die Erfahrung der Untersucher und die Zugänglichkeit des zu untersuchenden Organs eine entscheidende Rolle spielen. So konnten Hofauer et al. 2016 zeigen, dass im Kopf-Hals-Bereich für die Glandula thyroidea eine gute Reproduzierbarkeit vorlag [116]. Die ARFI-Elastographie der sonographisch schwerer standardisiert zugänglichen Glandula parotis und submandibularis war allerdings nur durch erfahrene Untersucher reproduzierbar [116].

Durch weitere Störfaktoren (z.B. Adipositas) kann es zu nicht durchführbaren Messungen oder nicht verwertbaren Ergebnissen kommen. Vom ursprünglichen Patientenkollektiv (n = 58) mussten in dieser Studie sieben Patienten aufgrund einer Standardabweichung zwischen den Einzelmessungen von mehr als 30 % ausgeschlossen werden. Des Weiteren limitieren auch Bewegungen durch die Atmung und den Herzschlag die Messergebnisse [114].

Bei anderen elastographischen Verfahren wie der TE oder dem Supersonic Shear Imaging (SSI, Aix-en-Provence, France) wird ebenso ein gewisser Anteil an nicht verwertbaren Ergebnissen beobachtet [57]. Im Vergleich zum klinisch häufig verwendeten Verfahren der TE zeigte sich die ARFI-Elastographie jedoch resistenter gegenüber den häufigsten Störfaktoren (Adipositas, männliches Geschlecht, höheres Lebensalter). Darüber hinaus ist die ARFI-Elastographie im Gegensatz zur TE auch bei Aszites durchführbar [77]. In der vorliegenden Arbeit hatte keiner der Patienten Aszites. Grundsätzlich scheint Aszites bei Morbus Gaucher selten aufzutreten [117] und wird in der Literatur kaum erwähnt. Nichtsdestotrotz ist dies im Allgemeinen ein deutlicher Vorteil der ARFI-Elastographie gegenüber der TE.

Friedrich-Rust et al. konnten für die ARFI-Elastographie im Vergleich zur TE eine höhere Sensitivität zur Bestimmung der Leberfibrose feststellen, wohingegen die

Spezifität geringer war [63]. Eine höhere Sensitivität ist jedoch gerade bei Patienten mit Morbus Gaucher von Vorteil, da somit schon frühzeitig Anzeichen einer Fibrose entdeckt werden können.

Allerdings zeigten Kim et al. in einem systematischem Review mit zwölf inkludierten Studien zur SWV in der Leber, dass das SSI im Vergleich zur ARFI-Elastographie eine höhere Spezifität und Sensitivität bei pädiatrischen Patienten besitzt und eine bessere diagnostische Beurteilung der Leberfibrose erlaubt [118]. Zum Zeitpunkt der ersten Ultraschalluntersuchungen unserer Arbeit waren insgesamt nur 6 von 50 Patienten unter 18 Jahren alt. Somit ist diese Arbeit hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität nur bedingt mit dem zuvor genannten Review zu vergleichen. Nach Kim et al. könnte die SSI gegenüber der ARFI bei pädiatrischen Patienten jedoch von Vorteil sein.

Bota et al. konnten 2014 in einer retrospektiven Studie mit 1031 Patienten die gute Durchführbarkeit der ARFI-Elastographie der Leber bestätigen, in 93,3 % der Fälle war eine zuverlässige Untersuchung möglich [77]. In unser Arbeit konnten wir ähnliche Ergebnisse mit insgesamt 87,7 % (50/57) verlässlich durchführbaren Untersuchungen erzielen.

In zukünftigen Arbeiten könnte ein Vergleich verschiedener Verfahren wie der MRE, TE und ARFI-Elastographie oder auch SSI bei Patienten mit Morbus Gaucher untersucht werden.

5.2.3 Stellenwert des GD1-DS3 Scores

Der von Weinreb et al. entwickelte GD1-DS3 Score [15] dient als Verlaufsparemeter um diverse Morbus Gaucher-spezifische Parameter zusammenfassend beurteilen zu können. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei GD1-DS3 Scores ermittelt. Zum einen wurde der klassische Score, zum anderen der GD1-DS3 exklusive des BMB-Scores festgelegt, da nur von 47/50 Patienten MRT-Daten vorlagen.

Hierin liegt ein Nachteil, da kein Vergleich aller Patienten inklusive der knöchernen Beteiligung mittels BMB-Score möglich war. Außerdem beurteilt der GD1-DS3 Score die Beteiligung von Leber und Milz ausschließlich anhand der Organgröße. Die Organelastizität oder das Vorliegen einer Leberfibrose werden nicht erfasst.

Des Weiteren hängt der ermittelte Score in einigen Unterpunkten von der Einschätzung des behandelnden Arztes und dem subjektivem Empfinden des Patienten ab [15]. Somit liefert der GD1-DS3 zwar einen absoluten Wert zur Einschätzung der Krankheitslast, beruht jedoch teilweise auf einer subjektiven Einschätzung. Aus diesem Grund sollte er auch nicht als alleinstehendes Kriterium zur Anpassung der Therapie genutzt werden. Trotz dieser Limitationen wiesen Weinreb et al. 2015 die Effektivität der Beurteilung der Krankheitslast und des Therapie-Monitorings mittels GD1-DS3 nach [53].

Außerdem ist der Begriff des „Severity-Scores“ etwas irreführend, da mit der Schwere einer Krankheit häufig vor allem die Mortalität und Morbidität assoziiert werden, welche beide nicht in den GD1-DS3 einfließen [53].

Gegenüber älteren Score-Systemen, wie dem Zimran severity score index [119], ist der GD1-DS3 überlegen, weil er unter anderem moderne diagnostische Hilfsmittel wie den BMB-Score berücksichtigt.

Eine weitere Einschränkung des GD1-DS3 ist die Tatsache, dass er nach Weinreb et al. [15] nicht bei pädiatrischen Patienten anwendbar ist. Die Autoren postulierten hierzu, dass die fehlende Bewertung des kindlichen Wachstums die Anwendbarkeit bei Patienten unter 18 Jahren einschränkt. Aus diesem Grund entwickelten Kallish et al. 2013 einen Pädiatrischen Gaucher Severity Score (PGS3) [120]. Dieser ist eine Weiterentwicklung des GD1-DS3 und berücksichtigt unter anderem verschiedene Wachstumsparameter. Der PGS3 konnte sich bisher jedoch klinisch noch nicht etablieren und ist auch in keiner weiteren Studie validiert worden. In unserer Patientenkohorte ist der PGS3 nicht erhoben worden. Für alle pädiatrischen Patienten unserer Studie (n = 6) wurde der GD1-DS3 Score ermittelt und die Daten sind, mangels Alternativen, in die Auswertung mit eingeflossen.

5.2.4 Nutzen der MRT

In der vorliegenden Promotionsschrift wurde die Magnetresonanz-Tomographie genutzt, um die ossäre Beteiligung im Rahmen des Morbus Gaucher zu beurteilen und zudem sonstige Pathologien des Knochens darzustellen. Die MRT ist der Goldstandard, um die knöchernen Auffälligkeiten bei Morbus Gaucher zu beurteilen [121, 122]. Hierzu zählen unter anderem die Darstellung von Knocheninfarkten,

avaskulären Nekrosen und aseptischen Osteomyelitiden [123, 124]. Dennoch gilt es, die allgemeinen Kontraindikationen und Limitationen der MRT zu berücksichtigen [125]. Die MRT ist beispielsweise mit einigen Herzschrittmachern, Defibrillatoren oder Cochlea-Implantaten nicht durchführbar. Gleiches gilt für Routineuntersuchungen von Patientinnen im 1. Trimenon der Schwangerschaft [126]. In unserer Studie lagen keine Kontraindikationen vor, die MRT-Untersuchung konnte in 47 Fällen problemlos durchgeführt werden und lieferte diagnostisch verwertbare Ergebnisse.

5.2.5 Nutzen des BMB-Scores

Um die Infiltration des Knochenmarks zu evaluieren, wurden einige semiquantitative Score-Systeme entwickelt [14, 127, 128]. In dieser Dissertationsschrift wurde der BMB-Score [14] zu Rate gezogen. Dieser wurde zum einen genutzt, um den GD1-DS3 Score zu vervollständigen, zum anderen, um einen direkten Vergleich zwischen Elastographie und der Infiltration des Knochenmarks von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochen zu erhalten. Außerdem konnte anhand der MRT-Aufnahmen das Vorliegen von Osteonekrosen beurteilt werden.

Der BMB-Score wurde 2003 als Alternative zur QCSI-Technik entwickelt und bietet vor allem den Vorteil der besseren Verfügbarkeit. Außerdem inkludiert er nicht nur die Darstellung der peripheren Knochen, sondern bezieht, wie die QCSI, auch die Wirbelsäule mit ein [14].

Der BMB-Score beinhaltet jedoch nicht nur die Einschätzung der Signalintensität, er ermöglicht auch die genaue Lokalisation von Läsionen. In der oben genannten Pilotstudie [14] zeigte der BMB-Score eine gute Korrelation mit der QCSI ($p < 0,001$). Die Sensitivität zur Evaluation des Therapieansprechens fiel hier mittels BMB jedoch etwas geringer aus. Mittels QCSI konnte in 92 % der Fälle ein Ansprechen nachgewiesen werden, durch den BMB-Score hingegen wurde nur bei 75 % der Teilnehmer ein Ansprechen detektiert.

2018 beobachteten Lai et al. bei der verblindeten Bestimmung des BMB-Scores von 116 MRT-Untersuchungen einen signifikanten Unterschied in der Interobserver-Variabilität (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,8; Cohens Kappa: 0,28) und Intraobserver-Variabilität (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,89; Cohens Kappa: 0,53) [129]. Lai et al. nennen diverse mögliche Ursachen für diese Unterschiede. Unter

anderem werden die unterschiedlichen Parameter der verschiedenen Institutionen sowie der Unterschied in der Erfahrung der Radiologen bei der Ermittlung des BMB-Scores genannt. Schlussfolgernd sollte vor allem auf eine entsprechende Schulung der Radiologen geachtet werden.

Insgesamt ist der BMB-Score aufgrund zahlreicher Studienergebnisse als reliabler und valider Score zu betrachten [14, 90, 130-132].

Lollert et al. konnten 2018 in einer retrospektiven Studie den anhaltenden Nutzen einer Langzeitbehandlung mittels ERT nachweisen [90]. Die durch das Ganzkörper-MRT und den BMB-Score ermittelten Ergebnisse zeugten von der protektiven Wirkung der ERT in Bezug auf die knöchernen Beteiligung bei Morbus Gaucher.

5.2.6. Einfluss der Genanalyse

In unserer Studie konnten die Mutationen des GBA1-Gens von sieben Patienten retrospektiv nicht ermittelt werden und zudem wurde bei drei Patienten sicher keine Genanalyse durchgeführt, sodass für 20% (n = 10) der Patienten keine Daten zum Genotyp vorlagen.

Dies ist als leichte Einschränkung zu betrachten, da so das Verhältnis von Genotyp zu den ARFI-Elastographiedaten nicht im Gesamten bestimmt werden konnte. Dennoch ist der Anteil der vorliegenden Daten für ein Kollektiv von Patienten mit Morbus Gaucher mit teilweise langen Verläufen vergleichsweise hoch.

5.2.7 Laborparameter

Die Ergebnisse der ARFI-Elastographie von Leber und Milz wurden in der vorliegenden Studie mit diversen Laborwerten verglichen. Hierzu zählen unter anderem ALT, AST und GGT zur Mitbeurteilung der Leberfunktion. Des Weiteren wurden Blutglukose, Triglyzeride, Gesamtcholesterin sowie LDL- und HDL-Cholesterin betrachtet, um die allgemeine Stoffwechselsituation der Patienten widerspiegeln zu können. Alle diese Parameter gehören zur routinemäßigen Labordiagnostik und sind aus diesem Grund als Vergleichswerte zur Elastographie gut geeignet.

Mit der Chitotriosidase ist auch ein Morbus Gaucher-spezifischer Laborparameter in unserer Arbeit berücksichtigt worden. Bei einer aktiven, unbehandelten Gaucher-

Erkrankung ist die Plasmaaktivität dieses Enzyms stark erhöht und eignet sich unter anderem zur Diagnosesicherung und zum Therapiemonitoring [43].

Allerdings gibt es bezüglich der Aussagekraft der Chitotriosidase-Aktivität auch einige Einschränkungen zu bedenken. Die Analyse der Plasmaaktivität ist nicht standardisiert und kann nur in Speziallaboren durchgeführt werden. Des Weiteren gibt es Varianten im Chitotriosidase-Gen, welche die Aussagekraft schmälern. Etwa 6% der Bevölkerung haben eine homozygote Chitotriosidase-Variante, bei der die Plasmaaktivität nicht bestimmt werden kann [133]. Eine andere Mutation tritt heterozygot in 35% der Fälle auf. Bei dieser Variante ist die Aktivität der Chitotriosidase der betroffenen Patienten mit Morbus Gaucher im Vergleich zum Wildtyp etwa auf die Hälfte reduziert [134].

Neben der Enzymaktivität der Chitotriosidase kann auch der Plasmaspiegel des Chemokins CC-chemokine ligand 18 (CCL18) zur Einschätzung der Aktivität des Morbus Gaucher bestimmt werden. Boot et al. konnten nachweisen, dass der Plasmaspiegel von CCL18 bei einer aktiven Gaucher-Erkrankung im Mittel um den Faktor 29 erhöht ist und dass hieraus die Gesamtbelastung des Körpers mit Gaucherzellen abgeleitet werden kann [135]. Aerts et al. konnten den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Chitotriosidase und der Gesamtbelastung durch Gaucherzellen bereits 1997 beobachten [136].

Die Bestimmung des CCL18-Plasmaspiegels bietet einige Vorteile gegenüber der Chitotriosidase-Aktivität. Zunächst kann er mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt und somit standardisiert in der Labormedizin gemessen werden [134]. Außerdem kann der CCL18-Spiegel auch bei Patienten mit einer genetisch bedingten ungenügenden Chitotriosidase-Enzymaktivität genutzt werden.

Ein weiterer Laborparameter, welcher in der aktuellen Literatur zum Morbus Gaucher untersucht wird, ist Glucosylsphingosin (Lyso-GL1). Lyso-GL1 ist das deacetylierte Lysolipid des Glucosylceramids.

In einer Studie von Murugesan et al. 2016 wurde Lyso-GL1 als ein Schlüsselbiomarker des Morbus Gaucher beschrieben [137]. So konnte dort unter anderem eine positive Korrelation von Lyso-GL1 mit CCL18, der Chitotriosidase, einer Hepatomegalie und einer Splenomegalie beobachtet werden.

Hurvitz et al. haben 2019 ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen steigendem Lyso-GL1 und der Krankheitsschwere bei Patienten mit Morbus Gaucher beschrieben [138].

In unserer Patientenkohorte sind CCL18 und Lyso-GL1 nicht bestimmt worden. In zukünftigen Arbeiten könnte man diese Biomarker jedoch zu Rate ziehen und einen Vergleich mit der Chitotriosidase-Aktivität und klinischen Parametern sowie der ARFI-Elastographie anstreben.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Zusammenhang zwischen ARFI und klinischen Daten

In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen den Elastographie-Daten und diversen klinischen Parametern festgestellt werden. Die Scherwellengeschwindigkeit in der Leber nahm mit steigender Anzahl der erfüllten Kriterien des metabolischen Syndroms zu. Ebenso konnte eine höhere Scherwellengeschwindigkeit in der Milz mit steigendem BMI, höherem Alter zum Untersuchungszeitpunkt und steigendem systolischem Blutdruck beobachtet werden.

Zu den Ausschlusskriterien unserer Patientenkohorte zählten unter anderem zusätzliche, schwerwiegende Lebererkrankungen, weshalb eine Patientin mit Hepatitis C ausgeschlossen wurde. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie oder die Herzinsuffizienz führten nicht zum Ausschluss. Die Ergebnisse unserer Studie legen die Vermutung nahe, dass nicht Morbus Gaucher-bedingte Faktoren ebenfalls Einfluss auf die Leber- und Milzsteifigkeit haben.

Dies wird auch in der aktuellen Literatur diskutiert. So konnten Medellin et al. in ihrer Arbeit eine nahezu lineare Korrelation zwischen der medianen Scherwellengeschwindigkeit der Leber via ARFI und dem BMI bei Patienten mit einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung beschreiben [139].

Es scheint somit, dass eine erhöhte Scherwellengeschwindigkeit nicht ausschließlich durch eine höhere Krankheitslast durch den Morbus Gaucher, sondern multifaktoriell zu begründen ist.

Im Zusammenhang mit Übergewicht und Diabetes mellitus bei Patienten mit Morbus Gaucher konnten Langeveld et al. 2008 in ihrer retrospektiven Arbeit feststellen, dass unter Langzeit-ERT eine signifikante Zunahme des Körpergewichts vorkommen kann [140]. Die Autoren verglichen das Vorkommen von Diabetes mellitus Typ II, Übergewicht und Insulinresistenz bei unbehandelten sowie mittels ERT behandelten Patienten mit Morbus Gaucher mit der Allgemeinbevölkerung. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigten die unbehandelten Patienten zunächst eine niedrigere Prävalenz für Adipositas. In der Follow-Up Untersuchung (Median = 11 Jahre später) zeigte sich unter ERT jedoch eine vergleichbare Prävalenz zur Referenzpopulation. Ähnliche Ergebnisse konnten für das Auftreten von Diabetes mellitus Typ II ermittelt werden. Die Prävalenz stieg hier unter ERT deutlich und war zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung vergleichbar mit der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. In einer weiteren Arbeit von Langeveld et al. postulieren die Autoren, dass die ERT die periphere Insulinresistenz beeinflussen könnte und damit die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II fördern könnte [141]. Im Jahr 2018 konnten Nascimbeni et al. ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen der Lebersteifigkeit und den erfüllten Kriterien des metabolischen Syndroms feststellen [6]. Bohte et al. schlossen in ihrer Studie im Jahr 2013 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II aus, sodass die Ergebnisse diesbezüglich nicht zu vergleichen sind [79].

Insgesamt betrachtet sind die Zusammenhänge zwischen Glukozerebrosidase-Stoffwechsel und dem Lipid- und Glukosestoffwechsel komplex und bisher nur in wenigen Studien beschrieben. Nascimbeni et al. analysierten in ihrem Review von 2016 die wichtigsten Publikationen diesbezüglich [142]. Sie konnten in ihrer Arbeit einige Schlussfolgerungen erarbeiten. Die HDL-Konzentration ist bei Patienten mit Morbus Gaucher signifikant erniedrigt [143], jedoch zeigt sich unter ERT/SRT ein rascher Anstieg der HDL-Konzentration [144]. Obwohl kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen zusammengenommen die häufigste Todesursache bei Patienten mit Morbus Gaucher ausmachen [7], konnten de Fost et al. 2008 beobachten, dass ein erniedrigter HDL-Spiegel nicht zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Morbus Gaucher führt [145]. Des Weiteren ist die erhöhte Prävalenz der Insulinresistenz in zahlreichen Studien beschrieben worden [141, 146, 147]. Unter Langzeit-ERT/SRT zeigten die Patienten eine signifikante Gewichtszunahme [140, 148]. Dies scheint aber auch mit dem Alter und einem ungesunden Lebensstil assoziiert zu sein [142]. Außerdem geht der Morbus Gaucher aufgrund der

chronischen Entzündungsreaktionen mit einem Hypermetabolismus einher, welcher durch die ERT/SRT teilweise wieder aufgehoben wird [146, 149].

In nachfolgenden Arbeiten könnte versucht werden die Patienten mit Morbus Gaucher in zwei Hauptgruppen einzuteilen und Patienten mit metabolischem Syndrom getrennt zu beobachten. So könnte der Einfluss von BMI, arterieller Hypertonie und Adipositas auf die SWV in Leber und Milz noch besser beurteilt werden. Hierfür wäre jedoch eine größere Patientenkohorte als die unsere (n = 50) notwendig.

5.3.2. ARFI und Laborparameter

In unserer retrospektiven Studie konnten einige Korrelationen zwischen der Scherwellengeschwindigkeit in der Milz und diversen Laborparametern beobachtet werden. So zeigte sich eine höhere Milzsteifigkeit mit steigender ALT-, GGT-, Gesamtcholesterin- und Triglyzerid-Konzentration.

Für die Leberelastizität unserer Patienten konnte kein Zusammenhang mit den Laborparametern ermittelt werden. Ebenso wenig korrelierte die Chitotriosidase-Konzentration mit der SWV in Leber und Milz.

In einer retrospektiven Analyse von 278 Patienten mit Morbus Gaucher zeigten Stein et al. eine positive Korrelation der Chitotriosidase-Konzentration mit dem Leber- und Milzvolumen sowie dem Zimran severity score index [119] [144]. Bohte et al. konnten 2013 eine signifikante Korrelation (Spearman's rho = 0,62; p = 0,02) zwischen der mittels TE bestimmten Steifigkeit der Leber von Patienten mit Morbus Gaucher und der Chitotriosidase-Aktivität beobachten [79].

Im Gegensatz dazu konnten Nascimbeni et al. in ihrer prospektiven Studie 2018 keine Korrelation zwischen der ebenfalls mittels TE bestimmten Lebersteifigkeit und der Chitotriosidase-Aktivität feststellen [6]. Sie begründeten dies unter anderem damit, dass nicht alle Variablen vollständig für das gesamte Patientenkollektiv (n = 37) erhoben werden konnten. Darüber hinaus verdeutlichten sie, dass die Chitotriosidase-Aktivität zur Beurteilung der Krankheitslast besser im Verlauf zu betrachten ist, statt eine einmalige Messung zu beurteilen [150, 151].

In unserem Patientenkollektiv erhielten 94% (47/50) der Patienten für mindestens 2 Jahre eine ERT. Therapiebedingt war die Chitotriosidase-Aktivität in unserer Arbeit

niedrig (Median 511 nmol/h/ml). Als Referenz der Chitotriosidase-Aktivität dient heutzutage immer noch die Arbeit von Hollak et al., hier ist eine > 600-fach erhöhte Chitotriosidase Aktivität bei Patienten mit Morbus Gaucher beschrieben (Median 12.824 nmol/h/ml) [13]. In aktuelleren Studien sind ähnliche Werte erhoben worden. So konnten de Fost et al. in einer retrospektiven Arbeit bei Patienten mit Morbus Gaucher des Academic Medical Center in Amsterdam eine im Median erhöhte Chitotriosidase-Aktivität von 16.703 nmol/h/ml, respektive 11.869 nmol/h/ml bei Patienten der Heinrich Heine Universität in Düsseldorf beobachten [152]. Eine Korrelation zwischen SWV in der Leber und Milz mit der Chitotriosidase ist folglich nicht zwingend zu erwarten gewesen.

Des Weiteren konnten wir eine höhere Scherwellengeschwindigkeit in der Milz mit steigenden ALT- und GGT-Werten nachweisen. Dies weist darauf hin, dass mit höheren Hepatopathie-assoziierten Laborparametern und einer möglichen zunehmenden Fibrose auch die Milzbeteiligung, in Form einer höheren Milzsteifigkeit, zunimmt. Hier muss man jedoch auch einen sekundären Effekt, z.B. durch eine portale Hypertension, als ursächlich in Betracht ziehen. Zusätzliche Hinweise hierauf, exemplarisch in Form einer pathologischen Flussgeschwindigkeit in der Pfortader, konnten in der vorliegenden Patientenkohorte jedoch kaum (nur in einem Fall) erhoben werden.

In zukünftigen Studien könnte ein Vergleich der Chitotriosidase-Aktivität und der Elastographie von Leber und Milz zwischen Patienten unter ERT/SRT mit bisher unbehandelten Patienten erfolgen.

5.3.3 ARFI und Morbus Gaucher-spezifische Daten

In der vorliegenden Dissertationsschrift konnte eine positive Korrelation zwischen der Lebersteifigkeit und dem GD1-DS3 (exklusive des BMB-Scores) dargestellt werden. Außerdem zeigte sich eine höhere Milzsteifigkeit mit steigendem Alter bei Therapiebeginn. Weiterhin konnte bei Patienten ohne Osteonekrosen eine signifikant niedrigere Scherwellengeschwindigkeit in der Milz festgestellt werden. Ein weiterer Aspekt ist die höhere Milzsteifigkeit bei den nicht homozygot N370S/N370S Genotypen (N370S/andere und andere/andere). Des Weiteren konnten wir eine beinahe-signifikante Korrelation zwischen der Lebersteifigkeit und dem GD1-DS3 (inklusive des BMB-Scores) feststellen ($p = 0,059$).

Serai et al. konnten zudem 2018 eine positive Korrelation zwischen der MRE der Leber und dem GD1-DS3 feststellen [81].

Hinsichtlich der Lebersteifigkeit ist die Korrelation mit dem GD1-DS3 (inklusive des BMB-Scores) in vorliegenden Arbeit beinahe signifikant ($p = 0,059$). Für die Scherwellengeschwindigkeit in der Milz konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem GD1-DS3 (exklusive des BMB-Scores) festgestellt werden.

Zukünftig könnte die Leber- und Milzsteifigkeit mittels ARFI-Elastographie beurteilt und mit weiteren klinischen Parametern und Score-Systemen verglichen werden. Beispielsweise könnte ein Vergleich mit dem neuen Rahmenwerk nach Ganz et al. gezogen werden, um das Langzeit-Outcome der Patienten mit Morbus Gaucher und deren verschiedener Therapieansätze zu ermitteln [153].

Nascimbeni et al. untersuchten in ihrer 2018 veröffentlichten prospektiven Studie die Lebersteifigkeit von 37 Patienten mit Morbus Gaucher mittels TE [6]. Sie konnten eine inverse Korrelation der ERT-Dauer mit der Scherwellengeschwindigkeit in der Leber ermitteln. Dies ließ sich anhand der Daten in unserer Arbeit nicht bestätigen. Jedoch konnten wir eine Korrelation zwischen einem früheren Beginn der ERT und einer signifikant niedrigeren Milzsteifigkeit beobachten. Den Einfluss des Genotyps auf die Leberfibrose betreffend sahen Nascimbeni et al. die non-N370S Genotypen als wesentlichen Prädiktor für eine Leberfibrose an. Bezüglich der Leberbeteiligung konnten wir keine signifikante Korrelation mit den verschiedenen Genotypen herstellen.

Allerdings zeigte sich eine signifikant verminderte Milzsteifigkeit bei den Patienten mit homozygotem N370S Genotyp. Dies könnte ein Indikator für einen milderen Krankheitsverlauf sein. Webb et. al beschrieben analog eine verminderte Scherwellengeschwindigkeit in der Milz bei Nachweis eines homozygoten N370S Genotyps [80], jedoch war dies statistisch nicht signifikant.

Im Gegensatz zu Nascimbeni et al. hatte die Mehrheit der Patienten in unserer Kohorte eine mindestens signifikante Leberfibrose ($\geq F2$: 70% zu 18,9%). Bezüglich der Patientencharakteristika gibt es lediglich kleine Unterschiede, welche gegebenenfalls Einfluss auf die Fibrose haben könnten. Sowohl beim Geschlecht (50% weibliches Geschlecht in unserer Arbeit gegenüber 43% bei Nascimbeni et al.), dem BMI (Median 22,4 gegenüber 24) als auch bezüglich einer moderaten bis erhöhten Erkrankungsschwere nach GD1-DS3-Score (34 % versus 30%) weisen die

Patientenkohorten keine relevanten Unterschiede auf. Die mediane ERT-Dosis ist in unserer Arbeit mit 40 U/kg jedoch deutlich geringer als die verwendeten 60 U/kg in der Arbeit von Nascimbeni et al. Allerdings fällt die mediane Behandlungsdauer mit 134,5 Monaten zu 98 Monaten in unserer Arbeit länger aus.

Außerdem gilt es zu diskutieren, ob die aus der Hepatologie bekannten Cut-Off Werte zur Bestimmung des Grades der Leberfibrose nach Friedrich-Rust et al. [63] auf Patienten mit Morbus Gaucher übertragen werden können. Sowohl in der vorliegenden Promotionsschrift als auch in der hier diskutierten Literatur wurde diese als Referenz verwendet. Eine Metaanalyse des Fibrosegrades bei Patienten mit Morbus Gaucher lag zum Zeitpunkt der hiesigen Studie nicht vor, sodass die Einteilung nach Friedrich-Rust et al. [63] genutzt wurde.

In einer Metaanalyse verglichen Sehemesh et al. im Jahre 2015 verschiedene ERT Präparate in unterschiedlicher Dosis mit der Hämoglobinkonzentration, der Thrombozytenzahl und dem Volumen von Leber und Milz [154]. Hierbei stellten sie keinen signifikanten Unterschied fest.

In unserer Arbeit bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied der unterschiedlichen Formen der ERT in Bezug auf die Elastographie von Leber und Milz. Auch die ERT Dosis zum Untersuchungszeitpunkt zeigte in unserer Studie keine signifikante Korrelation mit den Elastographiedaten.

5.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Neben der im Abschnitt 5.2.2 erwähnten methodisch bedingten Einschränkungen der ARFI-Elastographie müssen noch weitere Limitationen der vorliegenden Arbeit erwähnt werden. An erster Stelle ist das retrospektive Studiendesign und die heterogene Studienkohorte aus pädiatrischen und adulten Patienten zu nennen. Eine homogenere altersspezifische Auswertung minimiert jedoch die Kohortengröße. Ein Hauptziel dieser Arbeit war es, die Durchführbarkeit der ARFI-Elastographie bei Morbus Gaucher zu untersuchen. Aus diesen Gründen wurden keine Patienten aufgrund des Alters ausgeschlossen. Außerdem ist die fehlende Korrelation der ARFI-Daten mit histopathologischen Befunden aus Gewebeproben eine weitere Einschränkung dieser Arbeit. Störvariablen wie Infiltrationen durch Gaucherzellen oder andere unspezifische entzündliche Gewebeveränderungen können sonographisch

nicht detektiert werden. Diese Störvariablen könnten die Messungen potenziell beeinflussen und zu einer erhöhten SVW führen.

5.5 Perspektiven der ARFI-Elastographie

Die ARFI-Elastographie ist ein klinisch validiertes Verfahren, welches zur Einordnung des Fibrosegrades in der Hepatologie, bereits regelmäßig genutzt wird.

Diese Methode könnte jedoch im Routine Ultraschall des Abdomens als diagnostische Ergänzung bei weiteren Erkrankungen Vorteile bringen. Insbesondere zur Evaluierung sonographisch malignom-suspekter Organ-Läsionen ermöglicht die Messung der Gewebesteifigkeit eine zusätzliche Läsions-Einordnung.[155-157].

Yoon et al. zeigten 2018 auf, dass die ARFI-Elastographie ein hilfreicher prädiktiver Faktor zur Einschätzung eines HCC-Rezidivs nach zuvor erfolgter Radiofrequenzablation ist [158]. Dies kann somit auch für Patienten mit Morbus Gaucher aufgrund Morbus Gaucher-assoziiierter HCCs relevant sein.

Insgesamt bedarf es jedoch noch weiterer Studien. Während der Fibrosegrad valide mittels ARFI-Elastographie eingeschätzt werden kann, ist die Datenlage bezüglich der Beurteilung einer Leberzirrhose noch nicht ausreichend. Daher wird die ARFI-Elastographie beispielsweise in den aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung noch nicht berücksichtigt [159].

Das Therapiemonitoring bei Patienten mit Morbus Gaucher beruht bisher im Wesentlichen auf den klinischen Befunden und der Symptomatik der Patienten. Die ARFI-Elastographie könnte als zusätzliches quantitatives Verfahren zur Beurteilung der viszeralen Beteiligung einen Vorteil bieten.

6. Zusammenfassung

Bei Patienten mit Morbus Gaucher spielen neben den Knochenkomplikationen die viszerale Komplikationen eine entscheidende Rolle für den klinischen Verlauf der Patienten und die Krankheits-Prognose. Auf der einen Seite ist diesbezüglich der Organbefall der Leber zu nennen, der über eine zunehmende Fibrose bis zur Zirrhose und zum hepatozellulären Karzinom führen kann. Auf der anderen Seite können sich aus einer Splenomegalie mögliche Blutungskomplikationen und eine Anämie entwickeln.

Ziel dieser Dissertationsschrift war es, die praktische Durchführbarkeit der ARFI-Elastographie von Leber und Milz bei Patienten mit Morbus Gaucher zu beurteilen und mögliche Korrelationen zwischen der Organelastizität und klinisch-radiologisch-labordiagnostischen Daten auszuwerten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Elastizität von Leber und Milz von 57 Patienten mit Morbus Gaucher mittels ARFI-Elastographie retrospektiv analysiert und die Validität der Methode in dieser Patientengruppe beurteilt. Hierzu wurden die elastographischen Daten mit klinischen Daten, Laborparametern und dem GD1-DS3-Score verglichen.

Bei 50 von 57 Patienten stellten wir zwischen den Einzelmessungen eine Standardabweichung unter 30% fest. Dieser, auch im Vergleich zu anderen Methoden wie der TE, hohe Anteil an validen Messungen sowie die einfache Durchführbarkeit und Kosteneffektivität im Vergleich zu Schnittbildtechniken wie der MRE sprechen für einen routinemäßigen Einsatz der Methode.

In 70% der Fälle stellten wir mittels ARFI-Elastographie eine signifikante Leberfibrose fest ($n = 35$). Dieses Ergebnis untermauert die Hypothese, dass Fibrosen bei Patienten mit Morbus Gaucher hoch prävalent sind. Zusätzlich war eine signifikante Korrelation zwischen der Lebersteifigkeit und den erfüllten Kriterien des metabolischen Syndroms nachweisbar. Somit unterstützen die Ergebnisse die Relevanz der Methode zur Früherkennung möglicher Sekundärkomplikationen. Risikofaktoren, die eine Progredienz der Leberfibrose begünstigen, gilt es daher soweit wie möglich zu reduzieren, insbesondere bei Patienten mit einer Langzeit-Enzymersatztherapie, da diese mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms assoziiert ist [140].

Die Milz stellt ein wichtiges Zielorgan des Morbus Gaucher dar und ist insbesondere im unbehandelten Zustand oft stark vergrößert. Die bislang in der Literatur bei Patienten mit Morbus Gaucher nicht systematisch untersuchte ARFI-Elastographie der Milz korrelierte mit diversen Laborparametern (ALT, AST, GGT, Triglyzeride, Cholesterin). Außerdem lag zwischen der ARFI-Elastographie der Milz und dem etablierten GD1-DS3-Score eine beinahe signifikante Korrelation vor ($p = 0,059$). Zudem war die Milzsteifigkeit bei Patienten mit Osteonekrosen (als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung) signifikant erhöht. Somit zeigte diese Arbeit erstmals anhand eines größeren Patientenkollektivs einen potenziellen Mehrwert der Methode zur Einschätzung der Krankheitslast in der Milz.

Schlussfolgernd liefert die ARFI-Elastographie wertvolle zusätzliche Informationen, in Ergänzung zur leitliniengerechten Einschätzung der Krankheitslast von Patienten mit Morbus Gaucher und ist ein hilfreiches Mittel, um den Schweregrad der Erkrankung genauer einschätzen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Lollert, A., et al., *Acoustic radiation force impulse point shear wave elastography of the liver and spleen in patients with Gaucher disease type 1: Correlations with clinical data and markers of disease severity*. Mol Genet Metab, 2020. **130**(2): p. 140-148.
2. Beck, M., et al., *Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher*. AWMF-Leitlinien-Register. 2006.
3. Brady, R.O., et al., *Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase in Gaucher's disease*. J Clin Invest, 1966. **45**(7): p. 1112-5.
4. Smith, L., S. Mullin, and A.H.V. Schapira, *Insights into the structural biology of Gaucher disease*. Exp Neurol, 2017. **298**(Pt B): p. 180-190.
5. Allen, M.J., et al., *Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10*. Qjm, 1997. **90**(1): p. 19-25.
6. Nascimbeni, F., et al., *Prevalence and predictors of liver fibrosis evaluated by vibration controlled transient elastography in type 1 Gaucher disease*. Mol Genet Metab, 2018. **125**(1-2): p. 64-72.
7. Weinreb, N.J., et al., *Life expectancy in Gaucher disease type 1*. Am J Hematol, 2008. **83**(12): p. 896-900.
8. Mikosch, P. and D. Hughes, *An overview on bone manifestations in Gaucher disease*. Wien Med Wochenschr, 2010. **160**(23-24): p. 609-24.
9. Rosenbloom, B.E. and N.J. Weinreb, *Gaucher Disease: A Comprehensive Review*. Critical Reviews in Oncogenesis, 2013. **18**(3): p. 163-175.
10. Arends, M., et al., *Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature*. Br J Haematol, 2013. **161**(6): p. 832-42.
11. de Fost, M., et al., *Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe*. Blood Cells Mol Dis, 2006. **36**(1): p. 53-8.
12. Zimran, A., *How I treat Gaucher disease*. Blood, 2011. **118**(6): p. 1463-71.
13. Hollak, C.E., et al., *Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease*. J Clin Invest, 1994. **93**(3): p. 1288-92.
14. Maas, M., et al., *Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience*. Radiology, 2003. **229**(2): p. 554-61.
15. Weinreb, N.J., et al., *A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease*. Genet Med, 2010. **12**(1): p. 44-51.
16. Nightingale, K., et al., *Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility*. Ultrasound in Medicine & Biology, 2002. **28**(2): p. 227-235.
17. Nightingale, K., S. McAleavey, and G. Trahey, *Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results*. Ultrasound in Medicine & Biology, 2003. **29**(12): p. 1715-1723.
18. Nierhoff, J., et al., *The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2013. **23**(11): p. 3040-53.
19. Stirnemann, J., et al., *A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(2).
20. Cormand, B., et al., *Genetic fine localization of the beta-glucocerebrosidase (GBA) and prosaposin (PSAP) genes: implications for Gaucher disease*. Hum Genet, 1997. **100**(1): p. 75-9.
21. Gaucher, P., *De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie [Dissertation]*. 1882.
22. Aghion, H., *La Maladie de Gaucher dans l'enfance (forme cardio-rénale)*. 1934: Persan-Beaumont.
23. Brady, R.O., J.N. Kanfer, and D. Shapiro, *Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1965. **18**(2): p. 221-225.
24. Michelakakis, H., et al., *Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in Gaucher disease*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1996. **1317**(3): p. 219-222.

25. Greenwood, A., et al., *Effect of vitamin D receptor (VDR) genotypes on the risk for osteoporosis in type 1 Gaucher disease*. Clin Rheumatol, 2010. **29**(9): p. 1037-41.
26. Bondar, C., et al., *In vitro osteoclastogenesis from Gaucher patients' cells correlates with bone mineral density but not with Chitotriosidase*. Bone, 2017. **103**: p. 262-269.
27. Mikosch, P., *Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Gaucher disease and bone*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(5): p. 665-81.
28. Hruska, K.S., et al., *Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA)*. Hum Mutat, 2008. **29**(5): p. 567-83.
29. Charrow, J., et al., *The Gaucher Registry*. Archives of Internal Medicine, 2000. **160**(18).
30. Nagral, A., *Gaucher disease*. J Clin Exp Hepatol, 2014. **4**(1): p. 37-50.
31. Zimran, A., et al., *Demographics and patient characteristics of 1209 patients with Gaucher disease: Descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey (GOS)*. Am J Hematol, 2018. **93**(2): p. 205-212.
32. Baris, H.N., I.J. Cohen, and P.K. Mistry, *Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history*. Pediatr Endocrinol Rev, 2014. **12 Suppl 1**: p. 72-81.
33. Lachmann, R.H., et al., *Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease*. QJM, 2004. **97**(4): p. 199-204.
34. Charrow, J., et al., *Gaucher Disease*. Archives of Internal Medicine, 1998. **158**(16).
35. Adar, T., et al., *Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach*. Blood Cells Mol Dis, 2018. **68**: p. 66-73.
36. Mistry, P.K., et al., *Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy*. Molecular Genetics and Metabolism, 2002. **77**(1-2): p. 91-98.
37. Taddei, T.H., et al., *The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients*. Am J Hematol, 2009. **84**(4): p. 208-14.
38. Mistry, P.K., et al., *Gaucher Disease and Malignancy: A Model for Cancer Pathogenesis in an Inborn Error of Metabolism*. Critical Reviews in Oncogenesis, 2013. **18**(3): p. 235-246.
39. Shiran, A., et al., *Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease*. Cancer, 1993. **72**(1): p. 219-24.
40. Rosenbloom, B.E., et al., *Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry*. Blood, 2005. **105**(12): p. 4569-72.
41. Regenboog, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in Gaucher disease: an international case series*. J Inherit Metab Dis, 2018. **41**(5): p. 819-827.
42. Aerts, J.M., et al., *Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibitors*. J Inherit Metab Dis, 2011. **34**(3): p. 605-19.
43. van Dussen, L., et al., *Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuronopathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy*. J Inherit Metab Dis, 2014. **37**(6): p. 991-1001.
44. Srinivasa Babu, A., et al., *Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions*. Radiographics, 2016. **36**(7): p. 1987-2006.
45. Orsini, J.J., et al., *Lysosomal storage disorder 4+1 multiplex assay for newborn screening using tandem mass spectrometry: application to a small-scale population study for five lysosomal storage disorders*. Clin Chim Acta, 2012. **413**(15-16): p. 1270-3.
46. Wasserstein, M.P., et al., *The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants*. Genet Med, 2019. **21**(3): p. 631-640.
47. Burton, B.K., et al., *Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience*. J Pediatr, 2017. **190**: p. 130-135.
48. Schild, H.H., *MRI made easy*. 1989: Schering, AG.
49. Hennig, J., A. Nauerth, and H. Friedburg, *RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR*. Magn Reson Med, 1986. **3**(6): p. 823-33.
50. Cann, C.E., *Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review*. Radiology, 1988. **166**(2): p. 509-22.

51. Wüster, C., et al., *Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie: Von Frakturschwelle und Prozenten hin zu T- und Z-Werten*. Dtsch Arztebl International, 1998. **95**(41): p. 2547-.
52. Ashby, R.L., et al., *A reference database for the Stratec XCT-2000 peripheral quantitative computed tomography (pQCT) scanner in healthy children and young adults aged 6-19 years*. Osteoporos Int, 2009. **20**(8): p. 1337-46.
53. Weinreb, N.J., et al., *Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 Gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3)*. Orphanet J Rare Dis, 2015. **10**: p. 64.
54. Ziol, M., et al., *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2005. **41**(1): p. 48-54.
55. Castera, L., X. Forns, and A. Alberti, *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography*. J Hepatol, 2008. **48**(5): p. 835-47.
56. Armstrong, M.J., et al., *Operator training requirements and diagnostic accuracy of Fibroscan in routine clinical practice*. Postgrad Med J, 2013. **89**(1058): p. 685-92.
57. Cassinotto, C., et al., *Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy*. Hepatology, 2016. **63**(6): p. 1817-27.
58. Sandrin, L., et al., *Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis*. Ultrasound in Medicine & Biology, 2003. **29**(12): p. 1705-1713.
59. Castera, L., et al., *Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations*. Hepatology, 2010. **51**(3): p. 828-35.
60. Nightingale, K., *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review*. Curr Med Imaging Rev, 2011. **7**(4): p. 328-339.
61. Friedrich-Rust, M., et al., *Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography*. Radiology, 2009. **252**(2): p. 595-604.
62. Goertz, R., et al., *ARFI cut-off values and significance of stadard deviation for liver fibrosis staging in patients with chronic liver disease*. Annals of Hepatology, 2013.
63. Friedrich-Rust, M., et al., *Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis*. J Viral Hepat, 2012. **19**(2): p. e212-9.
64. Jain, V., et al., *Can acoustic radiation force impulse elastography be a substitute for liver biopsy in predicting liver fibrosis?* Clin Radiol, 2016. **71**(9): p. 869-75.
65. Yoneda, M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography*. Radiology, 2010. **256**(2): p. 640-7.
66. Karlas, T., et al., *Assessment of spleen stiffness using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): definition of examination standards and impact of breathing maneuvers*. Ultraschall Med, 2014. **35**(1): p. 38-43.
67. Fahey, B.J., et al., *In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography*. Phys Med Biol, 2008. **53**(1): p. 279-93.
68. Boursier, J., et al., *Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(9): p. 1074-84.
69. Balakrishnan, M., et al., *Liver and Spleen Stiffness Measurements by Point Shear Wave Elastography via Acoustic Radiation Force Impulse: Intraobserver and Interobserver Variability and Predictors of Variability in a US Population*. J Ultrasound Med, 2016. **35**(11): p. 2373-2380.
70. Hsu, S.J., et al., *In vivo assessment of myocardial stiffness with acoustic radiation force impulse imaging*. Ultrasound Med Biol, 2007. **33**(11): p. 1706-19.
71. Dahl, J.J., et al., *Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive characterization of carotid artery atherosclerotic plaques: a feasibility study*. Ultrasound Med Biol, 2009. **35**(5): p. 707-16.
72. Palmeri, M.L., et al., *On the feasibility of imaging peripheral nerves using acoustic radiation force impulse imaging*. Ultrason Imaging, 2009. **31**(3): p. 172-82.

73. Esser, M., et al., *Correlation between acoustic radiation force impulse (ARFI)-based tissue elasticity measurements and perfusion parameters acquired by perfusion CT in cirrhotic livers: a proof of principle*. Journal of Medical Ultrasonics, 2018. **46**(1): p. 81-88.
74. Lee, M.J., et al., *Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging*. Eur J Radiol, 2013. **82**(6): p. e290-4.
75. Sagir, A., et al., *Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) for the Determination of Liver Stiffness Using Transient Elastography as a Reference in Children*. Ultrasound Int Open, 2015. **1**(1): p. E2-7.
76. Syversveen, T., et al., *Tissue elasticity estimated by acoustic radiation force impulse quantification depends on the applied transducer force: an experimental study in kidney transplant patients*. Eur Radiol, 2012. **22**(10): p. 2130-7.
77. Bota, S., et al., *Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography--analysis of a cohort of 1,031 subjects*. Eur J Radiol, 2014. **83**(2): p. 268-72.
78. Bruno, C., et al., *ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease-a review*. Insights Imaging, 2016. **7**(5): p. 735-46.
79. Bohte, A.E., et al., *Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e57507.
80. Webb, M., et al., *Are transient and shear wave elastography useful tools in Gaucher disease?* Blood Cells Mol Dis, 2018. **68**: p. 143-147.
81. Serai, S.D., et al., *Correlating liver stiffness with disease severity scoring system (DS3) values in Gaucher disease type 1 (GD1) patients*. Mol Genet Metab, 2018. **123**(3): p. 357-363.
82. Brady, R.O., *The sphingolipidoses*. N Engl J Med, 1966. **275**(6): p. 312-8.
83. Barton, N.W., et al., *Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease*. N Engl J Med, 1991. **324**(21): p. 1464-70.
84. Grabowski, G.A., et al., *Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources*. Ann Intern Med, 1995. **122**(1): p. 33-9.
85. Zimran, A., et al., *Treatment-naive Gaucher disease patients achieve therapeutic goals and normalization with velaglucerase alfa by 4years in phase 3 trials*. Blood Cells Mol Dis, 2018. **68**: p. 153-159.
86. Hughes, D.A., et al., *Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials*. Am J Hematol, 2015. **90**(7): p. 584-91.
87. Elstein, D., et al., *Safety and efficacy results of switch from imiglucerase to velaglucerase alfa treatment in patients with type 1 Gaucher disease*. Am J Hematol, 2015. **90**(7): p. 592-7.
88. Weinreb, N.J., et al., *Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry*. The American Journal of Medicine, 2002. **113**(2): p. 112-119.
89. Grabowski, G.A., *Gaucher disease and other storage disorders*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 13-8.
90. Lollert, A., et al., *Retrospective Analysis of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging of Bone Manifestations in Long-Term Treated Patients with Gaucher Disease Type 1*. Klin Padiatr, 2018.
91. Cox, T., et al., *Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis*. The Lancet, 2000. **355**(9214): p. 1481-1485.
92. Zimran, A. and D. Elstein, *Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2003. **358**(1433): p. 961-6.
93. Mistry, P.K., et al., *Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naive adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial*. Am J Hematol, 2017. **92**(11): p. 1170-1176.
94. Mistry, P.K., et al., *Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial*. JAMA, 2015. **313**(7): p. 695-706.

95. Cox, T.M., et al., *Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial*. *The Lancet*, 2015. **385**(9985): p. 2355-2362.
96. Lukina, E., et al., *Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment*. *Blood Cells Mol Dis*, 2014. **53**(4): p. 274-6.
97. Lukina, E., et al., *Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial*. *Am J Hematol*, 2019. **94**(1): p. 29-38.
98. Balwani, M., et al., *Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States*. *Mol Genet Metab*, 2016. **117**(2): p. 95-103.
99. Belmatoug, N., et al., *Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe*. *Eur J Intern Med*, 2017. **37**: p. 25-32.
100. Stein, P., et al., *Focal splenic lesions in type I Gaucher disease are associated with poor platelet and splenic response to macrophage-targeted enzyme replacement therapy*. *J Inherit Metab Dis*, 2010. **33**(6): p. 769-74.
101. Feldman, L.S., *Laparoscopic splenectomy: standardized approach*. *World J Surg*, 2011. **35**(7): p. 1487-95.
102. de Fost, M., et al., *Persistent bone disease in adult type 1 Gaucher disease despite increasing doses of enzyme replacement therapy*. *Haematologica*, 2008. **93**(7): p. 1119-20.
103. Lebel, E., et al., *Hip arthroplasty in patients with Gaucher disease*. *Blood Cells Mol Dis*, 2011. **46**(1): p. 60-5.
104. Lebel, E., et al., *Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher disease*. *J Arthroplasty*, 2001. **16**(1): p. 7-12.
105. Lazebnik, R.S., *Tissue Strain Analytics Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification*. 2008. p. 7.
106. Laudemann, K., et al., *Evaluation of Bone Marrow Infiltration in Non-Neuropathic Gaucher Disease Patients with Use of Whole-Body MRI--A Retrospective Data Analysis*. *Rofo*, 2015. **187**(12): p. 1093-8.
107. Parker, K.J., *Ultrasonic attenuation and absorption in liver tissue*. *Ultrasound Med Biol*, 1983. **9**(4): p. 363-9.
108. Sarvazyan, A.P., et al., *Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics*. *Ultrasound Med Biol*, 1998. **24**(9): p. 1419-35.
109. Alberti, K.G.M.M. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation*. *Diabetic Medicine*, 1998. **15**(7): p. 539-553.
110. Alberti, K.G.M.M., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome—a new worldwide definition*. *The Lancet*, 2005. **366**(9491): p. 1059-1062.
111. Liu, H., et al., *Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(7): p. e0127782.
112. Trout, A.T., et al., *Liver Stiffness Measurements with MR Elastography: Agreement and Repeatability across Imaging Systems, Field Strengths, and Pulse Sequences*. *Radiology*, 2016. **281**(3): p. 793-804.
113. Lopez, J.J., et al., *Optimal Use of Transient Elastography and Acoustic Radiation Force Impulse to Stage Liver Fibrosis in HIV/HCV-Coinfected Patients in Clinical Practice*. *J Ultrasound Med*, 2018. **37**(1): p. 113-121.
114. Jaffer, O.S., et al., *Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance*. *Br J Radiol*, 2012. **85**(1018): p. e858-63.
115. Kapetas, P., et al., *Clinical application of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging with Virtual Touch IQ in breast ultrasound: diagnostic performance and reproducibility of a new technique*. *Acta Radiol*, 2017. **58**(2): p. 140-147.

116. Hofauer, B., et al., *Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in Thyroid and Salivary Glands with Experienced and Inexperienced Examiners*. *Ultrasound Med Biol*, 2016. **42**(11): p. 2545-2552.
117. Harmanci, O. and Y. Bayraktar, *Gaucher disease: new developments in treatment and etiology*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(25): p. 3968-73.
118. Kim, J.R., et al., *The diagnostic performance of shear-wave elastography for liver fibrosis in children and adolescents: A systematic review and diagnostic meta-analysis*. *Eur Radiol*, 2018. **28**(3): p. 1175-1186.
119. Zimran, A., et al., *Prediction of Severity of Gaucher's Disease by Identification of Mutations at DNA Level*. *The Lancet*, 1989. **334**(8659): p. 349-352.
120. Kallish, S. and P. Kaplan, *A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease*. *Eur J Pediatr*, 2013. **172**(1): p. 39-43.
121. Vom Dahl, S., et al., *Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients*. *Curr Med Res Opin*, 2006. **22**(6): p. 1045-64.
122. Hughes, D., et al., *Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice*. *J Bone Miner Res*, 2019. **34**(6): p. 996-1013.
123. Maas, M., et al., *Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter*. *AJR Am J Roentgenol*, 2002. **179**(4): p. 961-5.
124. Maas, M., L.W. Poll, and M.R. Terk, *Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease*. *Br J Radiol*, 2002. **75 Suppl 1**: p. A13-24.
125. Kanal, E., et al., *ACR guidance document on MR safe practices: 2013*. *J Magn Reson Imaging*, 2013. **37**(3): p. 501-30.
126. Sammet, S., *Magnetic resonance safety*. *Abdom Radiol (NY)*, 2016. **41**(3): p. 444-51.
127. Vlieger, E.J.P., et al., *Vertebra disc ratio as a parameter for bone marrow involvement and its application in Gaucher disease*. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2002. **26**(5): p. 843-848.
128. Poll, L.W., et al., *MRI bone marrow findings in 63 patients with type I Gaucher disease*. *Rofo*, 2010. **182**(11): p. 979-85.
129. Lai, J.K.C., et al., *Intraobserver and interobserver variability of the bone marrow burden (BMB) score for the assessment of disease severity in Gaucher disease. Possible impact of reporting experience*. *Blood Cells Mol Dis*, 2018. **68**: p. 121-125.
130. Poll, L.W., et al., *Whole body MRI in type I Gaucher patients: evaluation of skeletal involvement*. *Blood Cells Mol Dis*, 2011. **46**(1): p. 53-9.
131. Laudemann, K., et al., *Evaluation of treatment response to enzyme replacement therapy with Velaglucerase alfa in patients with Gaucher disease using whole-body magnetic resonance imaging*. *Blood Cells Mol Dis*, 2016. **57**: p. 35-41.
132. Fedida, B., et al., *Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI : what long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy?* *Eur Radiol*, 2015. **25**(10): p. 2969-75.
133. Boot, R.G., et al., *The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency*. *J Biol Chem*, 1998. **273**(40): p. 25680-5.
134. Deegan, P.B., et al., *Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease*. *Blood Cells Mol Dis*, 2005. **35**(2): p. 259-67.
135. Boot, R.G., et al., *Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention*. *Blood*, 2004. **103**(1): p. 33-9.
136. Aerts, J.M.F.G. and C.E.M. Hollak, *4 Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease*. *Baillière's Clinical Haematology*, 1997. **10**(4): p. 691-709.
137. Murugesan, V., et al., *Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease*. *Am J Hematol*, 2016. **91**(11): p. 1082-1089.
138. Hurvitz, N., et al., *Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(12).

139. Medellin, A., et al., *Acoustic Radiation Force Impulse and Conventional Ultrasound in the Prediction of Cirrhosis Complicating Fatty Liver: Does Body Mass Index Independently Alter the Results?* *Ultrasound Med Biol*, 2019. **45**(12): p. 3160-3171.
140. Langeveld, M., et al., *Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy.* *Blood Cells Mol Dis*, 2008. **40**(3): p. 428-32.
141. Langeveld, M., et al., *Type I Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(3): p. 845-51.
142. Nascimbeni, F., A. Dalla Salda, and F. Carubbi, *Energy balance, glucose and lipid metabolism, cardiovascular risk and liver disease burden in adult patients with type 1 Gaucher disease.* *Blood Cells Mol Dis*, 2018. **68**: p. 74-80.
143. Le, N.A., et al., *Abnormalities in lipoprotein metabolism in Gaucher type 1 disease.* *Metabolism*, 1988. **37**(3): p. 240-245.
144. Stein, P., et al., *Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity.* *J Inherit Metab Dis*, 2011. **34**(2): p. 429-37.
145. de Fost, M., et al., *Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease.* *Atherosclerosis*, 2009. **204**(1): p. 267-72.
146. Hollak, C.E.M., et al., *Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease.* *The American Journal of Medicine*, 1997. **103**(3): p. 185-191.
147. Ucar, S.K., et al., *A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher type I without overweight.* *Mol Genet Metab*, 2009. **96**(1): p. 50-1.
148. Doneda, D., et al., *Gaucher disease type I: assessment of basal metabolic rate in patients from southern Brazil.* *Blood Cells Mol Dis*, 2011. **46**(1): p. 42-6.
149. Barton, D.J., et al., *Resting energy expenditure in Gaucher's disease type 1: Effect of Gaucher's cell burden on energy requirements.* *Metabolism*, 1989. **38**(12): p. 1238-1243.
150. Irun, P., et al., *Chitotriosidase variants in patients with Gaucher disease. Implications for diagnosis and therapeutic monitoring.* *Clin Biochem*, 2013. **46**(18): p. 1804-7.
151. Giraldo, P., et al., *Chitotriosidase genotype and plasma activity in patients with type 1 Gaucher's disease and their relatives (carriers and non-carriers).* *Haematologica*, 2001. **86**(9): p. 977-984.
152. de Fost, M., et al., *Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis.* *Blood*, 2006. **108**(3): p. 830-5.
153. Ganz, M.L., et al., *A new framework for evaluating the health impacts of treatment for Gaucher disease type 1.* *Orphanet J Rare Dis*, 2017. **12**(1): p. 38.
154. Shemesh, E., et al., *Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): p. CD010324.
155. Akdogan, E. and F.G. Yilmaz, *The role of acoustic radiation force impulse elastography in the differentiation of benign and malignant focal liver masses.* *Turk J Gastroenterol*, 2018. **29**(4): p. 456-463.
156. Shuang-Ming, T., et al., *Usefulness of acoustic radiation force impulse imaging in the differential diagnosis of benign and malignant liver lesions.* *Acad Radiol*, 2011. **18**(7): p. 810-5.
157. Chou, C.T., et al., *Prospective Comparison of the Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Elastography with Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Pre-operative Staging of Hepatic Fibrosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma.* *Ultrasound Med Biol*, 2017. **43**(12): p. 2783-2790.
158. Yoon, J.S., et al., *Comparison of acoustic radiation force impulse elastography and transient elastography for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation.* *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018. **30**(10): p. 1230-1236.

159. Castera, L., M. Friedrich-Rust, and R. Loomba, *Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(5): p. 1264-1281 e4.

Danksagung

Ein besonderer Dank geht an meine Mutter Gabriele und meine Schwester Katharina, die mich vor allem persönlich auf dem langen Weg des Studiums und bei der Korrektur dieser Dissertation unterstützt haben.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner Frau Nina, die mich stets mit ihrer liebevollen und aufmunternden Art angeregt und motiviert hat. Ohne ihre Beharrlichkeit und uneingeschränkte Unterstützung hätte ich diese Arbeit wohl nicht in der vorgegebenen Zeit fertigstellen können.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Michael Lache
Geburtsdatum und -ort: 02.12.1990 in Lohne (Oldenburg)
Familienstand: verheiratet

Beruflicher Werdegang

01.10.2019 – heute Assistenzarzt in Weiterbildung zum Facharzt Kinder- und Jugendmedizin im Klinikum Frankfurt Höchst

Akademischer Werdegang

16.04.2011- 13.11.2018 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
11.2018 Staatsexamen M3 (2,0), Rüsselsheim
10.2017 Staatsexamen M2 (3,0), Mainz
09.2014 Staatsexamen M1 (3,0), Mainz

Dissertation

01.2017- heute Promotionsarbeit in der Klinik und Poliklinik für und Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität Mainz

Titel: Eine retrospektive Datenerhebung zur Acoustic Radiation Force Impulse Elastographie von Leber und Milz bei Morbus Gaucher (Typ 1)

Praktisches Jahr

20.11.17- 11.03.18 Chirurgie
im GPR-Klinikum Rüsselsheim

12.03.18- 01.07.18	Pädiatrie im Stadtspital Triemli Zürich, Schweiz
02.07.18- 21.10.18	Innere Medizin im GPR-Klinikum Rüsselsheim

Famulaturen

01.03.17- 31.03.17	Pädiatrie im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin in Mainz
01.09.- 30.09.2016	Urologie im Kantonsspital Münsterlingen, Schweiz
07.03.16- 06.04.16	Allgemeinmedizin Gemeinschaftspraxis Rainer Kortmann und Dr. Ute Greiwe in Ahlen
01.03.15- 31.03.15	Radiologie Radiomed, Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin in Wiesbaden

Schulische Ausbildung

2001-2010	Geschwister-Scholl-Gymnasium in Stadtlohn Abschluss Abitur (2,2)
-----------	---

Sprachen

Englisch	sehr gute Kenntnisse
Spanisch	Grundkenntnisse