

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Charakterisierung der Lungenerkrankung bei Morbus Niemann-Pick Typ B Patienten

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

Vorgelegt von

Ümran Ates
aus Bergisch Gladbach

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

10. November 2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	5
I EINLEITUNG	6
II LITERATURDISKUSSION	8
2.1 DEFINITION DES MORBUS NIEMANN-PICK.....	8
2.2 GESCHICHTE DES MORBUS NIEMANN-PICK.....	8
2.3 EINTEILUNG DES MORBUS NIEMANN-PICK.....	9
2.4 EPIDEMIOLOGIE DES MORBUS NIEMANN-PICK.....	10
2.5 GENETIK DES MORBUS NIEMANN-PICK.....	10
2.6 PATHOPHYSIOLOGIE DES MORBUS NIEMANN-PICK.....	11
2.7 KLINIK UND KRANKHEITSVERLAUF DES MORBUS NIEMANN-PICK.....	11
2.8 DIAGNOSTIK DES MORBUS NIEMANN-PICK.....	14
2.9 THERAPIEMÖGLICHKEITEN DES MORBUS NIEMANN-PICK TYP B.....	15
2.10 UNTERSUCHUNGSMETHODEN DER LUNGE.....	16
III PATIENTEN UND METHODIK	17
3.1 STUDIENDESIGN.....	17
3.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	18
3.3 ANAMNESE DER PATIENTEN.....	18
3.4 SONOGRAPHIE, ARFI- ELASTOGRAPHIE.....	19
3.5 LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNG UND MOLEKULARBIOLOGISCHE EINTEILUNG.....	19
3.7 MESSUNG DER DIFFUSIONSKAPAZITÄT MITTELS SINGLE BREATH METHODE.....	20
3.8 RÖNTGEN- UND CT-THORAX.....	21
3.9 STATISTISCHE ANALYSE.....	21
IV ERGEBNISSE	23
4.1 ERGEBNISSE DER ANAMNESE.....	23
4.2 ERGEBNISSE DER KÖRPERLICHEN- UND ULTRASCHALL-ABDOMEN-UNTERSUCHUNG INKL. ELASTOGRAPHIE.....	24
4.3 ERGEBNISSE DER LABORCHEMISCHEN UND MOLEKULARBIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN.....	24
4.4 ERGEBNISSE DER BILDGEBENDEN DIAGNOSTIK.....	28
4.5 ERGEBNISSE DER LUNGENFUNKTIONSPRÜFUNG & DIFFUSIONSKAPAZITÄTSMESSUNG.....	31
4.6 KORRELATIONEN.....	31
V DISKUSSION	38
5.1 LUNGENBETEILIGUNG.....	38
5.1.1 <i>Spirometrische Befunde</i>	38
5.1.2 <i>DLCO-Ergebnisse</i>	39
5.1.3 <i>DLCO und Chitotriosidase- Aktivität</i>	40
5.1.4 <i>DLCO in Korrelation zu den Genotypen und dem CT-Score</i>	40
5.2 RADIOLOGISCHE BEFUNDE INTERSTITIELLER LUNGENERKRANKUNGEN.....	41
5.2.1 <i>Radiologische Befunde bei NPD Typ B</i>	43
5.3 LUNGENBETEILIGUNG UND ARFI-ELASTOGRAPHIE.....	46
5.4 LIMITATIONEN DER STUDIE.....	47
VI ZUSAMMENFASSUNG	48
VII LITERATURVERZEICHNIS	50
VIII ANHANG	55
IX DANKSAGUNG	57
X LEBENS LAUF	57

Abkürzungsverzeichnis

Abb.....	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase (GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
APTT.....	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARFI-Elastographie.....	Acoustic Radiation Force Impulse Elastographie
ASM.....	Acid Sphingomyelinase, Saure Sphingomyelinase
AST.....	Aspartat-Aminotransferase (GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
AWMF.....	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI.....	Body-Mass-Index
CO.....	Kohlenmonoxid
CO ²	Kohlendioxid
CT.....	Computertomographie
DLCO.....	Diffusionskapazität für CO
DLCO %	Diffusionskapazität für CO in % des Sollwerts
ERV.....	Expiratorisches Reservevolumen
FEV1.....	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FEV1/VC.....	Tiffenau-Index
FRC.....	Funktionelle Residualkapazität
FVC.....	Forcierte Vitalkapazität
He.....	Helium
ITGV.....	Intrathorakales Gasvolumen
IRV.....	Inspiratorisches Reservevolumen
LCAT.....	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LS 5.....	Lebersegment 5
LS 6.....	Lebersegment 6
LS 8.....	Lebersegment 8
NPD.....	Niemann-Pick Disease, Niemann-Pick Erkrankung
PEF.....	Peak Expiratory Flow oder expiratorischer Spitzenfluss
PO ²	Sauerstoffpartialdruck
RV.....	Residualvolumen
S1.....	oberer Pol der Milz
S2.....	unterer Pol der Milz
Std.....	Standardabweichung

TLC.....	Totalkapazität
VC.....	Vitalkapazität
VT.....	Atemzugvolumen oder Tidalvolumen
γ-GT.....	Gamma-Glutamyltransferase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Beziehung zwischen FVC und DLCO
Abbildung 2:	Beziehung zwischen Genotyp und FVC
Abbildung 3:	Beziehung zwischen DLCO und CT-Score
Abbildung 4:	Beziehung zwischen DLCO und Genotyp
Abbildung 5:	Beziehung zwischen DLCO und Elastographiewerten des Lebersegments 6 (L6)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anamnese der Patienten
Tabelle 2:	Laborwerte der Patienten
Tabelle 3:	Einteilung der Patienten in drei unterschiedliche Schweregrade anhand der Genotypen
Tabelle 4:	CT-Score
Tabelle 5:	Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung und Diffusionskapazitätsmessung
Tabelle 6:	Vergleichendes Scoringverfahren, Wells et al.
Tabelle 7:	Semiquantitatives Scoringverfahren, Warrick et al.

I Einleitung

Der Morbus Niemann-Pick Typ A oder B gehört zu den Sphingolipidosen, denen ein lysosomaler Enzymdefekt zugrunde liegt. Durch die Funktionsstörung des Enzyms Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase, ASM), kommt es zur Akkumulation von nicht vollständig abgebautem Sphingomyelin in den Lysosomen der Zellen [1, 2]. Hierbei handelt es sich um eine chemische Verbindung, die zu den Sphingolipiden oder auch Phospholipiden gehört. Das nicht richtig abgebaute Sphingomyelin lagert sich beispielsweise im Gehirn, der Lunge und im retikuloendothelialen System, wie z.B. der Milz und der Leber ab [3, 4].

Die Lungenbeteiligung stellt eine der gravierendsten Einschränkungen für betroffene Menschen dar. Bis zum heutigen Tag, wurde in zahlreichen Studien versucht, mittels der Lungenfunktionsprüfung und der Diffusionskapazitäts-Bestimmung der Lunge, die Lungenbeteiligung bei Morbus Niemann-Pick Typ B Patienten zu quantifizieren und zu charakterisieren. Häufig besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen den radiologischen Befunden und den spirometrisch erfassten Parametern. Bei betroffenen Menschen ist eine Lungenbeteiligung radiologisch fast immer in Form einer fein-nodulären interstitiellen Zeichenvermehrung vorhanden [5].

Aufgrund einer Anreicherung von sogenannten Schaumzellen im Lungengewebe, kommt es zur Reduktion der Sauerstoffdiffusion, bedingt durch die alveoläre Infiltration. Dies führt klinisch häufig zu einer Belastungsdyspnoe und –zyanose. Häufige Atemwegsinfektionen sind somit keine Seltenheit. Im Laufe der Erkrankung kann dies, durch eine pulmonale Insuffizienz, zu einem Cor pulmonale führen. Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO = *Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide*) ist ein Parameter, welches die Fähigkeit der Lunge für den Gasaustausch beschreiben kann. Nach aktuellem Wissensstand ist die Verwendung der Diffusionskapazität der Lunge bei Morbus NPB-Erkrankten für die Charakterisierung der Lungenbeteiligung nicht ausreichend beschrieben.

Wir untersuchten daher, ob die Bestimmung der Diffusionskapazität ein sensitiverer Parameter für die Detektion der Lungenbeteiligung ist als die in der Lungenfunktionsdiagnostik erhobenen Daten.

Zusätzlich erstellten wir einen Score, der die morphologischen Veränderungen der Lungen im Röntgen und CT erfasst, um damit auch die strukturellen Veränderungen der Lungen charakterisieren zu können.

Die Zusammenhänge zwischen den bildgebenden Verfahren, den spirometrisch erhobenen Daten und der DLCO-Ergebnisse wurden untersucht.

Ein weiteres Ziel der Studie war herauszufinden, ob die fibrotischen Veränderungen der Milz und der Leber, die ebenfalls mit dem Morbus Niemann-Pick Typ B einhergehen, mittels der US-Elastographie nachweisbar sind, und ob Zusammenhänge zwischen Fibrose dieser Organe und der Lungenbeteiligung bestehen.

II Literaturdiskussion

2.1 Definition des Morbus Niemann-Pick

Der Morbus Niemann-Pick ist ein autosomal-rezessiv vererbbares Krankheitsbild, welches zu den lysosomalen Speichererkrankungen gehört. Bei der auch als „Acid Sphingomyelinase Deficiency“ (ASMD) bekannten Erkrankung, kommt es durch eine Mutation des für die Sphingomyelinase kodierenden Sphingomyelin-Phosphodiesterase-1-Gens (SMPD1-Gens) auf Chromosom 11 zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms Sphingomyelinase. Dieser Defekt führt zu einem verminderten Abbau des Sphingomyelins und einer Anreicherung in verschiedenen Zellen und Organen [4, 6, 7].

2.2 Geschichte des Morbus Niemann-Pick

Die erstmalige Bestimmung des Morbus Niemann-Pick erfolgte in Berlin im Jahre 1914 von Albert Niemann, einem deutschen Pädiater. Dieser publizierte einen Fall über ein Kind jüdischer Abstammung, das im Alter von 18 Monaten verstarb und eine Hepatosplenomegalie, sowie eine zunehmende zerebrale Beeinträchtigung aufwies [8]. Histologisch zeigte sich in multiplen Organen lipidbeladene Zellen. In den Jahren 1916 bis 1921 wurden von diversen Autoren ebenfalls Fälle mit demselben Verlauf beschrieben. Einige Fälle wurden jedoch fälschlicherweise dem Morbus Gaucher, dem eine verminderte Aktivität der Glucocerebrosidase zugrunde liegt, zugeordnet.

Ludwig Pick, einem deutschen Pathologen, gelang es, 1927, den Morbus Niemann-Pick als eigenständige Stoffwechselerkrankung vom Morbus Gaucher abzugrenzen, indem er die für den Morbus Niemann-Pick typischen Schaumzellen in den vergrößerten Organen erkannte [9]. Diese unterschieden sich deutlich von denen bei Morbus Gaucher. Der Biochemiker Klenk konnte im Jahre 1934 das Speichermaterial als Sphingomyelin identifizieren.

Durch Crocker erfolgte 1961 die Einteilung in verschiedene Untergruppen [10-12]. 1966 wiesen Brady und seine Mitarbeiter nach, dass auch der Morbus Niemann-Pick Typ A durch eine Aktivitätsminderung der Sphingomyelinase hervorgerufen wird. Im darauffolgenden Jahr wurde dieses auch bei Typ B nachgewiesen. Im weiteren Verlauf

erfolgte die Detektion der Genloki 1989 durch Quintern und 1992 durch Schuchman [7, 13].

2.3 Einteilung des Morbus Niemann-Pick

Beim Morbus Niemann-Pick werden drei Subtypen unterschieden. Allen dreien liegt ein Defekt der sauren Sphingomyelinase zugrunde. Die infantile neuroviszerale Form, auch Morbus Niemann-Pick Typ A genannt, die chronische neuroviszerale Form, auch als Intermediäre Typ bezeichnet, und die chronisch viszerale Form, bezeichnet als Morbus Niemann-Pick Typ B [14].

Der Morbus Niemann-Pick Typ A zeichnet sich durch neurologische Auffälligkeiten, wie eine fortschreitende psychomotorische Retardierung, eine verzögerte Entwicklung und eine frühzeitige Sterblichkeit aus [15, 16]. Eine ebenfalls neurologische Beteiligung mit jedoch höherer Lebenserwartung weisen Patienten, die vom intermediären Typ betroffen sind, auf [6, 17].

Charakteristisch für den Morbus Niemann-Pick Typ B ist eine Hepatosplenomegalie, die sich häufig schon im Säuglingsalter manifestiert [6, 18]. Eine Lungenbeteiligung findet man zwar bei allen Subtypen, am häufigsten jedoch bei Typ B. Diese können von kompletten Fehlen von Symptomen bis hin zu einer respiratorischen Insuffizienz gehen. Die Organvergrößerungen sind bedingt durch sogenannten Schaumzellen, bei denen es sich um Makrophagen handelt, die das phagozytierte Sphingomyelin aufgrund einer Aktivitätsminderung der Sphingomyelinase nicht richtig abbauen können und akkumulieren. Aufgrund dessen wird diese auch als chronisch viszerale Form typisiert. Betroffene Menschen weisen wenige, bis keine neurologischen Symptome auf [15, 17].

Von den oben genannten Subtypen ist der Morbus Niemann-Pick Typ C zu unterscheiden. Bei diesem Subtyp, dem eine Mutation des NPC1- oder NPC2- Gens zugrunde liegt, kommt es zu einer lysosomalen Transportstörung von Cholesterin. Betroffene Patienten weisen, sowohl neurologische als auch viszerale Symptome, wie beispielsweise eine Splenomegalie, eine cholestatische Hepatopathie, ein Ikterus prolongatus oder radiologisch das Bild einer interstitiellen Lungenerkrankung auf [15, 19].

2.4 Epidemiologie des Morbus Niemann-Pick

Die Niemann-Pick Erkrankung weist eine Inzidenz von 0,4- 0,6 pro 100.000 Lebendgeburten auf [15].

Die Inzidenz beim Typ A Morbus Niemann-Pick ist etwas höher und beträgt 2-3 Erkrankte pro 100 000 Lebendgeburten auf und wird häufig bei Ashkenazi Juden beobachtet [6]. Bei Patienten mit nordafrikanischer, arabischer und türkischer Herkunft, ist der Morbus Niemann-Pick Typ B häufiger als in der mitteleuropäischen Bevölkerung mit einer Inzidenz von 2 Fällen pro 100 000 Lebendgeburten [20],[21].

Der Morbus Niemann-Pick Typ C hat eine Inzidenz von ca. 1:130.000. Er kommt häufig in zwei genetischen Gruppen vor: französisch-stämmige Arkardier, die im 17. Jahrhundert aus der Normandie nach Kanada auswanderten, sowie spanische Einwanderer in Colorado und New Mexiko [22].

2.5 Genetik des Morbus Niemann-Pick

Der Morbus Niemann-Pick ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit [23]. Verursacht wird diese durch Mutationen des SPMD1-Gens, welches auf dem Chromosom 11p15.1-15.4 lokalisiert ist. Über 180 Mutationen des SPMD1-Gens wurden bislang in der Literatur beschrieben. Aufgrund der Mutationen kommt es zu einer Aktivitätsminderung der Sphingomyelinase. Dabei setzen Frameshift-Mutationen, variable Insertionen und Deletionen, sowie fehlerhaftes Splicing die Aktivität der sauren Sphingomyelinase herab [14, 16].

Typische Mutationen, die man beim Morbus Niemann-Pick Typ B vorfindet, sind p.ΔR608- und p. W393G. Die p.ΔR608- Mutation wird als neuroprotektiv angesehen. Aufgrund einer höheren Restaktivität der sauren Sphingomyelinase bei der p.ΔR608 Mutation, kommt es zu einem milderem Verlauf und einem späteren Krankheitsbeginn. Beim intermediären Typ, kommt neben der p.E393G Mutation, noch die p.Q294K Mutation vor.

Bei der jüdischen Bevölkerung sind folgende 3 Mutationen häufig zu beobachten; p.R498L, p.L304P, p. P333Sfs, welche i. A. mit Morbus Niemann-Pick Typ A assoziiert sind [6, 14].

Beim Morbus Niemann-Pick Typ C finden sich Mutationen des NPC1- Gens, welche sich auf Chromosom 18q11-q12 oder des NPC2- Gens, das sich auf Chromosom 14q24.3. befindet [24, 25].

2.6 Pathophysiologie des Morbus Niemann-Pick

Durch die Anreicherung von, für die Niemann-Pick Typ B Erkrankung typischen Schaumzellen, kommt es zur Beeinträchtigung einiger Organe. Dabei handelt es sich um Histozyten, die mit nicht abgebautem Sphingomyelin, unverestertem Cholesterin und anderen nicht vollständig abgebauten Lipiden gefüllt sind. Es kommt zu einer diffusen Infiltration der Lymphgefäße, des subpleuralen Raumes, der Alveolarwände und der Alveolen. Studien am Mausmodell zeigten, dass neben den Speicherphänomenen auch inflammatorische Prozesse und Veränderungen der Surfactant-Struktur ursächlich für die Lungenerkrankung sein können [26]. Aufgrund der Akkumulation im Lungengewebe, kommt es ebenfalls zur Vergrößerung der Diffusionsstrecke und damit zur Reduktion der Sauerstoffdiffusion [27, 28]. Häufig resultiert daraus eine Belastungsdyspnoe und –zyanose. Im Verlauf kann dies, durch eine pulmonale Insuffizienz mit pulmonaler Hypertonie, zu einem Cor pulmonale führen.

Unter anderem kommt es auch in der Milz und Leber zur Akkumulation von Schaumzellen, wodurch eine Vergrößerung beider Organe resultiert [29]. Durch inflammatorische Wirkung des Sphingomyelins, kommt es zum Zelluntergang und über Regenerationsprozessen mit Bindegewebsvermehrung, zur Aufhebung der histologischen Läppchen Struktur der Leber. Sowohl die Leber, als auch die Milz fibrosieren zunehmend [29].

2.7 Klinik und Krankheitsverlauf des Morbus Niemann-Pick

Der Morbus Niemann-Pick Typ A manifestiert sich bereits im Neugeborenenalter und ist gekennzeichnet durch einen schweren neurodegenerativen Verlauf. Betroffene Neugeborene entwickeln oftmals einen Ikterus prolongatus. Sie leiden häufig unter wiederholtem Erbrechen und chronischer Obstipation. Eine typische Veränderung in den ersten Lebensmonaten ist ein aufgetriebenes Abdomen, bedingt durch eine

Hepatosplenomegalie. Begleitet wird diese häufig von einer Lymphadenopathie. Die Hypersplenie bedingt wiederum Blutbildveränderungen, wie z.B. eine Anämie und Thrombozytopenie. Der weitere Verlauf dieser Erkrankung ist durch eine zunehmende psychomotorische Retardierung, sowie eine Wachstumsstörung gekennzeichnet. Bereits erlernte Fähigkeiten werden wieder verlernt, bis sie im Endstadium der Erkrankung, in Rigidität und Spastik enden. Rezidivierende bronchiale Infekte, die im weiteren Verlauf in eine Lungeninsuffizienz übergehen können, sind ebenfalls charakteristisch [27, 30]. Radiologisch kann man schon in den ersten Lebensjahren Lungeninfiltrate, in Form einer fein-nodulären und interstitiellen Zeichenvermehrung, nachweisen. Xanthome im Gesicht und an den oberen Extremitäten, sowie eine braun-gelbliche Verfärbung der Kutis, gehören zu den Hauterscheinungen, die für Morbus Niemann-Pick Typ A typisch sind. Betroffenen Patienten versterben meist im Alter von 3 Jahren. Das Durchschnittsalter beträgt 27 Lebensmonate [6, 15, 28].

Die Lebenserwartung bei der intermediären Form des Morbus Niemann-Pick reicht vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter und ist damit deutlich höher als beim NPD Typ A. Die neurologischen Symptome schreiten langsamer voran und beinhalten Kognitionsstörungen, Ataxien und Störungen in der Grobmotorik. Viszerale Symptome treten im Säuglingsalter auf und verlaufen oft nicht progredient, wie beim Typ B des NPDs. In Einzelfällen werden Leberfibrose und portale Hypertension beschrieben. Ebenfalls findet man eine Beteiligung der Augen in Form eines sogenannten „macula halo“, welches die retinale Infiltration beschreibt [17, 31]. Radiologisch sind auch hier typische Veränderungen einer interstitiellen Lungenerkrankung mit und ohne entsprechende Klinik nachweisbar.

Charakteristisch für den Morbus Niemann-Pick Typ B ist die Organbeteiligung, weshalb sie auch als viszerale Form bezeichnet wird. Häufig wird schon im Kindesalter eine Splenomegalie, da der größte Teil des Speichermaterials hier akkumuliert, festgestellt. Meistens ist auch die Leber vergrößert. Histologisch sind von der Speicherung zuerst die Sinusoide, dann im Verlauf die Portalfelder betroffen. Der weitere Verlauf ist durch fibrotische Umbauprozesse mit Einschränkung der Leberfunktion, eventuell Entwicklung einer Leberzirrhose, portaler Hypertension und Aszites gekennzeichnet [32, 33]. Durch die Leberbeteiligung kann es auch zu

Störungen des Fettstoffwechsels mit Entwicklung einer Dyslipidämie und zu einer koronaren Herzkrankheit kommen. Entzündungsreaktionen tragen zur Entstehung von Herzklappenfehlern, vor allem der Mitralklappe, und Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei [6, 33-36].

Eine Lungenbeteiligung ist bei den Patienten schon im frühen Krankheitsstadium nachweisbar. Das gesamte Lungengewebe ist mit Schaumzellen durchsetzt. Durch die alveoläre Infiltration und die daraus resultierende Vergrößerung der Diffusionsstrecke, ist die Oxygenierung gestört. Betroffene Menschen berichten über zunehmende Atemnot. Eine Lungenfibrose und rezidivierende bronchopulmonale Infekte können zu einer pulmonalen Insuffizienz mit pulmonaler Hypertonie zu einem Cor pulmonale führen.

Radiologische Veränderungen sind eine fein-noduläre, interstitielle Zeichnungsvermehrung, Milchglastrübungen und verdickte inter- und intralobuläre Septen [5, 30, 37].

Meist sind mesenteriale Lymphknoten bei betroffenen Patienten auf das Drei- bis Fünffache vergrößert.

Aufgrund der Knochenmarkbeteiligung kann es zu Wachstumsverzögerungen, Osteoporose und zu einer Panzytopenie kommen [6].

Lipid-speichernde, retinale Ganglionzellen sowie vakuolisierte Zellen sind in den unterschiedlichen Schichten der Retina vorhanden. Lysosomale Ablagerungen finden sich auch in Korneazellen, ohne dass eine Korneatrübung vorliegt [38].

Im Gegensatz zum NPD Typ A und dem intermediären Typ, haben NPD Typ B Patienten eine höhere Lebenserwartung. Die meisten dieser Patienten versterben aufgrund eines Lungen- oder Leberversagens erst im Erwachsenenalter. Neurologische Auffälligkeiten sind bei dieser Form kaum oder gar nicht vorhanden [38]. Laborchemische Veränderungen, wie die Erhöhung der Transaminasen oder der Cholestaseparameter, resultieren aus der Leberbeteiligung. Auch zählt die Dyslipidämie, mit Erniedrigung des HDL-Cholesterins und einer Erhöhung der Triglyceride und des LDL-Cholesterins, zu typischen laborchemischen Veränderungen. Eine Thrombozytopenie wird ebenfalls nicht selten beobachtet [4, 14]. Der Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC1 und NPC2) zeichnet sich durch seine klinische Heterogenität, mit unterschiedlichen Organbeteiligungen und neurologischen Symptomen aus. Es handelt sich um eine chronisch neuroviszerale Erkrankung, die in

eine perinatale-, infantile -, spät-infantile -, juvenile - und eine adulte Form unterteilt wird [39]. Typische neurologische Auffälligkeiten sind: Ataxie, Dysarthrie, zerebelläre Koordinationsstörung, epileptische Anfälle, vertikale Blickparesen, kognitive Störungen, Sprach- und Schluckstörungen und progressive extrapyramidale und pyramidale Zeichen. Psychiatrische Auffälligkeiten können sein: gelastische Kataplexie, Psychosen, Demenz, Depression oder sexuelle Enthemmung. Viszerale Symptome können sein: Hepatosplenomegalie, Ikterus prolongatus, passagere cholestatische Hepatopathie oder zystische Veränderungen der Lunge [40-43].

2.8 Diagnostik des Morbus Niemann-Pick

Der Nachweis einer reduzierten Aktivität der sauren Sphingomyelinase (ASM) ist für die Diagnose des Morbus Niemann-Pick führend. Bestimmt wird die ASM Aktivität in Fibroblasten oder in den Leukozyten der Patienten [6, 44]. Bei Typ A NPD Patienten besteht eine Restaktivität unter 5%. Bei NPD Typ B Patienten beträgt diese ca. 10%. Die ASM Restaktivität steht somit in Zusammenhang mit der Schwere des Krankheitsbildes. Ist eine reduzierte ASM Aktivität nachgewiesen, erfolgt danach die genetische Diagnostik [14]. Diese enzymatischen und molekulargenetischen Untersuchungen können bereits pränatal durchgeführt werden, wenn eine familiäre Vorbelastung bekannt ist. Bevorzugt wird heute die molekulargenetische Diagnostik aus Chorionzotten [45].

Ein weiterer Parameter, der zur orientierenden Diagnostik herangezogen werden kann, ist die Chitotriosidase Aktivität im Plasma. Dies ist ein Enzym, welches von lipidbeladenen Makrophagen synthetisiert wird und damit auch bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen nachweisbar ist. Limitierend an dieser Methode ist, dass ca. 5-10% der Patienten einen angeborenen Mangel des Enzyms aufweisen. In diesem Fall können der CC-Chemokin Ligand 18 (CCL-18) oder die Lysosphingomyelin-Konzentration im Plasma als Suchdiagnostik genutzt werden [14] [46].

2.9 Therapiemöglichkeiten des Morbus Niemann-Pick Typ B

Der Morbus Niemann-Pick Typ B wurde in der Vergangenheit rein symptomatisch behandelt. Durch Stammzellentransplantationen versuchte man die Lungenbeteiligung zu therapieren. Die Studie von Vellodi A. und Mitarbeiter, bei der eine allogene Knochenmarkstransplantation an einem 3-jährigen Mädchen durchgeführt wurde, zeigte 9 Monate später einen Rückgang der radiologisch nachgewiesenen Infiltrate der Lunge, eine Verminderung des Sphingomyelingehaltes in Leber und eine Abnahme der Knochenmarksinfiltration mit sog. Schaumzellen [47] [48].

Auch sind bronchoalveoläre Lavagen in der Literatur zur Behandlung der Lungenerkrankung beschrieben. Insbesondere bei Erwachsenen stellte sie eine effektive Therapieoption dar. Die Studie von Nicholson und Mitarbeiter zeigte eine erfolgreiche Behandlung der Lungenbeteiligung bei einem 48-jährigen Mann. Durch die durchgeführte BAL kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Verschattungen im HRCT. Auch stieg der O₂-Partialdruck (paO₂) von 63mmHg (8,4 kPa) auf 77,2 mmHg (10,3 kPa) [49]. Bei Kindern jedoch differieren die Ergebnisse in der Literatur. Uyan und Mitarbeiter beschrieben eine unilaterale BAL bei einem 3 Monate alten Mädchen. Diese ergab weder klinische noch radiologische Besserungen. Das Mädchen verstarb mit 15 Monaten [50], [51].

2019 erschien ein Fallbericht über eine erfolgreiche bilaterale Lungentransplantation eines 64-jährigen Patienten. Dieser stellt eines von zwei noch lebenden Fällen dar. Vor der Lungentransplantation hatte der Patient, die für die NPD Typ B typischen Veränderungen, wie erhaltene Lungenvolumina in der Spirometrie und eine verminderte Diffusionskapazität von 14%, sowie eine retikuläre und retikulo-noduläre Zeichenvermehrung, Milchglastrübungen und verdickte inter- und intralobuläre Zeichenvermehrung in der Bildgebung [52].

Enzymersatztherapien sind schon seit mehreren Jahrzehnten zur Behandlung verschiedener lysosomaler Speichererkrankungen etabliert. Dabei werden biotechnologisch hergestellte Enzyme, welche, nachdem sie entsprechend aufbereitet wurden, den betroffenen Menschen intravenös zugeführt. Unter der Therapie mit Olipudase Alpha, einer rekombinierten humanen Sphingomyelinase, zeigte sich eine

Verbesserung der Lungenbeteiligung. Vor der Enzyersatztherapie zeigten alle Teilnehmer (5 von 5) radiologisch das Bild einer interstitiellen Lungenerkrankung, in Form von einer retikulo-nodulären Zeichenvermehrung und Milchglastrübungen. Die spirometrisch erhobenen Lungenvolumina, wie die FVC, FEV1 und TLC waren unauffällig, im Gegensatz zu einer verminderten Diffusionskapazität der Lunge (Mittelwert 58,3%). Nach 26 Wochen Therapie zeigte sich eine deutliche Besserung der Lungenbeteiligung in der Bildgebung, sowie eine Verbesserung der Diffusionskapazität (Mittelwert 64,4 %) [53].

Es konnte eine Reduktion der Lipidspeicherung und damit einhergehend, eine Reduktion der Milz- und Lebergröße, nachgewiesen werden. Laborchemisch kam es zu einem Abfall des Gesamtcholesterins und einem Anstieg des HDL-Cholesterins und einer Verbesserung der Transaminasenwerte. Leberbiopsien zeigten eine Reduktion des Sphingomyelingehaltes [54].

2.10 Untersuchungsmethoden der Lunge

Die Untersuchungsmethoden der Lunge in unserer Studie beinhalteten sowohl die Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie, als auch die Bestimmung der Diffusionskapazität mittels der Single-Breath-Methode.

Die Spirometrie dient als Basismethode zur Messung statische und dynamische Lungenvolumina, um obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen zu detektieren und zu monitoren.

Zur Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge, existieren folgende validierte Verfahren: die Single-Breath-, Steady-State- und Rebreath- Methode.

Bei der Single- Breath Methode wird ein Gasgemisch, das eine definierte Menge an Kohlenmonoxid enthält, eingeatmet. Für ca. 10 Sekunden wird der Atem seitens der Patienten angehalten und in der Ausatemluft die CO-Konzentration gemessen und der Diffusionskoeffizient berechnet.

Bei der Steady-State-Methode wird dem Patienten bei Ruheatmung ein Gasgemisch mit ebenfalls einer bestimmten Konzentration an CO, über eine Reihe von Atemzügen, verabreicht. Dies geschieht, bis der Gasaustausch ein Gleichgewicht (Steady-State) erreicht hat. In den endexpiratorisch gesammelten Gasproben wird die CO-

Konzentration für max. fünf Minuten registriert und die Diffusionskapazität berechnet [55].

Bei der Rebreath- oder auch Rückatmungsmethode wird das Testgas dem Patienten bei Ruheatmung zugeführt und die CO-Konzentration aus der Rückatmung kontinuierlich gemessen [56].

Zur Bestimmung der Diffusionskapazität ist die Single-Breath-Methode die zurzeit international empfohlene Methode. Sie ist leicht durchführbar, nicht zeitaufwändig, weit verbreitet und gut reproduzierbar [57]. Nachteilig ist jedoch, dass sie Abhängig von der Compliance der Patienten ist. Auch ist eine minimale Vitalkapazität von 1,3 Litern von Nöten, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten [56].

Vorteilig an der Steady-State-Methode ist, dass sie bei Normalatmung durchgeführt wird und damit nicht von der Compliance der Patienten abhängig ist. Einen Nachteil stellt aber der zeitliche und apparative Aufwand dar, sowie die Empfindlichkeit der Methode gegenüber Ventilations- und Diffusionsinhomogenitäten. Auch ist sie schlecht reproduzierbar und abhängig vom Atemminutenvolumen des Patienten [58].

Die Rebreath-Methode bietet den Vorteil, dass sie bei Ruheatmung durchgeführt und weniger von Ventilations- und Diffusionsinhomogenitäten beeinflusst wird. Ein Nachteil stellt jedoch auch hier die Komplexität des Instrumentariums und die Berechnungen für die Ermittlung der Diffusionskapazität dar [59, 60].

Im Gegensatz zu den Lungenfunktionsparametern, die ein Aussage über mechanische Eigenschaften der Lunge machen können, gibt die Diffusionsmessung Auskunft über die Gasaustauschleistung der Lunge wieder.

III Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign

Im Rahmen der Verlaufskontrolle wurden bei dieser Querschnittsstudie, in einem Zeitraum von ungefähr sechs Monaten, 15 Patienten, davon 8 weiblich und 7 männlich aus Deutschland und der Schweiz, in der Villa Metabolica untersucht. 10 der Patienten befanden sich im Erwachsenenalter und fünf waren noch minderjährig. Drei der an der Studie teilnehmenden Patienten wurden aufgrund mentaler Retardierung und

psychischer Erkrankung aus der Studie ausgeschlossen. Die Patienten befanden sich zwischen dem 7. und 45. Lebensjahr (Median: 22 ±9,6 Jahre).

Bei den für die Auswertung verwendeten Daten handelte es sich um Primärdaten. Um die Daten erheben zu können, holten wir die Zustimmung der Ethikkommission ein. Die Patienten wurden über die Art der Studie und den genauen Ablauf der Untersuchungen, die im Rahmen der Studie durchgeführt werden sollten, aufgeklärt. Eine schriftliche Patienteneinwilligung wurde von allen Patienten oder von deren gesetzlichen Vertreter, wenn diese minderjährig waren, eingeholt.

Alle Teilnehmer erhielten, nach dem sie anamnestiziert wurden, eine körperliche und laborchemische Untersuchung. Danach erfolgte eine Abdomen Sonographie, eine ARFI-Elastographie von Milz und Leber, eine Lungenfunktionsprüfung in Form einer Spirometrie sowie eine Diffusionskapazitätsmessung und eine CT-Thorax-Untersuchung.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren eine genetisch und enzymatisch gesicherte Niemann-Pick Typ B Erkrankung und das Vorliegen einer Splenomegalie. Das Vorhandensein von Atemwegsinfektionen, ein Alter unter 6 Jahren sowie neurologische Auffälligkeiten, gehörten zu den Ausschlusskriterien.

3.3 Anamnese der Patienten

Mittels eines speziellen Fragebogens für NPD Typ B Patienten, wurde die Anamnese mit besonderem Augenmerk auf Atemwegsinfektionen, gastrointestinalen Beschwerden wie Bauchschmerzen, Diarrhoe oder Obstipation, psychomotorische oder neurologische Auffälligkeiten oder eine erhöhte Hämatom- oder Blutungsneigung erfragt.

Die Patienten mussten Fragen zu Knochenschmerzen, Medikamentenanamnese und Sozialanamnese, Auffälligkeiten an Augen und Ohren beantworten. Außerdem wurden bei jedem Patienten die Vitalparameter erhoben, das Körpergewicht, die Körpergröße und der Body-Mass-Index bestimmt (siehe Anhang).

3.4 Sonographie, ARFI- Elastographie

Bei allen Patienten führten wir eine ausführliche körperliche Aufnahmeuntersuchung durch. Alle Teilnehmer erhielten eine Sonographie des Abdomens sowie eine ARFI-Elastographie der Milz und der Leber. Mittels Sonographie wurde die Echogenität, Form und Struktur von beiden Organen ermittelt und durch farbcodierter Dopplersonographie die Pfortaderflussgeschwindigkeit bestimmt. An der vorderen Axillarlinie erfolgte die Messung der Lebergröße. Die Erfassung des Milzdurchmessers wurde durch Messung einer optischen Achse vom oberen zum unteren Pol durchgeführt. Die ARFI- Elastographie diente zur Detektierung fibrotischer Veränderungen der Milz und Leber. Dies erfolgte mit einem konvexen Ultraschallkopf von 6 MHz eines Siemens Acuson S3000 Ultraschallsystems (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Dies erfolgte für die Milz am oberen und unteren Pol. Für die Leber erfolgte dies an Segment 5,6 und 8 (LS5, LS6 und LS8).

3.5 Laborchemische Untersuchung und molekularbiologische Einteilung

Die laborchemische Untersuchung des Blutes erfolgte bei allen Teilnehmern der klinischen Studie im nüchternen Zustand. Es wurden folgende Parameter bestimmt: Chitotriosidase-Aktivität, Albumin, Cholinesterase, ALT, AST, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Gesamtbilirubin, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterine, Triglyceride, Gerinnungsparameter sowie Differential-Blutbild.

Genotypisch erfolgte die Einteilung der Patienten gemäß McGovern und Mitarbeiter in folgende drei Schweregrade [6] :

- Genotyp 1: milder Genotyp; homozygote Träger von zwei milden Typ B Mutationen [61]
- Genotyp 2: moderater Genotyp; homozygote Träger von zwei intermediären Typ B Mutationen [17], [62]
- Genotyp 3: schwerer Genotyp; Träger einer Typ A Mutation [63], [64], [65].

3.6 Die Spirometrie

Die Spirometrie wurde beim sitzenden Patienten, dessen Nase mit einer Nasenklemme verschlossen wurde, am Pneumotachographen durchgeführt. Das Mundstück des Spirometers wurde in den Mund genommen, und der Patient wurde aufgefordert, drei bis vier Atemzüge durchzuführen. Daraufhin erfolgte mindestens zweimal die Durchführung des Tiffenau-Manövers, bei dem der Patient nach maximaler Ausatmung zügig und vollständig, soweit ihm möglich, einatmen musste. Danach musste der Patient innerhalb von einer Sekunde forciert und maximal ausatmen. In dem Mundstück, welches ein Rohr darstellt, befinden sich mehrere kleine Lamellen, die dazu führen, dass ein Strömungswiderstand entsteht. Vor und hinter den Lamellen erfolgt die Druckdifferenzmessung. Die Atemvolumina werden nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille berechnet. Der Prozessor stellt die erhobenen Werte für die statischen Atemvolumina als Volumen-Zeit-Kurve, sowie die dynamischen, als Fluss-Volumen-Kurve, dar. Erhobene Messwerte waren: die forcierte Vitalkapazität (FVC), forciertes expiratorisches Sekundenvolumen (FEV1) und der Tiffeneau-Index, welches den Quotienten von FEV1/FVC darstellt.

Nach den Werten von Hankinson und Mitarbeiter wird ein

FVC und FEV1-Wert von unter 80% und ein Ergebnis von unter 0,70 des FEV1/FVC Quotienten als pathologisch gewertet [66].

3.7 Messung der Diffusionskapazität mittels Single Breath Methode

In der Universitätsklinik Mainz wurde die Single- Breath Methode zur Messung der Diffusionskapazität der Lunge durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte an einem EasyOne Pro TM LAB der Universitätsklinik. Hierbei atmete der Patient bis auf Residualvolumen-Niveau aus und inhalierte ein Gemisch aus 12% Helium, 1% Kohlenmonoxid und 87% Luft ein. Der Atem wurde 10 Sekunden lang gehalten und die Konzentration des Kohlenmonoxids in der Ausatemluft gemessen.

Für die Datenanalyse verwendeten wir standardisierten Werte nach Van Gense und Mitarbeiter [67]. Ein Ergebnis von unter 70% ist definiert als Diffusionsstörung der

Lunge. Wenn die Patienten dazu in der Lage waren den Test zu wiederholen, wurde dies vorgenommen und der bessere Wert für die Datenanalyse verwendet.

3.8 Röntgen- und CT-Thorax

Die CT-Thorax Untersuchung wurde mit 2 Geräten (Philips iCT 256-Zeiler, Philips Brilliance 64-Zeiler) bei 13 von 15 Patienten durchgeführt. Aufgrund psychischer Komorbidität war dies bei 2 Patienten nicht möglich. Es wurden Dünnschicht-CT-Bilder einer Dicke von 1mm im Lungenfenster (W: 1500/L: -500) und zusätzlich 3mm dicke Schnittbilder im Weichteilfenster (W:360/L:60) mit Kontrastmittel durchgeführt.

Um die erhobenen Bilder bestmöglich zu bewerten, erstellten wir ein Punktevergabesystem, welches die typischen CT-morphologischen Befunde bei Morbus Niemann-Pick Typ B Patienten beinhaltet. Das Punktevergabesystem beinhaltet Auffälligkeiten, wie Milchglastrübungen (0-1 Pkt.: 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden), inter- und intralobuläre Zeichenvermehrung (0-3 Pkt. = keine Zeichenvermehrung vorzufinden, 1 = interlobulär verdickte Septen vorzufinden die subpleural gelegen sind, 2 = interlobulär verdickte Septen mit zentraler Aussparung, 3 = interlobulär verdickte Septen mit Beteiligung der gesamte Lunge), subpleurale Zysten: (0-1 Pkt.: 0 = keine vorhanden, 1 = vorhanden), Honigwabellunge (0-3 Pkt.: 0 = keine, 1 = leicht ausgeprägte, 2 = moderat ausgeprägt, 3 = schwer ausgeprägt) und verkalkte Granulome (0-1 Pkt.: 0 =keine, 1 = vorhanden). Bei Erreichen von 3 Punkten, gingen wir von einer milden Lungenbeteiligung, bei bis zu 6 Punkten von einer mittleren bzw. moderaten Lungenbeteiligung und bei über 9 Punkten, von einer schweren Lungenbeteiligung aus (siehe Tabelle 4). Die Befundung der CT-Bilder wurde von 2 erfahrenen Kinderradiologen durchgeführt und ausgewertet. Dies geschah ohne das Wissen über die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung und der DLCO -Ergebnisse.

3.9 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Ergebnisse sowie auch die graphische Darstellung wurden mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Software Version 23 erhoben. Die Auswertung erfolgte nach der Beratung eines Statistikers des

Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik. Folgende statistische Verfahren wurden zur Deskription der erhobenen Daten eingesetzt:

- Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient
- Der Pearson Korrelationskoeffizient

Beide Verfahren dienen der Berechnung von Korrelation zweier Variablen. Für Variablen mit Gaußscher Normalverteilung verwendeten wir den Pearson Korrelationskoeffizienten für Variablen, ohne Gaußsche Normalverteilung den Spearman'schen -Korrelationskoeffizient.

Ein Korrelationskoeffizient von unter $r = 0,2$ wies eine schwache Korrelation, ein Korrelationskoeffizient zwischen $r = 0,2$ bis $r = 0,4$ eine niedrige Korrelation, ein Korrelationskoeffizient zwischen $r = 0,4$ bis $r = 0,7$ eine mäßige Korrelation, ein Korrelationskoeffizient zwischen $r = 0,7$ bis $r = 0,9$ eine hohe Korrelation auf und Werte über $r = 0,9$ zeigten eine sehr hohe Korrelation an.

Zur Berechnung der Signifikanz wurde für die Tests ein p-Wert bestimmt. Bei einem p-Wert unter 0.05 wurden die Korrelationen als statistisch signifikant bewertet.

Mittels Streudiagramme wurden die registrierten Signifikanzen graphisch dargestellt. Mit Hilfe des Boxplots konnte man die Beziehung zwischen dem Genotyp und den Lungenwerten verbildlichen. Die Ausreißer wurden mit einem Kreis oder Sternchen gekennzeichnet.

IV Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Anamnese

7 der 15 Teilnehmer berichteten über Epitaxis, 6 über eine vermehrte Infektneigung, Hämatombildung und gastrointestinale Symptome und jeweils 2 über vermehrte Kopfschmerzen und Müdigkeit. Bei einem der Patienten kamen gelegentlich Gelenkschmerzen vor (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anamnese der Patienten

Patient	Symptome
1. weiblich, 7 Jahre	Epitaxis, GIT-Beschwerden, Infektneigung
2. männlich, 31 Jahre	keine
3. männlich, 28 Jahre	Epitaxis, GIT-Beschwerden, Hämatombildung, neurologische Symptome
4. männlich, 27 Jahre	Epitaxis, GIT-Beschwerden, Infektneigung
5. männlich, 24 Jahre	Epitaxis, GIT-Beschwerden
6. weiblich, 25 Jahre	Epitaxis, GIT-Beschwerden, neurologische Beschwerden, Infektneigung
7. weiblich, 45 Jahre	Epitaxis, GIT-Beschwerden, neurologische Beschwerden, Gelenkschmerzen, Infektneigung
8. männlich, 18 Jahre	keine
9. weiblich, 14 Jahre	Epitaxis, GIT-Beschwerden, Hämatombildung, Infektneigung, Gelenkschmerzen
10. männlich, 15 Jahre	Hämatombildung, vermehrte Müdigkeit
11. weiblich, 17 Jahre	Kopfschmerzen, vermehrte Müdigkeit
12. weiblich, 22 Jahre	Hämatombildung
13. weiblich, 12 Jahre	Epitaxis, Hämatombildung
14. männlich, 37 Jahre	Hämatombildung, neurologische Symptome
15. weiblich, 19 Jahre	Infektneigung

4.2 Ergebnisse der körperlichen- und Ultraschall-Abdomen-Untersuchung inkl. Elastographie

5 der untersuchten Patienten litten, in Bezug auf die alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilenkurve, an Übergewicht (Median \pm SD: 65 \pm 17,3kg, Spanne: 17,2 -95 kg), 3 dieser wiesen eine verminderte Körpergröße (Median \pm SD: 1,61 \pm 0,2m, Spanne: 1,07-1,93 m) auf und lediglich einer hatte einen niedrigen Body Maß Index (BMI) (Median \pm SD: 23,7 \pm 3,5kg/m², Spanne: 14,9- 29,3 kg/m²).

Vier der Patienten wiesen neurologische Auffälligkeiten auf. Zu dieser gehörten Ataxie und Gangunsicherheit, Areflexie und Parästhesien.

In der klinischen Untersuchung und im Ultraschall zeigten alle Patienten, im Vergleich zu geschlechts- und altersabhängigen Normwerten, eine Splenomegalie. Zur sonographischen Beurteilung der Leber und Milz erfolgte die Berechnung von z-Scores. Für die Milz lag dieser zwischen -1,35 und 1,68. 14 von 15 wiesen auch, im Vergleich zu größenabhängigen Normwerten, eine Vergrößerung der Leber (z-Score: -1,52-1,67) auf.

Im Vergleich zu altersbezogenen Referenzwerten, wiesen 11 von 12 Patienten erhöhte Werte in der Elastographie der Leber und Milz auf. Bei 8 der Patienten stellte man eine Erhöhung der Werte in allen drei Lebersegmenten fest. Einer zeigte Auffälligkeiten der Lebersegmente 5 und 8 auf. Bei zwei Patienten war nur das Lebersegment 5 auffällig. Alle Patienten zeigten erhöhte Werte in der Milz-Elastographie des oberen (S1) und unteren Pols (S2), welches auf eine beginnende Fibrotisierung der Milz und Leber hindeutet.

4.3 Ergebnisse der laborchemischen und molekularbiologischen Untersuchungen

Die laborchemischen Untersuchungen zeigten, dass die Chitotriosidase-Aktivität bei allen Patienten erhöht war (Median \pm SD: 1356nmol/h/ml, Spanne: 244- 4243 nmol/h/ml).

AST war bei acht (Median \pm SD: 34 \pm 22,7U/L, Spanne: 19-94 U/L) und ALT bei sechs (Median \pm SD: 28 \pm 19,7U/L, Spanne: 11- 77 U/L) von 15 Patienten erhöht. Das HDL-Cholesterin (Median \pm SD: 28 \pm 10,2mg/dl, Spanne: 13-50mg/dl) war bei 12 von 15 Patienten verringert. Im Gegensatz zum HDL-, war das LDL-Cholesterin (Median \pm SD:

137± 76,1mg/dl, Spanne: 54-290 mg/dl) bei 4 und die Triglyceride (Median± SD: 150±76,1mg/dl, Spanne: 84-379 mg/dl) bei acht von 15 Patienten erhöht. Das Gesamtbilirubin zeigte sich bei acht Patienten erhöht (Median± SD: 1,33±0,9mg/dl, Spanne: 0,52-3,99 mg/dl), das indirekte Bilirubin und die γ GT (Median± SD: 16±8,4 U/L, Spanne: 10-42 U/L) bei nur einem Patienten.

Bei allen Patienten konnte laborchemisch normale Lebersyntheseparameter, d.h. Cholinesterase, Albumin, Gesamteiweiß, INR- und Quickwert, Fibrinogen und Antithrombin III, nachgewiesen werden. Sieben der 15 Patienten wiesen eine Leukozytopenie auf. Eine Thrombozytopenie wurde bei 10 von 15 Patienten (Median± SD: 131±44,5/nL, Spanne: 52-222/nL) festgestellt. Bei der Gerinnungsdiagnostik zeigte sich bei einem Patienten eine verlängerte aPTT von 41,3 sec. Ein Teilnehmer wies eine normozytäre hypochrome Anämie auf. Eine Erhöhung des Serum-Ferritin-Spiegels konnte bei zwei der Probanden beobachtet werden (siehe Tabelle 2).

Molekulargenetisch teilten wir zwei Patienten dem schweren Genotyp (Genotyp 3), sieben dem moderaten (Genotyp 2) und sechs Patienten dem milden Genotyp (Genotyp 1) zu (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2: Laborwerte der Patienten

Patient Nr.	Alter	Gewicht (kg)	Größe (m)	BMI (kg/m ²)	Chitotriosidase (nmol/h/ml)	Thrombozyten/nL	Gesamtcholesterin(mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)	γGT (U/l)	Albumin (g/l)	Gesamtbilirubin(mg/dl)	Cholinesterase(U/l)	Fibrinogen (g/l)
1	7	17,2	1,07	14,96	564	222	271	20	219	161	86	63	17	45	0,66	8,9	293
2	31	80	1,86	23,7	1995	109	119	28	54	196	29	21	11	44	1,58	8,18	180
3	28	72	1,74	23,78	4243	78	155	18	96	205	47	48	22	38	0,71	7,04	327
4	27	74	1,79	23,1	261	117	124	41	66	85	23	32	17	41	3,99	9,3	195
5	24	95	1,93	25,5	244	136	103	29	57	85	25	25	15	41	2,2	7,45	219
6	25	62	1,61	23,92	850	131	198	29	139	150	19	11	13	38	0,58	8,43	172
7	45	73	1,59	28,88	1356	162	233	39	170	122	53	23	32	41	1,02	9,17	246
8	18	62	1,72	21	2231	111	184	20	137	133	34	28	15	41	1,59	10,19	276
9	14	62	1,63	23,6	2113	92	207	18	156	166	40	50	14	40	1,94	4,05	255
10	15	50	1,61	19,3	1255	168	176	40	119	84	24	15	13	42	0,84	7,22	205
11	17	53	1,61	21,6	707	166	197	50	129	92	19	12	10	36	0,52	8,94	304
12	22	75,3	1,6	29,3	3031	61	225	13	165	234	94	57	42	35	1,39	5,85	235
13	12	54	1,55	22,48	598	168	225	32	145	240	29	23	16	44	0,69	12,66	279
14	37	81,3	1,79	25,3	2374	52	147	19	99	147	36	51	17	43	1,33	7,69	201
15	19	65	1,53	27,1	1692	143	393	27	290	379	64	77	26	40	2,19	8,16	310

Referenzwerte

Chitotriosidase (nmol/h/ml): 20-100 nmol/h/ml

Thrombozyten/nL: 150-400/nL

Gesamtcholesterin (mg/dl): \leq 200mg/dl, 4-16 Jahre: 123-226 mg/dl

HDL-Cholesterin (mg/dl): $>$ 35 mg/dl

LDL-Cholesterin (mg/dl): $<$ 155 mg/dl

Triglyceride (mg/dl): \leq 200 mg/dl, Kinder nach 1.Lebensjahr: $<$ 163 mg/dl

AST (U/l): ♀: \leq 48 U/L, ♂: \leq 35 U/L, 6-11 Jahre: $<$ 21 U/L, 12-16 Jahre: ♀: $<$ 25 U/L, ♂: $<$ 29 U/L

ALT (U/l): ♀: \leq 35 U/L, ♂: \leq 45 U/L, 6-11 Jahre: $<$ 21 U/L, 12-16 Jahre: ♀: $<$ 21 U/L, ♂: $<$ 24 U/L

γ GT (U/l): ♀: \leq 38 U/L, ♂: \leq 55 U/L, 6-11 Jahre: $<$ 17 U/L, 12-16 Jahre: ♀: $<$ 33 U/L, ♂: $<$ 45 U/L

Albumin (g/l): 35-50 g/l, Kinder nach 1 Jahr: 35,2-50,4 g/l

Gesamtbilirubin (mg/dl): $<$ 1,1 mg/dl

Cholinesterase (U/l): ♀: 71-188 μ kat/L (4,3-11,3 kU/L), ♂: 88-215 μ kat/L (5,3-12,9 kU/L)

Fibrinogen (g/l): 1,8-3,5 g/l

Tabelle 3: Einteilung der Patienten in drei unterschiedliche Schweregrade anhand der Genotypen

Patient Nr.	Genotyp	Allel 1 c DNA	Allel 1 Protein	Allel 2 c DNA	Allel 2 Protein
1	1	c.1117C>T	P373S	c.1780_1782delACT	T594del
2	3	c.1829_1831delGCC	R610del	c.1829_1831delGCC	R610del
3	2	c.416C>T	L139P	c.1522G>A	G508R
4	3	c.872G>A	R291H	c.750C>A	S250R
5	3	c.872G>A	R291H	c.750C>A	S250R
6	2	c.880C>A	Q294K	c.880C>A	Q294K
7	2	c.730G>A	G244R	c.15454C>T	A497V
8	2	c.416C>T	L139P	c.416T>C	L139P
9	2	c.416C>T	L139P	c.416T>C	L139P
10	3	c.872G>A	R291H	c.880C>A	Q294K
11	3	c.872G>A	R291H	c.880C>A	Q294K
12	1	c.1355T>C	L452P	c.1795G>A	A601T
13	3	c.1492C>T	R498C	c.872G>A	R291H
14	2	c.1177T>G	W393G	c.1177T>G	W393G
15	2	c.880C>A	Q294K	c.750C>A	S250R

4.4 Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik

9 von 13 Patienten, die eine bildgebende Untersuchung in Form eines CT-Thorax erhalten haben, zeigten pathologische Befunde, wie interstitielle Veränderungen des Lungenparenchyms. 6 von ihnen wiesen Milchglastrübungen und 8 der Patienten verdickte inter- und intralobuläre Septen auf. Drei der Teilnehmer zeigten eine sogenannte Honigwabenlunge, einer wies eine subpleurale Zyste auf und bei sechs von ihnen wurden verkalkte Granulome gefunden. Bei unserem erstellten CT-Score erreichte ein Patient eine Punktzahl von acht, zwei eine Punktzahl von sieben, einer eine Punktzahl von fünf, einer eine Punktzahl von drei, drei eine Punktzahl von zwei, einer erhielt einen Punkt und vier eine Punktzahl von null (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: CT-Score

	Milchglastrübungen	Inter- & intralobuläre Verdickungen (Grad 1-3)	Wabenlunge (Grad 1-3)	Subpleurale Zyste	Zusätzliche Befunde		Max. 9 Punkte
Punkte	1	1,2,3	1,2,3	1	1		
Patienten Nummer							
1	1	3	3	0	Verkalkter Lymphknoten	0	7
2	0	1	0	0	Verkalktes Granulom	1	2
3	1	3	2	0	Verkalktes Granulom	1	7
4	0	0	0	0	Verkalktes Granulom	1	1
5	0	0	0	0	0	0	0
6	/	/	/	/	/	/	/
7	0	1	0	0	Verkalktes Granulom	1	2
8	1	2	0	1	Verkalktes Granulom	1	5
9	1	3	3	0	Noduläre, nicht verkalkte subpleurale Verdichtung	1	8
10	0	0	0	0	Nicht verkalkte Verdichtung	0	0

11	0	0	0	0	0	0	0
12	1	2	0	0	0	0	3
13	0	0	0	0	0	0	0
14	/	/	/	/	/	/	/
15	0	2	0	0	0	0	2

4.5 Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung & Diffusionskapazitätsmessung

12 von 15 Patienten waren in der Lage, die Lungenfunktionsdiagnostik und Diffusionskapazitätsmessung, in Form der Spirometrie und Diffusionskapazitätsprüfung, zu vollziehen. Die durchschnittlichen Werte für FVC, FEV1 und DLCO betragen 99,1%, 100,2% und 75%. Das mittlere FEV1/FVC-Verhältnis betrug 1,00. Fünf der Patienten zeigten einen pathologischen DLCO-Wert, drei der Teilnehmer hatten einen auffälligen FVC*, zwei wiesen einen pathologischen FEV1-Wert* auf und nur ein Patient, zeigte einen auffälliges FEV1/FVC-Verhältnis* (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse Lungenfunktion & Diffusionskapazität

Pat.Nr.	Geschlecht	Alter	Genetik	FVC (l)	FEV1 (l)	FEV1/VC	DLCO (%)	CT-Score (Punkte)
1	w	7	1	86,3	88,2	1	36,3*	7
2	m	31	3	132,7	118	0,89	107,4	2
3	m	28	2	70,5*	79*	1,12	43,5*	7
4	m	27	3	108	102,5	0,95	92,5	1
5	m	24	3	114,8	111,5	0,97	83,2	0
6	w	25	2	/	/	/	/	/
7	w	45	2	120,9	121,5	1	91,5	2
8	m	18	2	75*	84,9	1,13	63,9*	5
9	w	14	2	91,1	100,4	1,1	54,8*	8
10	m	15	3	95,2	111,2	1,17	77,8	0
11	w	17	3	134,2	146,3	1,09	92,8	0
12	w	22	1	73,7*	48,1*	0,65*	47,3*	3
13	w	12	3	/	/	/	/	0
14	m	37	2	/	/	/	/	/
15	G	19	2	87,2	90,9	1,04	83	2

Pathologische Werte fettgedruckt und mit Sternchen versehen.

4.6 Korrelationen

Eine mäßig negative Korrelation konnte zwischen dem FVC- Wert und dem CT-Score ($r = -0.626$, $p = 0.030$) ermittelt werden. Zwischen FVC-Wert und DLCO-Wert zeigte sich eine hohe Korrelation (**Abb.1**). Zwischen dem FVC-Wert und der Genetik stellte sich eine positive Korrelation dar ($r = 0.682$, $P = 0.015$) (**Abb.2**). Eine negative Korrelation wurde zwischen FVC und Lebergröße ($r = -0.648$, $p = 0.023$), der Elastographie des Lebersegments 6 (L6; $r = -0.659$, $p = 0,027$) und Milzdurchmesser ($r = -0.636$, $p = 0.026$) ermittelt.

Die erhobenen DLCO-Werte zeigten eine negative Korrelation zu den erhobenen Werten des CT-Scores ($r=-0.781$, $P=0.003$) (**Abb.3**). Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen FVC ($r=0.838$, $P=0.001$), der Genetik der Patienten ($r=0.795$, $P=0.002$) (**Abb.4**) und der Elastographie-Werte des Lebersegments 6 (L6; $r=-0.617$, $p= 0.043$) (**Abb.5**).

Es konnten keinerlei Korrelationen zwischen dem Alter der Patienten, den FVC-, FEV1-, DLCO-Wert und dem CT-Score nachgewiesen werden.

Die Genetik der Patienten zeigt eine negative Korrelation zwischen CT-Score ($r=-0.590$, $p=0.021$), sowie zwischen den Elastographiewerten der Lebersegmente 5 ($r=-0,856$, $p=0,000$), 6 ($r=-0,899$, $p=0,000$) und 8 ($r=-0,899$, $p= 0,000$) und dem oberen ($r=0,661$, $p=0,019$) und unteren Milzpol ($r=-0,770$, $p=0,003$).

Die Chitotriosidase-Aktivität korrelierte mit der FVC ($r= -0.601$, $p= 0.039$) und mit der FEV1 ($r=-0,587$, $p=0,045$). Es konnte keine Korrelation zwischen Chitotriosidase-Aktivität und DLCO ($r= -0.420$, $p= 0.175$) und CT-Score ($r= 0.478$, $p= 0.71$) gezeigt werden.

Eine signifikante Korrelation der Chitotriosidase-Aktivität und der Elastographiewerte der Lebersegmente 5 ($r=0,64$, $p=0,03$), 6 ($r=0,78$, $P=0,01$) und 8 ($r=0,66$, $p= 0,02$) sowie mit denen der Milz (S2: $r=0,66$, $p=0,02$) konnte nachgewiesen werden. Sie zeigte auch eine hohe Korrelation zur Größe der Leber ($r=0,61$, $p=0,02$) und der Milz ($r=0,87$, $p=0,01$).

Abbildung 1: Grafik zeigt die Beziehung zwischen FVC und DLCO ($r=0.838$, $p=0.001$). Es besteht eine hohe Korrelation zwischen beiden.

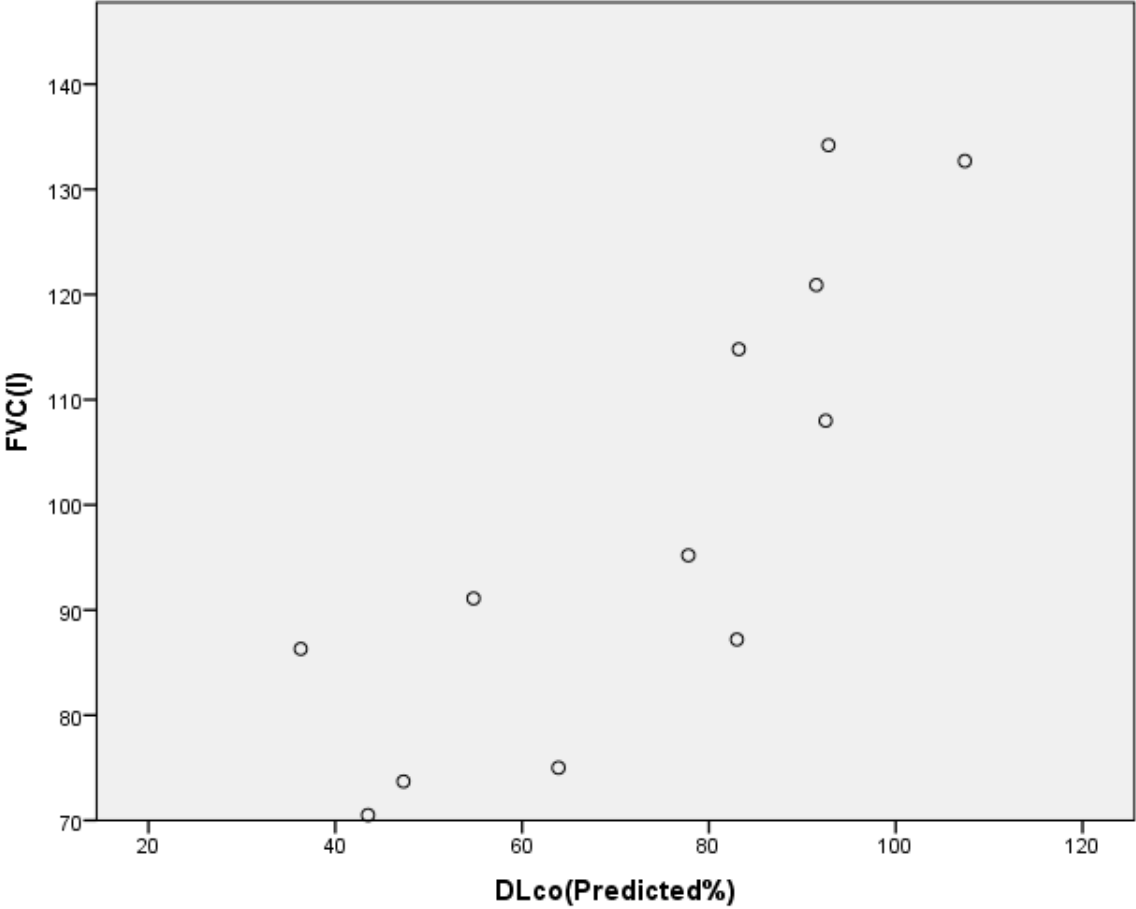


Abbildung 2: Boxplot zeigt die Beziehung zwischen den Genotypen und den FVC-Werten. Es gab eine hohe Korrelation zwischen beiden ($r=0,682$, $p=0,030$).

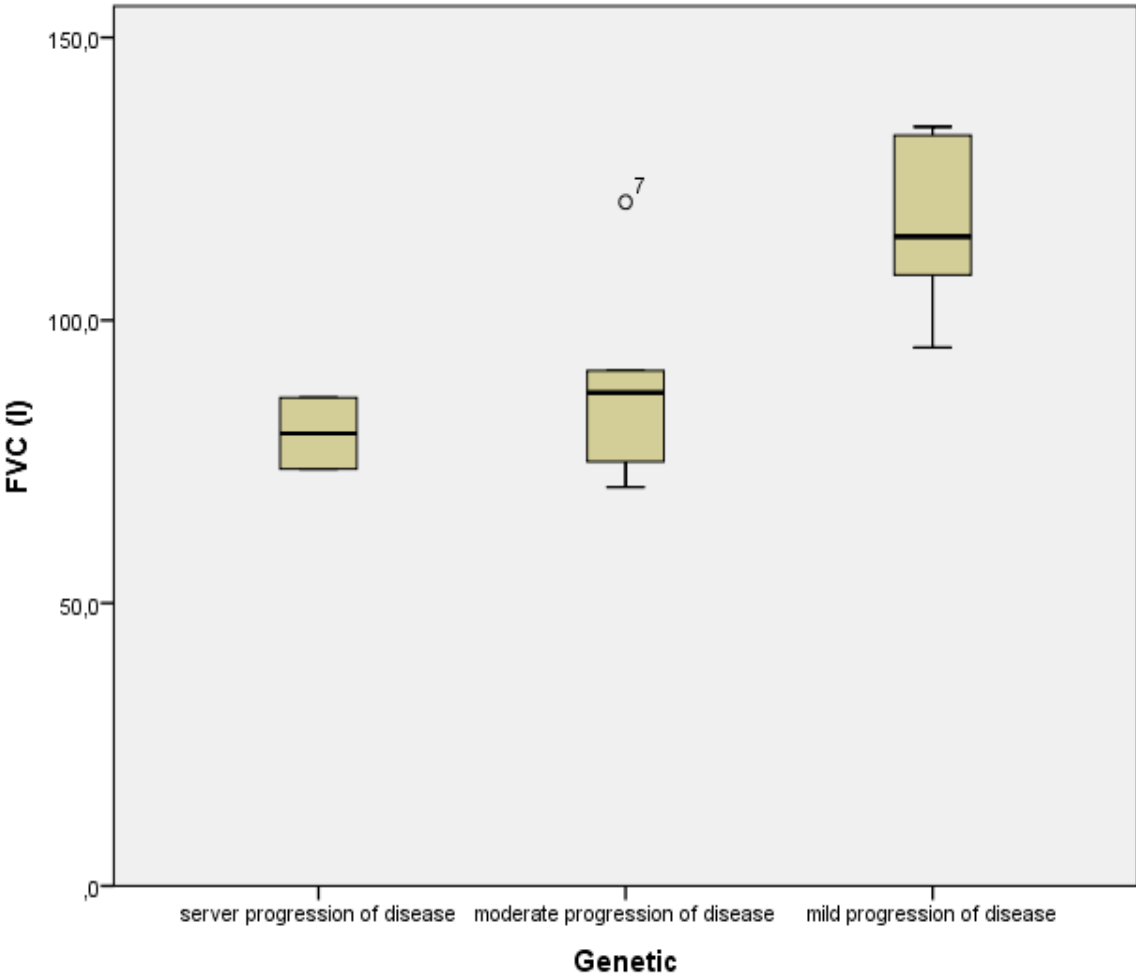


Abbildung 3: Grafik zeigt eine negative Korrelation zwischen DLCO- Ergebnissen und dem CT-Score ($r=-0.781$, $P=0.003$)

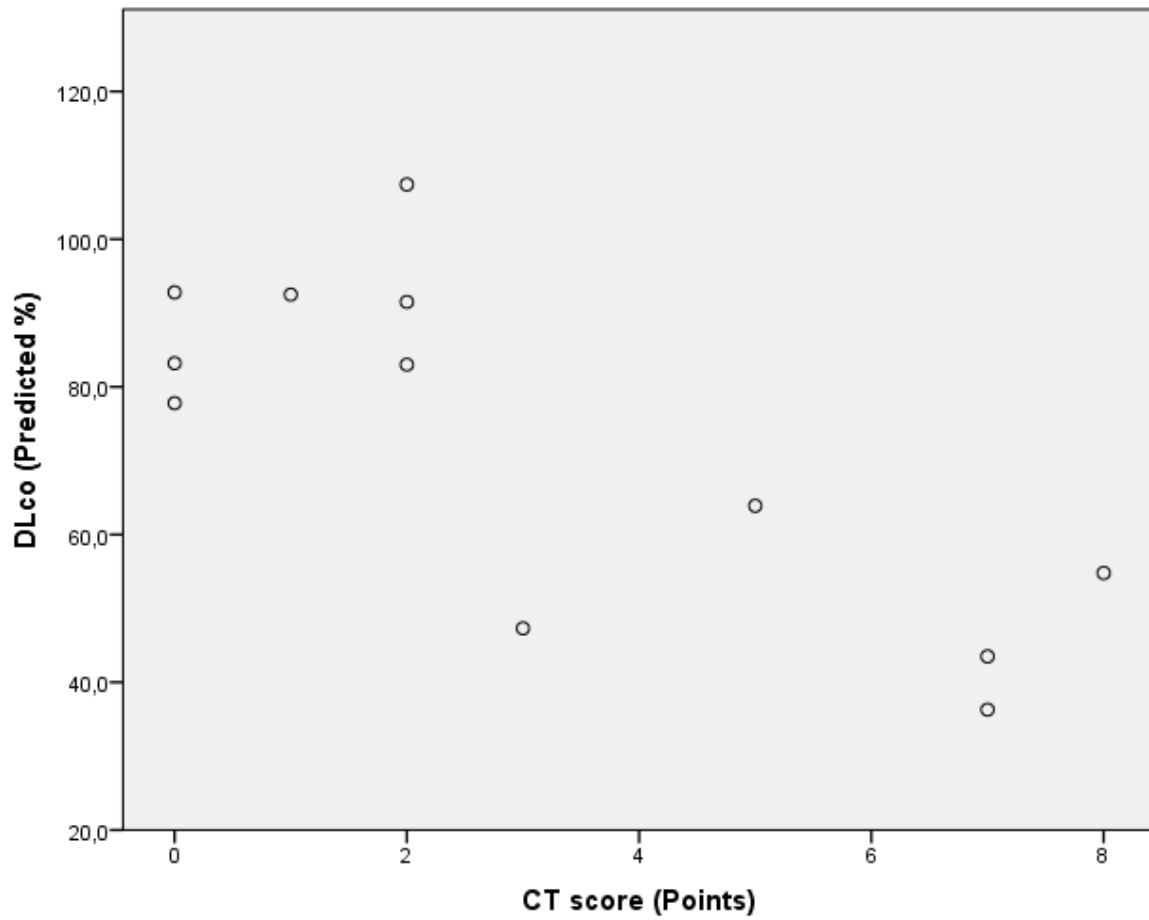


Abbildung 4: Boxplot zeigt die Beziehung zwischen den Genotypen und den DLCO-Werten. Es gab eine hohe Korrelation zwischen beiden ($r=0.795$, $p=0.002$).

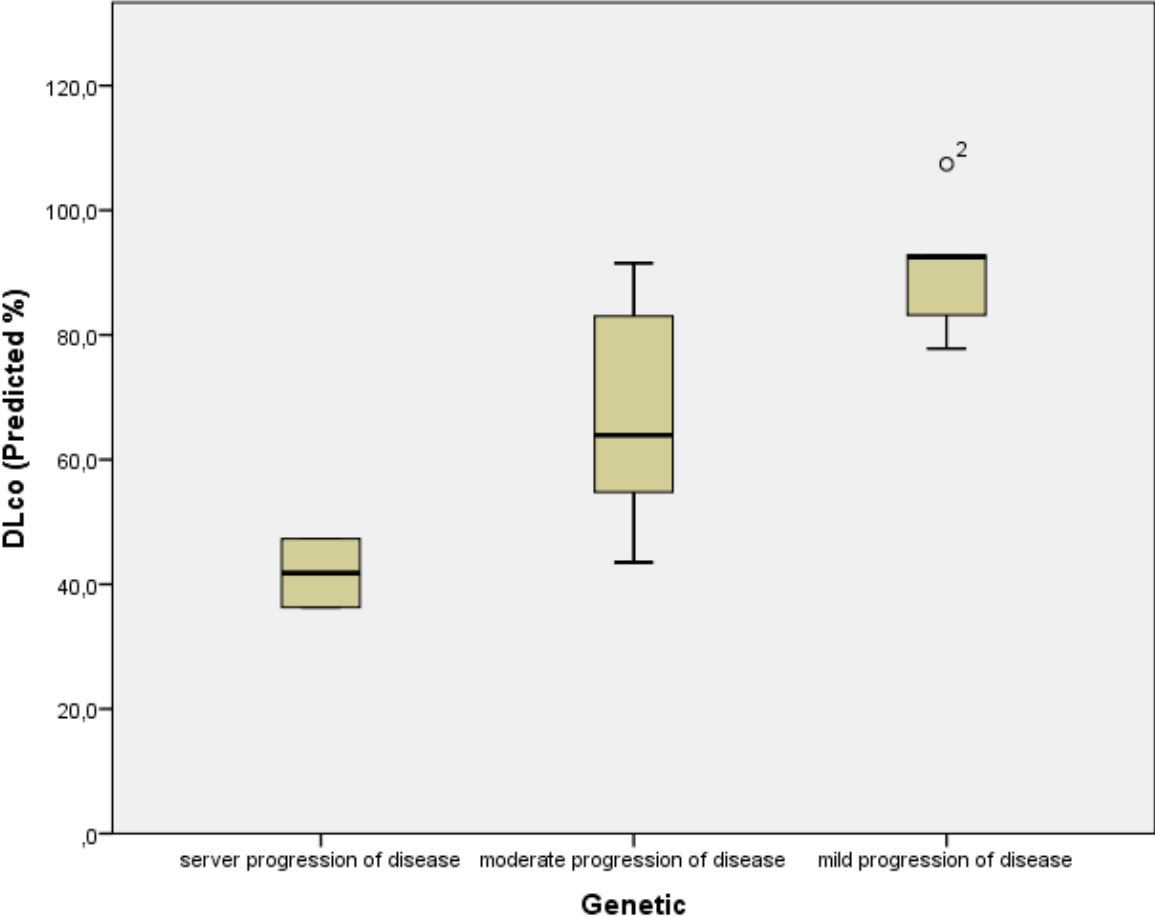
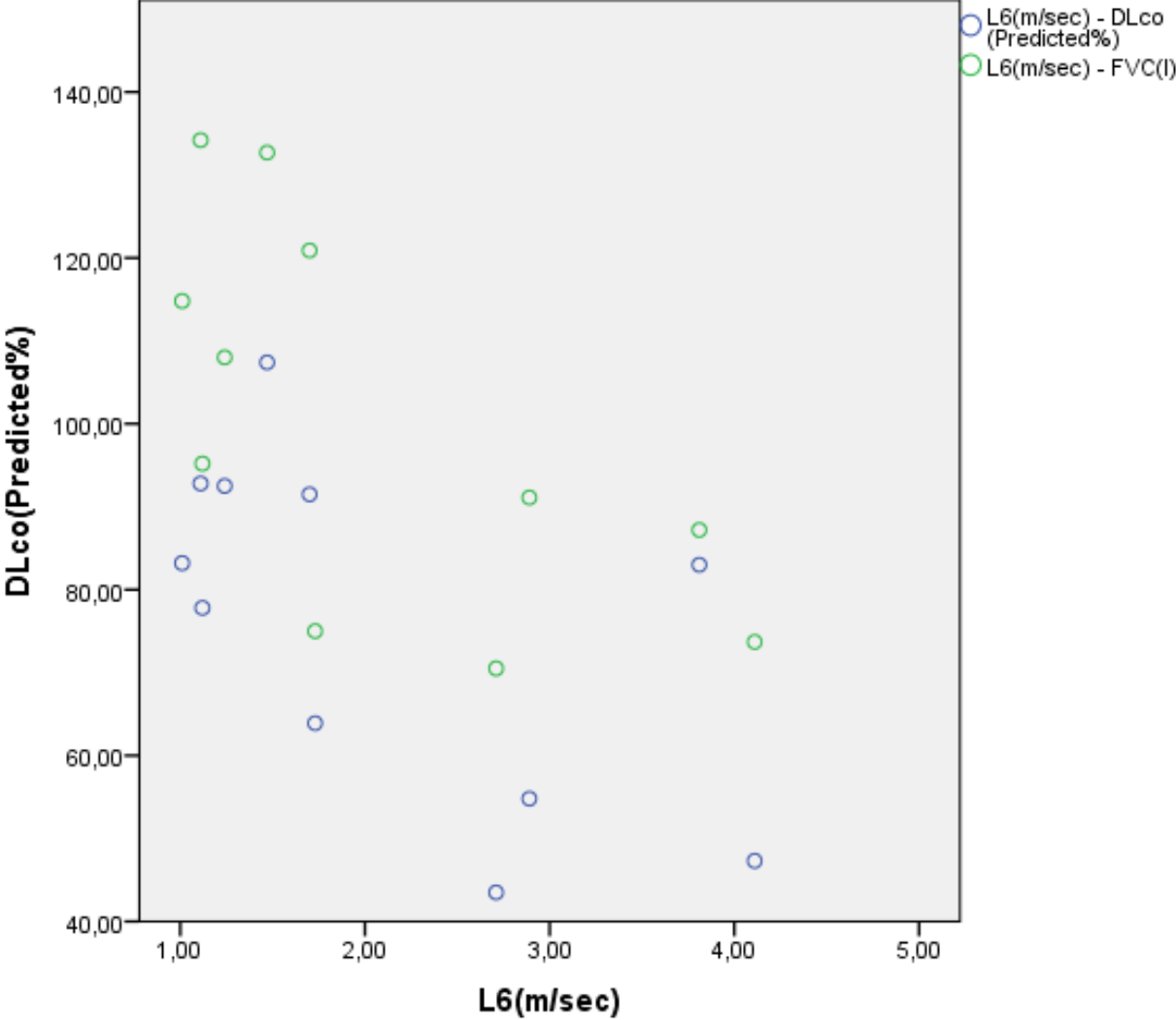


Abbildung 5: Beziehung zwischen DLCO ($r=-0.617$, $p=0.043$) und Elastographiewerten des Lebersegments 6 (L6).



V Diskussion

Die Lungenbeteiligung beim Morbus Niemann Pick Typ B stellt eine große Herausforderung aufgrund der variablen Klinik und der Diskrepanz zwischen den Ergebnissen in Bildgebung und erhobenen Parametern in der Lungenfunktionsdiagnostik dar. Aufgrund dessen, muss die Lungenbeteiligung auf unterschiedlichen Ebenen diskutiert werden, um eine entsprechende Charakterisierung der Lungenbeteiligung der betroffenen Menschen, vornehmen zu können. In der von uns durchgeführten Studie, war es unter anderem ein Ziel, die Lungenbeteiligung mittels gängiger und standardisierter Verfahren, wie der Lungenfunktionsprüfung und der Diffusionskapazitätsprüfung, zu diskutieren. Ein weiteres Ziel war, eine radiologische Charakterisierung der Lungenbeteiligung bei Morbus Niemann-Pick Patienten zu etablieren. Soweit bekannt, gibt es noch keine etablierten Verfahren zur Einteilung der Lungen-CT-Veränderungen bei NPD Typ B Patienten.

5.1 Lungenbeteiligung

5.1.1 Spirometrische Befunde

Die Lungenfunktionsprüfung stellt eine der ältesten und am meisten standardisierten Verfahren zur Diagnostik und Monitoring von Lungenerkrankungen dar, so auch bei Morbus Niemann-Pick Typ B Patienten.

In einigen wissenschaftlichen Arbeiten, wie der von Minai und Mitarbeitern, wird beschrieben, dass die interstitielle Lungenerkrankung eher eine seltene Manifestation beim Morbus Niemann-Pick ist. Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine heterogene Gruppe mit unterschiedlicher Ätiologie. In der Lungenfunktionsdiagnostik zeigen sich Befunde, die zu einer restriktiven Ventilationsstörung passen, wie eine verminderte Vitalkapazität (VC), Totalkapazität der Lunge (TLC), intrathorakales Volumen (ITGV) und Residualvolumen (RV). Im weiteren Verlauf verringert sich auch das Forcierte expiratorische Sekundenvolumen (FEV1). Der Tiffenau-Index (FEV1/VC) ist jedoch unverändert. Auch die Diffusionskapazität der Lunge, die in Form der DLCO gemessen wird, nimmt ab. Im Röntgen-Thorax ist eine retikuläre

Zeichenvermehrung und im HRCT, eine irreguläre Verdickung von inter- und intralobulärer Septen sowie Milchglastrübungen, typisch für interstitielle Lungenerkrankungen [68] [69]. Die in dieser Studie, 48-jährige Patientin wies radiologisch das charakteristische Bild einer interstitiellen Lungenerkrankung, wie basal betonte, bilaterale retikulo-noduläre Zeichenvermehrungen und nebenbefundlich ein kalzifizierendes Granulom der Lunge auf. Die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung zeigte erhaltene Flussraten und Lungenvolumina. Die Diffusionskapazitätsmessung ergab eine starke Verminderung der DLCO mit 29%. Ähnliche Befunde zeigten auch Patienten von 31 früheren Studien und Berichten, die seitens Minai und Mitarbeiter durchleuchtet wurden.

Auch die Studie von Niggeman und Mitarbeiter zeigte unveränderte Werte in der Lungenfunktionsprüfung [70]. Ferretti und Mitarbeiter beschrieben ebenfalls eine Verminderte Diffusionskapazität mit einem DLCO-Wert von 58% und uneingeschränkten Ergebnissen in der Lungenfunktionsprüfung [71].

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Lungengeweben bei einigen Niemann-Pick Patienten zeigten, dass die grundlegende Struktur des Lungenparenchyms häufig erhalten bleibt, [72] welches auch die häufig unauffälligen Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung erklären könnte [71] [73].

In weiteren Studien wurden restriktive Veränderungen in Form von einer Verringerung der FVC und/ oder der FEV1 nachgewiesen [74], [75], [75]. Dies zeigte sich auch in unserer Studie. 25% (3 von 12) der Patienten wiesen eine Auffälligkeit des FVC-Wertes und 17% (2 von 12) des FEV1 auf. Histopathologisch wird beschrieben, dass es zu einer diffusen Infiltration der Lymphgefäße, des Subpleural-Raumes, der Alveolar Wände und der Alveolen mit Sphingomyelin beladenen Histozyten kommt [27].

5.1.2 DLCO-Ergebnisse

Die Diffusionskapazität der Lunge spiegelt das Austauschvermögen der Lunge zwischen Alveolarraum und dem Hämoglobinmolekül wider und dient der Diagnostik und Verlaufskontrolle von interstitiellen Lungenerkrankungen. Beim Morbus Niemann-Pick Typ B kommt es durch die o.g. Infiltration zur Verschlechterung der Diffusionskapazität. Auch dies konnte bei 42% (5 von 12) der Patienten in unserer

Studie nachgewiesen werden (Tabelle 4). Als ein weiterer Grund für die Verschlechterung der Diffusionskapazität der Lunge, wird in der Literatur auch eine Bindegewebsvermehrung um die Bronchien und Blutgefäße, sowie eine Sklerosierung der Alveolar Septen beschrieben, welches für eine Fibrotisierung spricht [71, 73]. Studien an ASM-Knockout-Mäusen zeigten inflammatorische Prozesse und einen abnormalen Aufbau des Surfactantfaktors der Lunge als weitere Ursache der Lungenveränderungen [26].

Im Vergleich zu den Veränderungen der Lungenfunktionsprüfung, scheint die DLCO, ein noch sensitiverer Parameter für eine Lungenbeteiligung zu sein. Die Verminderung der Diffusionskapazität ist ebenfalls ein Befund, den man bei einer interstitiellen Lungenerkrankung vorfindet.

5.1.3 DLCO und Chitotriosidase- Aktivität

Allen Teilnehmern gemeinsam war die Erhöhung der Chitotriosidase- Aktivität im Plasma. Sie ist ein Biomarker für lysosomale Speicherkrankheiten und ein Indikator für die Krankheitsaktivität [4]. Eine Zunahme der Chitotriosidase-Aktivität geht mit einer Verminderung der FVC- und FEV1-Werte einher. Beispielsweise Patient Nr. 3 erzielte einen FVC-Wert von 70,5% und einen FEV1-Wert von 79% bei einer Chitotriosidase-Aktivität von 4243 nmol/h/ml. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Chitotriosidase-Aktivität und DLCO-Werten, so dass anhand der Chitotriosidase-Aktivität keine Aussage bezüglich des Schweregrads von Lungenveränderungen möglich ist.

5.1.4 DLCO in Korrelation zu den Genotypen und dem CT-Score

Die Analyse der Genotypen der Patienten erlaubte es uns, diese in drei verschiedene Gruppen bzw. Schweregrade einzuteilen. Sechs der Patienten wurden als mild eingestuft, sieben als moderat und zwei der Patienten als schwer betroffen eingeteilt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den erhobenen DLCO-Werten und den Genotypen der Patienten (Abb. 4). Träger der Mutation c.872G>A(291H) gehörten zu den mild betroffenen Patienten. Diese zeigten auch nur eine leichte Reduktion der Diffusionskapazität der Lunge. Die als moderat eingestuften Patienten waren Träger der Mutation c.416C>T (L139P) sowie c.1177T>G (W393G). Diese zeigten noch schlechtere Werte bei der DLCO-Untersuchung. Die stärkste Reduktion

der Diffusionskapazität zeigte sich bei den Patienten, die am schwersten betroffen waren. Diese Ergebnisse verdeutlichten nochmals, den Zusammenhang des Schweregrades der Mutation mit der Ausprägung der Lungenbeteiligung. Je schwerer der Genotyp der Patienten, umso ausgeprägter ist die Lungenbeteiligung der betroffenen Patienten.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Auswertung unserer CT-Scores. Patienten mit einer milden Mutation erreichten einen CT-Score von bis zu 2 Punkten. Diejenigen mit einer moderaten oder schweren Mutation erreichten bis zu 8 Punkte.

Basierend auf diesen Befunden, könnte der von uns erstellte CT-Score eine weitere Möglichkeit sein, die Lungenbeteiligung bei Morbus Niemann Pick Typ B Patienten zusätzlich zu charakterisieren. Es gibt eine zusätzliche Möglichkeit, die CT-morphologischen Veränderungen zu quantifizieren, um damit den klinischen Schweregrad der Erkrankung zu erfassen.

5.2 Radiologische Befunde interstitieller Lungenerkrankungen

Der Goldstandard der Diagnostik einer Lungenfibrose ist bei der Sklerodermie, die CT-Thorax Untersuchung. Im Gegensatz zur Röntgendiagnostik, können mit diesen früheren Stadien und mildere Verläufe erkannt werden. Diese Gegebenheit gilt auch beim Morbus Niemann-Pick Typ B. Im Gegensatz zur Röntgen-Thorax Aufnahme, bei der nur 90% der interstitiellen Lungenerkrankung sichtbar sind, sind es im HRCT ungefähr 98% [5] [48]. Die häufigsten CT-morphologischen Veränderungen der Lunge stellen Milchglastrübungen und feine interstitielle retikuläre Zeichenvermehrungen dar. Dasselbe Muster erkennt man auch bei Patienten mit idiopathischer interstitieller Pneumonie. Mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf werden die Milchglastrübungen ersetzt durch grobe interstitielle retikuläre Veränderungen. Später treten sogenannte Honigwaben-Muster auf. Diese oben beschriebenen Muster lassen sich auch bei der idiopathischen Lungenfibrose nachweisen. Einer der ersten Scores zur Beurteilung interstitieller Lungenerkrankungen wurde von Müller und Mitarbeiter veröffentlicht. Sie verglichen Auffälligkeiten in den CT-Aufnahmen mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung [76].

Ein einfaches Scoring-System entwickelte Marelli et al. Sie teilen die Lunge in drei Zonen ein. Die Lungenspitze bis zur Carina wurde in obere-, von der Carina bis zur

Pulmonalvenen-Konfluenz in mittlere- und von den Pulmonalvenen bis zum Zwerchfell in untere Zone eingeteilt. Bei fehlenden Abnormalitäten wurde dies als null Punkte bewertet. Einen Punkt gab es für jede Abnormalität, die gefunden wurde, ausgenommen jedoch Honigwaben-Muster. Zwei Punkte wurden erteilt, wenn zusätzlich zu Milchglastrübungen, retikuläre Zeichenvermehrung und Bronchiektasen noch Honigwaben-Muster dazu kamen. Im Verlauf wurden zur besseren Quantifizierung der interstitiellen Lungenerkrankungen semiquantitative Scoring-Systeme entwickelt. Warrick et al. entwickelte beispielsweise ein Scoring-System, welches den Schweregrad und das klinische Ausmaß der Erkrankung kombinierte. [77] (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Vergleichende Scoringverfahren, Wells et al.

Anomalie	Zugeordneter Schweregrad
Alleinige parenchymale Eintrübungen	1
Parenchymale Eintrübungen > retikuläre Zeichenvermehrung	2
Parenchymale Eintrübungen = retikuläre Zeichenvermehrung	3
Retikuläre Zeichenvermehrung > Parenchymale Eintrübungen	4
Alleinige retikuläre Zeichenvermehrung	5
Maximale Punktzahl = 5 pro Lungenlappen	

Tabelle 7: Semiquantitatives Scoringverfahren, Warrick et al.

Schweregrad der Erkrankung		Ausmaß der Erkrankung	
Anomalien	Einstufung	Bronchopulmonale Segmente	Einstufung
Milchglastrübungen	1	1-3 betroffene Segmente	1
Unregelmäßige Pleurabegrenzung	2	4-9 betroffene Segmente	2
Subpleurale oder septale Linien	3	> 9 betroffene Segmente	3
Honigwabenlunge	4		
Subpleurale Zysten	5		
Maximale Punktzahl	15	Maximale Punktzahl	15

Oda und Mitarbeiter haben 2014 im Rahmen einer sechsmonatigen klinischen Studie, durch die Verwendung eines CT-Scores, das klinische Outcome bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose vorausgesagt [78]. Die CT-Bilder der Lunge wurden in 4 Grade eingeteilt: 1= normale Verschattung, 2= retikuläre Veränderungen, 3= Bronchiektasen, 4= Honigwaben-Lunge. Diese wurden für den obere, mittlere und unteren Lungenabschnitt bewertet. Der obere Lungenabschnitt erstreckte sich bis zur Karina, der untere Lungenabschnitt unterhalb der Lungenvene und der mittlere Lungenabschnitt lag dazwischen. Der prozentuale Anteil der Lungenparenchymbeteiligung wurde daraufhin erfasst. Dieser wurde mit der Gradeinteilung multipliziert und der Mittelwert für die 6 Lungenabschnitte jedes Patienten gebildet. Der höchste Wert betrug 400 Punkte und der niedrigste 100 Punkte. Dies erfolgte bei der Diagnosestellung, nach 6 und 12 Monaten.

Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einer hohen Punktzahl eine schlechte Prognose aufwiesen. Auch die Patienten, die einen unauffälligen FVC-Wert hatten in der Lungenfunktionsprüfung, jedoch einen erhöhten Wert im CT-Score vorwiesen, hatten eine schlechtere Prognose. Bei der von uns durchgeführten Studie handelte es sich um eine Querschnittsstudie, die keine Aussage über eine Langzeitprognose zulässt.

5.2.1 Radiologische Befunde bei NPD Typ B

Die im Rahmen unserer klinischen Studie durchgeführte CT-Untersuchung der Lunge zeigte für mehr als die Hälfte der Patienten, typische Anzeichen einer Lungenfibrose. Diese zeigten sich in Form von Milchglastrübungen, irregulären Pleurabegrenzungen, verdickte septale und subpleurale Linien, Honigwaben-Muster, subpleurale Zysten und verkalkten Granulomen (s. Tabelle 4). Nicht jeder Patient (6 von 13) mit auffälligem CT-Befund wies pathologische Werte in der Lungenfunktionsprüfung auf. Dies spricht dafür, dass die CT-Untersuchung mildere Verläufe sowie frühere Stadien detektieren kann. Vier von 13 Patienten zeigten im CT eine milde Beteiligung, ohne Einschränkungen der FVC-Werte. Wie bereits in der Studie von Mendelson und Mitarbeiter beschrieben, ist das Vorhandensein von Lungenveränderungen beim CT-Scan nicht unbedingt ein verlässliches Zeichen für die klinisch relevante Lungenbeteiligung [5]. Bei dieser erfolgte die Beschreibung der radiologischen Befunde ebenfalls mittels eines Scores. Der Score beinhaltete Veränderungen, die

auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen vorkommen, wie beispielsweise retikuläre, retikulo-noduläre Zeichenvermehrungen und bronchovaskuläre Veränderungen. 0 Punkte gab es für keine Auffälligkeiten, 1 Punkt für eine milde interstitielle Lungenerkrankung (0-25% des Lungenvolumens), 2 Punkte für eine moderate (26-50% des Lungenvolumens) und 3 Punkte für eine schwer interstitielle Lungenerkrankung (51-100%). Zusätzlich erfolgte die Unterteilung der Lunge in 4 Levels: 1: obere Lungenzone (bis zum Arcus Aorticus), 2: mittlere Lungenzone (bis zur Karina), 3: untere Lungenzone (zwischen Karina und hohem Hemidiaphragma), 4: untere Lungenzone (1cm unterhalb des Hemidiaphragmas). Des Weiteren erfolgte unabhängig von der o.g. Einteilung eine weitere in a: interstitielle Lungenerkrankung über die gesamten Lungen verteilt, b: inter- und intralobuläre Zeichenvermehrung und c: Milchglastrübungen. Mit keiner Lungenbeteiligung 0 Punkte, 0-25% 1 Punkt, 26-50% 2 Punkte und >50%. Jedes der 4 Level beider Lungenhälften wurde bewertet. Die Werte für Level 3 und 4 wurden gemittelt, da diese die unteren Lungenzonen darstellten. Bei einem Gesamtdurchschnittswert von bis zu 1 bewerteten sie es als milde Lungenbeteiligung, 1-2 als moderate und >2 als schwere Lungenbeteiligung. Diese wurde dann mit den Daten der Lungenfunktionsprüfung und Diffusionskapazitätsmessung verglichen 73% der Patienten (38 Pat.) hatten eine moderate oder schwere Lungenbeteiligung.

Die Studie zeigte, dass 98% (51 von 52) der Patienten interstitielle Veränderungen des Lungengewebes in den CT-Aufnahmen aufwiesen. 70% unserer Teilnehmer zeigten ebenfalls interstitielle Veränderungen in der CT-Diagnostik. Bei der Diffusionskapazitätsprüfung waren es in der Studie von Mendelson et al. 70% (30 von 43 Patienten), die eine Verminderung aufwiesen. Bei unseren Probanden waren es lediglich 42% (5 von 12 Patienten). Auch fand man keinen Zusammenhang zwischen den radiologischen Befunden und den Ergebnissen der Lungenfunktionsprüfung. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Lungenfunktionsprüfung, mit einem Mittelwert von 82,4% für FVC und einem Mittelwert von 79,8%, die keine klare restriktive Ventilationsstörung zeigen, sprechen die radiologisch erhobenen Befunde für eine interstitielle Lungenerkrankung.

Dem o.g. Beispiel folgend, erstellten wir ebenfalls einen CT-Score und verglichen diese mit den in unserer Studie erhobenen Werten der Lungenfunktionsprüfung und der Diffusionskapazitätsprüfung.

Der von uns erstellte CT-score stellt ebenfalls eine Möglichkeit dar, die Lungenbeteiligung zu charakterisieren. Alle radiologischen Veränderungen, die bei NPD Typ B Patienten vorzufinden sind, wurden mit einbezogen. Bei Befunden wie inter- und intralobuläre Zeichenvermehrung und Honigwabenlunge, erfolgte noch zusätzlich eine Schweregradeinstufung.

Jeder Patient mit einem verminderten DLCO-Wert erreichte eine hohe Punktzahl in unserem erstellten CT-Score (siehe Tabelle 4). Fünf von 13 (40%) der Patienten erreichten einen CT-Wert von drei Punkten. Alle diese Patienten wiesen einen pathologischen DLCO-Wert ($DLCO < 70\%$ des vorhergesagten Wertes) auf. Lediglich drei von ihnen zeigten einen auffälligen FVC-Wert. Somit konnte in unserer Studie nachgewiesen werden, dass die erhobenen DLCO-Werte gut mit der Quantifizierung durch unseren CT-Scores korrelierten. Dies impliziert, dass die radiologischen Veränderungen, die mittels CT-Score erfasst werden, gut mit den DLCO-Werten korrelieren. Je stärker die interstitielle Lungenerkrankung in der Bildgebung ist, umso eingeschränkter die Diffusionskapazität der Lunge.

Betrachtet man die Auswertung unseres CT-Scores in Abhängigkeit mit der Genotyp-Einteilung, stellt sich heraus, dass Patienten mit einer milden Mutation einen CT-Score von bis zu 2 Punkten erreichten. Diejenigen mit einer moderaten oder schweren Mutation erreichten bis zu 8 Punkte.

Basierend auf diesen Befunden, könnte der von uns erstellte CT-Score eine weitere Möglichkeit sein, die Lungenbeteiligung bei Morbus Niemann Pick Typ B Patienten zusätzlich zu charakterisieren und damit den klinischen Schweregrad der Erkrankung zu erfassen.

Es gab keinen Zusammenhang zwischen Chitotriosidase-Aktivität, dem Alter der Patienten und dem CT-Score, so dass auch hier keine Aussage bezüglich des Schweregrads von Lungenveränderungen möglich ist.

5.3 Lungenbeteiligung und ARFI-Elastographie

Der Morbus Niemann-Pick Typ B manifestiert sich nicht nur in der Lunge, sondern auch in der Milz und in der Leber. Die durchgeführte Studie zeigte sowohl bei der körperlichen Untersuchung der Teilnehmer, also auch in der durchgeführten Sonographie des Abdomens bei allen eine Splenomegalie und bei 14 der Patienten auch eine zusätzliche Hepatomegalie. Einer der Ziele der Studie war es, nicht-invasive Verfahren zur Fibrosegradeinteilung der Milz und der Leber, sowie eine Beziehung zwischen Leber-/ Milzfibrose und Lungenfibrose zu finden. Eine Untersuchung der Leber und Milz mittels ARFI-Elastographie zur Fibrosegradeinteilung fand unserem Kenntnisstand nach, noch nicht statt.

11 der 12 Patienten, bei denen die Elastographie der Leber durchgeführt werden konnte, sowie 12 der 12 Patienten, bei denen die Elastographie der Milz durchgeführt werden konnte, zeigten erhöhte Werte. Bedingt sind diese Befunde durch die vermehrte Anreicherung von Sphingomyelin in Leber und Milz, was im Verlauf durch fibrotische Umbauprozesse zu einer Verminderung der Gewebeelastizität und konsekutiv zu einer vermehrten Steifheit des Leber- und Milzparenchyms führt [3]. Das Lebersegment 5 war bei 11 Patienten auffällig, Lebersegment 6 bei 8 Patienten und Lebersegment 8 bei 9 Patienten. Die Sonographie der Leber zeigte bei nur drei Patienten eine erhöhte Echogenität und somit, sonographische Fibrosezeichen.

Die Ergebnisse der Milzelastographie zeigten bei allen 12 Teilnehmer Auffälligkeiten. Die Sonographie der Milz war jedoch bezüglich der Echogenität bei allen Patienten unauffällig, d.h., dass die ARFI-Elastographie von Leber und Milz besser für die Fibrosegradeinteilung geeignet ist als die Sonographie.

In der Studie konnte zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen der FEV1 und den Elastographiewerten der Lebersegmente 6 und 8 nachgewiesen werden. Die Patienten, deren Elastographiewerte am höchsten waren, erzielten auch die niedrigsten Lungenfunktionsparameter. Dies impliziert, dass bei fortgeschrittener Lungenbeteiligung, in Form von einer Erniedrigung des FEV1, die Leberfibrose ebenfalls fortgeschritten ist. Dies gibt einen Hinweis auf eine allgemeine Organfibrose. Zwischen FEV1 und Lebersegment 5 ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation.

Der Elastographiewert des Lebersegmentes 6 korrelierte mit den DLCO- und FVC-Werten. Auch hier ist zu erkennen, dass eine Einschränkung der Diffusionskapazität und der Lungenfunktionsparameter mit der zunehmenden Leberfibrosierung korreliert. Unsere Studie zeigte die auffälligsten Elastographiewerte an Lebersegment 5 (11 von 12 Patienten) und an Lebersegment 8 (9 von 12 Patienten). Lediglich 8 von 12 Patienten wiesen einen pathologischen Wert der Leberelastographie des Segment 6 auf.

Ein Zusammenhang zwischen der Lungenbeteiligung und der Milzfibrosierung konnte nicht festgestellt werden.

5.4 Limitationen der Studie

Aufgrund der seltenen Inzidenz der Erkrankung und unterschiedlichen Compliance der Teilnehmer war es nur bei 12 von 15 Patienten möglich, die Lungenfunktionsprüfung, sowie die Diffusionskapazitätsmessung durchzuführen.

Zu einer noch genaueren Charakterisierung der Lungenbeteiligung wären zusätzlich bronchoalveoläre Lavagen und Lungenbiopsien, wie man sie zur Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen durchführt, notwendig. Diese invasiven Verfahren konnten aus naheliegenden Gründen nicht durchgeführt werden.

VI Zusammenfassung

Die Lungenbeteiligung beim Morbus Niemann-Pick Typ B stellt neben der Milz- und Leberbeteiligung, eine der Hauptmanifestationen dar. Die respiratorischen Veränderungen können von fehlenden Symptomen bis zu einer respiratorischen Insuffizienz gehen. Genauso different fallen auch die Ergebnisse der Lungenuntersuchungen dieser Studie aus.

Die bisherige Studienlage zeigt, dass die klassischen Lungenfunktionsprüfungen nicht geeignet sind, um früher pulmonale Veränderungen zu erfassen. Erst mit fortgeschrittenem Krankheitsprozess kommt es zu einer Verminderung von FVC- und FEV1-Werten und somit zum Nachweis restriktiver Lungenveränderungen, welche a. e. durch eine Bindegewebsvermehrung um die Bronchien und Blutgefäße, sowie eine Sklerosierung der Alveolar Septen, bedingt ist [71, 73] [71] [73].

Verglichen mit den Parametern für Lungenvolumina war in unserer Studie eine deutlichere Verminderung der Diffusionskapazität zu erkennen.

Die DLCO ist damit ein sensitiverer Parameter zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Lungenbeteiligung bei Morbus Niemann-Pick Patienten [27].

Im Röntgen- und CT- Thorax sind schon früh Zeichen der Lungenfibrose zu erkennen. Die alleinige Betrachtung der Ergebnisse der Bildgebung ist nicht ausreichend, um die Lungenbeteiligung zu charakterisieren, da diese nur in geringem Maße mit der Klinik und den Ergebnissen der Lungenfunktionsuntersuchungen korrelieren [5, 18, 79]. Einige Patienten mit deutlichen radiologischen Veränderungen weisen nur milde bis moderate Einschränkungen des Gasaustausches auf. Wobei manche Patienten trotz eingeschränkter Diffusionskapazität nur leichte oder gar keine Auffälligkeiten in der Bildgebung zeigen [5].

Der von uns erstellte CT-Score stellt eine zusätzliche Möglichkeit dar, die Lungenbeteiligung zu charakterisieren. Je schwerer die CT-morphologischen Veränderungen der Lungen waren, umso schlechter waren die Befunde der Diffusionskapazitätsmessung. Eine Korrelation zwischen den erhobenen Lungenvolumina und den CT-Score Ergebnissen konnte nicht ermittelt werden [18],[79].

Weiterhin zeigte sich in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen der FEV1 und den Elastographiewerten der Lebersegmente 6 und 8. Die Patienten, deren

Elastographiewerte am höchsten waren, erzielten auch die niedrigsten Lungenfunktionsparameter. Dieses Ergebnis gibt Hinweis auf eine allgemeine Organfibrose.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Charakterisierung der Lungenbeteiligung bei Morbus Niemann-Pick Typ B Patienten durch eine Kombination von Lungenfunktionsparametern, v.a. der DLCO, und dem CT-Score erfolgen sollte, um invasive Verfahren wie die bronchioalveoläre Lavage und die transbronchiale Lungenbiopsie vermeiden zu können. Ziel sollte es in Zukunft sein, dies mit der Kombination von quantitativen Methoden, wie die Erhebung der Lungenfunktionsparameter einschließlich der DLCO und semiquantitativen Methoden, wie in unserem Fall der CT-Score, zu bewerkstelligen und auf invasive Verfahren, wie der bronchoalveolären Lavage und transbronchialen Lungenbiopsie, zu verzichten.

VII Literaturverzeichnis

1. Brady, R.O., *The sphingolipidoses*. N Engl J Med, 1966. **275**(6): p. 312-8.
2. Brady, R.O., et al., *The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1966. **55**(2): p. 366-9.
3. Lidove, O., et al., *Cirrhosis and liver failure: expanding phenotype of Acid sphingomyelinase-deficient niemann-pick disease in adulthood*. JIMD Rep, 2015. **15**: p. 117-21.
4. McGovern, M.M., et al., *A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B*. Pediatrics, 2008. **122**(2): p. e341-9.
5. Mendelson, D.S., et al., *Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing*. Radiology, 2006. **238**(1): p. 339-45.
6. McGovern, M.M., et al., *Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)*. Orphanet J Rare Dis, 2017. **12**(1): p. 41.
7. Quintern, L.E., et al., *Isolation of cDNA clones encoding human acid sphingomyelinase: occurrence of alternatively processed transcripts*. Embo j, 1989. **8**(9): p. 2469-73.
8. A., N., *Ein unbekanntes Krankheitsbild*. Jahrbuch Kinderheilkunde 79, 1914.
9. L., P., *Über die lipioidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung*. Med Klin (Munich), 1927.
10. Crocker, A.C. and V.B. Mays, *Sphingomyelin synthesis in Niemann-Pick disease*. Am J Clin Nutr, 1961. **9**: p. 63-7.
11. Crocker, A.C., *The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease*. J Neurochem, 1961. **7**: p. 69-80.
12. E., K., *Über die Natur der Phosphatide der Milz bei der Niemann-Picksen Krankheit*. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, 1934.
13. Schuchman, E.H., et al., *Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SMPD1)*. Genomics, 1992. **12**(2): p. 197-205.
14. McGovern, M.M., et al., *Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency*. Genet Med, 2017.
15. Schuchman, E.H. and M.P. Wasserstein, *Types A and B Niemann-Pick disease*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015. **29**(2): p. 237-47.
16. Simonaro, C.M., et al., *Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease*. Am J Hum Genet, 2006. **78**(5): p. 865-70.
17. Wasserstein, M.P., et al., *Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease*. J Pediatr, 2006. **149**(4): p. 554-9.
18. Wasserstein, M.P., et al., *The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study*. Pediatrics, 2004. **114**(6): p. e672-7.
19. Vanier, M.T., *Niemann-Pick diseases*. Handb Clin Neurol, 2013. **113**: p. 1717-21.

20. Acuña, M., et al., *Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B*. Eur J Hum Genet, 2016. **24**(2): p. 208-13.
21. Schuchman, E.H., *The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2009. **47 Suppl 1**: p. S48-57.
22. Wenger, D.A., G. Barth, and J.H. Githens, *Nine cases of sphingomyelin lipidosis, a new variant in Spanish-American Children. Juvenile variant of Niemann-Pick Disease with foamy and sea-blue histiocytes*. Am J Dis Child, 1977. **131**(9): p. 955-61.
23. Crocker, A.C. and S. Farber, *Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients*. Medicine (Baltimore), 1958. **37**(1): p. 1-95.
24. Carstea, E.D., et al., *Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis*. Science, 1997. **277**(5323): p. 228-31.
25. Pentchev, P.G., et al., *A defect in cholesterol esterification in Niemann-Pick disease (type C) patients*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. **82**(23): p. 8247-51.
26. Ikegami, M., R. Dhami, and E.H. Schuchman, *Alveolar lipoproteinosis in an acid sphingomyelinase-deficient mouse model of Niemann-Pick disease*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003. **284**(3): p. L518-25.
27. Minai, O.A., E.J. Sullivan, and J.K. Stoller, *Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: case report and literature review*. Respir Med, 2000. **94**(12): p. 1241-51.
28. Schuchman, E.H. and R.J. Desnick, *Types A and B Niemann-Pick disease*. Mol Genet Metab, 2017. **120**(1-2): p. 27-33.
29. Thurberg, B.L., et al., *Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B)*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(8): p. 1234-46.
30. von Ranke, F.M., et al., *Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review*. Lung, 2016. **194**(4): p. 511-8.
31. Ferlinz, K., et al., *Molecular analysis of the acid sphingomyelinase deficiency in a family with an intermediate form of Niemann-Pick disease*. Am J Hum Genet, 1995. **56**(6): p. 1343-9.
32. Takahashi, T., et al., *Heterogeneity of liver disorder in type B Niemann-Pick disease*. Hum Pathol, 1997. **28**(3): p. 385-8.
33. Cassiman, D., et al., *Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases*. Mol Genet Metab, 2016. **118**(3): p. 206-13.
34. Ishii, H., et al., *Acid sphingomyelinase deficiency: cardiac dysfunction and characteristic findings of the coronary arteries*. J Inherit Metab Dis, 2006. **29**(1): p. 232-4.
35. Orchard, E.A., D. Kempson, and D.C. Lindsay, *Niemann-Pick disease type B with severe coronary artery disease and early recurrence after coronary artery bypass grafting*. J Clin Lipidol, 2009. **3**(1): p. 57-8.
36. Lee, C.Y., et al., *Compound heterozygosity at the sphingomyelin phosphodiesterase-1 (SMPD1) gene is associated with low HDL cholesterol*. Hum Genet, 2003. **112**(5-6): p. 552-62.

37. González-Reimers, E., et al., *Case report. Pulmonary involvement in an adult male affected by type B Niemann-Pick disease*. Br J Radiol, 2003. **76**(911): p. 838-40.
38. Hammersen, G., et al., *Oculo-neural involvement in an enzymatically proven case of Niemann-Pick disease type B*. Eur J Pediatr, 1979. **132**(2): p. 77-84.
39. Di Lazzaro, V., et al., *Niemann-Pick type C: focus on the adolescent/adult onset form*. Int J Neurosci, 2016. **126**(11): p. 963-71.
40. Hammerschmidt, T.G., et al., *Molecular and biochemical biomarkers for diagnosis and therapy monitorization of Niemann-Pick type C patients*. Int J Dev Neurosci, 2017. **66**: p. 18-23.
41. Vanier, M.T., et al., *Niemann-Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients*. Clin Genet, 1988. **33**(5): p. 331-48.
42. Bonnot, O., et al., *Psychiatric and neurological symptoms in patients with Niemann-Pick disease type C (NP-C): Findings from the International NPC Registry*. World J Biol Psychiatry, 2017: p. 1-10.
43. Vanier, M.T., et al., *Type C Niemann-Pick disease: biochemical aspects and phenotypic heterogeneity*. Dev Neurosci, 1991. **13**(4-5): p. 307-14.
44. Ferlinz, K., R. Hurwitz, and K. Sandhoff, *Molecular basis of acid sphingomyelinase deficiency in a patient with Niemann-Pick disease type A*. Biochem Biophys Res Commun, 1991. **179**(3): p. 1187-91.
45. Vanier, M.T., *Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C*. Prenat Diagn, 2002. **22**(7): p. 630-2.
46. Brinkman, J., et al., *Plasma chitotriosidase and CCL18: early biochemical surrogate markers in type B Niemann-Pick disease*. J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(1): p. 13-20.
47. Vellodi, A., et al., *Treatment of Niemann-Pick disease type B by allogeneic bone marrow transplantation*. Br Med J (Clin Res Ed), 1987. **295**(6610): p. 1375-6.
48. Ahuja, J., et al., *Histiocytic disorders of the chest: imaging findings*. Radiographics, 2015. **35**(2): p. 357-70.
49. Nicholson, A.G., et al., *Successful treatment of endogenous lipoid pneumonia due to Niemann-Pick Type B disease with whole-lung lavage*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(1): p. 128-31.
50. Uyan, Z.S., et al., *Early pulmonary involvement in Niemann-Pick type B disease: lung lavage is not useful*. Pediatr Pulmonol, 2005. **40**(2): p. 169-72.
51. Gülhan, B., et al., *Different features of lung involvement in Niemann-Pick disease and Gaucher disease*. Respir Med, 2012. **106**(9): p. 1278-85.
52. O'Neill, R.S., N. Belousova, and M.A. Malouf, *Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease Successfully Treated with Lung Transplantation*. Case Rep Transplant, 2019. **2019**: p. 9431751.
53. Wasserstein, M.P., et al., *Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency*. Mol Genet Metab, 2015. **116**(1-2): p. 88-97.
54. Thurberg, B.L., et al., *Clearance of Hepatic Sphingomyelin by Olipudase Alfa Is Associated With Improvement in Lipid Profiles in Acid Sphingomyelinase Deficiency*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(9): p. 1232-42.
55. Filley, G.F., D.J. Macintosh, and G.W. Wright, *Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise*. J Clin Invest, 1954. **33**(4): p. 530-9.

56. Stam, H., et al., *A rebreathing method to determine carbon monoxide diffusing capacity in children: reference values for 6- to 18-year-olds [corrected] and validation in adult volunteers*. *Pediatr Pulmonol*, 1998. **25**(3): p. 205-12.
57. Crapo, R.O. and R.E. Forster, 2nd, *Carbon monoxide diffusing capacity*. *Clin Chest Med*, 1989. **10**(2): p. 187-98.
58. Chinn, D.J., J.E. Cotes, and A.J. Martin, *Modelling the lung function of Caucasians during adolescence as a basis for reference values*. *Ann Hum Biol*, 2006. **33**(1): p. 64-77.
59. Burchardi, H. and T. Stokke, *Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide by rebreathing in mechanically ventilated patients*. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 1985. **21**(3): p. 263-73.
60. Jansons, H., et al., *Rebreathing K(CO) and single breath K(CO) measured at the same mean alveolar volume reveal a physiological relationship between unequal diffusion and unequal ventilation in normal subjects*. *Respiration*, 2000. **67**(4): p. 383-8.
61. Simonaro, C.M., et al., *Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease*. *Am J Hum Genet*, 2006. **78**(5): p. 865-870.
62. Simonaro, C.M., et al., *The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations*. *Am J Hum Genet*, 2002. **71**(6): p. 1413-9.
63. Levrán, O., R.J. Desnick, and E.H. Schuchman, *Identification and expression of a common missense mutation (L302P) in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A Niemann-Pick disease patients*. *Blood*, 1992. **80**(8): p. 2081-7.
64. Vanier, M.T., et al., *Deletion of arginine (608) in acid sphingomyelinase is the prevalent mutation among Niemann-Pick disease type B patients from northern Africa*. *Hum Genet*, 1993. **92**(4): p. 325-30.
65. Gluck, I., et al., *Niemann Pick Disease type A in Israeli Arabs: 677delT, a common novel single mutation*. *Mutations in brief no. 161. Online. Hum Mutat*, 1998. **12**(2): p. 136.
66. Hankinson, J.L., J.R. Odenchantz, and K.B. Fedan, *Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(1): p. 179-87.
67. Van Ganse, W.F., B.G. Ferris, Jr., and J.E. Cotes, *Cigarette smoking and pulmonary diffusing capacity*. *Chest*, 1971. **59**: p. Suppl:33S.
68. Behr, J., et al., *[German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]*. *Pneumologie*, 2013. **67**(2): p. 81-111.
69. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. **188**(6): p. 733-48.
70. Niggemann, B., et al., *Asymptomatic pulmonary involvement in 2 children with Niemann-Pick disease type B*. *Respiration*, 1994. **61**(1): p. 55-7.
71. Ferretti, G.R., et al., *Case report. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease subtype B: CT findings*. *J Comput Assist Tomogr*, 1996. **20**(6): p. 990-2.
72. Skikne, M.I., I. Prinsloo, and I. Webster, *Electron microscopy of lung in Niemann-Pick disease*. *J Pathol*, 1972. **106**(2): p. 119-22.

73. Terry, R.D., W.M. Sperry, and B. Brodoff, *Adult lipidosis resembling Niemann-Pick's disease*. Am J Pathol, 1954. **30**(2): p. 263-85.
74. Dewhurst, N., et al., *Sea blue histiocytosis in a patient with chronic non-neuropathic Niemann-Pick disease*. J Clin Pathol, 1979. **32**(11): p. 1121-7.
75. Putterman, C., J. Zelingher, and D. Shouval, *Liver failure and the sea-blue histiocyte/adult Niemann-Pick disease. Case report and review of the literature*. J Clin Gastroenterol, 1992. **15**(2): p. 146-9.
76. Müller, N.L., et al., *Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation*. Radiology, 1987. **165**(3): p. 731-4.
77. Warrick, J.H., et al., *High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease*. J Rheumatol, 1991. **18**(10): p. 1520-8.
78. Oda, K., et al., *High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Res, 2014. **15**(1): p. 10.
79. Guillemot, N., et al., *Lung disease in Niemann-Pick disease*. Pediatr Pulmonol, 2007. **42**(12): p. 1207-14.

Anamnese Niemann-Pick B (Verlaufskontrolle)

Patient:.....	Geb.datum.....	Datum:.....
Größe:.....	Gewicht:.....	KU.....
RR:.....	Puls:.....	
MAD:.....	Temp.:.....	

Besonderheiten seit der letzten Vorstellung (Stationäre Aufenthalte, Operationen, auswärtige Diagnostik, etc.):

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Augen:

Schschwäche

Brille:

Sonstiges:.....

HNO:

Otitis media

Paukendrainagen

Sonstiges:.....

Pulmo:

Bronchitis:

Pneumonie:

Sonstiges:.....

Hämatom-/Blutungsneigung:

Infektneigung:

Herz:

Dyspnoe

Ödeme

Sonstiges:.....

IX Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Professor für die hervorragende Begleitung während der Studie und die anschließend erfolgte Unterstützung im Rahmen der Verschriftlichung der Arbeit bedanken. Besonders hervorzuheben ist die schnelle und kompetente Korrektur meiner Arbeit, die sie letzten Endes zu dem machte, was sie ist. Auch möchte ich mich bei Dr. für die unterstützende Hilfe zu Anfang der Arbeit bedanken.

Ein weiterer Dank gilt meiner ehemaligen Kommilitonin und heutige gute Freundin, mit der ich gemeinsam diese klinische Studie begleiten durfte für ihre Unterstützung, Motivation und Hilfe in jeglicher Hinsicht.

Ein großer Dank gebührt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben, sowie meinen Geschwistern ihre unermüdliche Unterstützung während und nach dieser Arbeit und ihre aufmunternden und weitertreibenden Ermutigungen.

Schließlich möchte ich mich bei meiner restlichen Familie und meinen Freunden in der alten und neuen Heimat, für die großartige Unterstützung bedanken.

X Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ümran Ates
Geburtstag: 1. März 1989
in Bergisch Gladbach
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ausbildung

2010 bis 2017 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Humanmedizin
2006 bis 2009 Paul-Klee-Gymnasium, Overath
2000 bis 2006 Bergische Realschule Overath
1996 bis 2000 Gemeinschaftsgrundschule Overath

Berufliche Erfahrung

Seit 09/2018 Assistenzärztin der Allgemein- & Viszeralchirurgie
Kreisklinikum Groß-Gerau
12/2017 – 05/2018 Assistenzärztin der Allgemein- & Viszeralchirurgie
im Katholischen Klinikum Mainz
07/2013 – 10/2016 Studentische Aushilfskraft im Zentral OP
Katholisches Klinikum Mainz

Famulaturen

02/ – 03/2014 Allgemeinmedizin
08/ – 09/2014 Gastroenterologie, Innere Medizin
03/ – 04/2015 Anästhesiologie
08/ – 09/2015 Orthopädie und Unfallchirurgie