

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

Interdisziplinäre Cystinose-Sprechstunde –  
Ein Versorgungsmodell für seltene Erkrankungen

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

Vorgelegt von

Kirstin Zerell  
aus Wiesbaden

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....  | V  |
| Abbildungsverzeichnis .....  | VI |
| 1 Einleitung.....  | 1  |
| 2 Literaturdiskussion.....   | 3  |
| 2.1 Medizinische Versorgung und Transition von Patienten mit seltenen Erkrankungen in Deutschland..... | 3  |
| 2.2 Cystinose .....  | 5  |
| 2.2.1 Genetik .....  | 7  |
| 2.2.2 Pathogenese .....  | 7  |
| 2.2.3 Diagnostik.....  | 8  |
| 2.2.4 Organmanifestationen und Spätkomplikationen .....  | 8  |
| 2.2.5 Symptomatische Therapie .....  | 13 |
| 2.2.6 Therapie mit Cysteamin .....   | 14 |
| 2.2.7 Neue Therapieoptionen .....  | 16 |
| 3 Patienten und Methoden .....   | 18 |
| 3.1 Sprechstundenmodell .....  | 18 |
| 3.2 Studiendesign .....  | 22 |
| 3.3 Datenauswahl .....   | 23 |
| 3.4 Messtechnik der Laborparameter.....  | 25 |
| 3.5 Statistische Methoden .....  | 25 |
| 3.5.1 Univariate Analyse:.....   | 25 |
| 3.5.2 Bivariate Analyse: .....   | 26 |
| 3.5.3 Signifikanz.....   | 26 |
| 4 Ergebnisse .....   | 27 |
| 4.1 Patientendemographie .....   | 27 |
| 4.2 Diagnose und Genetik .....   | 29 |
| 4.3 Organmanifestationen .....   | 32 |
| 4.3.1 Nierenfunktion.....  | 32 |
| 4.3.2 Augenbeteiligung und Therapie mit Augentropfen.....  | 39 |
| 4.3.3 Hypothyreose, Leber und Pankreasinsuffizienz .....   | 42 |
| 4.3.4 Neurologische Störungen .....  | 44 |
| 4.3.5 Rachitiszeichen.....   | 46 |
| 4.3.6 Muskeltonus und orthopädische Operationen .....  | 47 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 4.3.7 | Lungenfunktionsstörungen .....   | 49  |
| 4.3.8 | Schluck- und Kaustörungen .....  | 51  |
| 4.3.9 | Geschmacksempfinden .....  | 52  |
| 4.4   | Symptomatische Therapie .....  | 55  |
| 4.4.1 | Therapie mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) .....  | 55  |
| 4.4.2 | Therapie mit Wachstumshormonen und Körpergröße .....   | 57  |
| 4.5   | Therapie mit Cysteamin .....   | 62  |
| 5     | Diskussion .....   | 70  |
| 5.1   | Medizinische Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen am Beispiel des Cystinose-Sprechstundenmodells ..... | 70  |
| 5.2   | Erstsymptome, Genetik, Diagnose .....  | 71  |
| 5.3   | Nierenfunktion .....   | 72  |
| 5.4   | Augenbeteiligung .....   | 74  |
| 5.5   | Hypothyreose und Diabetes mellitus .....   | 75  |
| 5.6   | Neurologische Störungen .....  | 76  |
| 5.7   | Myopathie, orthopädische Auffälligkeiten, Lungenfunktion .....   | 76  |
| 5.8   | Essstörungen und Therapie mit perkutaner endoskopische Gastrostomie (PEG), Ernährungstherapie .....                  | 78  |
| 5.9   | Körpergröße und Therapie mit Wachstumshormon .....   | 80  |
| 5.10  | Therapie mit Cysteamin und intrazelluläre Cystin-Konzentration .....   | 81  |
| 5.11  | Grenzen der Auswertung .....   | 85  |
| 5.12  | Ausblick Cystinose und Cystinose-Sprechstunde .....  | 86  |
| 6     | Zusammenfassung .....  | 88  |
| 7     | Literaturverzeichnis .....   | 91  |
| 8     | Anhang .....   | 104 |
| 9     | Danksagung .....   | 113 |
| 10    | Tabellarischer Lebenslauf .....  | 114 |

## Abkürzungsverzeichnis

|          |   |
|----------|---|
| 68 %-CI  | Konfidenzintervall 68 %                               |
| BGA      | Blutgasanalyse  |
| ED       | Erstdiagnose  |
| ESRD     | End-stage renal disease (terminales Nierenversagen)   |
| KG       | Körpergewicht   |
| KV       | Krankenversicherung                                   |
| LE       | Lungenerkrankung                                      |
| MW       | Mittelwert  |
| OCT      | Optische Kohärenz-Tomographie                         |
| $p_c$    | p aus dem Pearson's Chi-Quadrat-Test                  |
| PEG      | Perkutane endoskopische Gastrostomie                  |
| $p_{kw}$ | p aus dem Kruskal-Wallis/H-Test                       |
| $p_{mp}$ | p aus dem exakten Fischer-Test (nach Mehta und Patel) |
| pQCT     | periphere quantitative Computertomographie            |
| $p_U$    | p aus dem U-Test nach Mann und Whitney                |
| $p_x$    | p aus dem exakten U-Test                              |
| $p_\rho$ | p aus der Rangkorrelation nach Spearman               |
| $p_\tau$ | p aus der Rangvarianzanalyse nach Kendall             |
| SPSS     | Abkürzung für das verwendete Statistikprogramm        |
| ST       | Standardabweichung                                    |
| TX       | Transplantation                                       |
| WH       | Wachstumshormon                                       |

# Abbildungsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 1: Geschlechtsverteilung .....  | 27  |
| Abbildung 2: Alter und Geschlecht.....  | 28  |
| Abbildung 3: Erstsymptome und Alter bei Erstdiagnose der Kinder.....  | 30  |
| Abbildung 4: Alter bei Vorstellung und bei Erstdiagnose .....   | 31  |
| Abbildung 5: Alter, Geschlecht und Kreatinin.....   | 35  |
| Abbildung 6: Erstdiagnose bis terminales Nierenversagen.....  | 38  |
| Abbildung 7: Augentropfen und Photophobie bei Kindern .....   | 40  |
| Abbildung 8: Augentropfen und Photophobie bei Kindern .....   | 40  |
| Abbildung 9: Angenehme Geschmacksrichtung und Altersgruppe .....  | 52  |
| Abbildung 10: Wachstumshormon und Perzentile.....   | 58  |
| Abbildung 11: Alter und Dauer der Wachstumshormontherapie.....  | 59  |
| Abbildung 12: Wachstumshormon und Muskeltonus .....   | 61  |
| Abbildung 13: Cysteamin-Dosis .....   | 63  |
| Abbildung 14: Halitosis nach Alter und Cysteamin-Dosis .....  | 69  |
| Abbildung 15: Vergleich gewichtsadaptierte Dosierung nach Bouazza et al. mit<br>Dosierung in Traunstein ..... | 82  |
| Abbildung 16: Cystin-Kristalle in der Cornea .....  | 105 |
| Abbildung 17: Cystin-Kristalle in der Cornea .....  | 105 |
| Abbildung 18: Vorder-Abschnitts-OCT mit Darstellung der Cystin-Kristalle in der<br>Cornea.....                | 105 |
| Abbildung 19: Hinterabschnitts-OCT mit Verdacht auf eine Retinopathie.....                                    | 106 |
| Abbildung 20: Genua valga bei einer 7-jährigen Patientin .....  | 106 |
| Abbildung 21: Pes planovalgus bei einer 20-jährigen Patientin .....   | 106 |
| Abbildung 22: Pes planovalgus bei einem 21-jährigen Patienten.....  | 107 |
| Abbildung 23: Pes planovalgus präoperativ bei einem 14-jährigen Patienten.....                                | 107 |
| Abbildung 24: Pes planovalgus postoperativ bei einem 14-jährigen Patienten.....                               | 107 |
| Abbildung 25: Rachitis bei einem 4-jährigen Patienten.....  | 108 |
| Abbildung 26: Peritonealdialyse-Katheter und PEG bei einem 8-jährigen Patienten .....                         | 108 |
| Abbildung 27: Distale Myopathie bei einem 29-jährigen Patienten .....   | 108 |
| Abbildung 28: Generalisierte Myopathie bei einem 29-jährigen Patienten.....                                   | 109 |
| Abbildung 29: Generalisierte Myopathie bei einem 29-jährigen Patienten.....                                   | 109 |
| Abbildung 30: Normale Lungenfunktion bei einem 13-jährigen Patienten.....                                     | 110 |
| Abbildung 31: Restriktive Lungenfunktionsstörung bei einer 13-jährigen Patientin .....                        | 111 |
| Abbildung 32: Schwere restriktive Lungenfunktionsstörung bei einem 29-jährigen<br>Patienten .....             | 112 |

## **Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Symptome bei Erstdiagnose .....   | 29 |
| Tabelle 2: Kombination der Allele .....  | 30 |
| Tabelle 3: Alter zum Zeitpunkt der terminalen Niereninsuffizienz und der<br>Transplantation..... | 32 |
| Tabelle 4: Aktueller Nierenstatus.....   | 33 |
| Tabelle 5: Aktuelle Nierenfunktionsparameter .....   | 33 |
| Tabelle 6: Nierenstatus und aktuelle Nierenfunktionsparameter .....                              | 34 |
| Tabelle 7: Alter bei Untersuchung und Nierenstatus .....   | 35 |
| Tabelle 8: Alter bei Erstdiagnose und Nierenstatus .....   | 36 |
| Tabelle 9: Alter bei Erstdiagnose/Zeit seit der Diagnosestellung und Nierenparameter .....       | 36 |
| Tabelle 10: Frühzeitige Diagnose durch erkrankte Geschwister und Nierenparameter.....            | 37 |
| Tabelle 11: Nierenfunktionsrate.....   | 38 |
| Tabelle 12: Augensymptome und Therapie mit Augentropfen.....                                     | 39 |
| Tabelle 13: Augentropfen und Schul-/Kindergarten-Besuch.....                                     | 41 |
| Tabelle 14: Augentropfen und Alter bei Kindern .....   | 41 |
| Tabelle 15: Hypothyreose und Schilddrüsenhormone .....   | 42 |
| Tabelle 16: TSH-Wert.....  | 42 |
| Tabelle 17: Pankreasinsuffizienz und Leberbeteiligung .....                                      | 43 |
| Tabelle 18: Neurologische Störungen .....  | 44 |
| Tabelle 19: Neurologische Störungen .....  | 44 |
| Tabelle 20: Neurologische Störung und Erstdiagnose .....   | 45 |
| Tabelle 21: Rachitiszeichen .....  | 46 |
| Tabelle 22: Rachitiszeichen und Alter .....  | 46 |
| Tabelle 23. Rachitiszeichen und Erstdiagnose .....   | 46 |
| Tabelle 24: Muskeltonus und orthopädische Operation.....   | 47 |
| Tabelle 25: Muskeltonus und orthopädische Operation.....   | 48 |
| Tabelle 26: Lungenfunktionsstörungen.....  | 49 |
| Tabelle 27: Restriktive Lungenfunktionsstörung und Nierenstatus .....                            | 50 |
| Tabelle 28: Restriktive Lungenfunktionsstörung und Muskeltonus .....                             | 50 |
| Tabelle 29: Schluck- und Kaustörungen .....  | 51 |
| Tabelle 30: Schluckstörungen und Alter .....   | 51 |
| Tabelle 31: Schluckstörung und Erstdiagnose .....  | 51 |
| Tabelle 32: Angenehme Geschmacksrichtungen .....   | 52 |
| Tabelle 33: Alter und Geschmacksrichtungen .....   | 53 |
| Tabelle 34: Cystagon®/Procysbi® und Geschmack.....   | 54 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 35: Therapie mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG).....   | 55  |
| Tabelle 36: Wachstumshormontherapie und Wachstum.....  | 57  |
| Tabelle 37: Dauer der Wachstumshormon-Therapie bei Kindern .....   | 58  |
| Tabelle 38: Alter, Zeit seit der Erstdiagnose und Wachstumshormon.....   | 59  |
| Tabelle 39: Alter, Zeit seit der Erstdiagnose und Perzentile.....  | 60  |
| Tabelle 40: Genetik und Perzentile .....   | 60  |
| Tabelle 41: Muskeltonus und Wachstumshormon .....  | 61  |
| Tabelle 42: Cystagon®- und Procysbi®-Dosis bei Kindern.....  | 62  |
| Tabelle 43: Cysteamin-Dosis .....  | 62  |
| Tabelle 44: Intraleukozytäre Cystin-Konzentration .....  | 63  |
| Tabelle 45: Korrelation der Cysteamin-Dosis mit intraleukozytärer Cystin-Konzentration ...   | 64  |
| Tabelle 46: Cystagon®/Procysbi® und Cystin .....   | 64  |
| Tabelle 47: Korrelation der Cysteamin-Dosis mit Nierenfunktionsparametern .....  | 64  |
| Tabelle 48: Cystin-Konzentration und Nierenstatus .....  | 65  |
| Tabelle 49: Cysteamin-Dosis und Kau-/Schluckstörungen, neurologische Störung .....   | 65  |
| Tabelle 50: Cysteamin-Dosis und restriktive Lungenfunktionsstörung.....  | 66  |
| Tabelle 51: Cysteamin-Dosis und orthopädische Operationen .....  | 66  |
| Tabelle 52: Nebenwirkungen von Cysteamin .....   | 67  |
| Tabelle 53: Gastrointestinale Symptomatik .....  | 67  |
| Tabelle 54: Cystagon®/Procysbi® und Nebenwirkungen bei Kindern.....  | 68  |
| Tabelle 55: Cysteamin-Dosis und gastrointestinale Beschwerden .....  | 68  |
| Tabelle 56: Halitosis und Alter bei Kindern .....  | 68  |
| Tabelle 57: Hauterkrankungen .....   | 69  |
| Tabelle 58: Variation der Cysteamin-Dosis am Beispiel von 3 Patienten .....  | 82  |
| Tabelle 59: Ausgewählte Vergleichskriterien der Studien zum Krankheitsverlauf und dem Einfluss der Cysteamin-Therapie auf die (Spät-) Komplikationen bei Cystinose ..... | 104 |



# 1 Einleitung

Laut der in Europa gültigen Definition ist eine Erkrankung selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen erkrankt sind. Etwa 30 Millionen Menschen in der EU und schätzungsweise vier Millionen Menschen in Deutschland sind von einer seltenen Erkrankung betroffen (1). Weltweit wurden mehr als 8.000 seltene Erkrankungen beschrieben (2).

Seltene Erkrankungen äußern sich in verschiedenen komplexen Krankheitsbildern, welche häufig bereits im Kindesalter zu Symptomen führen und meist einen chronischen und die Lebenserwartung einschränkenden Verlauf haben. Sie sind meist nicht heilbar und mit systemischen Manifestationen verbunden. Circa 40 % der seltenen Erkrankungen sind genetisch verursacht (2).

Die geringe Anzahl von Patienten und mit der Erkrankung vertrautem Personal, erschweren die medizinische Versorgung und Erforschung seltener Erkrankungen. Die Patienten erhalten die Diagnose mitunter erst recht spät und sind nicht selten mit der Betreuungssituation unzufrieden.

Im Jahr 2009 publizierte das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) einen Forschungsbericht mit dem Titel „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland“ (3). Die Studie zeigte, dass hierzulande Informationen über eine Vielzahl von seltenen Erkrankungen nur in beschränktem Maße zugänglich sind und fundiertes Wissen über die Erkrankungen ebenso wie geeignete Diagnoseverfahren und angemessene medikamentöse Therapien häufig fehlen. Diese Tatsache steht im Widerspruch zu dem Bedarf einer sich aus der Komplexität der Erkrankungen ergebenden umfangreichen und differenzierten Versorgung der Patienten. Da seltene Erkrankungen in ihrer Gesamtheit jedoch ebenso häufig auftreten wie eine der großen Volkskrankheiten (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2), erscheint es an der Zeit, sinnvoll und notwendig, ein verstärktes Augenmerk auf diese Erkrankungen zu richten. Die aus der Erforschung seltener Krankheiten gewonnen Erkenntnisse können darüber hinaus zu einem erweiterten Verständnis einer Vielzahl von als häufig eingestuften Erkrankungen führen (4).

Die Cystinose ist eine seltene, genetisch bedingte, lysosomale Speichererkrankung, die im Verlauf zu einer Nierenfunktionsstörung und zu einer Multiorganbeteiligung führt (5).

Durch die Einführung der medikamentösen Therapie mit Cysteamin und der Möglichkeit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialyse und/oder Nierentransplantation im Kindesalter hat sich der Verlauf der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten geändert (6). Patienten können heute bis in das Erwachsenenalter überleben, weshalb der Diagnostik und Behandlung der systemischen Manifestationen und Spätkomplikationen außerhalb der Niere zunehmend grö-

ßere Bedeutung zukommt. 1985 wurde in Deutschland die Therapie mit Cysteamin von Herrn Prof. Dr. med. Erik Harms eingeführt. Die überwiegende Zahl der an Cystinose erkrankten deutschen Patienten wurde von ihm bis 2009 in der Universitäts- Kinderklinik in Münster betreut. Nach seiner Emeritierung entstand eine Versorgungslücke für diese Patientengruppe. Cystinose-Patienten wurden seitdem überwiegend durch die wohnortnahen Kinder- und Erwachsenen-Nephrologien betreut, die die extra-renalen Organmanifestationen nur zum Teil berücksichtigten, mit der Folge, dass vor allem die erwachsenen Patienten nicht adäquat therapiert wurden. Ein multidisziplinäres Zentrum war nicht vorhanden.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, einen systematischen Überblick über die in der akademischen Literatur veröffentlichten Erkenntnisse, Diagnoseverfahren und Therapien hinsichtlich der seltenen Erkrankung Cystinose zu geben und anhand der Auseinandersetzung mit der ‚Interdisziplinären Cystinose-Sprechstunde‘ Maßnahmen zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Cystinose-Patienten vorzustellen und zu evaluieren.

Das zur medizinischen Versorgung von Cystinose-Patienten dienende multidisziplinäre Cystinose-Sprechstundenmodell wurde in Traunstein etabliert und inzwischen in die Kinderneurologie des Klinikums Rosenheim implementiert. Die vorliegende Arbeit stellt dieses Modell vor und zeigt anhand der retrospektiven Untersuchung des dortigen Cystinose-Kollektivs den Bedarf und Nutzen einer solchen speziellen Sprechstunde auf und gibt einen Ausblick auf zukünftig als sinnvoll erachtete Maßnahmen zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Cystinose-Patienten .

Die vorliegende Arbeit ist in sechs Kapitel unterteilt. Die dieser Einleitung folgende Literaturdiskussion präsentiert die aus der Fachliteratur gewonnen Erkenntnisse zur medizinischen Versorgung von Menschen mit einer seltenen Erkrankung und beschreibt die Genetik, Pathogenese, Diagnostik und Organmanifestationen der Cystinose sowie deren Therapie. In dem sich daran anschließenden dritten Kapitel „Patienten und Methoden“ wird das Cystinose-Sprechstundenmodell der Kinderklinik Rosenheim beschrieben und das Studiendesign sowie die Messtechnik, Referenzbereiche der Laborparameter und die statistischen Methoden der vorliegenden Arbeit dargelegt. Kapitel 4 dokumentiert die Ergebnisse der Auswertung ausgewählter Parameter zur Deskription des Patientenkollektivs und der individuellen Symptomatik sowie deren Korrelationen. Beruhend auf den eigenen Auswertungen der Cystinose-Sprechstunde und unter Einbeziehung der Erkenntnisse anderer Studien wird in Kapitel 5 die Bedeutung und Eignung des Konzepts für die langfristige Versorgung von Cystinose-Patienten diskutiert. Eine Zusammenfassung und ein kurzer Ausblick beschließen in Kapitel 6 die Arbeit.

## 2 Literaturdiskussion

Die Literatur der vorliegenden Arbeit wurde über eine rückwärts gerichtete und systematische Literaturrecherche bei PubMed<sup>1</sup> (englischsprachige Literatur), bei LIVIVO<sup>2</sup> und Springer-Link<sup>3</sup> (deutschsprachige Literatur) erschlossen.

### 2.1 Medizinische Versorgung und Transition von Patienten mit seltenen Erkrankungen in Deutschland

In Deutschland existieren bisher keine zentral organisierten Einrichtungen, die sich, wie das „Institut national de la santé et de la recherche médicale“ (INSERM) in Frankreich oder das „National Institute of Health“ (NIH) in den USA, mit seltenen Erkrankungen beschäftigen. Die geringen Patientenzahlen erschweren den Aufbau von Expertise in Zentren. Auch ist eine altersübergreifende Versorgung von Kindern und erwachsenen Patienten zur Erfassung des Langzeitverlaufes in der jetzigen Struktur des Gesundheitssystems nicht vorgesehen. Durch Personalwechsel bedingt können ferner bereits gewonnene Erkenntnisse über die seltene Erkrankung und deren Behandlung wieder verloren gehen. Die Behandlung seltener Erkrankungen, bei denen häufig mehrere Organsysteme betroffen sind, bedarf jedoch der Einbindung verschiedener Fachrichtungen, was das Erstellen eines gesamtheitlichen Therapiekonzepts erschwert. Oftmals gestaltet sich auch der Übergang der medizinischen Betreuung vom Kindes- in das Erwachsenenalter problematisch (7).

Mit dem Ziel sich für die Interessen der Erkrankten einzusetzen und die Erforschung von seltenen Erkrankungen voranzutreiben, wurde 2004 die „Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen“ (ACHSE) e.V. gegründet. Als übergeordnete Organisation betreut sie 120 deutsche Patientenorganisationen (8).

2009 verabschiedete der Rat der Europäischen Union die Empfehlung an die Mitgliedsstaaten, nationale Strategien im Bereich seltener Erkrankungen zu entwickeln (9). Diese Empfehlung wurde 2010 in Deutschland im „Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen“ (NAMSE) umgesetzt (10). Die Gründung erfolgte durch das Bundesministerium für Gesundheit, das Bundesministerium für Bildung und Forschung und die ACHSE. Das Aktionsbündnis erarbeitete 52 Maßnahmenvorschläge, die 2013 als „Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“ zusammengefasst und veröffentlicht wurden (4).

---

<sup>1</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>2</sup> <https://www.livivo.de/>

<sup>3</sup> <https://link.springer.com/>

Als Koordinierungs- und Kommunikationsgremium verfolgt die NAMSE das Ziel, die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Die Intention ist, vorhandenes Wissen zusammenzuführen, Diagnosewege zu verkürzen, die Forschung sowie ärztliche Fort- und Weiterbildungen zu unterstützen, ein Internet-Informationsportal und krankheitsspezifische Register zu erstellen, miteinander verbundene Fachzentren zu bilden und den Austausch mit Selbsthilfegruppen zu stärken.

Die aufzubauenden Zentren werden hinsichtlich des Leistungsspektrums in drei Ebenen aufgeteilt: Referenzzentrum (Typ A-Zentrum), Fachzentrum (Typ B-Zentrum) und Kooperationszentrum (Typ C-Zentrum). Die Qualität unterscheidet sich nicht.

Seit 2009 wurden bereits an mehreren Universitätskliniken Zentren für seltene Erkrankungen gegründet. Sie sind aus vorhandenen spezialisierten Ambulanzen entstanden und haben eine gemeinsame Organisationsstruktur erhalten (8).

Bei der medizinischen Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen ist die Transition von besonderer Bedeutung. Unter Transition versteht man laut dem Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen „die Übergangszeit vom Jugend- ins Erwachsenenalter, in der die Überleitung von Menschen mit speziellem medizinischen Versorgungsbedarf von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin stattfindet“ (11). Die Transition ist ein geplanter Vorgang, der neben den medizinischen Anliegen auch die psychosoziale, schulische und berufliche Entwicklung eines Jugendlichen mit einbezieht. Ein Bestandteil der Transition ist auch der als „einzelnes Übergangsereignis“ stattfindende Transfer (11).

Geschätzt benötigen in Deutschland 12.000 bis 30.000 Menschen pro Geburtsjahrgang eine spezielle Übergangsversorgung (12). Obwohl in der Literatur direkte, sequenzielle, entwicklungsorientierte und einrichtungsorientierte Transitionsmodelle beschrieben werden, mangelt es in Deutschland an deren Umsetzung in strukturierte Programme. In der Praxis findet der Transfer in die Erwachsenenmedizin oftmals mit dem 18. Lebensjahr statt ohne den Entwicklungsstand des Jugendlichen zu berücksichtigen. Durch schlechte Planung kann ein Transfer auch im Rahmen von Notfallsituationen stattfinden (11, 13).

Verbunden mit dem Transfer von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin ist eine Veränderung der Versorgung des Patienten und des Versorgungsstils. Bei der Behandlung seltener Erkrankungen gestaltet sich ein rein altersbedingter Wechsel aufgrund der Komplexität der Erkrankungen problematisch. Im Gegensatz zur Pädiatrie, die triangulär (Arzt, Eltern, Kind) aufgebaut ist und interdisziplinäre Behandlungsteams einschließt, ist die Erwachsenenmedizin bipolar aufgebaut und personen- und fachorientiert (11, 13).

Den Erwachsenenmedizinerinnen fehlt oftmals die praktische Erfahrung mit seltenen pädiatrischen Erkrankungen, sodass sowohl der bisher behandelnde Pädiater als auch der Patient mit der Behandlung unzufrieden ist (13, 14). Verstärkend kommt hinzu, dass Ansprechpartner für psychosoziale Anliegen fehlen und sich der Ablösungsprozess vom Elternhaus schwierig gestaltet (11, 13). Eltern von Kindern mit seltenen Erkrankungen fällt es besonders schwer, die Kontrolle über die Therapie an ihr Kind abzugeben.

Generell empfiehlt sich eine erfolgreiche Transition frühzeitig, circa im Alter zwischen 14 und 16 Jahren zu planen (15) und die Jugendlichen über den Zeitpunkt des Transfers mitbestimmen zu lassen (11). Neben dem Alter und unter Berücksichtigung des aktuellen Gesundheitszustands sollte die somatische und seelische Reife, die Autonomie und die Bereitschaft vorhanden sein, die Verantwortung für die eigene Gesundheit zu übernehmen (15). Es erscheint ratsam, Übergangssprechstunden und eventuell Übergangstationen einzurichten (11), „Transitionslotsen“ zu bestimmen und Schulungen zu verbessern. Eine mediale Unterstützung kann zusätzlich sinnvoll sein (15, 16).

Problematisch ist aktuell die Finanzierung der Transition. Eine spezifische Entschädigung des erhöhten Aufwandes im Bereich der Pädiatrie und Erwachsenenmedizin fehlt (11). Schulungsprogramme für Patienten, Eltern und Ärzte, sowie Übergangssprechstunden, die gemeinsam von Pädiatern und Erwachsenenmedizinerinnen durchgeführt werden, werden selten vergütet. Gleiches gilt für Transitionsmanager (13).

## 2.2 Cystinose

Cystinose ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten, die durch eine intrazelluläre Erhöhung von Cystin in fast allen Körperzellen charakterisiert ist (17). Die Erkrankung wurde erstmals 1903 von Abderhalden beschrieben (18). Die Cystinose gehört mit einer Inzidenz von 1/100.000-1/200.000 Lebendgeburten zu den sehr seltenen Erkrankungen (5). Die Zahl der Patienten wird in Deutschland auf ungefähr 120-130 geschätzt (7, 19).

Ursächlich für die Erkrankung Cystinose sind Mutationen des *CTNS*-Gens, welches das lysosomale Membranprotein Cystinosin codiert. Bisher sind 140 Mutationen bekannt, wobei die häufigste Mutation, die „57-kb“ Mutation oder „europäische“ Mutation ist (20). Als Folge kann das freie, nicht proteingebundene Cystin nicht aus dem Lysosom in das Cytoplasma transportiert werden, was zur Kumulation der schwer wasserlöslichen Aminosäure in den

Lysosomen und anschließendem Zelluntergang führt. Durch das saure Milieu des Cytoplasmas fallen Cystin-Kristalle aus (6, 17, 21, 22).

Der Schweregrad der Erkrankung hängt von dem Ausmaß der Cystin-Speicherung und der verbleibenden Transportkapazität ab (23). Nach dem Schweregrad und dem Alter werden die nephropathisch-infantile Form, die nephropathisch-juvenile Form und die nicht-nephropathisch-adulte Form unterschieden.

Die nephropathisch-infantile Form ist die häufigste und schwerste Form der Cystinose. Cystin akkumuliert bereits intrauterin, die Schwangerschaft verläuft jedoch unauffällig und die Kinder erreichen ein normales Geburtsgewicht und eine normale Geburtsgröße. Die betroffenen Patienten sind postpartal klinisch unauffällig. Die Niere ist das erste schwer betroffene Organ. Im Alter von 6-12 Monaten kommt es aufgrund der zunehmenden Schädigung des proximalen Tubulus (Toni-Debré-Fanconi-Syndrom) zum Verlust von Wasser, Natrium, Kalium, Bikarbonat, Calcium, Magnesium, Phosphat, Aminosäuren, Glukose, Carnitin und Proteinen. Klinisch fallen die Patienten mit einer Polyurie, Polydipsie, Gedeihstörung, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratationsperioden, Obstipation, Entwicklungsverzögerung und Rachitis auf. Laborchemisch steht häufig eine ausgeprägte metabolische Azidose, Hypokaliämie und Hypophosphatämie im Vordergrund (24). Unbehandelt führt die nephropathisch-infantile Cystinose zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr zu einer glomerulären Funktionsstörung und um das Ende des ersten Lebensjahrzehnts zu einer terminalen Niereninsuffizienz (25, 26), die eine Nierenersatztherapie (Dialyse und/oder Transplantation) erforderlich macht. Die nephropathisch-juvenile Form der Cystinose tritt bei 5 % der Cystinose-Patienten auf (24) und ist gekennzeichnet durch ein späteres Auftreten der Nierenfunktionsstörung und der terminalen Niereninsuffizienz. Die Nierenbeteiligung ist nicht einheitlich, das Fanconi-Syndrom kann fehlen (27).

Bei der nephropathisch-infantilen ebenso wie bei der nephropathisch-juvenilen Form der Cystinose kann es im Krankheitsverlauf zu zahlreichen weiteren Organmanifestationen kommen (siehe Kapitel 2.2.4). Bei der nicht-nephropathisch-adulten Form sind nur die Augen von Kristallablagerungen betroffen und eine systemische Beteiligung fehlt (28).

Die Therapie mit Cysteamin, die einen längeren Erhalt der Nierenfunktion bewirkt und das Auftreten von Folgeerkrankungen und Spätkomplikationen positiv beeinflusst, ist derzeit die einzige verfügbare kausale Therapie der Cystinose (29, 30). Auf die Therapie der Cystinose mit Cysteamin wird in Kapitel 2.2.6 ausführlich eingegangen.

### 2.2.1 Genetik

Das für die Erkrankung verantwortliche *CTNS*-Gen wurde im Jahr 1998 identifiziert und befindet sich auf Chromosom 17p13. Es codiert Cystinosin, ein aus 367 Aminosäuren bestehendes integrales Membranprotein mit 6 oder 7 Transmembrandomänen (31).

76 % der nordeuropäischen Patienten tragen die 57-kb Deletion (32). Dies beruht auf einem Gründereffekt, die Mutation ist schätzungsweise vor mindestens 1.300 Jahren in Deutschland erstmalig aufgetreten (32, 33). Bisher wurden bereits über 140 andere Mutationen beschrieben (Human Gene Mutation Database<sup>4</sup>) (20).

Mutationen innerhalb des *CTNS*-Gens können homozygot oder compound-heterozygot auftreten (31). Patienten, die an nephropathisch-infantiler Cystinose leiden, sind homozygot oder compound-heterozygot für schwerwiegende *CTNS*-Mutationen (23). Patienten, die an nephropathisch-juvener Cystinose leiden, sind homozygot für eine leichte *CTNS*-Mutation oder compound-heterozygot für eine schwere Mutation und eine leichte Mutation. Daraus resultiert eine teilweise erhaltene Transportfunktion. Das Ausmaß der Transportstörung korreliert mit der Schwere der Symptome (27, 34). In einer Studie von Servais et al. konnte bei einem Viertel der Patienten mit nephropathisch-juvener Cystinose keine *CTNS*-Mutation gefunden werden, sodass angenommen wird, dass auch nicht-codierende Genregionen beteiligt sein könnten (27).

Da Cystinose einem rezessiven Erbgang folgt, sind die Eltern von erkrankten Kindern obligat heterozygote Träger (35). Sie haben die halbe Cystin-Transportkapazität (36) und können die Cystin-Konzentration nahe dem Normalwert halten. Klinische Symptome treten nicht auf. Bei einer weiteren Schwangerschaft besteht statistisch zu 25 % das Risiko ein krankes Kind und zu 50 % ein asymptomatisches heterozygoten Kind zu bekommen. 25 % der Kinder sind keine Genträger (35).

### 2.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Cystinose ist bislang ungeklärt. Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt:

Eine Hypothese geht davon aus, dass die lysosomalen Cystin-Ablagerungen die zelluläre Apoptose fördern und zu einer Minderung der Zellzahl in vielen Geweben führen (37). Weitere Hypothesen diskutieren einen veränderten Energie- (38) und Glutathion-Stoffwechsel (39).

---

<sup>4</sup> <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

Die Störung eines lysosomalen, Chaperon-vermittelten Autophagieprozesses könnte die Zellfunktion stören und die Zellen anfälliger gegenüber oxidativem Stress machen (40).

### **2.2.3 Diagnostik**

Die Diagnose Cystinose wird durch die Bestimmung der Cystin-Konzentration in Leukozyten, bevorzugt in isolierten Granulozyten, bewiesen (41, 42). Es können verschiedene Nachweismethoden wie die Cystin-Bindungs-Probe (Assay), Elektrophorese, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Massenspektrometrie (MS) genutzt werden. Die unterschiedlichen Verfahren erschweren jedoch einen Vergleich der Ergebnisse (43-46).

Betroffene Patienten weisen eine Leukozyten-Cystin-Konzentration  $> 2 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ Cystin/mg Protein}$  auf, normal ist ein Wert  $< 0,2 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ Cystin/mg Protein}$  (47).

Ein erhöhter Cystin-Gehalt kann auch pränatal in Amniozyten oder Chorionzotten festgestellt werden (48).

Bei der augenärztlichen Untersuchung mittels Spaltlampe können corneale Cystin-Kristalle in den ersten Lebensmonaten fehlen (24), nach 16-18 Monaten jedoch immer nachgewiesen werden (24, 49). Das Fehlen von Kristallen nach 2 Jahren schließt die Diagnose einer nephropathisch-infantilen Cystinose aus.

Weiterhin sollten molekulargenetische Untersuchungen die Diagnose sichern.

### **2.2.4 Organmanifestationen und Spätkomplikationen**

Seit der Einführung der Cysteamin-Therapie (s. Kapitel 2.2.6) und der Möglichkeit einer Nierenersatztherapie Anfang der 1980er Jahre können die Patienten bis ins Erwachsenenalter überleben. Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei den betroffenen Patienten zu zahlreichen Organmanifestationen und Spätkomplikationen. Darunter fallen Nierenfunktionsstörung, Augenbeteiligung, endokrine Beteiligung mit Hypothyreose, Diabetes mellitus, muskuläre Beteiligung mit distaler Myopathie, respiratorischer Insuffizienz und Schluckstörung, ossäre Beteiligung und neurologische sowie psychiatrische Auffälligkeiten (5, 50).

Die nephropathisch-infantile Cystinose ist die häufigste Ursache des Fanconi-Syndroms. In der Niere lässt sich nach dem 6. Lebensmonat eine erworbene Veränderung der Nierentubuli mit einer Atrophie der proximal tubulären Zellen, die sogenannte „Schwanenhalsdeformität“, nachweisen. Die Manifestation des Fanconi-Syndroms korreliert mit den Entwicklungsstufen des „Schwanenhals“ (51). Bisher benötigen alle Patienten eine Nierenersatztherapie in Form



einer Dialyse oder Transplantation. Da es sich um eine genetische Erkrankung handelt, ist im Falle einer Transplantation das neue Organ nicht gefährdet.

Am Auge manifestiert sich die Cystinose ab dem Säuglingsalter mit der Bildung und Einlagerung von mit zunehmendem Alter dichter werdenden Cystin-Kristallen in der Cornea und Konjunktiva. Patienten mit der nicht-nephropathisch-adulten Form weisen geringere Einlagerungen auf (49). Die kristallinen Hornhauteinlagerungen nehmen mit dem Alter zu. Die Hornhauttrübung kann bereits mit bloßem Auge erkannt werden. Die Cystin-Kristalle verursachen in der Cornea Epitheldefekte, die zu einer Photophobie, zu einem Blepharospasmus (52) und zu Hornhauterosionen führen können. Die Photophobie ist das häufigste okuläre Symptom der Cystinose und tritt bis zum Ende des ersten Lebensjahrzehnts auf (49). Es wird vermutet, dass die Photophobie nicht nur durch Ablagerung der Cystin-Kristalle in der Cornea, sondern auch durch corneale Entzündungsprozesse und Nervenschäden sowie durch Veränderungen der Retina bedingt ist. Der Entstehungsmechanismus einer Photophobie ist komplex und kann auch die retinalen Zellen, den visuellen Kortex, das sympathische System und spinale nozizeptive Neuronen umfassen (52).

Mit zunehmendem Alter erhöht sich das Risiko für weitere Augenkomplikationen. In einer von Tsilou et al. durchgeführten Studie litten 75 % der 20-29-jährigen Patienten und 87 % der über 30-jährigen Patienten an einer Komplikation des vorderen Augenabschnitts. Dazu zählen Bandkeratosen, Neovaskularisationen der Hornhautperipherie und posteriore Synechien. Eine posteriore Synechie, die Verwachsung von Iris und Linse, kann zu einem Winkelblockglaukom führen und die Photophobie verstärken (53). Eine Zerstörung des retinalen Pigmentepithels kann die Sehschärfe, das Sichtfeld und das Farb- und Nachtsehen beeinträchtigen (54).

Eine Wachstumsverzögerung ist bei betroffenen Kindern schon im ersten Lebensjahr zu beobachten und verstärkt sich mit zunehmender Nierenfunktionsverschlechterung. Nach einer Nierentransplantation verbessert sich das Wachstum signifikant, sodass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Wachstumsverzögerung und den tubulären Läsionen sowie der fortschreitenden Nierenfunktionsverschlechterung angenommen wird (24, 55). Ohne eine Cysteamin-Langzeittherapie erreichen die Kinder eine durchschnittliche Körpergröße von 144 cm und ein Körpergewicht von 45 kg (56). Wachstumsverzögerungen bei Kindern sind aber auch trotz einer angemessenen Cysteamin-Therapie und Ernährung möglich (57).

Cystinose-Patienten können eine Hypothyreose entwickeln, welche sich zusätzlich negativ auf das Körperwachstum auswirken kann (58). Bercu et al. beschrieben bei Patienten eine hypophysäre Resistenz gegenüber peripheren Schilddrüsenhormonen. Trotz normaler oder hoher

T3, T4, fT3, fT4 Werte waren die TSH-Konzentrationen dieser Patienten erhöht und eine Supprimierung gelang nur mit hohen exogenen Hormondosen (59). Histologisch lassen sich zahlreiche Cystin-Kristalle im Schilddrüsenepithel und eine folliculäre Atrophie in der Schilddrüse nachweisen (58, 60).

Eine gestörte Glukosetoleranz und ein manifester Diabetes mellitus können langsam durch eine fortschreitende Veränderung der  $\beta$ -Zell-Funktion des Pankreas entstehen. Ursächlich dafür scheint eine mangelnde frühe Insulinfreisetzung als Reaktion auf einen Glukosestimulus zu sein. Da Cystin sich ferner in das Pankreas ablagert, könnte es auch aus diesem Grunde zu einer Störung der Insulinfreisetzung kommen. Es konnten weder eine Insulinresistenz noch Antikörper gegen Insulin oder die  $\beta$ -Zellen des Pankreas festgestellt werden. Eine Verschlechterung des Glukosemetabolismus kann auch aufgrund von Steroid-Therapie nach Transplantation und bei Abstoßungsreaktionen auftreten. Dies führt oftmals zu einer vorübergehenden Insulinabhängigkeit (61, 62). Eine exokrine Pankreasinsuffizienz wurde bisher bei einem Patienten beschrieben (63).

Eine Muskelbeteiligung tritt bereits im Kindesalter sowie als Spätkomplikation auf. Patienten zeigen eine zunächst distal betonte Myopathie mit Muskelatrophie und Muskelschwäche des Thenars und Hypothenars sowie der intrinsischen Handmuskulatur. Tätigkeiten wie das Öffnen einer Flasche oder eines Joghurtglases sind zum Teil schon im jugendlichen Alter nicht mehr möglich. Histopathologisch finden sich Cystin-Kristalle in der Muskulatur. Im weiteren Krankheitsverlauf kann sich eine generalisierte Myopathie entwickeln. Elektrophysiologische Untersuchungen ergeben ein myopathisches Muster bei normalen motorischen und sensiblen Leitungsgeschwindigkeiten (64, 65). Auch bei klinisch nicht feststellbarer Muskelschwäche können myopathische Zeichen während der Elektromyographie festgestellt werden (66).

Bei Beteiligung der Atemmuskulatur können restriktive Lungenfunktionsstörungen auftreten. Die Ausprägung der Lungenfunktionsstörung korreliert direkt mit dem Schweregrad der Muskelbeteiligung. Das Lungenparenchym stellte sich weitestgehend normal dar (67).

Eine Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur zeigt sich an der Gesichtsmuskulatur mit hängenden Wangen und einer Motilitätsstörung der Zunge. Sie kann zu Schluck- und Kaustörungen führen, welche ein Risiko für Aspirationen darstellen. Schluckstörungen treten mit zunehmendem Alter und Jahren ohne Cysteamin-Therapie häufiger auf. Die orale, pharyngeale und ösophageale Phase des Schluckens kann in unterschiedlichem Ausmaß gestört sein (68, 69). Trauner et al. konnten weiterhin einen Zusammenhang zwischen Problemen bei der Nahrungsaufnahme und dem Ausmaß einer neurologischen Symptomatik feststellen. Untersuchungen des Mund-Rachen Raumes zeigten eine muskuläre Hypotonie, einen gestörten Wür-

gereflex und eine heisere Stimme. Neurologisch wiesen die Patienten eine Muskelschwäche und Hypotonie, Ataxie und Störungen der Grob- und Feinmotorik auf (70). Erwachsene Patienten mit schwerer muskulärer Beteiligung können auch heute noch an einer Aspiration versterben.

Eine Vielzahl der Patienten leidet unter multifaktoriell bedingten gastrointestinalen Beschwerden, die ebenfalls zu Unterernährung und Gedeihstörung beitragen. Neben der Grunderkrankung können auch Cysteamin sowie die zur symptomatischen Therapie eingesetzten Medikamente Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, schlechten Appetit, Würgereiz und Darmfunktionsstörungen auslösen (71).

Mit Cystinose einhergehend ist ferner ein gegenüber Gleichaltrigen verändertes Geschmackempfinden. Gahl et al. beschrieben, dass an Cystinose erkrankte Kinder salziges und scharfes Essen bevorzugen. Gerne gegessen werden Pizza, saure Gurken, Brezeln und Kartoffelchips (24).

Die Leber ist bei Cystinose nicht einheitlich betroffen. Das Spektrum reicht von keiner Beteiligung über eine einfache Hepatomegalie bis zur portalen Hypertension. Eine nodulär regenerative Hyperplasie der Leber könnte eine seltene Spätkomplikation sein und zu portaler Hypertension führen (72, 73). Eine portale Hypertension ohne Leberzirrhose (74) sowie eine sklerosierende Cholangitis (75) wurde bei jeweils zwei Patienten beschrieben.

Cystinose erhöht das Risiko für die Entwicklung von Koronararterien- und sonstigen Gefäßverkalkungen. Das Risiko steigt mit dem Alter und einer nicht adäquaten Cysteamin-Therapie sowie bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus (76). Bei vier Patienten wurde eine Koronararteriendilatation beschrieben (77).

Die Wahrscheinlichkeit eine Osteopenie zu entwickeln und Frakturen zu erleiden ist bei Cystinose-Patienten erhöht. Ursächlich verantwortlich sind Cystin-Ablagerungen in den Knochen, Phosphatverlust im Urin, chronische Niereninsuffizienz, Steroid-Therapie nach Transplantation, Hypothyreose, Diabetes mellitus und primärer Hypogonadismus. Röntgenologisch können neben einer Osteopenie, grobe Knochen trabekelstrukturen sowie Unregelmäßigkeiten der Epiphysen, Metaphysen, Wirbelgrund- und Deckplatten und Apophysen festgestellt werden. (78). Zimakas et al. beschrieben bei einem Drittel der untersuchten und bereits transplantierten Patienten multiple Frakturen, bei durch Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) bestimmter weitestgehend normaler Knochendichte (79).

Besouw et al. beschrieben eine Häufung von genua valga und pedes plani bei Cystinose-Patienten. Die Pathogenese der orthopädischen Auffälligkeiten ist noch weitgehend ungeklärt. Besouw et al. konnten keinen Vitamin-D-, Calcium- oder Phosphatmangel als Ursache für die

Deformitäten ermitteln (80). Es wird vermutet, dass eine verminderte enchondrale Ossifikation beteiligt sein könnte (78) oder dass es sich um eine, mit einem Kupfermangel assoziierte, Nebenwirkung von Cysteamin handeln könnte (81).

Der Pubertätsbeginn ist bei betroffenen Jungen und Mädchen verzögert. Mädchen haben eine verspätete Menarche, der Ovulationszyklus und die Geschlechtshormon-Konzentrationen sind normal. Schwangerschaften sind bei Cystinose-Patientinnen möglich. Alle männlichen Patienten entwickeln einen hypergonadotropen Hypogonadismus (55, 82). Man geht davon aus, dass die Patienten aufgrund einer Azoospermie infertil sind. Die Ursache der Azoospermie ist aktuell noch unklar. Eine Obstruktion der Samenwege konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Cystin-Ablagerungen finden sich auch im gesamten zentralen Nervensystem. Am schwersten betroffen sind die Basalganglien, der Plexus choroideus, die Dura mater und die Adenohipophyse (83). Es wurde darüber hinaus ein vermehrtes Auftreten von intrakranieller Hypertension beschrieben, deren Ursache nach wie vor ungeklärt ist (84, 85). Ferner kann eine Enzephalopathie auftreten, welche sich zunächst durch zerebelläre Zeichen und motorische Schwierigkeiten bemerkbar macht und im Verlauf zu Pyramidenbahnsymptomen und geistigem Abbau führen kann (86). Zu den neurologischen Manifestationen zählt eine kortikale und subkortikale Atrophie, die mit einem schlechteren Kurzzeitgedächtnis assoziiert ist (87, 88).

Kinder und Jugendliche mit Cystinose haben öfter Verhaltensstörungen, soziale Probleme und Aufmerksamkeitsstörungen als gesunde Kinder (89). Die intellektuellen Fähigkeiten liegen insgesamt im niedrig normalen Bereich, jedoch sind die nonverbalen Fähigkeiten bereits bei Kindern schlechter als die verbalen Fähigkeiten (90). Die Defizite im nonverbalen Bereich äußern sich in der visuellen Verarbeitung mit Störungen der visuell-motorischen Koordination und des visuellen Kurzzeitgedächtnis (91-93). Spilkin et al. vermuten als Ursache durch das defekte Cystinosin-Gen ausgelöste Veränderungen der Gehirnentwicklung (90). Cystin könnte auch einen Einfluss auf die Organisation und Verbindung der weißen Substanz im Gehirn haben (94).

Weiterhin können anhaltende feinmotorische Koordinationsstörungen auftreten, welche nicht mit strukturellen Veränderungen im Gehirn in Verbindung stehen (95).

Eine erhöhte Cystin-Konzentration in Thrombozyten und eine Thrombozyten-Aggregationsstörung bei Patienten wurde von Olcay et al. beschrieben. Dies könnte zu einem höheren Blutungsrisiko bei Operationen führen (96).

Die quantitative Schweißproduktion kann gestört sein und zu einer Hitzeintoleranz führen (97).

### 2.2.5 Symptomatische Therapie

Die initiale Therapie ist durch das Fanconi-Syndrom bestimmt. Neben einer Elektrolyt-Substitution (überwiegend Kalium und Phosphat) und dem Ausgleich einer metabolischen Azidose kommt dem Erhalt des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts sowie der Rachitis-Prävention ein großer Stellenwert zu (41, 98).

Früher wurden beim Fanconi-Syndrom Thiazid-Diuretika eingesetzt, da sie die Resorption von Bikarbonat im proximalen Tubulus erhöhen. Die Anwendung wird unterschiedlich gehandhabt (6).

Indomethacin kann die Polyurie, Polydipsie und den Allgemeinzustand verbessern (99). Durch die Störung der Prostaglandinsynthese im Nierenparenchym und einer medullären Vasokonstriktion wird die Salzresorption gesteigert. Bei längerfristiger Anwendung kann Indomethacin auf das Niereninterstitium schädigend wirken. Grundsätzlich ist es ein relativ sicheres und gut verträgliches Medikament bei kleinen Kindern. Die Therapie sollte bei Dehydratation, Hypotension und bei schlechter werdender Nierenfunktion beendet werden. Aktuell besteht kein Konsens über die Nutzung (47).

Eine Nasensonde oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) wird bei Schluck- und Kaustörungen, schlechtem Appetit und Übelkeit empfohlen, um eine ausreichende Kalorienversorgung zu gewährleisten und die Medikamenteneinnahme zu erleichtern (70, 71, 100). Die Ernährung sollte mindestens 100 % des empfohlenen Nährstoffbedarfs abdecken, ein Übermaß bis 150 % ist nicht sinnvoll (47).

ACE-Inhibitoren können eine Verringerung der Albuminurie bewirken (101). Aktuell gibt es keinen eindeutigen Beweis, der die systematische Einsetzung rechtfertigt (47).

Eine Carnitin-Substitution normalisiert die Plasma- und Muskel-Carnitin-Konzentrationen bei einem Fanconi-Syndrom. Ob dies zu einer verbesserten Muskelfunktion führt, ist noch nicht nachgewiesen (102, 103)

Kinder profitieren von einer frühzeitigen Wachstumshormontherapie falls trotz angemessener Cysteamin-Therapie und Ernährung eine Wachstumsverzögerung zu beobachten ist (57).

Zur Behandlung von endokrinologischen Komplikationen der Cystinose können Schilddrüsenhormone, Insulin und Testosteron nötig werden.

Bei terminalem Nierenversagen überbrücken die Peritonealdialyse oder Hämodialyse die Zeit bis zur Transplantation (50).

Die Transplantationsergebnisse nach einer Lebend- oder postmortalen Spende sind bei Cystinose-Patienten gut (104, 105). Das Fanconi-Syndrom tritt nicht in einer transplantierten Niere auf, bei einer Resturinproduktion der eigenen Niere kann es aber fortbestehen (104, 106).

## 2.2.6 Therapie mit Cysteamin

Cysteamin ist derzeit der einzige verfügbare Wirkstoff zur kausalen Therapie der Cystinose und in Form von Kapseln unter den Handelsnamen Cystagon® und Procysbi® erhältlich.

1976 beschrieben Thoene et al. erstmalig die Verringerung des Cystin-Gehalts von cystinotischen Zellen durch Cysteamin *in vitro* und *in vivo* und bildeten somit die Grundlage für die Therapieoption (29). Die Wirkung von Cysteamin beruht auf einer Verminderung des lysosomalen Cystin-Gehalts durch eine Disulfid-Austauschreaktion. Es entstehen die Verbindungen Cystein-Cysteamin und Cystein, welche die lysosomale Membran überwinden können (42).

Anfang der 1980er Jahre war Cysteamin als chemische Substanz in Form von Cysteamin-Bitartrat, Cysteamin-Hydrochlorid und Phosphocysteamin verfügbar (107). 1994 wurden Cysteamin-Bitartrat Kapseln (Cystagon®) durch Mylan Pharmaceuticals in den USA und 1997 durch Orphan Europe in Europa eingeführt. In einer Studie zeigten sich bei Patienten, die vorher mit Cysteamin-Hydrochlorid oder Phosphocysteamin behandelt wurden, höhere Plasma-Konzentrationen und ein geringerer Leukozyten-Cystin-Gehalt. Schneider et al. führten dies auf eine eventuell höhere Therapieadhärenz der Patienten zurück (108). Nach Tenneze et al. zeigte die Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik der drei Formen keine statistisch relevanten Unterschiede (109).

1,4 Stunden nach Einnahme von Cysteamin-Bitartrat (Cystagon®) werden die höchsten Plasmakonzentrationen erreicht. Die niedrigsten Leukozyten-Cystin-Konzentrationen werden durchschnittlich nach 1,8 Stunden gemessen, circa 6 Stunden nach Einnahme steigt die Cystin-Konzentration wieder auf die Ursprungshöhe an (110). Aus diesem Grund sollte Cysteamin-Bitartrat (Cystagon®) alle 6 Stunden eingenommen werden. Bei Patienten, die nachts keine Medikamente nehmen und 2-3 Stunden länger schlafen, wurden morgens signifikant höhere Leukozyten-Cystin-Konzentrationen gemessen (111).

Die Therapie mit Cysteamin sollte möglichst unmittelbar nach der Diagnose in einer niedrigen Dosierung begonnen und langsam auf die Zieldosis gesteigert werden (47). Verschiedene Dosierungsempfehlungen wurden bisher entwickelt. Bouazza et al. empfehlen eine nach dem Körpergewicht gestaffelte Dosierung von 80 mg/kg/Tag bei 10-17 kg Körpergewicht, 70 mg/kg/Tag bei 17-25 kg, 60 mg/kg/Tag bei 25-40 kg und 50 mg/kg/Tag bei 40-70 kg (112). Emma et al. legten 2014 in einem Konsensdokument eine Zieldosis von 1,3 g/m<sup>2</sup>/Tag bei Kindern bis 12 Jahre und 2 g/Tag bei Patienten ab 12 Jahren oder einem Körpergewicht über 50 kg fest. Die Maximaldosis beträgt 1,95 g/m<sup>2</sup>/Tag. Der therapeutische Zielbereich des

Cystins liegt bei  $< 1 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ Cystin/mg Protein}$  (47). Eine lebenslange Fortführung auch nach Nierentransplantation ist nötig (41).

2013 wurde magensaftresistentes Cysteamin-Bitartrat (Procysbi®, Raptor, USA) eingeführt. Es kann im 12 Stunden Abstand und in einer niedrigeren Gesamtdosis als Cystagon® gegeben werden. Die Leukozyten-Cystin-Konzentrationen liegen weiterhin im gewünschten Bereich (113-115).

Die renale Prognose der Patienten hat sich seit Einführung der Therapie mit Cysteamin in den 1980er Jahren signifikant verbessert. Die Cysteamin-Therapie stabilisiert die Nierenfunktion (116) und verzögert das terminale Nierenversagen um ca. 6-10 Jahre (47). Auswertungen des europäischen Registers RaDiCo<sup>5</sup> mit 365 Patienten zeigen, dass das Nierenüberleben der Kinder, die in den 1970er Jahren geboren wurden bei 11,8 Jahren lag, in den 1980er Jahren bei 12,9 Jahren und in den 1990er Jahren bei 16,6 Jahren. Jedoch hängt nur die renale glomeruläre Funktion vom Umfang und der Dauer der Cysteamin-Therapie ab, nicht aber die tubuläre Funktion und das Fanconi-Syndrom. Ursächlich könnte eine Irreversibilität des Tubulusschadens bei Diagnosestellung und Beginn der Cysteamin-Therapie sein (117).

Cysteamin verbessert und verhindert möglicherweise auch das Auftreten von nicht-renalen Symptomen und Komplikationen (56). Es verbessert das Wachstum (30) und kann selbst durch die Verminderung der Somatostatin-Konzentration zu einer Steigerung der Wachstumshormonfreisetzung führen (118). Weiterhin kann bei Cysteamin-Langzeittherapie ein Cystin-Abbau in den Muskeln bewirkt werden (107).

Cysteamin passiert die Blut-Hirn-Schranke (119). Es kann zu einer fast vollständigen Remission der Symptome einer Enzephalopathie führen (86) und bei frühzeitiger Therapie die intellektuellen Fähigkeiten verbessern (120).

Cysteamin hat keinen Einfluss auf die Entwicklung eines primären Hypogonadismus, die verzögerte Pubertät, die Azoospermie (121) und die visuell-motorische Funktion (120).

Zur Auflösung der cornealen Cystin-Kristalle und zur Besserung einer Photophobie müssen topische Cysteamin-Augentropfen verwendet werden (49), da systemisches Cysteamin die Bildung der Kristalle nicht beeinflusst (122).

Die herkömmlich verwendeten Cysteamin-Hydrochlorid-Augentropfen sollten mindestens 6-mal täglich benutzt werden. Sie müssen, um ihre Effektivität zu erhalten, grundsätzlich gefroren oder ohne Sauerstoffkontakt gelagert werden. Bei Raumtemperatur oxidiert Cysteamin zu Cystamin, welches die Cystin-Kristalle nicht effektiv auflöst. Dies erschwert das Verpacken und den Vertrieb der Tropfen (123).

---

<sup>5</sup> <https://www.radico.fr/en/accueil>

2017 wurden Cysteamin-Hydrochlorid-Gel-Augentropfen (Cystadrops®, Orphan Europe) in Deutschland zugelassen. Sie müssen im Vergleich zu den herkömmlichen Augentropfen nur 4-mal täglich angewendet werden und sind nach dem Öffnen 7 Tage stabil, auch wenn sie nur nachts gekühlt werden (124). Nachteilig sind der niedrige pH-Wert, der zu starkem Brennen führen kann und die visköse Beschaffenheit, die zwar die Kontaktzeit auf der Cornea verlängert, aber auch zu verschwommenem Sehen für 5-10 Minuten führt.

Besonders störend ist für die Patienten der Mundgeruch (Halitosis) und der Körpergeruch, der durch die Bildung und Ausatmung von Dimethylsulfid (DMS) und Methanethiol zwei Stunden nach Cysteamin-Einnahme entsteht (125).

Cysteamin führt durch die Stimulation der H<sup>+</sup>-Freisetzung und durch die Freisetzung von Gastrin zu einer vermehrten Magensäuresekretion und zu gastrointestinalen Beschwerden (126, 127). In hohen Dosen kann es Erosionen und Ulzerationen im Duodenum auslösen (128). Esomeprazol reduziert die Säureproduktion und die Symptome (126).

Cysteamin kann aufgrund seines schlechten Geschmacks zu vermindertem Appetit, Übelkeit und Erbrechen führen (71).

Weiterhin kann es zu Hautstriae und endothelialen Proliferationen an den Ellenbogen, Knochen- und Muskelschmerzen und neurologischen Symptomen kommen (129).

Cysteamin führt zu einer Dosis-abhängigen embryofetalen Entwicklungsbeeinträchtigung bei Ratten. Unter einer täglichen Dosis von 100-150 mg/kg/KG traten intrauterine Wachstumsverzögerungen, Fehlbildungen und fetaler Tod auf. Mütterliche Schädigungen kamen nicht vor (130). Daher sollten hohe Dosen vermieden werden und die Therapie bei Kinderwunsch unterbrochen werden.

10-15 % der Patienten tolerieren die empfohlene Dosis aufgrund der Nebenwirkungen nicht.

### **2.2.7 Neue Therapieoptionen**

Verschiedene geruchs- und geschmacklose Cysteamin Prodrugs wurden bereits *in vitro* erprobt. Im Vergleich zu Cysteamin zeigten sie experimentell an Fibroblasten einen besseren Cystin-Abbau. Die Prodrugs könnten in Zukunft eine geringere Einnahmefrequenz ermöglichen und durch bessere Toleranz die Therapietreue und die Lebensqualität verbessern (131).

Cysteamin-Suppositorien könnten, besonders im Kleinkindalter, eine Alternative zu einer oralen Therapie darstellen und eine Möglichkeit bieten, die nächtliche Cysteamin-Gabe zu erleichtern und sicherzustellen sowie die durch orale Gabe hervorgerufenen Nebenwirkungen zu reduzieren (132).



Therapieoptionen könnten in Zukunft eine Stammzelltransplantation und Gentherapie werden. Im Mausmodell zeigte eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation eine starke Reduktion des Cystin-Gehalts in allen Organen sowie weniger Kristallablagerungen in der Cornea und einen längerfristig besseren Erhalt der Nierenfunktion (133, 134). Bei der Gentherapie könnten hämatopoetische Stammzellen als Vehikel fungieren und intakte *CTNS*-Genkopien zu den verschiedenen Organen liefern (135, 136). Im Herbst 2019 wurde der erste erwachsene Patient in eine Phase I/II Studie aufgenommen und therapiert, zwei weitere Stammzelltransplantationen erfolgten 2020<sup>6</sup>. Die Studie befindet sich voraussichtlich bis 2023 in der Rekrutierungsphase, Ergebnisse sind noch ausstehend (137).

Es besteht bei ausreichender Spermatogenese die Möglichkeit durch Spermengewinnung und intrazytoplasmatische Spermieninjektion ein Kind zu zeugen (121). Bisher wurde ein Patient erfolgreich Vater (138).

Experimentell wurden mit Cysteamin angereicherte Kontaktlinsen erprobt. Sie könnten die Bioverfügbarkeit von Cysteamin aufgrund der längeren Kontaktzeit verbessern. Eine für zwei Stunden getragene Kontaktlinse könnte den gleichen therapeutischen Effekt haben wie eine stündliche Augentropfenapplikation (139).

---

<sup>6</sup> <https://www.cystinosisresearch.org/research-overview/>

## 3 Patienten und Methoden

Das folgende Kapitel beschreibt das Cystinose-Sprechstundenmodell der Kinderklinik Rosenheim und legt das Studiendesign sowie die Messtechnik, Referenzbereiche der Laborparameter und die statistischen Methoden der vorliegenden Arbeit dar.

### 3.1 Sprechstundenmodell

Das Modell der Cystinose-Sprechstunde der Kinderneurologie Rosenheim entspricht nach den Kriterien des „Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“ (NAMSE) (4) einem Typ B Fachzentrum. Es wurde in Zusammenarbeit mit der Cystinose-Selbsthilfe e.V.<sup>7</sup> aufgebaut mit dem Ziel ein interdisziplinäres Zentrum zu etablieren, um allen Krankheitsaspekten dieser Erkrankung gerecht zu werden. Durch die Betreuung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen kann der Langzeitverlauf der Erkrankung erfasst werden.

Die Sprechstunde, die 2012 ins Leben gerufen wurde, stellt eine Ergänzung zur heimatnahen und hausärztlichen Versorgung dar und findet drei- bis viermal jährlich an zwei Tagen statt. Die Termine stehen mindestens sechs Monate vorher fest und werden auf der Homepage der Cystinose-Selbsthilfe e.V. veröffentlicht, sodass sich alle interessierten Patienten anmelden können.

Das feste Sprechstunden-Team wurde initial von Prof. Dr. med. Erik Harms, eh. Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Münster, als einem Experten mit langjähriger Erfahrung in der Betreuung von Cystinose-Patienten, unterstützt sowie je einem/r Spezialist/-in aus der Nephrologie, Neurologie, Kardiologie, Orthopädie, Ophthalmologie, Physiotherapie, Logopädie und Ernährungsberatung. Die Patienten können vorher, idealerweise in Abstimmung mit dem heimatnah behandelnden Arzt, anmelden, welche Spezialisten sie sehen möchten.

Die Patienten stellen sich idealerweise einmal jährlich vor und rotieren innerhalb von circa acht Stunden durch die verschiedenen Fachdisziplinen.

Die Untersuchung umfasst immer eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine orthopädische und physiotherapeutische, eine neurologische und eine logopädische Abklärung sowie eine Ernährungsberatung, eine Sonographie der endokrinen Organe und des Abdomens, eine Lungenfunktionsprüfung und eine laborchemische Abklärung.

---

<sup>7</sup> <https://www.cystinose-selbsthilfe.de/>

Für jede Fachdisziplin wurde ein standardisierter Fragebogen entwickelt, der durch die Technische Universität München auf seine statistische Auswertbarkeit kontrolliert wurde. Ebenfalls erfasst werden Daten, die im internationalen Register RaDiCo erhoben werden, um dieses Register bei Einverständnis des Patienten weiter zu bedienen.

Die Anamnese beinhaltet u.a. die Familienanamnese, den Diagnosezeitpunkt, die aktuelle medikamentöse Therapie, Medikamentennebenwirkungen, ophthalmologische, endokrinologische, gastrointestinale und muskuläre Symptome, orthopädische Probleme und die körperliche Aktivität.

Die körperliche Untersuchung beinhaltet eine pädiatrische oder internistische Untersuchung. Gleichzeitig werden die somatischen Parameter, Körperlänge, Körpergewicht und Blutdruck erfasst.

Die orthopädisch-physiotherapeutische Untersuchung beinhaltet die allgemeine Beurteilung der Haltung, der Gesamtkörperstatik, des Gangbilds, der Belastbarkeit und der möglichen Einschränkungen im Alltag. Der Rücken wird auf eine Achsabweichung und Anhaltspunkte für eine Skoliose untersucht und der Beckenstand, die Beinachsen und die Fußstellung beurteilt. Im Anschluss erfolgen eine Prüfung des Bewegungsausmaßes der Gelenke und eine Dokumentation in Winkelgraden. Das Muskelrelief und eine mögliche periphere Muskelatrophie werden begutachtet. Die klinische Diagnostik muss ggf. bei operationsbedürftigen Auffälligkeiten oder einer erforderlichen genauen Verlaufskontrolle durch Röntgenbilder ergänzt werden.

Bei der neurologischen Untersuchung wird besonders auf periphere neurologische Störungen, einen Tremor und Anhaltspunkte für einen Pseudotumor cerebri geachtet.

Die logopädische Anamnese umfasst die Entwicklung der Sprache und Nahrungsaufnahme des Patienten, aktuelle Probleme wie z.B. Fütterstörungen oder Sondenernährung bei Kindern sowie eine Beschreibung der Vorlieben und Abneigungen gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln. Bei Schwierigkeiten im Bereich der Nahrungsaufnahme wird zunächst der Ess-, Trink- und Schluckvorgang sowie die Atmung während und nach dem Schluckvorgang beobachtet und beurteilt. Es folgt eine Prüfung der perioralen und intraoralen Wahrnehmung, der oralen Motorik und eine Beurteilung des Zahn- und Kieferstatus. Erwachsene werden bei Schluckstörungen einer weiteren Diagnostik zugeführt.

In einem einmalig durchgeführten Geschmackstest wird bei jedem Patienten die bevorzugte Richtung (süß, salzig, bitter, scharf) ermittelt.

Die Sonographie umfasst standardmäßig eine Bestimmung der Lage, Größe und Parenchymstruktur der einzelnen Organe. Neben der Schilddrüse wird das Abdomen mit Leber,

Gallenblase, Milz, Pankreas, Nieren und ggf. einer Transplantatniere erfasst. Eine erhöhte Echogenität kann auf eine Kristalleinlagerung hinweisen. Zusätzlich erfolgt bei Patienten nach Nierentransplantation eine Doppleruntersuchung.

Die Lungenfunktion wird mittels einer Spiroergometrie gemessen.

Eine Elektrokardiographie, Echokardiographie sowie eine Knochendichtebestimmung mit einem pQCT werden in einem Intervall von zwei bis drei Jahren durchgeführt. Ein endokrinologisches, dermatologisches, gastroenterologisches, psychologisches oder radiologisches Konsil kann gestellt werden.

Zusätzlich erfolgt eine ophthalmologische Untersuchung an der Universitäts-Augenklinik München sowie eine ernährungstherapeutische Beratung. Die ophthalmologische Untersuchung beinhaltet die Bestimmung des besten korrigierten Visus, eine orthoptische Untersuchung, eine Spaltlampenuntersuchung des Vorderabschnitts und falls möglich des Hinterabschnitts in Miosis, ein Spaltlampenfoto der Hornhaut und eine optische Kohärenztomographie des Vorderabschnitts und Hinterabschnitts.

Neben der intraleukozytären Cystin-Konzentration, werden folgende Laborparameter standardmäßig kontrolliert:

#### Blutplasma/Serum

|  |  |
|--|--|
| Nierenparameter:   | Hormonstatus:  |
| Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cystatin C, Albumin, Gesamt-Eiweiß, Eiweißelektrophorese  | IGF-1, IGFBP3, Testosteron, Dehydroepiandrosteron (DHEAS), LH, FSH, SBGH, Prolaktin, Östradiol |
| Eisenstatus:   | Leberwerte:  |
| Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung   | GOT, GPT, g-GT, Bilirubin, gesamt und direkt   |
| Schilddrüsenwerte:   | Knochenstoffwechsel:   |
| TSH, fT4, fT3  | Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase<br>Vitamin D, Parathormon                            |
| BGA:   | sonstige Parameter:  |
| Natrium, Kalium, Chlorid, Anionenlücke, Glukose, Laktat, pH-Wert, Partieller CO <sub>2</sub> - und O <sub>2</sub> -Druck, Aktuelles Bikarbonat, Standard-Basenabweichung | großes Blutbild, Kreatinkinase, Glucose, HbA1c, LDH, Amylase, Lipase, Acylcarnitin             |

| Urin            |                  |              |
|-----------------|------------------|--------------|
| Kreatinin       | a1-Mikroglobulin | Acylcarnitin |
| Calcium         | a2-Makroglobulin |              |
| Phosphat        | pH-Wert          |              |
| Protein         | Erythrozyten     |              |
| Albumin         | Leukozyten       |              |
| Immunglobulin G | Nitrit           |              |

Am Ende eines Termins erfolgt ein ausführliches Abschlussgespräch und der betreuende Arzt zu Hause wird anhand eines Briefes über die Befunde und Therapie informiert.

Auch zwischen den Sprechstunden besteht ein reger und kontinuierlicher Austausch mit der Selbsthilfegruppe, den Betroffenen und ihren Eltern. Eine telefonische Beratung ist jederzeit möglich. Weiterhin werden spezielle Kongresse und eine Kinderfreizeit am Chiemsee organisiert und koordiniert.

Die Finanzierung erfolgt bei Patienten unter 18 Jahren durch die persönliche KV-Ermächtigung und bei Patienten über 18 Jahren über den tagesklinischen Satz. Für jeden Patienten über 18 Jahren wird die Kostenübernahme vorab bei der Krankenkasse eingeholt. Nicht durch die Krankenkasse gedeckt sind derzeit die Kosten für die Mitarbeiter der Orthopädie, Neurologie, Physiotherapie, Logopädie, Ernährungsberatung sowie die Reisekosten der Patienten. Die Finanzierung erfolgt derzeit über die Cystinose-Stiftung e.V.<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> <https://www.cystinose-stiftung.de/>

## 3.2 Studiendesign

Für die retrospektiven Untersuchungen des hier vorgestellten Cystinose-Kollektivs wurden die Daten der Cystinose-Sprechstunde, die in der Kindertagesklinik des Klinikums Traunstein erfasst wurden, ausgewertet. Die Cystinose-Sprechstunde ist zwischenzeitlich an das Klinikum Rosenheim umgezogen.

Bei den Kindern wurden die Daten der Erstvorstellung gewählt, um auch Erkenntnisse über die Therapie vor Beginn der Sprechstunde in Traunstein mit einbeziehen zu können. Bei den Erwachsenen wurden aufgrund der Vollständigkeit der Befunde die aktuellsten Arztbriefe gewählt. Es gab keine Ein- und Ausschlusskriterien.

Es stellten sich im Zeitraum von Oktober 2012 bis Juni 2015 26 männliche und 26 weibliche Patienten im Alter von 1,2 bis 32,8 Jahren vor. 29 Kinder und 19 Erwachsene kamen aus Deutschland, zwei Kinder aus Österreich und ein Kind sowie ein Erwachsener aus der Schweiz.

### 3.3 Datenauswahl

Aus den Arztbriefen wurden die untenstehend aufgeführten Parameter ausgewählt und ausgewertet.

| Allgemein   | Symptome   |
|---|--|
| Körperlänge   | Erstsymptome                                     |
| Körpergewicht                                       | Schluckstörungen                                 |
| Gewichts- und Körperperzentile                      | Kaustörungen (Kinder)                            |
| Erstdiagnosezeitpunkt                               | Gastrointestinale Beschwerden                    |
| Genetik   | Halitosis  |
| Kindergarten/Schule/Beruf                           | Photophobie                                      |
| Untersuchungsbefunde                                | Laborwerte                                       |
| Retinopathologie                                    | intraleukozytäre Cystin-Konzentration            |
| Lungenvitalkapazität                                | (nmol ½ Cystin/mg Protein)                       |
| Restriktive oder obstruktive Lungenfunktionsstörung | Kreatinin (mg/dl)                                |
| Muskeltonus   | Cystatin C (mg/l)                                |
| Pankreasinsuffizienz                                | Cystatin C-Clearance (ml/min/1,7m <sup>2</sup> ) |
| Hypothyreose  | TSH (µU/ml)                                      |
| Hautveränderungen                                   |  |
| Rachitis (Kinder)                                   |  |
| Neurologische Störungen                             |  |
| Bevorzugte Geschmacksrichtung                       |  |
| Terminales Nierenversagen (Alter)                   |  |
| Therapie  |  |
| Cystagon®/Procysbi®                                 |  |
| Dosis (mg/kg Körpergewicht)                         |  |
| Ohne Cysteamin (Dauer)                              |  |
| Schilddrüsenhormon                                  |  |
| Perkutane endoskopische Gastrostomie (Dauer)        |  |
| Wachstumshormontherapie (Dauer)                     |  |
| Augentropfenapplikation (Häufigkeit)                |  |

---

Orthopädische Operationen

Dialyse (Alter und Dauer)

Nierentransplantation (Alter)

---

Zur Erfassung und Bewertung von Schluck- und Kaustörungen, gastrointestinalen Beschwerden, Halitosis und Photophobie wurde auf die subjektive Einschätzung der Patienten und/oder Eltern zurückgegriffen.

Der Muskeltonus wurde durch Prüfung der Muskelkraft und Ausdauer erhoben und in gut, leicht hypoton und stark hypoton unterteilt.

Die Diagnose Pankreasinsuffizienz erfolgte bei einem Diabetes mellitus oder einer exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Die Diagnose Hypothyreose wurde, falls bisher noch nicht erfolgt, bei einem TSH über 3,6  $\mu\text{U/ml}$  und altersabhängig erniedrigten fT3 und fT4 Werten gestellt (140).

Unter der Diagnose Retinopathie wurden Veränderungen des Pigmentepithels, retinale Cystin-Kristalle und ein Verlust der Photorezeptorenschicht im OCT zusammengefasst. Ein Hinweis auf eine Retinopathie waren außerdem helle und dunkle Bereiche am Augenhintergrund (sogenanntes „mottling“/„Salz und Pfeffer Fundus“).

Die Häufigkeit der Therapie mit Augentropfen wurde unterteilt in niemals, selten (bei nicht täglicher Applikation) und regelmäßig (bei mindestens einmal täglicher Applikation).

Restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen wurden in Zusammenschau der statischen und dynamischen Größen (u.a. Vitalkapazität und Einsekundenkapazität) in der Lungenfunktionsprüfung ermittelt.

Hautveränderungen wurden getrennt betrachtet für Striae und endotheliale Proliferationen. Andere Hauterkrankungen wurden nicht weiter unterteilt.

Im Geschmackstest wurde unterschieden zwischen süß, sauer, salzig, bitter und scharf.

Die Darreichungsformen Cystagon® und Procysbi® des Wirkstoffs Cysteamin-Bitartrat wurden soweit möglich in der Studie aufgenommen. Andernfalls wurde der Wirkstoffname Cysteamin verwendet.



### 3.4 Messtechnik der Laborparameter

Die Bestimmung des freien intrazellulären Cystins erfolgte nach einer Leukozytenisolierung im Stoffwechsellabor des Universitätsklinikums Münster. Das Kreatinin, TSH und Cystatin C sowie die Cystatin C-Clearance wurde in akkreditierten klinischen Laboren bestimmt. Es wurden für die Auswertung folgende Referenzbereiche zugrunde gelegt.

|                       |                                  |
|-----------------------|----------------------------------|
| Cystin (als Disulfid) | < 0,2 nmol ½ Cystin/mg Protein   |
| Kreatinin             | 0,26-0,77 mg/dl                  |
| TSH                   | 0,3-3,6 µU/ml                    |
| Cystatin C            | 0,5-1 mg/l                       |
| Cystatin C-Clearance  | 100-140 ml/min/1,7m <sup>2</sup> |

### 3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Sprechstunden-Daten erfolgte mithilfe mehrerer Software-Werkzeuge (MS-Excel®, SPSS®, Python, R).

#### 3.5.1 Univariate Analyse:

Die ausgewählten Variablen wurden zunächst in kategoriale und stetige Daten unterschieden. Es folgte eine weitere Aufteilung der kategorialen Daten in die Gruppen binär, nominal und ordinal. Die absoluten und relativen Häufigkeiten wurden berechnet und mittels Balkendiagrammen illustriert. Bei stetigen Daten wurden Minimum, Maximum, Median, arithmetischer Mittelwert<sup>9</sup> sowie die Standardabweichung berechnet und graphisch durch Histogramme dargestellt.

---

<sup>9</sup> Im folgenden Text vereinfacht als Mittelwert (MW) bezeichnet.

### 3.5.2 Bivariate Analyse:

Die folgenden Tests wurden zur Beschreibung der Beziehung zwischen zwei Variablen angewendet:

Mittels „Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Rangsummen-Test)“ wurden bei stetigen, nicht normalverteilten Merkmalen und unverbundenen Stichproben die Mediane verglichen. Bei geringen Fallzahlen wurde der exakte U-Test verwendet.

Die „Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis (H-Test)“ ähnelt dem Mann-Whitney-U-Test und basiert wie dieser auf Rangsummen, kann jedoch auch für den Vergleich von mehr als zwei unverbundenen Gruppen angewendet werden.

Der „Exakte Fisher-Test (exakter Chi-Quadrat-Test)“ wurde zum Vergleich von Häufigkeiten zwischen zwei Gruppen (binäres Merkmal, unverbundene Stichproben) ausgewählt. Die numerische Darstellung erfolgte mit Kreuztabellen. Bei größeren Kreuztabellen als 2x2 wurde der exakte Fisher-Test nach „Mehta und Patel“ erweitert.

Der „Pearson's Chi-Quadrat-Test“ wurde verwendet, um bei kategorialen Variablen zu prüfen, wie wahrscheinlich es ist, dass ein beobachteter Unterschied zwischen den Variablen zufällig vorhanden ist.

Der „Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) (Rangkorrelation  $\rho$  (rho))“ wurde genutzt, um einen monotonen Zusammenhang zwischen zwei Variablen darzustellen. Bei einer kleinen Stichprobe und einer ungleichen Differenz der Ränge eignet sich die Rang-Korrelation nach Kendall  $\tau$  (tau) besser.

### 3.5.3 Signifikanz

Ein p-Wert unter 0,05 wurde in dieser Auswertung als signifikant interpretiert.

Das Signifikanz-Niveau wurde durch Stern-Symbole verdeutlicht:  $p < 0,05$  mit \*,  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\*.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Auswertung anhand ausgewählter Parameter dargelegt.

### 4.1 Patientendemographie

Diese Studie basiert auf den Daten von 52 Patienten, die sich in der Sprechstunde in Traunstein vorstellten. 32 der Patienten waren Kinder und Jugendliche im Alter von 1,2 bis 17,3 Jahren. Das mittlere Alter bei Vorstellung betrug  $8,5 \pm 5,1$  Jahre, der Altersmedian war 9,3 Jahre mit einem 68 %-CI von 2,2 bis 13,2 Jahren.

20 Patienten waren Erwachsene im Alter von 18 bis 32,8 Jahren, mit einem mittleren Alter von  $24,9 \pm 4,1$  Jahren. Der Altersmedian war 23,4 Jahre mit einem 68 %-CI von 21,8 bis 29,5 Jahren.

15 Kinder (47 %) waren männlich und 17 (53 %) weiblich. Elf der Erwachsenen (55 %) waren männlich, neun (45 %) weiblich (s. Abbildung 1 und Abbildung 2) Der Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen in der Geschlechtsverteilung war nicht signifikant ( $p_c = 0,57$ ).

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung

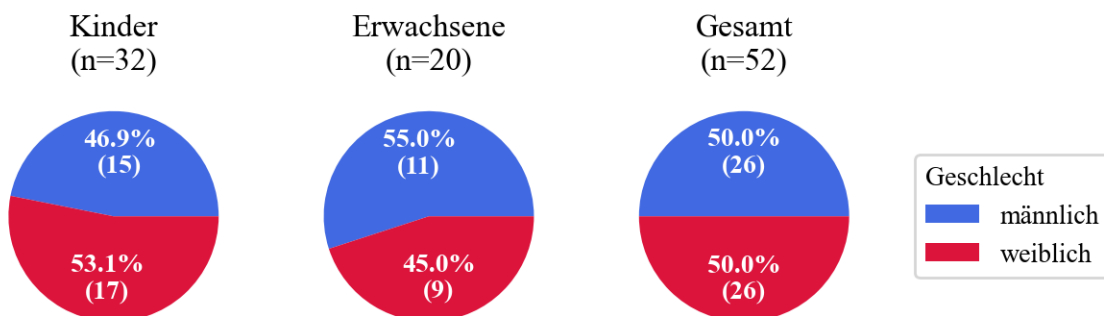
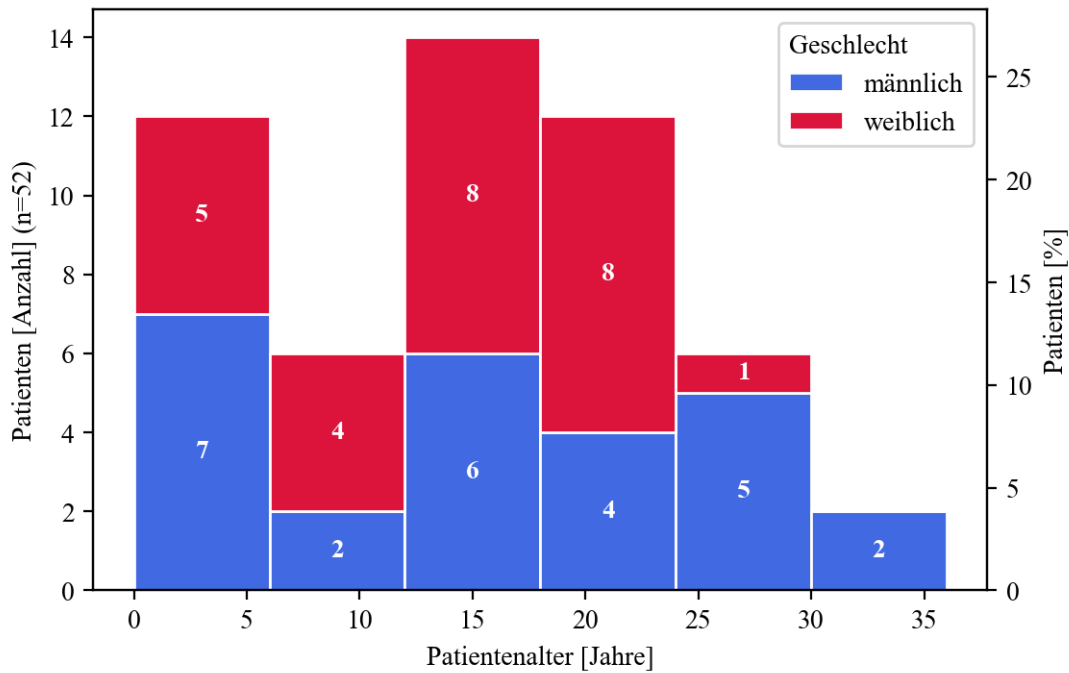


Abbildung 2: Alter und Geschlecht



Der Altersunterschied zwischen den Geschlechtern war weder bei den Kindern noch bei den Erwachsenen noch im Gesamtkollektiv signifikant ( $p_U = 0,29$ ,  $p_x = 0,061$ ,  $p_U = 0,72$ ).

Drei Kinder gingen in den Kindergarten (9 %), 20 Kinder (62 %) gingen zur Schule und neun Kinder (28 %) im Alter unter 5 Jahren, gingen nicht in den Kindergarten.

Fünf der 20 Erwachsenen (28 %) übten keinen Beruf aus, sechs (33 %) absolvierten eine Lehre, einer (6 %) war im Berufsbildungswerk, sechs (33 %) studierten und von zwei Patienten lagen keine Angaben vor.

## 4.2 Diagnose und Genetik

Die Erstdiagnose wurde bei den 52 Patienten im Alter von 0 bis 96 Monaten gestellt, im Mittel mit  $20,9 \pm 19,0$  Monaten. Der Median des Alters bei Erstdiagnose betrug 15,5 Monate mit einem 68 %-CI von 8,1 bis 30,8 Monaten. Bei drei Kindern waren zuvor schon Geschwister an Cystinose erkrankt. So konnten die Diagnosen intrauterin, am fünften Lebenstag beziehungsweise mit einem halben Monat gestellt werden (s. Tabelle 1 und Abbildung 3).

Bei 27 % der Kinder, die in den letzten fünf Jahren geboren wurden, erfolgte die Diagnosestellung erst nach dem zweiten Lebensjahr.

31 Kinder und Erwachsene (60 %) wiesen als Erstsymptome eine Dystrophie auf, 18 (35 %) eine Polyurie/Polydipsie, 13 (25 %) eine Glucosurie und ein Kind (2 %) eine Proteinurie (s. Tabelle 1 und Abbildung 3).

Eine genetische Untersuchung erfolgte bei 18 Kindern und zwölf erwachsenen Patienten. Neun Patienten (30 %) waren homozygot für die 57-kb Deletion, 15 Patienten (50 %) heterozygot und sechs Patienten (20 %) hatten keine 57-kb Deletion (s. Tabelle 1 und Tabelle 2).

Tabelle 1: Symptome bei Erstdiagnose

|                          | <b>Kinder</b><br>(n = 32) |        | <b>Erwachsene</b><br>(n = 20) |        | <b>Gesamt</b><br>(n = 52) |        |
|--------------------------|---------------------------|--------|-------------------------------|--------|---------------------------|--------|
| ED-Alter Spanne [Monate] | 0 – 96                    |        | 7 – 96                        |        | 0 – 96                    |        |
| ED-Alter Mittel [Monate] | 19,6 ± 18,3               |        | 23,2 ± 20,4                   |        | 20,9 ± 19,0               |        |
| ED-Alter Median [Monate] | 15,5 (6,9 – 29,2)         |        | 15,5 (11,0 – 30,9)            |        | 15,5 (8,1 – 30,8)         |        |
| <b>Genetik</b>           |                           |        |                               |        |                           |        |
| 57-kb homozygot          | 5                         | 27,8 % | 4                             | 33,3 % | 9                         | 30,0 % |
| 57-kb heterozygot        | 10                        | 55,6 % | 5                             | 41,7 % | 15                        | 50,0 % |
| Keine                    | 3                         | 16,7 % | 3                             | 25,0 % | 6                         | 20,0 % |
| <b>Erstsymptome</b>      |                           |        |                               |        |                           |        |
| Polyurie, Polydipsie     | 13                        | 40,6 % | 5                             | 25,0 % | 18                        | 34,6 % |
| Gedeihstörung            | 18                        | 56,3 % | 13                            | 65,0 % | 31                        | 59,6 % |
| Glucosurie               | 11                        | 34,4 % | 2                             | 10,0 % | 13                        | 25,0 % |
| Proteinurie              | 1                         | 3,1 %  | 0                             | 0,0 %  | 1                         | 1,9 %  |
| erkrankte Geschwister    | 3                         | 9,4 %  | –                             | –      | –                         | –      |

Bei Median ist das 68 %-CI angegeben. Der Unterschied bei Glucosurie ist signifikant ( $p_c = 0,038^*$ ).

Abbildung 3: Erstsymptome und Alter bei Erstdiagnose der Kinder

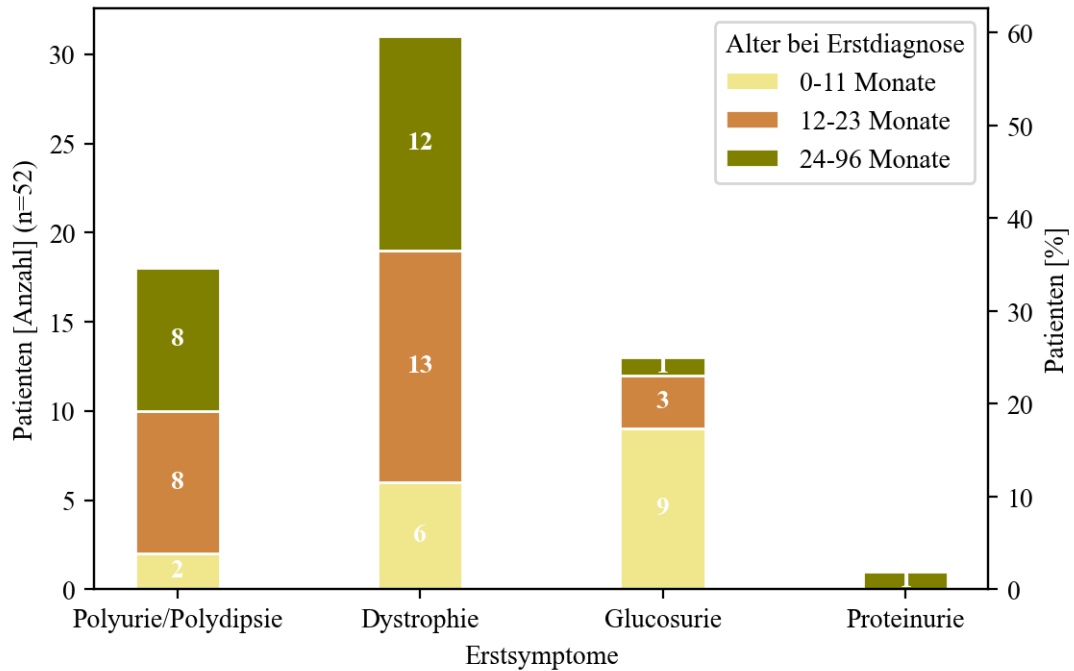
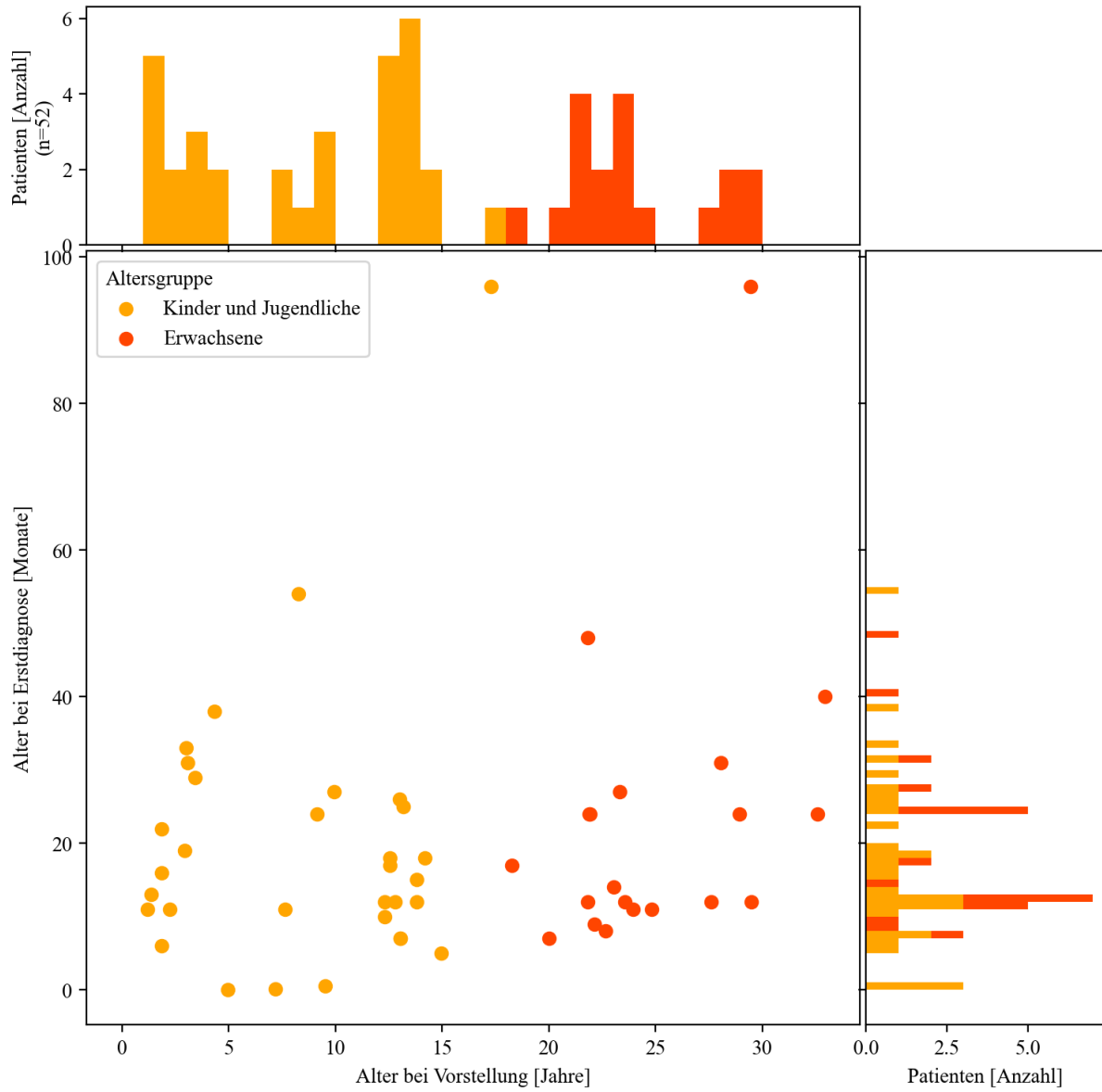


Tabelle 2: Kombination der Allele

| Genetik/Deletion               |                                | Kind   | Erw.   | Ge-<br>samt |
|--------------------------------|--------------------------------|--------|--------|-------------|
| Allel 1                        | Allel 2                        | n = 18 | n = 12 | n = 30      |
| 57-kb Deletion                 | 57-kb Deletion                 | 5      | 4      | 9           |
| 57-kb Deletion                 | 1261InsG                       | 1      | 2      | 3           |
| 57-kb Deletion                 | 1118 T>C                       | 1      |        | 1           |
| 57-kb Deletion                 | Del 1129-1130                  | 1      |        | 1           |
| 57-kb Deletion                 | c.852G>T (Q284H)               | 1      |        | 1           |
| 57-kb Deletion                 | 400DelGGT                      | 1      |        | 1           |
| 57-kb Deletion                 | c.313_316del(CACT) (p.fs116*)  | 1      |        | 1           |
| 57-kb Deletion                 | 1033InsCG                      | 1      | 1      | 2           |
| 57-kb Deletion                 | c.613G>A(D205N)                | 1      |        | 1           |
| 57-kb Deletion                 | c.295_298delGTTT (fs116*)      | 1      |        | 1           |
| 57-kb Deletion                 | c.297insCG repeat (p.fs253*)   | 1      |        | 1           |
| 57-kb Deletion                 | Unbekannt                      |        | 2      | 2           |
| 1261InsG                       | 1261InsG                       |        | 2      | 2           |
| 1118 T>C                       | Unbekannt                      |        | 1      | 1           |
| 1261InsG                       | 400DelGGT                      | 1      |        | 1           |
| c.18_21delGACT (p.Thr7Phefs*7) | c.18_21delGACT (p.Thr7Phefs*7) | 1      |        | 1           |
| c.681G>A (p.E227fs)            | c.681G>A (p.E227fs)            | 1      |        | 1           |

Abbildung 4: Alter bei Vorstellung und bei Erstdiagnose



## 4.3 Organmanifestationen

### 4.3.1 Nierenfunktion

Vier der 32 Kinder (12,5 %) und zwölf der 20 Erwachsenen (60 %) hatten im Krankheitsverlauf bereits ein terminales Nierenversagen erlitten ( $p_c = 0,00029^{***}$ ).

Die Kinder entwickelten eine terminale Niereninsuffizienz (ESRD) im durchschnittlichen Alter von 9,6 Jahren. Zwei Kinder (6 %) waren zum Vorstellungszeitpunkt dialysepflichtig.

Die zwölf erwachsenen Patienten wurden im mittleren Alter von 13,5 Jahren niereninsuffizient. Elf Erwachsene (55 %) erhielten eine erste Nierentransplantation im durchschnittlichen Alter von 15 Jahren. Acht erwachsene Patienten wurden einmal transplantiert, zwei Patienten zweimal und ein Patient dreimal. Zum Vorstellungszeitpunkt waren drei Erwachsene (15 %) dialysepflichtig. Eine Patientin war noch nicht transplantiert, die beiden anderen Patienten hatten ein Transplantatnierenversagen.

Bei 28 der 32 Kinder (88 %) und acht der 20 Erwachsenen (40 %) war bisher keine Nierensatztherapie erforderlich (s. Tabelle 3 und Tabelle 4).

Tabelle 3: Alter zum Zeitpunkt der terminalen Niereninsuffizienz und der Transplantation

| Alter             | n  | MW    | ST   | Median | 68 %-CI |        | Min | Max |
|-------------------|----|-------|------|--------|---------|--------|-----|-----|
| <b>Kinder</b>     |    |       |      |        |         |        |     |     |
| ESRD [Mon]        | 4  | 115,3 | 20,4 | 110,5  | 102,2   | 128,8  | 96  | 144 |
| TX [Mon]          | 2  | 110,5 | 2,1  | 110,5  | 109,5   | 111,5  | 109 | 112 |
| <b>Erwachsene</b> |    |       |      |        |         |        |     |     |
| ESRD [Mon]        | 12 | 162,5 | 57,7 | 151,0  | 110,8   | 228,0  | 84  | 260 |
| TX [Mon]          | 11 | 179,8 | 66,4 | 181,0  | 115,0   | 241,2  | 89  | 306 |
| <b>Gesamt</b>     |    |       |      |        |         |        |     |     |
| ESRD [Mon]        | 16 | 150,7 | 54,5 | 144,0  | 100,9   | 219,3  | 84  | 260 |
| TX [Mon]          | 13 | 169,2 | 66,0 | 151,0  | 108,9   | 231,01 | 89  | 306 |



Tabelle 4: Aktueller Nierenstatus

| aktuell         | Kinder<br>(n = 32) |        | Erwachsene<br>(n = 20) |        | Gesamt<br>(n = 52) |        |
|-----------------|--------------------|--------|------------------------|--------|--------------------|--------|
|                 | n                  | %      | n                      | %      | n                  | %      |
| kein ESRD       | 28                 | 87,5 % | 8                      | 40,0 % | 36                 | 69,2 % |
| Transplantation | 2                  | 6,3 %  | 9                      | 45,0 % | 11                 | 21,2 % |
| Dialyse         | 2                  | 6,3 %  | 3                      | 15,0 % | 5                  | 9,6 %  |

*Der Status „Dialyse“ umfasst zwei erwachsene Patienten, die nach Transplantation erneut dialysepflichtig geworden sind.*

Der Vergleich des Nierenstatus in Tabelle 4 zwischen Kindern und Erwachsenen ergibt mit  $p_c = 0,00092^{***}$  einen signifikanten Unterschied.

Erwachsene hatten bei Vorstellung signifikant schlechtere Nierenfunktionswerte als Kinder (Cystatin C:  $p_U = 0,0016^{**}$ , Cystatin C-Clearance:  $p_U = 0,00001^{***}$ ) (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Aktuelle Nierenfunktionsparameter

|  | n  | MW    | ST    | Median | 68 %-CI |        | Min  | Max  |
|--|----|-------|-------|--------|---------|--------|------|------|
| <b>Kinder</b>                                    |    |       |       |        |         |        |      |      |
| Cystatin C [mg/l]                                | 29 | 1,24  | 0,78  | 1,03   | 0,85    | 1,46   | 0,77 | 4,99 |
| Cystatin C-Clearance [ml/min/1,7m <sup>2</sup> ] | 29 | 92,38 | 28,58 | 90,00  | 69,65   | 123,00 | 18   | 144  |
| Kreatinin [mg/dl]                                | 32 | 1,00  | 1,71  | 0,58   | 0,34    | 0,99   | 0,15 | 9,68 |
| <b>Erwachsene</b>                                |    |       |       |        |         |        |      |      |
| Cystatin C [mg/l]                                | 12 | 1,89  | 1,43  | 1,46   | 1,12    | 2,11   | 1,06 | 6,26 |
| Cystatin C-Clearance [ml/min/1,7m <sup>2</sup> ] | 19 | 48,95 | 27,40 | 48,00  | 26,56   | 70,44  | 0    | 118  |
| Kreatinin [mg/dl]                                | 19 | 2,20  | 1,61  | 1,54   | 1,25    | 3,52   | 0,8  | 7,47 |
| <b>Gesamt</b>                                    |    |       |       |        |         |        |      |      |
| Cystatin C [mg/l]                                | 41 | 1,43  | 1,04  | 1,12   | 0,91    | 1,59   | 0,77 | 6,26 |
| Cystatin C-Clearance [ml/min/1,7m <sup>2</sup> ] | 48 | 75,19 | 35,14 | 78,00  | 40,00   | 117,09 | 0    | 144  |
| Kreatinin [mg/dl]                                | 51 | 1,45  | 1,76  | 0,80   | 0,43    | 1,85   | 0,15 | 9,68 |

Im Folgenden sind die Patienten mit ihrem aktuellen Nierenstatus dargestellt (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Nierenstatus und aktuelle Nierenfunktionsparameter

|   |                | n  | MW     | ST    | p <sub>kw</sub>       |
|---|----------------|----|--------|-------|-----------------------|
| <b>Cystatin C [mg/l]</b>                                  |                |    |        |       |                       |
| Kinder  | kein ESRD      | 26 | 1,11   | 0,31  |                       |
|   | transplantiert | 2  | 1,05   | 0,26  | (0,44)                |
|   | Dialyse        | 1  | 4,99   | –     | 0,93                  |
| Erwachsene  | kein ESRD      | 8  | 1,51   | 0,49  |                       |
|   | transplantiert | 3  | 1,44   | 0,14  | (0,19 <sub>x</sub> )  |
|   | Dialyse        | 1  | 6,26   | –     | 0,68                  |
| Gesamt  | kein ESRD      | 34 | 1,21   | 0,39  |                       |
|   | transplantiert | 5  | 1,29   | 0,27  | (0,042*)              |
|   | Dialyse        | 2  | 5,63   | 0,9   | 0,038 *               |
| <b>Cystatin C-Clearance<br/>[ml/min/1,7m<sup>2</sup>]</b> |                |    |        |       |                       |
| Kinder  | kein ESRD      | 26 | 94,08  | 25,27 |                       |
|   | transplantiert | 2  | 107,50 | 28,99 | (0,77)                |
|   | Dialyse        | 1  | 18,00  | –     | 0,48                  |
| Erwachsene  | kein ESRD      | 8  | 57,00  | 18,78 |                       |
|   | transplantiert | 9  | 51,78  | 28,25 | (0,097 <sub>x</sub> ) |
|   | Dialyse        | 2  | 4,00   | 5,66  | 0,054                 |
| Gesamt  | kein ESRD      | 34 | 85,35  | 28,52 |                       |
|   | transplantiert | 11 | 61,91  | 35,08 | (0,0019**)            |
|   | Dialyse        | 3  | 8,67   | 9,02  | 0,0020 **             |
| <b>Kreatinin [mg/dl]</b>                                  |                |    |        |       |                       |
| Kinder  | kein ESRD      | 28 | 0,62   | 0,34  |                       |
|   | transplantiert | 2  | 0,61   | 0,18  | (0,045*)              |
|   | Dialyse        | 2  | 6,73   | 4,17  | 0,056                 |
| Erwachsene  | kein ESRD      | 8  | 1,78   | 0,98  |                       |
|   | transplantiert | 9  | 1,80   | 0,87  | (0,12 <sub>x</sub> )  |
|   | Dialyse        | 2  | 5,73   | 2,47  | 0,058                 |
| Gesamt  | kein ESRD      | 36 | 0,87   | 0,72  |                       |
|   | transplantiert | 11 | 1,58   | 0,92  | (0,00003***)          |
|   | Dialyse        | 4  | 6,23   | 2,86  | 0,00008***            |

Die p-Werte in Klammern ergeben sich aus dem Vergleich von ESRD mit nicht ESRD und wurden nach dem U-Test nach Mann und Whitney berechnet. Gruppen mit nur einem Patienten sind aus der Rangvarianzanalyse ausgeschlossen.

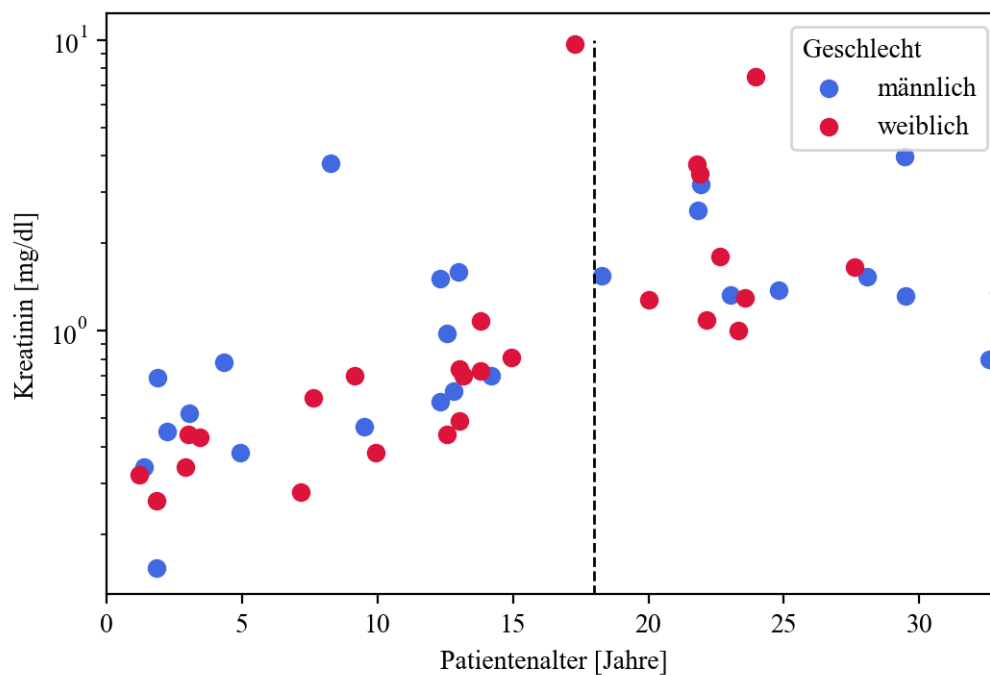
Patienten, die bereits ESRD erreicht hatten, waren älter als Patienten mit einer erhaltenen Nierenfunktion ( $p_{kw} = 0,00009***$ ) (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Alter bei Untersuchung und Nierenstatus

| aktueller Status |                | n                       | MW   | ST  | $p_{kw}$   |
|------------------|----------------|-------------------------|------|-----|------------|
|                  |                | aktuelles Alter [Jahre] |      |     |            |
| Kinder           | kein ESRD      | 28                      | 7,9  | 5,0 | 0,19       |
|                  | Transplantiert | 2                       | 13,0 | 0,0 |            |
|                  | Dialyse        | 2                       | 12,8 | 6,4 |            |
| Erwachsene       | kein ESRD      | 8                       | 21,8 | 1,8 | 0,033*     |
|                  | Transplantiert | 9                       | 26,9 | 4,4 |            |
|                  | Dialyse        | 3                       | 27,4 | 3,0 |            |
| Gesamt           | kein ESRD      | 36                      | 11,0 | 7,4 | 0,00009*** |
|                  | Transplantiert | 11                      | 24,4 | 6,8 |            |
|                  | Dialyse        | 5                       | 21,6 | 8,9 |            |

Der Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Nierenfunktion zeigte sich auch im Kollektiv der Kinder. Je älter die Kinder waren, desto höher war ihr Serum-Kreatinin ( $n = 32$ ,  $\rho = 0,70$ ,  $p_p = 0,00001***$ ). Zwischen den Geschlechtern bestand kein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 5).

Abbildung 5: Alter, Geschlecht und Kreatinin



Kinder, die bei Vorstellung dialysepflichtig waren, wurden signifikant später diagnostiziert als die Kinder, die eine erhaltene Nierenfunktion hatten ( $p_{kw} = 0,024^*$ ) (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Alter bei Erstdiagnose und Nierenstatus

| aktueller Status |                | n                     | MW   | ST   | $p_{kw}$ |
|------------------|----------------|-----------------------|------|------|----------|
|                  |                | Alter bei ED [Monate] |      |      |          |
| Kinder           | kein ESRD      | 28                    | 16,5 | 10,0 | 0,024*   |
|                  | Dialyse        | 2                     | 75,0 | 29,7 |          |
| Erwachsene       | kein ESRD      | 8                     | 16,8 | 7,5  | 0,71     |
|                  | Transplantiert | 9                     | 22,0 | 14,6 |          |
|                  | Dialyse        | 3                     | 43,7 | 45,8 |          |

Der Zusammenhang zwischen Alter bei Diagnose und Verlauf der Nierenfunktionseinschränkung zeigt sich auch in diesem Kollektiv. Je älter die Patienten bei der Erstdiagnose waren, desto schlechter war die Nierenfunktion (Cystatin C ( $p_p = 0,00021^{***}$ ), Cystatin C-Clearance ( $p_p = 0,0054^{**}$ ) (s. Tabelle 9)).

Tabelle 9: Alter bei Erstdiagnose/Zeit seit der Diagnosestellung und Nierenparameter

|            |              | Korrelation          | n  | rho     | $p_p$      |
|------------|--------------|----------------------|----|---------|------------|
| Kinder     | Alter bei ED | Cystatin C           | 29 | 0,5368  | 0,0027**   |
|            |              | Cystatin C-Clearance | 29 | -0,5267 | 0,0033**   |
| Erwachsene | Alter bei ED | Cystatin C           | 12 | 0,5569  | 0,060      |
| Gesamt     |              | Cystatin C           | 41 | 0,5480  | 0,00021*** |
|            |              | Cystatin C-Clearance | 48 | -0,3957 | 0,0054**   |
|            |              | Kreatinin            | 51 | 0,2611  | 0,064      |
| Kinder     | Zeit seit ED | Kreatinin            | 32 | 0,5736  | 0,00060*** |

Kinder, die durch bereits an Cystinose erkrankte Geschwister frühzeitig die Diagnose erhielten, hatten eine bessere Nierenfunktion bezogen auf das Cystatin C und die Cystatin C-Clearance ( $p_{\text{kw}} = 0,0412^*$ , Cystatin C-Clearance durchschnittlich 121 ml/min/1,7m<sup>2</sup>) (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Frühzeitige Diagnose durch erkrankte Geschwister und Nierenparameter

|   |             |      | n  | MW     | ST    | $p_{\text{kw}}$ |
|---|-------------|------|----|--------|-------|-----------------|
| Cystatin C [mg/l]                                   |             |      |    |        |       |                 |
| Kinder  | Geschwister | ja   | 3  | 0,84   | 0,11  |                 |
|   |             | nein | 26 | 1,29   | 0,81  | 0,0412*         |
| Gesamt  | Geschwister | ja   | 3  | 0,84   | 0,11  |                 |
|   |             | nein | 38 | 1,48   | 1,07  | 0,0199*         |
| Cystatin C-Clearance<br>[ml/min/1,7m <sup>2</sup> ] |             |      |    |        |       |                 |
| Kinder  | Geschwister | ja   | 3  | 120,67 | 24,58 | 0,0732          |
|   |             | nein | 26 | 89,12  | 27,56 |                 |
| Gesamt  | Geschwister | ja   | 3  | 120,67 | 24,58 | 0,0253*         |
|   |             | nein | 45 | 72,16  | 33,78 |                 |
| Kreatinin [mg/dl]                                   |             |      |    |        |       |                 |
| Gesamt  | Geschwister | ja   | 3  | 0,38   | 0,10  |                 |
|   |             | nein | 48 | 1,51   | 1,79  | 0,0291*         |

Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose bis zum terminalen Nierenversagen im Cystinose-Kollektiv Traunstein lässt sich anhand der Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier abschätzen. Die Schätzung ergibt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine erhaltene Nierenfunktion bei allen Patienten, fünf Jahre nach Diagnosestellung eine Nierenfunktionsrate von 87,7 %, nach zehn Jahren 73,6 %, nach 15 Jahren 65,6 % und nach 20 Jahren 48,1 % (s. Abbildung 6 und Tabelle 11).

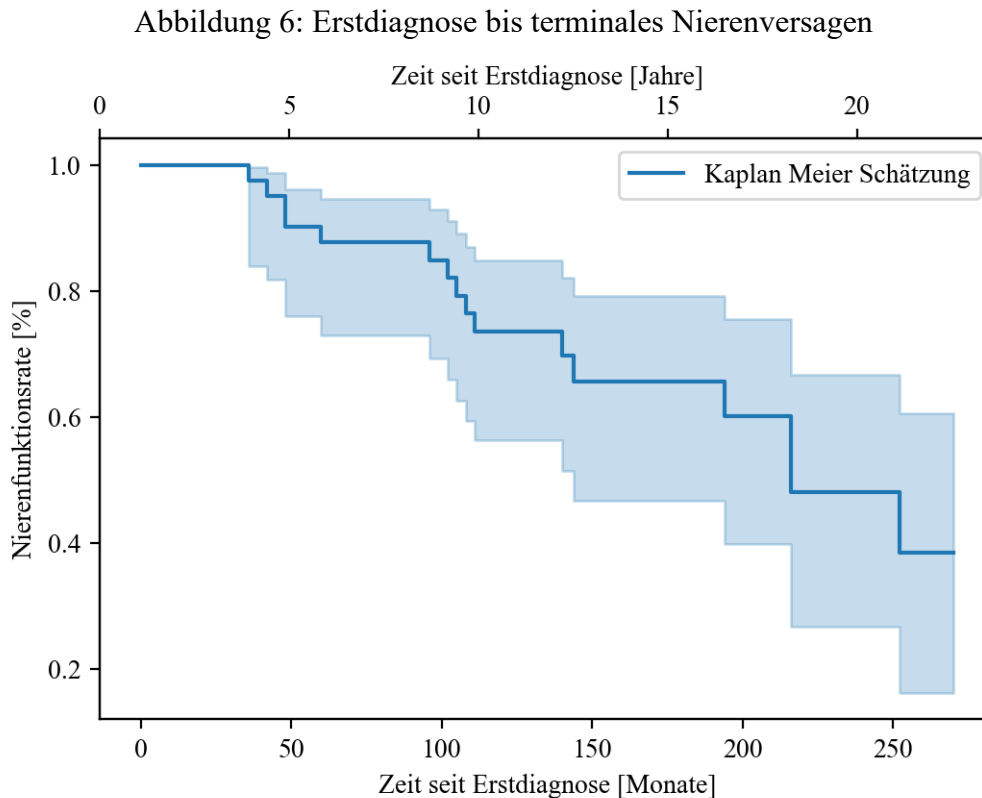


Tabelle 11: Nierenfunktionsrate

| Zeit [Jahre] | Anzahl in Beobachtung | Nierenfunktionsrate [%] | Untergrenze | Obergrenze |
|--------------|-----------------------|-------------------------|-------------|------------|
| 0            | 52                    | 100,0                   | -           | -          |
| 5            | 36                    | 87,7                    | 82,6        | 92,9       |
| 10           | 25                    | 73,6                    | 66,4        | 80,8       |
| 15           | 12                    | 65,6                    | 57,3        | 74,0       |
| 20           | 5                     | 48,1                    | 37,5        | 58,7       |

*Nierenfunktionsrate seit Erstdiagnose. Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne term. Nierenversagen lebenden Patienten. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben. Schätzung nach Kaplan und Meier.*

### 4.3.2 Augenbeteiligung und Therapie mit Augentropfen

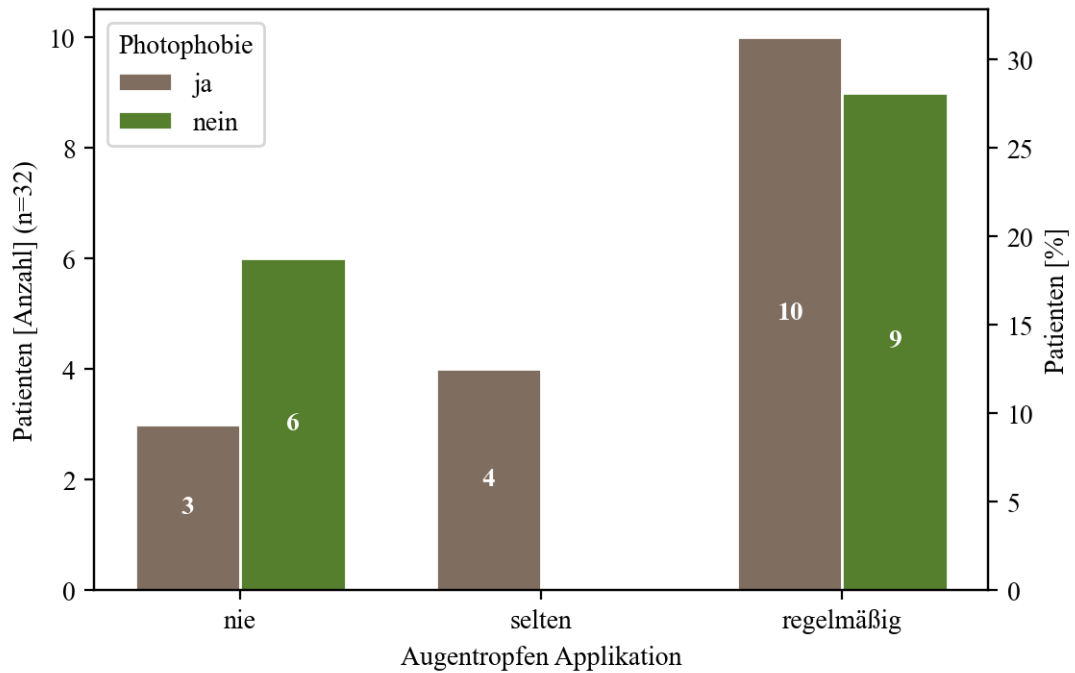
19 Kinder (59 %) und acht Erwachsene (40 %) verwendeten die Cysteamin-Augentropfen regelmäßig, vier Kinder (13 %) und fünf Erwachsene (25 %) selten und neun Kinder (28 %) und sieben Erwachsene (35 %) nie. Unter einer Photophobie litten 17 der 32 Kinder (53 %) und alle Erwachsenen. Ein 13-jähriges Kind und fünf Erwachsene hatten eine Retinopathie (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Augensymptome und Therapie mit Augentropfen

|              |                        | Kinder |      | Erwachsene |       | Gesamt |      |
|--------------|------------------------|--------|------|------------|-------|--------|------|
|              |                        | n      | %    | n          | %     | n      | %    |
| Augentropfen | nie                    | 9      | 28,1 | 7          | 35,0  | 16     | 30,8 |
|              | selten                 | 4      | 12,5 | 5          | 25,0  | 9      | 17,3 |
|              | regelmäßig             | 19     | 59,4 | 8          | 40,0  | 27     | 51,9 |
| Photophobie  | nein                   | 15     | 46,9 |            |       | 15     | 28,9 |
|              | ja                     | 17     | 53,1 | 20         | 100,0 | 37     | 71,2 |
| Retina       | nein                   | 14     | 93,3 | 14         | 73,7  | 28     | 82,4 |
|              | ja                     | 1      | 6,7  | 5          | 26,3  | 6      | 17,7 |
|              | <i>fehlende Angabe</i> | 17     | –    | 1          | –     | 18     | –    |

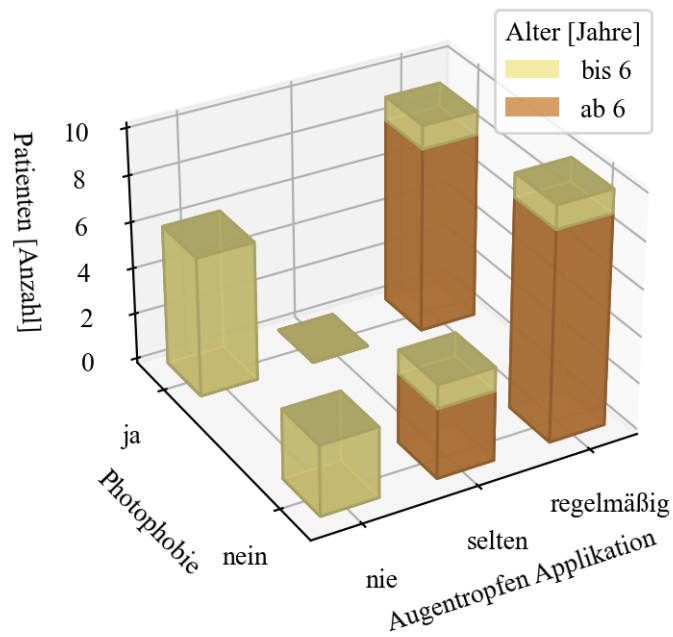
Bei einer regelmäßigen Augentropfen-Therapie hatten zehn der 19 Kinder (53 %) eine Photophobie und neun Kinder (47 %) keine Beschwerden. Ohne Therapie hatten drei von neun Kindern (33 %) eine Photophobie und sechs Kinder (67 %) keine Photophobie (s. Abbildung 7).

Abbildung 7: Augentropfen und Photophobie bei Kindern



Kinder unter sechs Jahren hatten seltener eine Photophobie als Kinder über sechs Jahren (s. Abbildung 8).

Abbildung 8: Augentropfen und Photophobie bei Kindern





Schulkinder erhielten häufiger regelmäßig Augentropfen als Kinder, die noch keine Schule besuchten. Darin spiegelt sich die Empfehlung an diese Patientengruppe wider, in der die Einführung der Augentropfen erst zur Einschulung empfohlen wurde. Ein Kind erhielt die Tropfen bereits im Kindergarten regelmäßig ( $p_{mp} = 0,0000087^{***}$ ) (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Augentropfen und Schul-/Kindergarten-Besuch

|                  | Schule            |      |                 |      |                    |      | $p_{mp}$     |
|------------------|-------------------|------|-----------------|------|--------------------|------|--------------|
|                  | nichts<br>(n = 9) |      | KiGa<br>(n = 3) |      | Schule<br>(n = 20) |      |              |
|                  | n                 | %    | n               | %    | n                  | %    |              |
| Augentropfen nie | 7                 | 77,8 | 2               | 66,7 | 0                  | 0,0  | 0,0000087*** |
| selten           | 1                 | 11,1 | 0               | 0,0  | 3                  | 15,0 |              |
| regelmäßig       | 1                 | 11,1 | 1               | 33,3 | 17                 | 85,0 |              |

Kinder, die regelmäßig Augentropfen erhielten waren bei Vorstellung signifikant älter ( $p_{kw} = 0,00012^{***}$ ) als Kinder, die selten oder nie Augentropfen erhielten (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Augentropfen und Alter bei Kindern

|              |            | n                             | MW   | ST  | $p_{kw}$   |
|--------------|------------|-------------------------------|------|-----|------------|
|              |            | Alter bei Vorstellung [Jahre] |      |     |            |
| Augentropfen | nie        | 9                             | 2,3  | 1,0 | 0,00012*** |
|              | selten     | 4                             | 10,9 | 4,0 |            |
|              | regelmäßig | 19                            | 11,0 | 3,8 |            |

Von den Erwachsenen verwendeten acht von 20 (40 %) regelmäßig Augentropfen, von den Schulkindern aber 17 von 20 (85 %), was einen signifikanten Unterschied darstellt ( $p_c = 0,0026^{**}$ ).

Die erwachsenen Patienten mit und ohne Augentropfen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres Alters ( $p_x = 0,77$ ). Zwischen den Berufen der Erwachsenen war kein signifikanter Unterschied in der Gabe von Augentropfen zu erkennen.

### 4.3.3 Hypothyreose, Leber und Pankreasinsuffizienz

Elf der 31 Kindern (36 %) und sieben der 20 Erwachsenen (35 %) hatten eine Hypothyreose. Von den Kindern nahmen neun von elf (82 %) Schilddrüsenhormone ein. Sieben von 20 Erwachsenen nahmen Schilddrüsenhormone ein (s. Tabelle 15). Die Hypothyreose-Rate und der Anteil der Patienten mit und ohne Schilddrüsenhormone unterschieden sich nicht signifikant zwischen Kindern und Erwachsenen. ( $p_c = 0,97$  und  $p_c = 0,60$ ).

Das basale TSH der Patienten lag durchschnittlich bei  $2,47 \pm 3,11 \mu\text{U/ml}$  (s. Tabelle 16). Der TSH-Wert der Kinder war signifikant höher als der TSH-Wert der Erwachsenen ( $p_U = 0,00039^{***}$ ).

Tabelle 15: Hypothyreose und Schilddrüsenhormone

|                        |            |                        | Anzahl | %    |
|------------------------|------------|------------------------|--------|------|
| Hypothyreose           | Kinder     | ja                     | 11     | 35,5 |
|                        |            | nein                   | 20     | 64,5 |
|                        |            | <i>fehlende Angabe</i> | 1      | –    |
|                        | Erwachsene | ja                     | 7      | 35,0 |
|                        |            | nein                   | 13     | 65,0 |
|                        | Gesamt     | ja                     | 18     | 35,3 |
| nein                   |            | 33                     | 64,7   |      |
| <i>fehlende Angabe</i> |            | 1                      | –      |      |
| Schilddrüsenhormone    | Kinder     | ja                     | 9      | 28,1 |
|                        |            | nein                   | 23     | 71,9 |
|                        | Erwachsene | ja                     | 7      | 35,0 |
|                        |            | nein                   | 13     | 65,0 |
|                        | Gesamt     | ja                     | 16     | 30,8 |
|                        |            | nein                   | 36     | 69,2 |

Tabelle 16: TSH-Wert

| TSH        | n  | MW   | ST   | Median | 68 %-CI   | Min  | Max  |
|------------|----|------|------|--------|-----------|------|------|
| Kinder     | 32 | 3,01 | 3,58 | 2,06   | 1,30 3,36 | 0,41 | 20,7 |
| Erwachsene | 14 | 1,23 | 0,83 | 1,05   | 0,61 1,60 | 0,2  | 3,57 |
| Gesamt     | 46 | 2,47 | 3,11 | 1,88   | 0,88 3,28 | 0,2  | 20,7 |

Der TSH-Wert = 20,7  $\mu\text{U/ml}$  ist extrem, der zweithöchste Wert ist 7,42  $\mu\text{U/ml}$ .

Ein Erwachsener hatte eine Pankreasinsuffizienz. Kein Patient hatte eine Leberfunktionsstörung (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Pankreasinsuffizienz und Leberbeteiligung

|                      |      | Kinder |       | Erwachsene |       | Gesamt |       |
|----------------------|------|--------|-------|------------|-------|--------|-------|
|                      |      | n      | %     | n          | %     | n      | %     |
| Pankreasinsuffizienz | ja   | 0      | 0,0   | 1          | 5,0   | 1      | 1,9   |
|                      | nein | 32     | 100,0 | 19         | 95,0  | 51     | 98,1  |
| Leberbeteiligung     | ja   | 0      |       | 0          |       | 0      |       |
|                      | nein | 32     | 100,0 | 20         | 100,0 | 52     | 100,0 |

#### 4.3.4 Neurologische Störungen

Sechs Kinder (19 %) und sechs Erwachsene (30 %) hatten neurologische Auffälligkeiten. Darunter waren vier Kinder, die Konzentrationsprobleme hatten oder schnell erschöpft waren. Die sechs Erwachsenen hatten alle Konzentrationsprobleme. Zwei der Erwachsenen hatten Enzephalopathien und epileptische Anfälle und weitere zwei hatten chronische Kopfschmerzen (s. Tabelle 18 und Tabelle 19).

Tabelle 18: Neurologische Störungen

|                       |       | Kinder |      | Erwachsene |      | Gesamt |      |
|-----------------------|-------|--------|------|------------|------|--------|------|
|                       |       | n      | %    | n          | %    | n      | %    |
| Neurologische Störung | ja    | 6      | 18,8 | 6          | 30,0 | 12     | 23,1 |
|                       | keine | 26     | 81,3 | 14         | 70,0 | 40     | 76,9 |

Tabelle 19: Neurologische Störungen

|            |   | n  | %    |
|------------|---|----|------|
| Kinder     | Konzentrationsstörung   | 2  | 6,3  |
|            | Schnelle Erschöpfung  | 2  | 6,3  |
|            | Ptosis, Unsicherheit Hackengang und Einbeinstand                | 1  | 3,1  |
|            | Visuomotorische Wahrnehmungsprobleme                            | 1  | 3,1  |
|            | Keine   | 26 | 81,3 |
| Erwachsene | Konzentrationsstörung   | 2  | 10,0 |
|            | Konzentrationsstörung, Enzephalopathie und epileptische Anfälle | 2  | 10,0 |
|            | Konzentrationsstörung und chronische Kopfschmerzen              | 2  | 10,0 |
|            | Keine   | 14 | 70,0 |

Die sechs Kinder mit neurologischen Störungen waren bei der Erstdiagnose älter,  $41,8 \pm 29,2$  Monate, als die 26 Kinder ohne neurologische Symptome. Diese waren im Mittel bei der Erstdiagnose  $14,4 \pm 9,8$  Monate alt ( $p_U = 0,0014^{**}$ ) (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Neurologische Störung und Erstdiagnose

|                       |      | n                     | MW   | ST   | p <sub>U</sub> |
|-----------------------|------|-----------------------|------|------|----------------|
| Neurologische Störung |      | Alter bei ED [Monate] |      |      |                |
| Kinder                | ja   | 6                     | 41,8 | 29,2 | 0,0014**       |
|                       | nein | 26                    | 14,4 | 9,8  |                |
| Erwachsene            | ja   | 6                     | 29,7 | 33,1 | 0,5            |
|                       | nein | 14                    | 20,4 | 12,6 |                |
| Gesamt                | ja   | 12                    | 35,8 | 30,4 | 0,00832*       |
|                       | nein | 40                    | 16,5 | 11,1 |                |

### 4.3.5 Rachitiszeichen

Bei Vorstellung hatten vier der 32 Kinder (13 %) Rachitiszeichen (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Rachitiszeichen

|                 |             | Kinder |      | Erwachsene |   | Gesamt |      |
|-----------------|-------------|--------|------|------------|---|--------|------|
|                 |             | n      | %    | n          | % | n      | %    |
| Rachitiszeichen | ja          | 4      | 12,5 |            |   | 4      | 12,5 |
|                 | nein        | 28     | 87,5 |            |   | 28     | 87,5 |
|                 | <i>k.A.</i> | –      |      |            |   | 20     | –    |

Kinder mit Rachitiszeichen waren bei Vorstellung signifikant jünger als Kinder ohne Rachitiszeichen ( $p_U = 0,0105^*$ ) (s. Tabelle 22).

Tabelle 22: Rachitiszeichen und Alter

|        |                 |      | n                             | MW  | ST  | $p_U$   |
|--------|-----------------|------|-------------------------------|-----|-----|---------|
|        |                 |      | Alter bei Vorstellung [Jahre] |     |     |         |
| Kinder | Rachitiszeichen | ja   | 4                             | 2,7 | 1,5 | 0,0105* |
|        |                 | nein | 28                            | 9,4 | 4,9 |         |

Bei den vier Kindern mit Rachitiszeichen wurde die Diagnose durchschnittlich mit  $1,7 \pm 2,2$  Jahren vor Vorstellung gestellt, die 28 Kinder ohne Rachitiszeichen mit  $7,6 \pm 5,0$  Jahren ( $p_U = 0,0375^*$ ) (s. Tabelle 23).

Tabelle 23. Rachitiszeichen und Erstdiagnose

|        |                 |      | n                          | MW  | ST  | $p_U$   |
|--------|-----------------|------|----------------------------|-----|-----|---------|
|        |                 |      | Zeit seit Diagnose [Jahre] |     |     |         |
| Kinder | Rachitiszeichen | ja   | 4                          | 1,7 | 2,2 | 0,0375* |
|        |                 | nein | 28                         | 7,6 | 5,0 |         |

#### 4.3.6 Muskeltonus und orthopädische Operationen

Neun Kinder (28 %) und zwei Erwachsene (10 %) hatten einen guten Muskeltonus, 13 Kinder (41 %) und neun Erwachsene (45 %) zeigten eine leichte muskuläre Hypotonie und zehn Kinder (31%) und neun Erwachsene (40 %) eine starke muskuläre Hypotonie (s. Tabelle 24).

Bei sechs Kindern (19 %) und fünf Erwachsenen (26 %) wurden bereits orthopädische Operationen durchgeführt (s. Tabelle 24). Bei vier Kindern und allen Erwachsenen wurden Hemi-epiphysiodesen bei Genua valga durchgeführt. Zwei Kinder und ein Erwachsener erhielten eine subtalare Arthrorise („Calcaneus-Stop-Schraube“) aufgrund von Pes planovalgus.

Tabelle 24: Muskeltonus und orthopädische Operation

|                                | Kinder<br>(n = 32) |      | Erwachsene<br>(n = 20) |      | Gesamt<br>(n = 52) |      |
|--------------------------------|--------------------|------|------------------------|------|--------------------|------|
|                                | n                  | %    | n                      | %    | n                  | %    |
| <b>Muskeltonus</b>             |                    |      |                        |      |                    |      |
| gut                            | 9                  | 28,1 | 2                      | 10,0 | 11                 | 21,2 |
| leicht hypoton                 | 13                 | 40,6 | 9                      | 45,0 | 22                 | 42,3 |
| stark hypoton                  | 10                 | 31,3 | 9                      | 40,0 | 19                 | 36,5 |
| <b>Orthopädische Operation</b> |                    |      |                        |      |                    |      |
| ja                             | 6                  | 18,8 | 5                      | 26,3 | 11                 | 21,6 |
| nein                           | 26                 | 81,3 | 14                     | 73,7 | 40                 | 78,4 |

Zwischen dem Muskeltonus und einer orthopädischen Operation gab es keinen signifikanten Zusammenhang (s. Tabelle 25).

Tabelle 25: Muskeltonus und orthopädische Operation

|                        |                | Orthopädische Operation |      |      |      | p                  |
|------------------------|----------------|-------------------------|------|------|------|--------------------|
|                        |                | Ja                      |      | Nein |      |                    |
|                        | Muskeltonus    | n                       | %    | n    | %    |                    |
| Kinder<br>(n = 32)     | gut            | 8                       | 88,9 | 1    | 11,1 | 0,76 <sub>c</sub>  |
|                        | leicht hypoton | 10                      | 76,9 | 3    | 23,1 |                    |
|                        | stark hypoton  | 8                       | 80,0 | 2    | 20,0 |                    |
| Erwachsene<br>(n = 19) | gut            | 1                       | 50,0 | 1    | 50,0 | 0,80 <sub>mp</sub> |
|                        | leicht hypoton | 7                       | 77,8 | 2    | 22,2 |                    |
|                        | stark hypoton  | 6                       | 75,0 | 2    | 25,0 |                    |
| Gesamt                 | gut            | 9                       | 81,8 | 2    | 18,2 | 0,95 <sub>c</sub>  |
|                        | leicht hypoton | 17                      | 77,3 | 5    | 22,7 |                    |
|                        | stark hypoton  | 14                      | 77,8 | 4    | 22,2 |                    |

*Prozente zeilenweise zu lesen.*



### 4.3.7 Lungenfunktionsstörungen

Bei sieben Kindern und 13 Erwachsenen wurde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Restriktive Veränderungen wurden bei zwei Kindern (29 %) und vier Erwachsenen (31 %) festgestellt. Bei einem Erwachsenen lag eine obstruktive Lungenfunktionsstörung vor.

Die Vitalkapazität von Kindern und Erwachsenen war nicht signifikant verschieden,  $83,9 \pm 13,3$  % und  $88,7 \pm 28,0$  % ( $p_U = 0,24$ ) (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Lungenfunktionsstörungen

|                    |                        | Kinder                 |       | Erwachsene |      | Gesamt |      |
|--------------------|------------------------|------------------------|-------|------------|------|--------|------|
|                    |                        | n                      | %     | n          | %    | n      | %    |
| Vitalkapazität [%] | 36                     |                        |       | 1          | 8,3  | 1      | 5,3  |
|                    | 45                     |                        |       | 1          | 8,3  | 1      | 5,3  |
|                    | 65                     | 1                      | 14,3  |            |      | 1      | 5,3  |
|                    | 72                     | 1                      | 14,3  |            |      | 1      | 5,3  |
|                    | 81                     | 2                      | 28,6  | 1          | 8,3  | 3      | 15,8 |
|                    | 83                     |                        |       | 1          | 8,3  | 1      | 5,3  |
|                    | 84                     |                        |       | 1          | 8,3  | 1      | 5,3  |
|                    | 88                     |                        |       | 1          | 8,3  | 1      | 5,3  |
|                    | 89                     | 1                      | 14,3  |            |      | 1      | 5,3  |
|                    | 95                     | 1                      | 14,3  |            |      | 1      | 5,3  |
|                    | 96                     |                        |       | 1          | 8,3  | 1      | 5,3  |
|                    | 98                     |                        |       | 2          | 16,7 | 2      | 10,5 |
|                    | 104                    | 1                      | 14,3  | 1          | 8,3  | 2      | 10,5 |
|                    | 107                    |                        |       | 1          | 8,3  | 1      | 5,3  |
|                    | 144                    |                        |       | 1          | 8,3  | 1      | 5,3  |
|                    |                        | <i>fehlende Angabe</i> | 25    | –          | 8    | –      | 33   |
| restriktive LE     | ja                     | 2                      | 28,6  | 4          | 30,8 | 6      | 30,0 |
|                    | nein                   | 5                      | 71,4  | 9          | 69,2 | 14     | 70,0 |
|                    | <i>fehlende Angabe</i> | 25                     | –     | 7          | –    | 32     | –    |
| obstruktive LE     | ja                     | 0                      | –     | 1          | 7,7  | 1      | 5,6  |
|                    | nein                   | 5                      | 100,0 | 12         | 92,3 | 17     | 94,4 |
|                    | <i>fehlende Angabe</i> | 27                     | –     | 7          | –    | 34     | –    |

LE = Lungenerkrankung

Alle Kinder und Erwachsenen mit restriktiven Lungenfunktionsstörungen hatten bereits ein terminales Nierenversagen erlitten, zehn Kinder und Erwachsene (71 %) ohne restriktive Lungenfunktionsstörungen hatten noch kein terminales Nierenversagen ( $p_{mp} = 0,0054^{**}$ ) (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: Restriktive Lungenfunktionsstörung und Nierenstatus

|            |           | Restriktive Lungenfunktionsstörung |       |      |      | $p_{mp}$ |
|------------|-----------|------------------------------------|-------|------|------|----------|
|            |           | ja                                 |       | nein |      |          |
| Status     |           | n                                  | %     | n    | %    |          |
| Kinder     | kein ESRD | 0                                  | 0,0   | 4    | 80,0 | 0,048*   |
|            | TX        | 2                                  | 100,0 | 0    | 0,0  |          |
|            | Dialyse   | 0                                  | 0,0   | 1    | 20,0 |          |
| Erwachsene | kein ESRD | 0                                  | 0,0   | 6    | 66,7 | 0,098    |
|            | TX        | 3                                  | 75,0  | 3    | 33,3 |          |
|            | Dialyse   | 1                                  | 25,0  | 0    | 0,0  |          |
| Gesamt     | kein ESRD | 0                                  | 0,0   | 10   | 71,4 | 0,0054** |
|            | TX        | 5                                  | 83,3  | 3    | 21,4 |          |
|            | Dialyse   | 1                                  | 16,7  | 1    | 7,1  |          |

7 Kinder und 13 Erwachsene,  $n = 20$  Patienten.

Alle Patienten mit restriktiven Lungenveränderungen hatten einen leicht oder stark erniedrigten Muskeltonus (s. Tabelle 28).

Tabelle 28: Restriktive Lungenfunktionsstörung und Muskeltonus

|                            |                | restriktive Lungenfunktionsstörung |      |      |      | $p_{mp}$ |
|----------------------------|----------------|------------------------------------|------|------|------|----------|
|                            |                | ja                                 |      | nein |      |          |
| Muskeltonus                |                | n                                  | %    | n    | %    |          |
| Kinder<br>( $n = 7$ )      | gut            | 0                                  | 0,0  | 1    | 20,0 | 0,619    |
|                            | leicht hypoton | 0                                  | 0,0  | 2    | 40,0 |          |
|                            | stark hypoton  | 2                                  | 100  | 2    | 40,0 |          |
| Erwachsene<br>( $n = 13$ ) | gut            | 0                                  | 0,0  | 2    | 22,2 | 0,01818* |
|                            | leicht hypoton | 1                                  | 25,0 | 7    | 77,8 |          |
|                            | stark hypoton  | 3                                  | 75,0 | 0    | 0,0  |          |
| Gesamt<br>( $n = 20$ )     | gut            | 0                                  | 0,0  | 3    | 21,4 | 0,02477* |
|                            | leicht hypoton | 1                                  | 16,7 | 9    | 64,3 |          |
|                            | stark hypoton  | 5                                  | 83,3 | 2    | 14,3 |          |

7 Kinder und 13 Erwachsene,  $n = 20$  Patienten.

### 4.3.8 Schluck- und Kaustörungen

Vier der 32 Kinder (12,5 %) und drei der 20 Erwachsenen (15 %) hatten eine Schluckstörung und sieben Kinder (22 %) eine Kaustörung (s. Tabelle 29).

Tabelle 29: Schluck- und Kaustörungen

|                  |             | Kinder |      | Erwachsene |      | Gesamt |      |
|------------------|-------------|--------|------|------------|------|--------|------|
|                  |             | n      | %    |            |      |        |      |
| Schluckstörungen | ja          | 4      | 12,5 | 3          | 15,0 | 7      | 13,5 |
|                  | nein        | 28     | 87,5 | 17         | 85,0 | 45     | 86,5 |
| Kaustörungen     | ja          | 7      | 21,9 |            |      | 7      | 21,9 |
|                  | nein        | 25     | 78,1 |            |      | 25     | 78,1 |
|                  | <i>k.A.</i> | –      |      |            |      | 20     | –    |

Erwachsene mit Schluckstörungen waren älter als Erwachsene ohne Schluckstörungen ( $p_x = 0,014^*$ ) (s. Tabelle 30).

Tabelle 30: Schluckstörungen und Alter

|            |                  |                               | n  | MW   | ST  | $p_x$  |
|------------|------------------|-------------------------------|----|------|-----|--------|
|            |                  | Alter bei Vorstellung [Jahre] |    |      |     |        |
| Erwachsene | Schluckstörungen | ja                            | 3  | 30,3 | 2,0 | 0,014* |
|            |                  | nein                          | 17 | 24,0 | 3,7 |        |

Zwischen Schluckstörungen bei Erwachsenen und dem Alter bei Erstdiagnose lassen sich Zusammenhänge erkennen, die aber knapp nicht signifikant sind ( $p_x = 0,059$ ) (s. Tabelle 31).

Tabelle 31: Schluckstörung und Erstdiagnose

| Symptom    |                  |                            | n  | MW   | ST   | $p_x$ |
|------------|------------------|----------------------------|----|------|------|-------|
|            |                  | Alter bei ED [Monate]      |    |      |      |       |
| Erwachsene | Schluckstörungen | ja                         | 3  | 48,0 | 41,6 | 0,059 |
|            |                  | nein                       | 17 | 18,8 | 11,9 |       |
|            |                  | Zeit seit Diagnose [Jahre] |    |      |      |       |
| Erwachsene | Schluckstörungen | ja                         | 3  | 26,3 | 4,6  | 0,073 |
|            |                  | nein                       | 17 | 22,4 | 3,5  |       |

### 4.3.9 Geschmacksempfinden

Zwölf der 32 Kinder und elf der 20 Erwachsenen wurden nach angenehmen Geschmacksrichtungen befragt. Die Mehrheit der Kinder (58 %) empfanden salzig als angenehm, die Mehrheit der Erwachsenen (63 %) süß (s. Abbildung 9 und Tabelle 32).

Abbildung 9: Angenehme Geschmacksrichtung und Altersgruppe

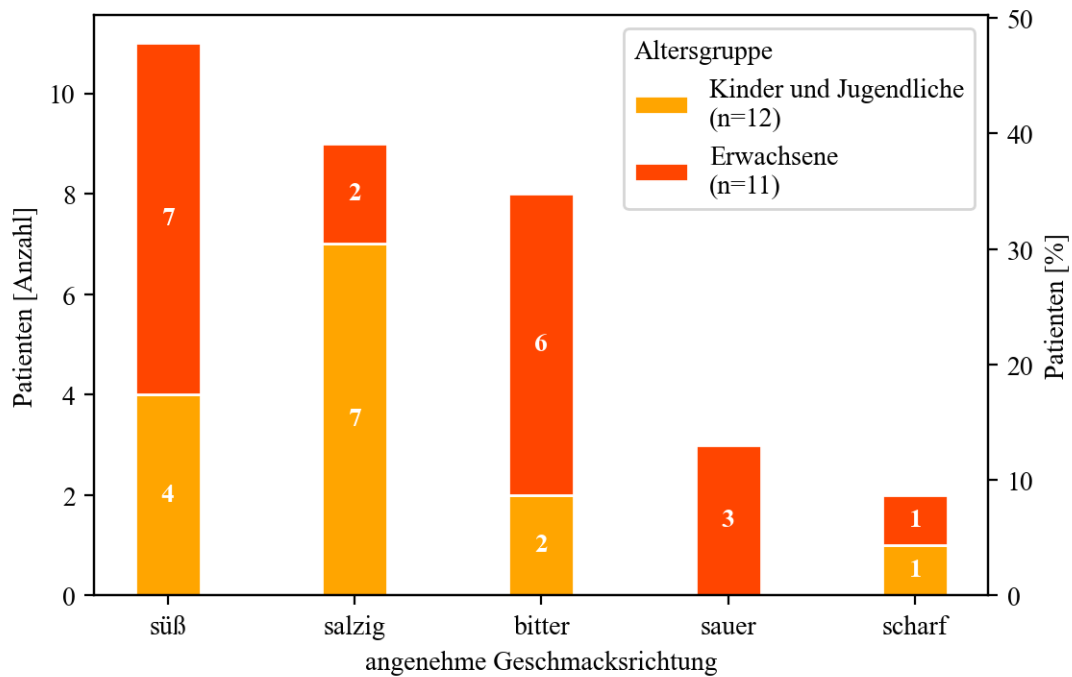


Tabelle 32: Angenehme Geschmacksrichtungen

| Geschmack angenehm     |        | n  | %    | 95 %-CI |      |
|------------------------|--------|----|------|---------|------|
| Kinder<br>(n = 12)     | süß    | 4  | 33,3 | 9,9     | 65,1 |
|                        | salzig | 7  | 58,3 | 27,7    | 84,8 |
|                        | bitter | 2  | 16,7 | 2,1     | 48,4 |
|                        | sauer  | 0  | 0,0  | 0,0     | 26,5 |
|                        | scharf | 1  | 8,3  | 0,2     | 38,5 |
| Erwachsene<br>(n = 11) | süß    | 7  | 63,6 | 30,8    | 89,1 |
|                        | salzig | 2  | 18,2 | 2,3     | 51,8 |
|                        | bitter | 6  | 54,6 | 23,4    | 83,3 |
|                        | sauer  | 3  | 27,3 | 6,0     | 61,0 |
|                        | scharf | 1  | 9,1  | 0,2     | 41,3 |
| Gesamt<br>(n = 23)     | süß    | 11 | 47,8 | 26,8    | 69,4 |
|                        | salzig | 9  | 39,1 | 19,7    | 61,5 |
|                        | bitter | 8  | 34,8 | 16,4    | 57,3 |
|                        | sauer  | 3  | 13,0 | 2,8     | 33,6 |
|                        | scharf | 2  | 8,1  | 1,1     | 28,0 |

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen und den Geschmacksrichtungen.

Die vier Kinder, die süß als angenehm bezeichneten, waren älter,  $13,9 \pm 2,3$  Jahre, gegenüber  $6,1 \pm 4,7$  Jahren bei den acht Kindern, denen süß nicht angenehm war ( $p_x = 0,024^*$ ).

Neun Kinder und Erwachsene, die salzig als angenehm empfanden, waren jünger als die anderen Patienten ( $p_U = 0,043^*$ ) (s. Tabelle 33).

Tabelle 33: Alter und Geschmacksrichtungen

| Geschmack |        | angenehm? | n  | MW   | ST   | p                               |
|-----------|--------|-----------|----|------|------|---------------------------------|
|           |        | Alter     |    |      |      |                                 |
| Kinder    | süß    | ja        | 4  | 13,9 | 2,3  | 0,024 <sup>*x</sup>             |
|           |        | nein      | 8  | 6,1  | 4,7  |                                 |
| Gesamt    | süß    | ja        | 11 | 20,4 | 6,2  | 0,052 <sub>U</sub>              |
|           |        | nein      | 12 | 12,2 | 10,2 |                                 |
| Gesamt    | salzig | ja        | 9  | 10,8 | 9,7  | 0,043 <sub>U</sub> <sup>*</sup> |
|           |        | nein      | 14 | 19,6 | 7,6  |                                 |
| Gesamt    | sauer  | ja        | 3  | 23,9 | 5,6  | 0,091 <sub>U</sub>              |
|           |        | nein      | 20 | 15,0 | 9,3  |                                 |

*Alter ist das Alter bei Untersuchung*

Die Erkrankungsdauer, d.h. die Zeit von Erstdiagnose bis zur Untersuchung war bei den neun Patienten, für die salzig angenehm schmeckte, signifikant kürzer,  $8,7 \pm 8,1$  Jahre, als die übrigen 14, bei denen die Erkrankungsdauer  $17,7 \pm 7,9$  Jahre war ( $p_U = 0,026^*$ ).

Ob Cystagon® oder Procysbi® eingenommen wurde hatte keinen Einfluss auf den Geschmack (s. Tabelle 34).

Tabelle 34: Cystagon®/Procysbi® und Geschmack

|          |      | Medikament           |       |                      |       | p    |
|----------|------|----------------------|-------|----------------------|-------|------|
|          |      | Cystagon®<br>(n = 9) |       | Procysbi®<br>(n = 3) |       |      |
|          |      | n                    | %     | n                    | %     |      |
| angenehm | ja   | 5                    | 55,6  | 2                    | 66,7  | 1,0  |
|          | nein | 4                    | 44,4  | 1                    | 33,3  |      |
| süß      | ja   | 4                    | 44,4  | 0                    | 0,0   | 0,49 |
|          | nein | 5                    | 55,6  | 3                    | 100,0 |      |
| bitter   | ja   | 1                    | 11,1  | 1                    | 33,3  | 0,45 |
|          | nein | 8                    | 88,9  | 2                    | 66,7  |      |
| scharf   | ja   | 0                    | 0,0   | 1                    | 33,3  | 0,25 |
|          | nein | 9                    | 100,0 | 2                    | 66,7  |      |

*n = 12 Kinder; p aus dem exakten Fischer- Test*

## 4.4 Symptomatische Therapie

### 4.4.1 Therapie mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG)

13 der 32 Kinder (41 %) und sieben von 18 Erwachsenen (39 %) erhielten im Krankheitsverlauf eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG). Bei zwei Erwachsenen lagen keine Informationen zu einer früheren PEG-Therapie vor. Sechs Kindern und allen Erwachsenen wurde die PEG bereits entfernt (s. Tabelle 35).

Die Kinder benötigten durchschnittlich für 4,2 Jahre (50,6 Monate) eine PEG, die Erwachsenen für 7,7 Jahre (92,3 Monate).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen bezüglich der Verweildauer ( $n = 13+7$ ,  $p_x = 0,078$ ) und der aktuellen und früheren PEG ( $p_c = 0,019^*$ ), welche sich dadurch erklären lassen, dass sieben Kinder die PEG-Therapie noch nicht beendet hatten.

Tabelle 35: Therapie mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG)

|                                |         | Kinder<br>(n = 32) |      | Erwachsene<br>(n = 20) |       | Gesamt<br>(n = 52) |      |
|--------------------------------|---------|--------------------|------|------------------------|-------|--------------------|------|
| Dauer PEG-Therapie<br>[Monate] |         | 2,5 – 140          |      | 6 – 180                |       | 2,5 – 180          |      |
| Mittel                         |         | 50,6 ± 51,9        |      | 92,3 ± 62,8            |       | 65,2 ± 58,8        |      |
| Median                         |         | 42,0 (3,9 – 132,2) |      | 78,0 (34,6 – 157,2)    |       | 46,5 (6,1 – 134,0) |      |
|                                |         | n                  | %    | n                      | %     | n                  | %    |
| PEG                            | ja      | 13                 | 40,6 | 7                      | 38,9  | 20                 | 40,0 |
|                                | nein    | 19                 | 59,4 | 11                     | 61,1  | 30                 | 60,0 |
|                                | k.A.    | –                  | –    | 2                      | –     | 2                  | –    |
| PEG aktuell                    | ja      | 7                  | 21,9 | 0                      | 0,0   | 7                  | 13,5 |
|                                | nein    | 25                 | 78,1 | 20                     | 100,0 | 45                 | 86,5 |
| PEG                            | nie     | 19                 | 59,4 | 11                     | 61,1  | 30                 | 60,0 |
|                                | früher  | 6                  | 18,8 | 7                      | 38,9  | 13                 | 26,0 |
|                                | aktuell | 7                  | 21,9 | 0                      | 0,0   | 7                  | 14,0 |
|                                | k.A.    | –                  | –    | 2                      | –     | 2                  | –    |

Spanne, Mittelwert mit Standardabweichung, Median mit 68 %-CI. k.A. = keine Angabe.

Kinder mit einer PEG bei Vorstellung hatten häufiger Kaustörungen als Kinder, denen die PEG bereits entfernt wurde oder die nie eine PEG hatten.

Ohne PEG gab es bei zwei von 19 Kindern (11 %) Kaustörungen, bei früherer PEG bei einem von sechs Kindern (17 %) und bei aktueller PEG bei vier von sieben Kindern (57 %,  $p_c = 0,053$ ). Bei sieben Kindern mit Kaustörungen war die Dauer der PEG-Therapie  $42,8 \pm 64,6$  Monate und bei 25 Kindern ohne Kaustörungen war sie  $14,3 + 30,7$  Monate ( $p_U = 0,081$ ).

Zwischen einer PEG-Therapie und Schluckstörungen sowie gastrointestinalen Beschwerden gab es keinen signifikanten Zusammenhang.



#### 4.4.2 Therapie mit Wachstumshormonen und Körpergröße

15 Kinder (47 %) und zehn Erwachsene (50 %) wurden im Krankheitsverlauf mit Wachstumshormonen behandelt. Die Behandlungsdauer betrug bei den Kindern durchschnittlich  $55,9 \pm 45,2$  Monate und bei den Erwachsenen  $75,4 \pm 46,2$  Monate. Bei zwei Kindern wurde die Therapie nach elf und 36 Monaten beendet, bei den anderen Kindern zum Vorstellungszeitpunkt noch fortgeführt.

Die Körpergröße der Kinder lag durchschnittlich auf dem  $14,5 \pm 19,2$  Perzentil, das Körpergewicht auf dem  $15,3 \pm 45,3$  Perzentil.

Erwachsene Frauen erreichten eine Körpergröße von 159 cm und Männer von 166 cm.

Tabelle 36: Wachstumshormontherapie und Wachstum

|                                | Kinder<br>(n = 15/32)                         |      | Erwachsene<br>(n = 10/20) |       | Gesamt<br>(n = 25/52) |      |
|--------------------------------|---|------|---------------------------|-------|-----------------------|------|
| W-Hormon Spanne [Monate]       | 3 – 132                                       |      | 22 – 156                  |       | 3 – 156               |      |
| W-Hormon Mittel [Monate]       | $55,9 \pm 45,2$                               |      | $75,4 \pm 46,2$           |       | $63,7 \pm 45,7$       |      |
| W-Hormon Median [Monate]       | 36 (13,7 – 118,1)                             |      | 65 (30,3 – 119,1)         |       | 48 (22,8 – 121,0)     |      |
| Größenperzentile               | 0 – 50<br>$14,5 \pm 19,3$<br>9 (0 – 31,1)     |      |                           |       |                       |      |
| Gewichtspersentile             | 0 – 88<br>$15,3 \pm 45,2$<br>6,5 (1,9 – 33,7) |      |                           |       |                       |      |
| <b>Wachstumshormon</b>         |   |      |                           |       |                       |      |
| ja                             | 15  | 46,9 | 10                        | 50,0  | 25                    | 48,1 |
| nein                           | 17  | 53,1 | 10                        | 50,0  | 27                    | 51,9 |
| <b>aktuell Wachstumshormon</b> |   |      |                           |       |                       |      |
| ja                             | 13  | 40,6 | 0                         | 0,0   | 13                    | 25,0 |
| nein                           | 19  | 59,4 | 20                        | 100,0 | 39                    | 75,0 |
| <b>Wachstumshormon</b>         |   |      |                           |       |                       |      |
| nie                            | 17  | 53,1 | 10                        | 50,0  | 27                    | 51,9 |
| früher                         | 2   | 6,3  | 10                        | 50,0  | 12                    | 23,1 |
| aktuell                        | 13  | 40,6 | 0                         | 0,0   | 13                    | 25,0 |

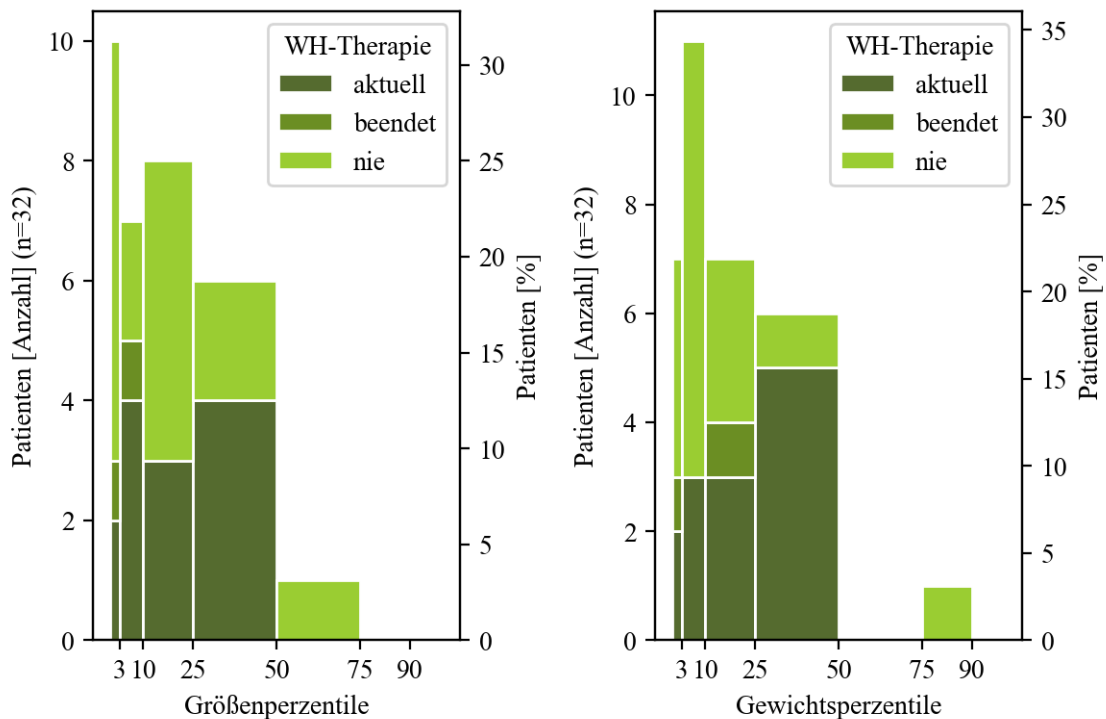
Bei Median ist das 68 %-CI angegeben. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen außer bezüglich aktueller WH-Therapie.

Tabelle 37: Dauer der Wachstumshormon-Therapie bei Kindern

| Dauer [Monate]   | Anzahl | %    | Summe | %-Summe |
|------------------|--------|------|-------|---------|
| 0                | 17     | 53,1 | 17    | 53,1    |
| 3                | 2      | 6,3  | 19    | 59,4    |
| 11 (beendet)     | 1      | 3,1  | 20    | 62,5    |
| 23               | 1      | 3,1  | 21    | 65,6    |
| 27               | 1      | 3,1  | 22    | 68,8    |
| 34               | 1      | 3,1  | 23    | 71,9    |
| 36 (1 × beendet) | 2      | 6,3  | 25    | 78,1    |
| 52               | 1      | 3,1  | 26    | 81,3    |
| 54               | 1      | 3,1  | 27    | 84,4    |
| 80               | 1      | 3,1  | 28    | 87,5    |
| 94               | 1      | 3,1  | 29    | 90,6    |
| 125              | 1      | 3,1  | 30    | 93,8    |
| 128              | 1      | 3,1  | 31    | 96,9    |
| 132              | 1      | 3,1  | 32    | 100,0   |

Zehn Kinder lagen mit ihrer Körpergröße und sieben Kinder mit ihrem Körpergewicht unterhalb der 3. Perzentile (s. Abbildung 10).

Abbildung 10: Wachstumshormon und Perzentile

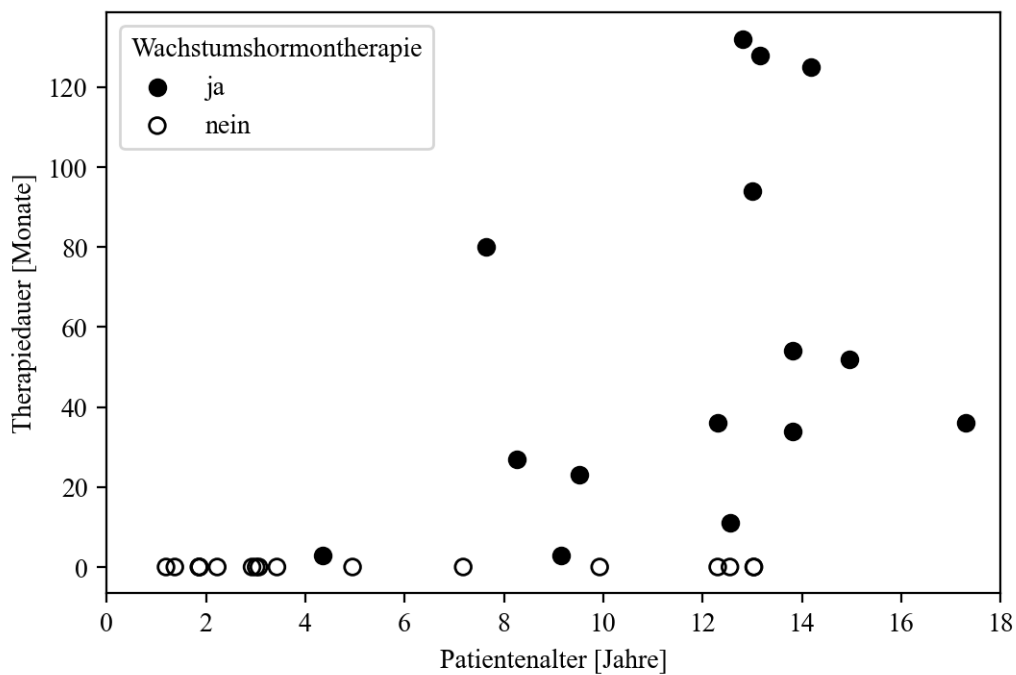


Die 15 Kinder mit Wachstumshormontherapie waren signifikant älter und die Diagnosestellung lag signifikant länger zurück als bei den 17 Kindern ohne Wachstumshormon. (s. Tabelle 38).

Tabelle 38: Alter, Zeit seit der Erstdiagnose und Wachstumshormon

| Therapie                   |                    | n  | MW   | ST  | p <sub>U</sub> |
|----------------------------|--------------------|----|------|-----|----------------|
| aktuelles Alter [Jahre]    |                    |    |      |     |                |
| Kinder                     | Wachstumshormon ja | 15 | 11,8 | 3,3 | 0,00054***     |
|                            | nein               | 17 | 5,6  | 4,6 |                |
| Zeit seit Diagnose [Jahre] |                    |    |      |     |                |
| Kinder                     | Wachstumshormon ja | 15 | 9,8  | 3,6 | 0,0057**       |
|                            | nein               | 17 | 4,4  | 4,9 |                |

Abbildung 11: Alter und Dauer der Wachstumshormontherapie



Je älter die Kinder beim Untersuchungstermin waren, desto höher waren ihre Größenperzentile und ihre Gewichtspersentile. Je älter die Kinder bei der Erstdiagnose waren, desto niedriger waren ihre Größen- und Gewichtspersentile. Je länger die Erstdiagnose und der Therapiebeginn zurücklag, desto angeglicherer waren ihre Perzentilen (s. Tabelle 39).

Tabelle 39: Alter, Zeit seit der Erstdiagnose und Perzentile

| x-Variable      | y-Variable         | n  | tau     | p <sub>τ</sub> |
|-----------------|--------------------|----|---------|----------------|
| aktuelles Alter | Größenperzentile   | 32 | 0,3001  | 0,016*         |
|                 | Gewichtspersentile | 32 | 0,2362  | 0,057          |
| Alter bei ED    | Größenperzentile   | 32 | -0,2834 | 0,023 *        |
|                 | Gewichtspersentile | 32 | -0,2296 | 0,065          |
| Zeit seit ED    | Größenperzentile   | 32 | 0,3919  | 0,0016 **      |
|                 | Gewichtspersentile | 32 | 0,2855  | 0,022 *        |

Bei den Kindern konnten weder Zusammenhänge zwischen der Genetik und den Größenperzentilen noch zwischen der Genetik und den Gewichtspersentilen festgestellt werden (s. Tabelle 40).

Tabelle 40: Genetik und Perzentile

| 57-kb       | n                      | MW   | ST   | Median | p <sub>kw</sub> |
|-------------|------------------------|------|------|--------|-----------------|
|             | Größenperzentile [%]   |      |      |        |                 |
| nein        | 3                      | 26,7 | 21,1 |        | 0,19            |
| heterozygot | 10                     | 9,9  | 13,2 |        |                 |
| Homozygot   | 5                      | 7,2  | 6,3  |        |                 |
|             | Gewichtspersentile [%] |      |      |        |                 |
| nein        | 3                      | 41,3 | 43,1 |        | 0,49            |
| heterozygot | 10                     | 13,2 | 16,3 |        |                 |
| Homozygot   | 5                      | 7,6  | 5,2  |        |                 |

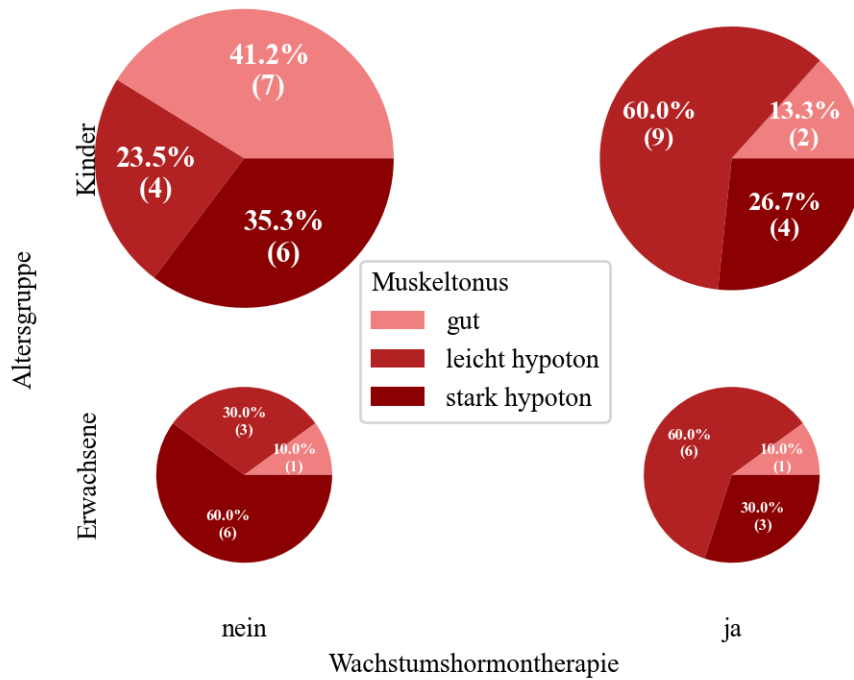
*n* = 18 Kinder.

Patienten, die eine Wachstumshormontherapie erhielten, zeigten am häufigsten eine leichte muskuläre Hypotonie, seltener hatten sie einen guten oder stark erniedrigten Muskeltonus (s. Tabelle 41 und Abbildung 12).

Tabelle 41: Muskeltonus und Wachstumshormon

|            |                | Wachstumshormon |      |    |      | p <sub>c</sub> |
|------------|----------------|-----------------|------|----|------|----------------|
|            |                | nein            |      | ja |      |                |
|            | Muskeltonus    | n               | %    | n  | %    |                |
| Kinder     | gut            | 7               | 77,8 | 2  | 22,2 | 0,075          |
|            | leicht hypoton | 4               | 30,8 | 9  | 69,2 |                |
|            | stark hypoton  | 6               | 60,0 | 4  | 40,0 |                |
| Erwachsene | gut            | 1               | 50,0 | 1  | 50,0 | 0,36           |
|            | leicht hypoton | 3               | 33,3 | 6  | 66,7 |                |
|            | stark hypoton  | 6               | 66,7 | 3  | 33,3 |                |
| Gesamt     | gut            | 8               | 72,7 | 3  | 27,3 | 0,037*         |
|            | leicht hypoton | 7               | 31,8 | 15 | 68,2 |                |
|            | stark hypoton  | 12              | 63,2 | 7  | 36,8 |                |

Abbildung 12: Wachstumshormon und Muskeltonus



## 4.5 Therapie mit Cysteamin

28 der 32 Kinder (87,5 %) wurden mit Cystagon® therapiert und vier (12,5 %) mit Procysbi®. Die mittlere Cysteamin-Dosis der Kinder lag bei 49 mg/kg Körpergewicht.

19 der 20 Erwachsenen (95 %) nahmen zum Vorstellungszeitpunkt Cystagon® in einer mittleren Dosis von 37 mg/kg ein (s. Tabelle 42 und Tabelle 43).

Fünf der 20 erwachsenen Patienten (25 %) hatten über einen durchschnittlichen Zeitraum von sieben Jahren (84 Monaten) kein Cysteamin eingenommen. Patienten, die vorübergehend kein Cysteamin eingenommen hatten, nahmen auch bei Vorstellung eine niedrigere Dosis ein ( $p_x = 0,00006^{***}$ ).

Die Cysteamin-Dosis pro kg Körpergewicht lag bei den Kindern signifikant höher als bei den Erwachsenen ( $p_U = 0,036^*$ ).

Tabelle 42: Cystagon®- und Procysbi®-Dosis bei Kindern

|                   | n  | MW     | ST    | Median | 68 %-CI | Min    | Max  |      |
|-------------------|----|--------|-------|--------|---------|--------|------|------|
| Cystagon®<br>[mg] | 28 | 1240,4 | 681,0 | 1350,0 | 528,4   | 1800,0 | 200  | 2600 |
| [mg/kg KG]        | 28 | 50,3   | 17,2  | 49,3   | 32,0    | 69,7   | 23,4 | 81,6 |
| Procysbi® [mg]    | 4  | 1012,5 | 394,5 | 1125,0 | 735,6   | 1278,6 | 450  | 1350 |
| [mg/kg KG]        | 4  | 39,6   | 12,4  | 36,2   | 30,0    | 49,5   | 30   | 56   |

Die Dosis von Cystagon® ( $n = 28$ ) und Procysbi® ( $n = 4$ ) ist absolut und bezogen auf das Körpergewicht des Patienten angegeben.

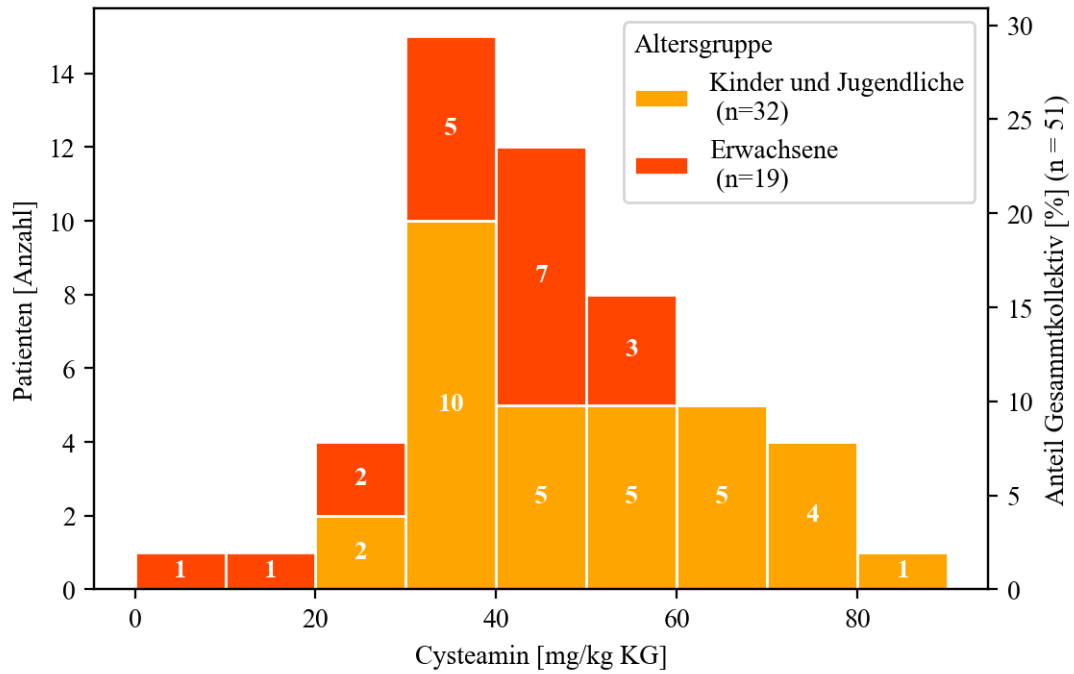
Tabelle 43: Cysteamin-Dosis

|                         | Kinder<br>( $n = 32$ ) | Erwachsene<br>( $n = 19$ ) | Gesamt<br>( $n = 51$ ) |
|-------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|
| Cysteamin [mg]          | 200 – 2600             | 300 – 3000                 | 200 – 3000             |
|                         | 1211,9 ± 651,8         | 1923,7 ± 832,2             | 1477,1 ± 795,9         |
|                         | 1200,0                 | 2400,0                     | 1500,0                 |
|                         | (498,4 – 1800,0)       | (900,0 – 2528,8)           | (593,3 – 2400,0)       |
| Cysteamin<br>[mg/kg KG] | 23,4 – 81,6            | 8 – 55                     | 8 – 81,6               |
|                         | 49,0 ± 16,9            | 37,0 ± 11,9                | 44,5 ± 16,2            |
|                         | 47,0 (30,0 – 69,1)     | 40,0 (23,7 – 45,0)         | 42,3(30,0 – 60,2)      |

Spanne, Mittelwert mit Standardabweichung, Median mit 68 %-CI.

Die Cysteamin-Dosis betrug bei 17 der 32 Kindern (53 %) und 16 der 19 Erwachsenen (84 %) < 50 mg/kg Körpergewicht (s. Abbildung 13). Ein Kind nahm exakt 50 mg/kg Körpergewicht ein.

Abbildung 13: Cysteamin-Dosis



Die intraleukozytäre Cystin-Konzentration unterschied sich signifikant zwischen Kindern und Erwachsenen (Cystin  $p_U < 0,000005^{***}$ ) (s. Tabelle 44).

Tabelle 44: Intraleukozytäre Cystin-Konzentration

| Cystin [nmol ½ Cystin/mg Protein] | n  | MW   | ST   | Median | 68 %-CI | Min  | Max  |      |
|-----------------------------------|----|------|------|--------|---------|------|------|------|
| <b>Kinder</b>                     |    |      |      |        |         |      |      |      |
|                                   | 32 | 0,71 | 0,54 | 0,57   | 0,32    | 1,12 | 0,2  | 2,4  |
| <b>Erwachsene</b>                 |    |      |      |        |         |      |      |      |
|                                   | 17 | 1,07 | 1,05 | 0,67   | 0,40    | 1,68 | 0,29 | 4,27 |
| <b>Gesamt</b>                     |    |      |      |        |         |      |      |      |
|                                   | 49 | 0,84 | 0,76 | 0,60   | 0,37    | 1,28 | 0,2  | 4,27 |

Je höher die gewichtsbezogene Cysteamin-Dosis (Cystagon® oder Procysbi®) war, desto niedriger war die intraleukozytäre Cystin-Konzentration (s. Tabelle 45).

Tabelle 45: Korrelation der Cysteamin-Dosis mit intraleukozytärer Cystin-Konzentration

|  | n  | Kinder  |                | n  | Erwachsene |                | n  | Gesamt  |                |
|--|----|---------|----------------|----|------------|----------------|----|---------|----------------|
|  |    | tau     | p <sub>τ</sub> |    | tau        | p <sub>τ</sub> |    | tau     | p <sub>τ</sub> |
| Cystin<br>[nmol ½<br>Cystin/mg<br>Protein] | 32 | -0,5220 | 0,00003***     | 16 | -0,1459    | 0,43           | 48 | -0,4338 | 0,00001***     |

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Cystin-Konzentration bei Therapie mit Cystagon® oder Procysbi® (s. Tabelle 46).

Tabelle 46: Cystagon®/Procysbi® und Cystin

|   | n  | MW   | ST   | p <sub>U</sub> |
|---|----|------|------|----------------|
| Cystin [nmol ½ Cystin/mg Protein] Cystagon® | 28 | 0,69 | 0,56 | 0,33           |
| Procysbi®                                   | 4  | 0,79 | 0,41 |                |

Es zeigten sich Zusammenhänge zwischen einer höheren gewichtsbezogenen Cysteamin-Dosis und besseren Nierenfunktionsparametern (s. Tabelle 47).

Tabelle 47: Korrelation der Cysteamin-Dosis mit Nierenfunktionsparametern

|                         | n  | Kinder  |                | n  | Erwachsene |                | n  | Gesamt  |                |
|-------------------------|----|---------|----------------|----|------------|----------------|----|---------|----------------|
|                         |    | tau     | p <sub>τ</sub> |    | tau        | p <sub>τ</sub> |    | tau     | p <sub>τ</sub> |
| Cystatin C              | 29 | -0,1527 | 0,24           | 12 | -0,1539    | 0,49           | 41 | -0,2346 | 0,031*         |
| Cystatin C<br>Clearance | 29 | 0,0802  | 0,54           | 18 | 0,2186     | 0,21           | 47 | 0,2311  | 0,022*         |
| Kreatinin               | 32 | -0,2723 | 0,029*         | 18 | -0,3775    | 0,029*         | 50 | -0,3386 | 0,00052***     |



Die Cystin-Konzentrationen bei Kindern und Erwachsenen, die bereits ein terminales Nierenversagen erlitten hatten, waren signifikant höher als bei Kindern und Erwachsenen, die noch kein ESRD erlitten hatten (s. Tabelle 48).

Tabelle 48: Cystin-Konzentration und Nierenstatus

|            |                | n                                 | MW   | ST   | p <sub>U</sub>        |
|------------|----------------|-----------------------------------|------|------|-----------------------|
|            |                | Cystin [nmol ½ Cystin/mg Protein] |      |      |                       |
| Kinder     | kein ESRD      | 28                                | 0,65 | 0,51 |                       |
|            | transplantiert | 2                                 | 1,04 | 0,50 | (0,027*)              |
|            | Dialyse        | 2                                 | 1,28 | 0,82 | 0,095                 |
| Erwachsene | kein ESRD      | 8                                 | 0,60 | 0,29 |                       |
|            | transplantiert | 8                                 | 1,63 | 1,33 | (0,068 <sub>x</sub> ) |
|            | Dialyse        | 1                                 | 0,36 | –    | 0,035 *               |
| Gesamt     | kein ESRD      | 36                                | 0,64 | 0,47 |                       |
|            | transplantiert | 10                                | 1,51 | 1,21 | (0,0028**)            |
|            | Dialyse        | 3                                 | 0,97 | 0,79 | 0,0096 **             |

Die p-Werte in Klammern ergeben sich aus Vergleichen von ESRD mit nicht ESRD. Gruppen mit nur einem Patienten sind aus der Rangvarianzanalyse ausgeschlossen.

Kinder und Erwachsene mit neurologischen Problemen nahmen weniger Cysteamin ein (s. Tabelle 49). Hierbei ist wurde ein erwachsener Patient ohne Cysteamin-Therapie anfänglich nicht mit in die Auswertung einbezogen. Berücksichtigt man diesen Patienten ergibt sich eine Signifikanz für die Erwachsenen bei Schluckstörungen (p<sub>x</sub> = 0,0096\*\*) und bei neurologischen Störungen (p<sub>x</sub> = 0,021\*).

Tabelle 49: Cysteamin-Dosis und Kau-/Schluckstörungen, neurologische Störung

|            |                     |      | n                    | MW   | ST   | p <sub>U</sub>     |
|------------|---------------------|------|----------------------|------|------|--------------------|
|            |                     |      | Cysteamin [mg/kg KG] |      |      |                    |
| Kinder     | Kaustörungen        | ja   | 7                    | 60,7 | 17,2 |                    |
|            |                     | nein | 25                   | 45,7 | 15,6 | 0,048*             |
| Erwachsene | Schluckstörungen    | ja   | 2                    | 22,2 | 3,0  |                    |
|            |                     | nein | 17                   | 38,8 | 11,3 | 0,053 <sub>x</sub> |
| Erwachsene | neurologische Stör. | ja   | 5                    | 29,2 | 13,1 |                    |
|            |                     | nein | 14                   | 39,8 | 10,6 | 0,054 <sub>x</sub> |
| Gesamt     | neurologische Stör. | ja   | 11                   | 34,8 | 16,2 |                    |
|            |                     | nein | 40                   | 47,2 | 15,3 | 0,0048**           |

Je höher die relative Lungenvitalkapazität, desto höher war die Cysteamin-Dosis (n = 18, tau = 0,3345, p<sub>τ</sub> = 0,053). Dies gilt nicht für die Erwachsenen (n = 11, tau = 0,0556, p<sub>τ</sub> = 0,81) sondern nur für die Kinder (n = 7, tau = 0,6500, p<sub>τ</sub> = 0,040\*).

Die Kinder mit einer restriktiven Lungenfunktionsstörung nahmen eine geringere Dosis Cysteamin ein ( $p_x = 0,048^*$ ) (s. Tabelle 50).

Tabelle 50: Cysteamin-Dosis und restriktive Lungenfunktionsstörung

| restriktive Lungenfunktionsstörung |      | n                    | MW   | ST   | $p_x$  |
|------------------------------------|------|----------------------|------|------|--------|
|                                    |      | Cysteamin [mg/kg KG] |      |      |        |
| Kinder                             | ja   | 2                    | 30,0 | 0,0  | 0,048* |
|                                    | nein | 5                    | 36,8 | 3,5  |        |
| Erwachsene                         | ja   | 3                    | 37,8 | 13,4 | 0,38   |
|                                    | nein | 9                    | 40,6 | 3,0  |        |
| Gesamt                             | ja   | 5                    | 34,7 | 10,4 | 0,097  |
|                                    | nein | 14                   | 39,2 | 3,6  |        |

*Ausgelassen wurde ein erwachsener Patient ohne Cysteamin- Therapie*

Erwachsene, die eine orthopädische Operation hatten, nahmen bei Vorstellung weniger Cysteamin ein als Patienten ohne Operation ( $p_x = 0,030^*$ ) (s. Tabelle 51).

Tabelle 51: Cysteamin-Dosis und orthopädische Operationen

| Orthopädische OP |      | n                    | MW   | ST   | p                   |
|------------------|------|----------------------|------|------|---------------------|
|                  |      | Cysteamin [mg/kg KG] |      |      |                     |
| Kinder           | ja   | 6                    | 42,1 | 9,5  | 0,36 <sub>U</sub>   |
|                  | nein | 26                   | 50,6 | 17,9 |                     |
| Erwachsene       | ja   | 5                    | 31,7 | 9,4  | 0,030* <sub>x</sub> |
|                  | nein | 13                   | 40,4 | 11,6 |                     |
| Gesamt           | ja   | 11                   | 37,4 | 10,5 | 0,055 <sub>U</sub>  |
|                  | nein | 39                   | 47,2 | 16,7 |                     |

Erwachsene Patienten mit retinaler Pathologie oder einer Hypothyreose nahmen signifikant weniger Cysteamin zu sich als Patienten ohne diese Beschwerden ( $p_x = 0,0071^{**}$ ,  $p_x = 0,0077^{**}$ ).

Bei der Therapie mit Cysteamin traten folgende Nebenwirkungen auf:

Zwölf Kinder (37,5 %) und neun Erwachsene (47 %) klagten bei Vorstellung über gastrointestinale Beschwerden. Fünf der Kinder (16 %) litten unter Übelkeit und vier (13 %) unter rezidivierendem Erbrechen (s. Tabelle 52 und Tabelle 53).

16 Kinder (50 %) und sechs Erwachsene (32 %) litten unter einer Halitosis (s. Tabelle 52).

Tabelle 52: Nebenwirkungen von Cysteamin

|                           |             | Kinder |      | Erwachsene |      | Gesamt |      |
|---------------------------|-------------|--------|------|------------|------|--------|------|
|                           |             | n      | %    | n          | %    | n      | %    |
| Gastrointestinale Störung | ja          | 12     | 37,5 | 9          | 47,4 | 21     | 41,2 |
|                           | nein        | 20     | 62,5 | 10         | 52,6 | 30     | 58,8 |
| Striae an der Haut        | ja          | 1      | 3,1  | 2          | 11,1 | 3      | 6,0  |
|                           | nein        | 31     | 96,9 | 16         | 88,9 | 47     | 94,0 |
|                           | <i>k.A.</i> | –      |      | 1          |      | 1      | –    |
| Halitosis                 | ja          | 16     | 50,0 | 6          | 31,6 | 22     | 43,1 |
|                           | nein        | 16     | 50,0 | 13         | 68,4 | 29     | 56,9 |

Tabelle 53: Gastrointestinale Symptomatik

|            |                                     | n  | %    |
|------------|-------------------------------------|----|------|
| Kinder     | Erbrechen                           | 3  | 9,4  |
|            | Übelkeit                            | 3  | 9,4  |
|            | Appetitlosigkeit                    | 1  | 3,1  |
|            | Diarrhoe                            | 1  | 3,1  |
|            | Meteorismus                         | 2  | 6,3  |
|            | Übelkeit, Appetitlosigkeit          | 1  | 3,1  |
|            | Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen | 1  | 3,1  |
|            | keine                               | 20 | 62,5 |
| Erwachsene | Übelkeit                            | 1  | 5,0  |
|            | Erbrechen und Übelkeit              | 1  | 5,0  |
|            | Erbrechen                           | 1  | 5,0  |
|            | Bauchschmerzen, Erbrechen           | 1  | 5,0  |
|            | Bauchschmerzen                      | 1  | 5,0  |
|            | Übelkeit, Diarrhoe                  | 1  | 5,0  |
|            | Diarrhoe                            | 4  | 20,0 |
|            | keine                               | 10 | 50,0 |

Gastrointestinale Beschwerden traten häufiger bei einer Therapie mit Procysbi® auf als mit Cystagon® ( $p_{mp} = 0,019^*$ ). Unter Procysbi® trat Übelkeit in 50 % der Fälle auf, unter Cystagon® bei 11 % der Kinder (s. Tabelle 54).

Tabelle 54: Cystagon®/Procysbi® und Nebenwirkungen bei Kindern

|            |                                     | Medikament            |      |                      |      | p <sub>mp</sub> |
|------------|-------------------------------------|-----------------------|------|----------------------|------|-----------------|
|            |                                     | Cystagon®<br>(n = 28) |      | Procysbi®<br>(n = 4) |      |                 |
|            |                                     | n                     | %    | n                    | %    |                 |
| GI Störung | Erbrechen                           | 3                     | 10,7 | 0                    | 0,0  |                 |
|            | Übelkeit                            | 3                     | 10,7 | 0                    | 0,0  |                 |
|            | Appetitlosigkeit                    | 1                     | 3,6  | 0                    | 0,0  |                 |
|            | Diarrhoe                            | 0                     | 0,0  | 1                    | 25,0 |                 |
|            | Meteorismus                         | 2                     | 7,14 | 0                    | 0,0  |                 |
|            | Übelkeit, Appetitlosigkeit          | 0                     | 0,0  | 1                    | 25,0 |                 |
|            | Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen | 0                     | 0,0  | 1                    | 25,0 |                 |
|            | keine                               | 19                    | 67,7 | 1                    | 25,0 | 0,019*          |
| Halitosis  | ja                                  | 15                    | 53,6 | 1                    | 25,0 |                 |
|            | nein                                | 13                    | 46,4 | 3                    | 75,0 | 0,60            |

n = 32 Kinder

Erwachsene mit gastrointestinalen Beschwerden nahmen weniger Cysteamin ein (p<sub>x</sub> = 0,020\*) (s. Tabelle 55).

Tabelle 55: Cysteamin-Dosis und gastrointestinale Beschwerden

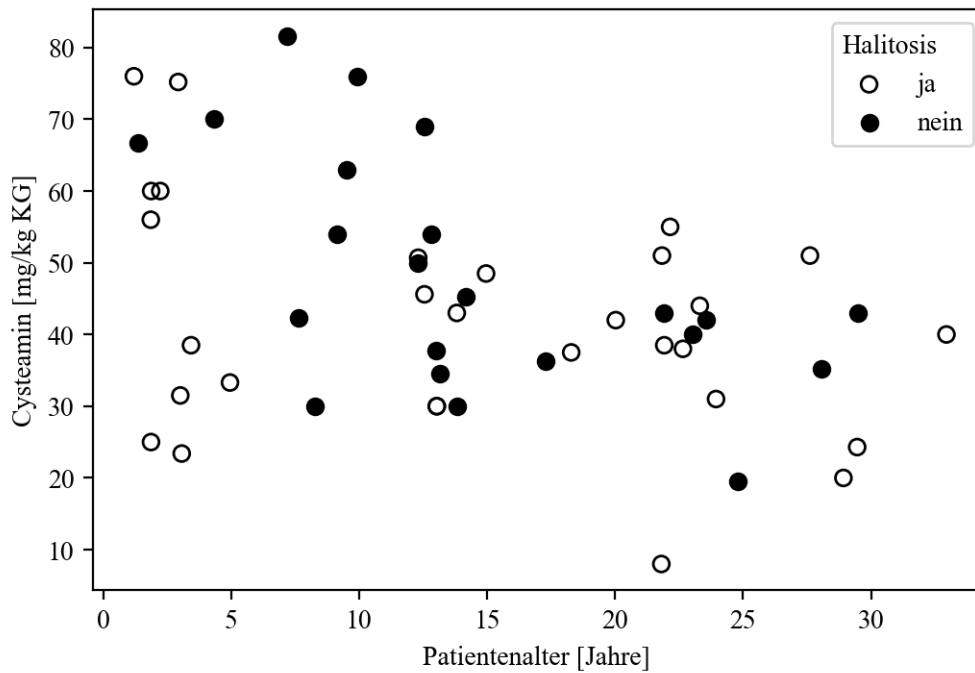
|            |      | n                     | MW   | ST   | p <sub>x</sub> |
|------------|------|-----------------------|------|------|----------------|
|            |      | Cysteamin [mg/kg KG]. |      |      |                |
| Erwachsene | ja   | 9                     | 30,4 | 13,6 |                |
|            | nein | 10                    | 43,0 | 6,0  | 0,020*         |

Tabelle 56: Halitosis und Alter bei Kindern

|        |           | n                             | MW | ST   | p <sub>u</sub> |       |
|--------|-----------|-------------------------------|----|------|----------------|-------|
|        |           | Alter bei Vorstellung [Jahre] |    |      |                |       |
| Kinder | Halitosis | ja                            | 16 | 10,4 | 4,0            |       |
|        |           | nein                          | 16 | 6,6  | 5,4            | 0,080 |

Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Cysteamin-Dosis und einer Halitosis. Bis zum Alter von ca. 10 Jahren wurden hohe Cysteamin-Dosen verabreicht und viele Kinder mit hoher Dosis hatten eine Halitosis. Bei Patienten ab 16 Jahren trat Halitosis eher bei mittlerer Cysteamin-Dosis auf (s. Abbildung 14).

Abbildung 14: Halitosis nach Alter und Cysteamin-Dosis



Ein Kind und zwei Erwachsene hatten auffällige Striae an der Haut. Die durchschnittlich Cysteamin-Dosis bei Patienten mit Striae lag bei Vorstellung bei 45 mg/kg Körpergewicht (s. Tabelle 57).

Tabelle 57: Hauterkrankungen

| Hauterkrankungen        | Kinder |      | Erwachsene |      | Gesamt |      |
|-------------------------|--------|------|------------|------|--------|------|
|                         | n      | %    | n          | %    | n      | %    |
| keine                   | 30     | 93,8 | 17         | 89,5 | 47     | 92,2 |
| Striae                  | 1      | 3,1  | 2          | 10,5 | 3      | 5,9  |
| andere Hauterkrankungen | 1      | 3,1  | 0          |      | 1      | 2,0  |
| <i>fehlende Angabe</i>  |        |      | 1          | –    | 1      | –    |

## **5 Diskussion**

Im folgenden Kapitel wird der Nutzen und Gewinn des Cystinose-Sprechstundenmodells der Kinderklinik Rosenheim für die langfristige Versorgung von Cystinose-Patienten diskutiert. Im Anschluss daran werden die im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit gewonnenen Erkenntnisse mit überwiegend an erwachsenen Patientenkollektiven durchgeführten Studien zum Krankheitsverlauf und dem Einfluss der Cysteamin-Therapie auf die (Spät-) Komplikationen der Erkrankung verglichen. Mögliche statistische Zusammenhänge, Therapieerfahrungen und Therapieansätze werden in die Diskussion mit einbezogen.

Für eine detaillierte Darstellung ausgewählter Vergleichskriterien der in der Literatur beschriebenen Studien siehe Tabelle 59 im Anhang.

### **5.1 Medizinische Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen am Beispiel des Cystinose-Sprechstundenmodells**

Das Konzept der interdisziplinären Cystinose-Sprechstunde der Kinderklinik Rosenheim hat sich für die Versorgung von Patienten aller Altersstufen mit der sehr seltenen Erkrankung Cystinose bewährt und kann sowohl als Modell als auch als Orientierung für die ambulante Versorgung von Patienten mit anderen seltenen Multiorgan-Erkrankungen dienen.

Cystinose geht, wie in Kapitel 2.2 ausführlich beschrieben, einher mit einem bisher ungeklärten Langzeitkrankheitsverlauf und multiplen Organmanifestationen. Bisher gibt es für Betroffene allgemein, vor allem aber im Bereich der Erwachsenenmedizin wenige Ansprechpartner, die über hinreichendes Wissen zur Diagnose, zu geeigneten Diagnoseverfahren und angemessenen Therapien zur Behandlung der komplexen Krankheit verfügen. Mit der interdisziplinären Cystinose-Sprechstunde ist es gelungen, die Situation und Versorgung der Menschen, die an dieser Krankheit leiden, deutlich zu verbessern. Die Befunde der Organmanifestationen und Spätkomplikationen werden durch das Sprechstundenmodell gebündelt, eine gesamtheitliche Therapie erstellt und eine kontinuierliche Betreuung gewährleistet. Da sowohl Kinder als auch Erwachsene behandelt werden und Kinder- und Erwachsenenmedizin eng zusammenarbeiten, ist eine vom Alter, dem aktuellen Gesundheitszustand und der somatischen und seelischen Reife abhängige Transition gewährleistet. Gleichermaßen stehen für alle Patienten Ansprechpartner auch für deren psychosoziale Anliegen zur Verfügung, was zu einer besseren physischen und psychischen Entwicklung führen und zu einer selbstbestimmten Lebensführung beitragen kann.

Die Erfassung und Behandlung einer höheren Patientenzahl ermöglichen dem festen Behandlungsteam Therapieerfahrungen zu sammeln, wissenschaftliche Informationen zur Cystinose gezielt in die Praxis umzusetzen und somit zur Erforschung und Therapie dieser Erkrankung beizutragen.

Die interdisziplinäre Cystinose-Sprechstunde ist bei Patienten und Angehörigen auf große Resonanz gestoßen, was sich u.a. auch an der steigenden Patientenzahl ablesen lässt.

Große Bedeutung kommt dabei dem engen Kontakt und Austausch zwischen dem Behandlungsteam und der Cystinose Selbsthilfegruppe sowie den Patienten selbst zu. Die Behandler sind auch außerhalb der Sprechstunden erreichbar und über die eigentliche Sprechstunde hinausgehende Angebote werden von Betroffenen und /oder deren Eltern rege genutzt.

Durch die Ausrichtung einer Kinderfreizeit, die auf einem Hof zur psychosozialen Nachsorge von chronisch kranken Kindern am Chiemsee stattfindet<sup>10</sup>, ermöglicht die Klinik den oft isolierten und sozial benachteiligten Kindern und Jugendlichen, eine temporäre Teilnahme am gesellschaftlichen Leben. Während dieser Zeit werden die Kinder von Mitarbeitern der Sprechstunde betreut, denen sie ihre krankheitsbedingten Probleme und Einschränkungen nicht umfassend erklären müssen. Demzufolge fühlen sie sich leichter verstanden. Die Freizeit ermöglicht den Kindern ferner eine Zeit der Unabhängigkeit von den Eltern und eine Auszeit bei gegebenenfalls bestehender Interaktionsproblematik.

Da die Kinder während der Freizeit auch auf Kinder mit anderen chronischen Erkrankungen treffen, lernen sie nicht nur andere Wege im Umgang mit der eigenen Erkrankung kennen, sondern erhalten auch die Möglichkeit, ihre eigene Erkrankung und die daraus folgenden Einschränkungen zu relativieren.

## **5.2 Erstersymptome, Genetik, Diagnose**

Die Auswertung der Daten der Sprechstunde in Traunstein wie auch anderer Studien zur Cystinose haben gezeigt, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung und die Entwicklung von nachfolgenden Organmanifestationen ist, insbesondere für den Zeitpunkt, zu dem eine Nierenersatztherapie notwendig wird.

In der Cystinose-Sprechstunde stellten sich von Oktober 2012 bis Juni 2015 32 Kinder und Jugendliche in einem Alter von 1,2 bis 17,3 Jahren und 20 Erwachsene im Alter von 18 bis

---

<sup>10</sup> <https://bjoern-schulz-stiftung.de/angebote-fuer-familien/irmengard-hof/>

32,8 Jahren vor. Alle Patienten des Kollektivs litten an der infantil-nephropathischen Form der Cystinose.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung war bei Kindern und Erwachsenen mit jeweils 15,5 Monaten niedriger als bei den Studien von Brodin-Sartorius und Theodoropoulos mit 18 (141) und 24 Monaten (142). Bei 27 % der Kinder, die in den letzten fünf Jahren vor der Datenerhebung geboren wurden, erfolgte die Diagnosestellung erst nach dem 24. Lebensmonat.

60 % der Patienten zeigten als erste Krankheitssymptome eine Gedeihstörung, 35 % eine Polyurie und Polydipsie, und 25 % eine Glucosurie. Greco et al. beschrieben eine Häufigkeit von 82 % für eine Gedeihstörung (116), Brodin-Sartorius et al. 82 % für Polyurie und Polydipsie (141).

Die häufigste Mutation, war die sogenannte „europäische Mutation“ (20). 80 % der Patienten des Traunsteiner Kollektivs trugen auf mindestens einem Allel eine 57-kb Deletion. Homozygot für die 57-kb Deletion waren 30 % der Patienten. Dies liegt unter den bisher von Gahl et al. und Brodin-Sartorius et al. ermittelten Häufigkeiten von 41-43 % (56, 141). 50 % waren verglichen mit 22 % im Brodin-Sartorius et al. Kollektiv heterozygot für die 57-kb Deletion (141).

### **5.3 Nierenfunktion**

Der Zeitpunkt der Diagnose und damit des Therapiebeginns ist für den Erhalt der Nierenfunktion entscheidend. Je früher die Therapie mit Cysteamin beginnt, desto später tritt bei guter Compliance das Nierenversagen ein (143). Eine Cysteamin-Therapie kann bei Patienten, die zwischen 1979 und 2000 geboren wurden, die terminale Niereninsuffizienz um sechs bis zehn Jahre (47) verzögern. Auch hat sich bei Geschwisterkindern gezeigt, dass das Fanconi-Syndrom über Jahre hinausgezögert werden kann (Hohenfellner K, in Vorbereitung). Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose, dem Beginn der Cysteamin-Therapie und dem Verlauf der Nierenfunktion. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug  $20,9 \pm 19,0$  Monate. Nach wie vor werden die Patienten unverändert entweder zufällig über eine Glucosurie oder über die klinischen Symptome bedingt durch das „full-blown Fanconi-Syndrom“ diagnostiziert. Bisher steht leider noch kein Neugeborenen-Screening auf Cystinose in Deutschland zur Verfügung. In einem Modellprojekt konnte jedoch gezeigt werden, dass ein genetisches Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie (SMA) in das reguläre Neugeborenenenscreening implementiert werden kann (19). Zwischenzeitlich wurden die Früherkennungsuntersuchungen um das Screening auf



SMA erweitert, welches laut Kassenärztlicher Bundesvereinigung voraussichtlich ab dem dritten Quartal 2021 angeboten werden kann. Es bleibt abzuwarten, ob auch das Screening auf Cystinose zeitnah mit in das bestehende Neugeborenen-Screening aufgenommen wird.

Neben dem Therapiebeginn spielt auch die Compliance eine entscheidende Rolle in Bezug auf den Erhalt der Nierenfunktion. So hat die Einführung einer pharmazeutischen Medikation als Therapie 1998 die Compliance deutlich verbessert (Hohenfellner K et al, Publikation in Vorbereitung).

Nur 12,5 % der Kinder entwickelten eine terminale Niereninsuffizienz im durchschnittlichen Alter von 9,6 Jahren. Zwei dieser Kinder, die eine terminale Niereninsuffizienz entwickelten, erhielten die Diagnose allerdings erst im Alter von 8 und 4,5 Jahren. Die Wichtigkeit einer Cysteamin-Therapie zeigt sich auch im Fall von eineiigen Zwillingen, die trotz einer frühzeitigen Diagnose mit 7 Monaten bereits im durchschnittlichen Alter von 9,2 Jahren transplantiert wurden. Bei ihnen gibt es Hinweise darauf, dass Cysteamin nicht regelmäßig eingenommen wurde. Bei 87,5 % der Kinder im durchschnittlichen Alter von 7,9 Jahren war noch keine Nierenersatztherapie erforderlich.

Drei Kinder, im durchschnittlichen Alter von 6,7 Jahren, die durch bereits erkrankte Geschwister innerhalb des ersten Lebensmonats die Diagnose Cystinose erhielten, wiesen eine gute Nierenfunktion auf. Eine gute Langzeit-Nierenfunktion bei zwei Geschwistern, die mit 20 und 2 Monaten mit einer Cysteamin-Therapie begannen, wurde bereits von Kleta et al. beschrieben (144).

Der positive Einfluss einer frühzeitigen Cysteamin-Therapie zeigt sich auch bei den erwachsenen Patienten. 40 % der Erwachsenen im durchschnittlichen Alter von 21,8 Jahren waren bei Vorstellung noch nicht transplantiert oder erhielten keine Nierenersatztherapie. Im Brodin-Sartorius et al. Kollektiv waren lediglich 9 % der Patienten in einem durchschnittlichen Alter von 21,5 Jahren und in Gahls et al. Kollektiv 8 % im Alter zwischen 18 und 27 Jahren noch nicht transplantiert. Im Roberts et al. Kollektiv waren alle Patienten transplantiert (56, 61, 141).

Die geschätzte Nierenüberlebensrate mit 20 Jahren beträgt im Traunsteiner Kollektiv 48 %.

Im Gegensatz zu den Patienten des Kollektivs von Brodin-Sartorius et al., die bei terminaler Niereninsuffizienz im Schnitt 11,1 Jahre alt waren (141), war bei den Traunsteiner Patienten erst im durchschnittlichen Alter von 13,5 Jahren eine Nierenersatztherapie nötig.

Dadurch fallen eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes sowie die Notwendigkeit von Dialyse, Transplantation oder Transplantatabstoßung vermehrt in den Zeitraum der Tran-

sition, mit der Folge, dass bei altersentsprechenden Streben nach Unabhängigkeit die Abhängigkeit von den Eltern größer wird (145).

Transplantationen erfolgten im Erwachsenenkollektiv im Mittel mit 15 Jahren. Dies ist etwas später als mit 12,3 Jahren in Gahls et al. Patientenkollektiv (56) und 11,3 Jahren in Roberts et al. Kollektiv (61).

## **5.4 Augenbeteiligung**

Die okuläre Beteiligung bei der infantil-nephropathischen Cystinose betrifft die vorderen und die hinteren Augenabschnitte. Eine lebenslange lokale Therapie mit Cysteamin-haltigen Augentropfen ist notwendig um die Ablagerung von Cystin-Kristallen in der Cornea und weitere Schädigungen, wie z.B. Bandkeratosen, zu verhindern (146). Die Einlagerungen in die Cornea führen unter anderem zu einer Photophobie (49). Man geht davon aus, dass sich durch die systemische Therapie Veränderungen im Bereich der Retina verhindern lassen, wobei hierfür noch keine Langzeitdaten vorliegen.

Entsprechend anderen Kollektiven zeigten alle erwachsenen Patienten des Traunsteiner Kollektivs eine Photophobie (140). Auffällig war, dass bereits 53 % der pädiatrischen Patienten eine Photophobie aufwiesen. In Deutschland wurde bei den Patienten die lokale Therapie mit Cysteamin-haltigen Augentropfen erst ab dem Schulalter empfohlen. Seit 2015 wurden mehrere Empfehlungen zur Abklärung der ophthalmologischen Beteiligung erarbeitet, in denen auch die Empfehlung ausgesprochen wurde, die lokale Therapie bereits nach Diagnosestellung zu beginnen (146, 147). Bisher gibt es keine Studien, die untersucht haben, ob ein Therapiebeginn direkt nach Diagnosestellung im Vergleich zu einem späteren Beginn einen Vorteil bringt. Es wird vermutet, dass eine frühe Applikation die Bildung von Kristallen von Anfang an vermindern und Komplikationen an der Hornhaut reduzieren könnte. Die betroffenen Familien müssen sich jedoch in den ersten Monaten nach Diagnosestellung erst an die häufige Gabe der systemischen Medikation gewöhnen und ihren Tagesablauf daran anpassen. Bei kleinen Kindern kann sich die Applikation der Augentropfen schwierig gestalten und eine Überforderung der Eltern eintreten.

Als lokale Therapie stehen Cysteamin-haltige Augentropfen, die nach Rezeptur aus Cysteamin-Hydrochlorid hergestellt werden mit und ohne Konservierungsmittel (0,55 % Benzalkoniumchlorid), sowie seit 2017 eine pharmazeutische Substanz (Cystadrops®), zur Verfügung. Die rezeptierten Augentropfen müssen unter bestimmten Bedingungen (Ausschluss von Luft) hergestellt und entsprechend dem Vorhandensein von Konservierungsstoffen gelagert werden.

Augentropfen, die ohne Konservierungsstoffe hergestellt werden, müssen tiefgefroren verschickt und gelagert werden. Durch die kurze Kontaktzeit der Augentropfen mit der Cornea muss die Tropffrequenz bei mindestens sechsmal am Tag liegen.

Im Gegensatz hierzu handelt es sich bei Cystadrops® um gelartige Cysteamin-Hydrochlorid Augentropfen mit einer längeren Kontaktzeit, weshalb die Tropffrequenz nur viermal am Tag beträgt. Nachteilig sind jedoch die sich aus der gelartigen Konsistenz ergebende Visusbeeinträchtigung für ca. fünf bis zehn Minuten, das Verkleben der Wimpern, etc.. Viele Patienten nutzen deshalb diese Augentropfen seltener als empfohlen, da die Lösung zudem durch ihren niedrigen pH-Wert Augenbrennen verursachen kann (47).

Nach Befragung der Patienten konnte jedoch bereits festgestellt werden, dass bei den älteren Patienten, die erst spät mit der lokalen Therapie begonnen haben, die Implementierung der regelmäßigen Anwendung der Augentropfen sehr schwierig ist.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es unklar, wie sich die verschiedenen Organbeteiligungen wie Photophobie und terminale Niereninsuffizienz unter der systemischen und der lokalen Therapie entwickeln. An dieser Stelle sei nochmals darauf verwiesen, dass die eigentliche Pathogenese der Cystinose unverändert nicht geklärt ist.

Im Traunsteiner Kollektiv erhielten Schulkinder häufiger regelmäßig Augentropfen als Kinder, die noch keine Schule besuchten. Kinder, die keine Augentropfen erhielten, waren bei Vorstellung durchschnittlich 2,3 Jahre alt. Kinder, die sie regelmäßig anwendeten, waren im Mittel elf Jahre alt. Zwei Kinder benutzten die Tropfen bereits im Vorschulalter regelmäßig.

Vertrieb, Lagerung, Applikationshäufigkeit und Verträglichkeit der zu verabreichenden Augentropfen stellen eine große Herausforderung für die Patienten und Familien dar und können, wie bereits oben dargestellt, die Therapieadhärenz negativ beeinflussen. Die Erfahrungen der Sprechstunde haben gezeigt, dass die Augentropfen regelmäßiger angewendet werden, wenn die Eltern sich für die Applikation verantwortlich zeigen und nicht die Patienten selbst. 85 % der Schulkinder und nur 40 % der Erwachsenen benutzten regelmäßig Augentropfen.

## **5.5 Hypothyreose und Diabetes mellitus**

Wie in der Literatur beschrieben, zeigten auch die Patienten des Traunsteiner Kollektivs auffallend häufig eine Hypothyreose.

36 % der Kinder im mittleren Alter von 9,5 Jahren und 35 % der Erwachsenen im mittleren Alter von 27,9 Jahren hatten bei Vorstellung eine Hypothyreose. Die Wichtigkeit der Sprechstunde zeigt sich im Fall von zwei Kindern im Alter von 1,5 und 17 Jahren, bei denen die Di-

agnose Hypothyreose erstmalig mit TSH-Werten von 7,42 und 20,7  $\mu\text{U/ml}$  in der Sprechstunde in Traunstein gestellt wurde. Gahl, Theodoropoulos und Brodin-Sartorius et al. stellten bei 71-86 % der Patienten eine Hypothyreose fest (56, 141, 142).

Das Vorliegen einer Hypothyreose lässt sich jedoch nicht alleine auf die Cystinose zurückführen, da auch eine chronische Niereninsuffizienz eine Hypothyreose zur Folge haben kann (148, 149). Die beiden dialysepflichtigen Kinder sowie sechs von neun Erwachsenen, die im Krankheitsverlauf dialysiert wurden, hatten ebenfalls eine Hypothyreose. Ein Erwachsener litt an einem Diabetes mellitus. In bisherigen Studien wurden Häufigkeiten von 17-60 % festgestellt (56, 141, 142).

## **5.6 Neurologische Störungen**

Mit zunehmender Erfahrung des Spezialisten-Teams der Cystinose-Sprechstunde und einer gestiegenen Patientenzahl zeigte sich ein erhöhter Bedarf im Hinblick auf eine neurologische Begutachtung der Patienten.

12,5 % der Kinder hatten Konzentrationsprobleme oder waren schnell erschöpft. Ein Kind hatte Probleme bei der visuomotorischen Wahrnehmung. 30 % der erwachsenen Patienten hatten neurologische Probleme. 10 % hatten Enzephalopathien und bereits epileptische Anfälle erlitten und weitere 10 % hatten chronische Kopfschmerzen. Da die neurologischen Manifestationen in Form einer kortikalen und subkortikalen Atrophie mit schlechterem Kurzzeitgedächtnis (87, 88), sowie Aufmerksamkeitsstörungen, Defizite im nonverbalen Bereich, die sich in der visuellen Verarbeitung mit Störungen der visuell-motorischen Koordination und des visuellen Kurzzeitgedächtnis (91-93) äußern, bekannt sind, wurde ab 2014 ein Neurologe und ab 2020 eine Ergotherapeutin in die Sprechstunde integriert.

## **5.7 Myopathie, orthopädische Auffälligkeiten, Lungenfunktion**

Bei den in Traunstein vorstelligen Patienten hat sich gezeigt, dass in Zukunft ein stärkerer Fokus auf die Prävention und Therapie der muskuloskeletalen Manifestation gelegt werden muss. 31 % der Kinder und 40 % der Erwachsenen hatten klinisch einen stark erniedrigten Muskeltonus. Eine Myopathie wurde bei Erwachsenen bisher mit einer Häufigkeit von 25-50 % beschrieben (56, 116, 141, 142).

Es konnte eine Tendenz zu einem positiven Einfluss der Wachstumshormontherapie auf den Muskeltonus in unserem Kollektiv festgestellt werden. Das Wachstumshormon ist ein anabo-

les Hormon und reguliert positiv die Muskelfunktion, indem es die Muskelkraft durch Erhöhung der Muskelmasse fördert, ohne dabei die kontraktile Kraft oder Faserzusammensetzung zu beeinflussen (150). Die Patienten, die eine Wachstumstherapie erhielten, zeigten am häufigsten eine leichte muskuläre Hypotonie, wohingegen Patienten ohne Wachstumshormontherapie am häufigsten eine starke muskuläre Hypotonie zeigten. Die vier Kinder des Traunsteiner Kollektivs mit einem stark erniedrigten Muskeltonus hatten bereits eine Wachstumshormontherapie über einen mittleren Zeitraum von 52 Monaten erhalten. Nur ein Kind hatte die Therapie bereits beendet. Vier erwachsene Patienten mit stark erniedrigtem Muskeltonus erhielten über durchschnittlich 9,5 Jahre Wachstumshormone.

Demgegenüber war bei den Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Wachstumshormontherapie und der Notwendigkeit einer orthopädischen Operation erkennbar. 19 % der Kinder und 26 % der Erwachsenen wurden wegen einem orthopädischen Problem, meist genua valga und pedes planivalgi, operiert. Alle operierten Kinder und vier von fünf Erwachsenen wurden auch mit Wachstumshormonen therapiert. Die Hormone könnten durch einen starken Wachstumsreiz die Fehlstellungen verstärken.

Ein Zusammenhang zwischen dem Muskeltonus und orthopädischen Operationen konnte in beiden Kollektiven nicht festgestellt werden.

Die Pathogenese der orthopädischen Auffälligkeiten ist noch weitgehend ungeklärt und bedarf weiterer Forschung.

29 % der Kinder und 31 % der Erwachsenen, bei denen eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt wurde, wiesen restriktive Veränderungen auf. Alle Patienten mit restriktiven Veränderungen hatten einen leicht oder stark erniedrigten Muskeltonus. Dies unterstützt die Annahme, dass die Restriktion durch Beteiligung der Atem- und Thorax-Muskulatur verursacht sein kann (67).

Zur Behandlung der muskuloskeletalen Manifestationen der Cystinose wurde in Traunstein ein physiotherapeutisches Konzept entwickelt, welches den besonderen Handicaps und Bedürfnissen Rechnung trägt. Ein frühzeitiges begonnenes Training könnte zum Erhalt und Wiederaufbau der Muskulatur beitragen und mittels Wachstumslenkung im Kindesalter zur Verringerung orthopädischer Fehlstellungen und einer Verbesserung der Lungenfunktion führen. Langfristiges Ziel der physiotherapeutischen Therapie ist es, die allgemeine Belastbarkeit und Lebensqualität der Patienten zu steigern und ihnen eine selbstständige Lebensführung bis weit in das Erwachsenenalter zu ermöglichen.

Es ist bisher noch unklar, ob die verschiedenen Genotypen bei der Cystinose einen Einfluss auf die Ausprägung der Myopathie haben. In Zukunft wird sich zeigen, ob alle Patienten,

auch solche mit einer deutlichen Muskelatrophie und Schwäche, von dem Physiotherapiekonzept profitieren werden.

## **5.8 Esstörungen und Therapie mit perkutaner endoskopische Gastrostomie (PEG), Ernährungstherapie**

Die bisherigen Erfahrungen in der Sprechstunde haben gezeigt, dass an Cystinose erkrankte Kinder häufig die Nahrungsaufnahme verweigern. Ursächlich hierfür ist unter anderem, dass die Patienten bei Diagnose häufig bereits eine ausgeprägte Gedeihstörung durch das Fanconi-Syndrom und die metabolische Azidose aufweisen. Im Rahmen dieser reduzieren viele der Patienten die Nahrungsaufnahme auf flüssige Kost und verlernen die feste Nahrungsaufnahme. Die Einführung der Therapie mit Cysteamin und den entsprechenden Elektrolytsubstitutionen stellt für die Patienten und die Familien häufig eine Herausforderung dar. Probleme bei der Nahrungsaufnahme können zu Interaktionsproblemen zwischen Kindern und Eltern und einer Fütterstörung führen, wenn das Essen im Alltag zum Hauptanliegen wird und die Kinder damit unter Druck gesetzt werden.

Mit Cystinose einhergehend ist ferner ein gegenüber Gleichaltrigen verändertes Geschmacksempfinden. Es hat sich bestätigt, dass die Cystinose Kinder eher salzige und weniger süße Nahrung bevorzugen. 58 % der Kinder empfanden salzig als angenehm. Normalerweise bevorzugen Kinder ein höheres Süße-Niveau als Erwachsene, ab der Adoleszenz passen sich dann die Vorlieben den Erwachsenen an (151). Die Kinder der Traunsteiner Kollektivs fanden süß nur in 33 % angenehm. Die Kinder, die süß als angenehm empfanden, waren älter als die Kinder, die süß nicht mochten. Kinder, die salzig als angenehm empfanden, hatten im Traunsteiner Kollektiv eine niedrigere Cystin-Konzentration als Kinder, denen salzig nicht angenehm war. Ob Procysbi® oder Cystagon® eingenommen wurde, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Geschmacksvorlieben.

Die Geschmacksveränderungen könnten aufgrund einer Zerstörung der Geschmacksknospen, einer Störung der Salivation (26) oder des erheblichen krankheitsbedingten Salz- und Elektrolytverlustes, den kleinere Kinder schlechter kompensieren als ältere Kinder und Erwachsene, auftreten.

Mittels einer kalium- und phosphatreichen Ernährung kann versucht werden die krankheitsbedingten renalen Elektrolytverluste auszugleichen. Dies ist jedoch meist nicht ausreichend und erfordert zusätzlich eine medikamentöse Therapie. Die empfohlene gesunde Ernährung richtet sich grundsätzlich nach den D-A-CH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr. Sie wird

individuell an den Ernährungszustand und die Laborwerte des Patienten angepasst. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion gelten die Ernährungsregeln der Nephrologie. Mangelernährte Kinder erhalten frühzeitig eine PEG.

41 % der Kinder, die in Traunstein vorstellig wurden, erhielten im bisherigen Krankheitsverlauf eine PEG. 22 % der Kinder, in einem mittleren Alter von 6,14 Jahren, hatten noch bei Vorstellung die PEG und 19 % der Kinder wurde die PEG nach durchschnittlich 53 Monaten entfernt. 39 % der Erwachsenen hatten früher eine PEG über einen mittleren Zeitraum von 7,7 Jahren.

Falls eine Ernährung ausschließlich mit einer PEG oder Sonde erfolgt, verlernen die Kinder abzubeißen, zu kauen und zu schlucken, was zu Kau- und Schluckstörungen führen kann.

12,5 % der Kinder der Traunsteiner Sprechstunde litten an einer Schluckstörung und 22 % an einer Kaustörung. 57 % der Kinder, welche zum Vorstellungszeitpunkt eine PEG hatten, litten an einer Kaustörung. Nach Beendigung der PEG-Therapie hatten noch 17 % eine Kaustörung. Die Dauer einer PEG-Therapie unterschied sich nicht signifikant zwischen Kindern mit und ohne eine Kaustörung.

Trauner et al. konnten bei Kindern eine Korrelation von Schluckstörungen mit einer neurologischen Symptomatik feststellen (70). Dieser Zusammenhang konnte bei uns nicht festgestellt werden.

Erbrechen, Würgen, Rumination oder Reflux können bei Kindern aufgrund von Überempfindlichkeit und mangelnder Ausprägung der oralen Phase des Schluckaktes auftreten. Zu Penetrationen und Aspirationen kommt es meist nur aufgrund ungenügender Zerkleinerung der Nahrung, Ungeübtheit und einer mangelnden Koordination im Schluckablauf. Eine Dysphagie tritt in den meisten Fällen nicht auf. Wichtig ist auch nach einer PEG-Anlage eine orale Aufnahme von fester Nahrung zum Training der Kaumuskulatur fortzuführen. Weiterhin kann durch das Anbieten von verschiedenen Gerüchen und Geschmacksrichtungen die sensorische intraorale Wahrnehmung gesteigert werden. Kindern wird frühzeitig eine orofaziale Regulationstherapie nach Castillo-Morales® oder ähnlichen Therapiekonzepten empfohlen. Eine mögliche Hypersensibilität kann durch Zähneputzen oder Vibrationsgeräte vermindert werden. Aktive Mundmotorik-Übungen, Kautrainer (z.B. Kausäckchen) und der Verzehr von festen Speisen helfen bei der Erhaltung des Kauens. Weiterhin können Übungen zur Luftstromführung durchgeführt werden. Der Umgang mit Essen sollte spielerisch und ohne Druck erfolgen. Während Schluck- und Kaustörungen im Kindesalter meist eine Folge von PEG-Therapie und mangelndem Training der Kau- und Schluckmuskulatur sind, sind diese bei Erwachsenen Patienten eher eine Spätkomplikation und Folge einer oropharyngealen Myopathie.

15 % der Erwachsenen litten in unserem Kollektiv an einer Schluckstörung. In bisherigen Studien wurden Häufigkeiten bei Erwachsenen von 20-60 % beschrieben (56, 141, 142, 152). Die erwachsenen Patienten mit Schluckstörungen hatten alle einen stark erniedrigten Muskeltonus und neurologische Probleme.

Eine frühzeitige logopädische Therapie und Ernährungsberatung kann bei Kindern und Erwachsenen dazu beitragen die Schluck- und Kaustörungen zu verringern und ist ein Bestandteil des Therapiekonzeptes in Rosenheim.

## **5.9 Körpergröße und Therapie mit Wachstumshormon**

Der Einfluss einer frühzeitigen Diagnose und einer frühzeitig begonnenen Cysteamin-Therapie zeigt sich auch anhand des Größenwachstums der Patienten.

25 Cystinose-Patienten des Traunsteiner Kollektivs zeigten eine behandlungsbedürftige Wachstumsverzögerung. Besonders Kinder, die die Diagnose Cystinose in einem Alter von elf bis 96 Monaten (im Mittel 31,7 Monate) erhielten, lagen zum Vorstellungszeitpunkt mit ihrer Körpergröße unterhalb der dritten Perzentile. Kinder brauchen, um mit einem Aufholwachstum beginnen zu können, eine umfassende medikamentöse Therapie und eine ausreichende Nährstoffzufuhr. Dazu zählen die Therapie mit Cysteamin, die Substitution von Elektrolyten, die Korrektur einer metabolischen Azidose und ggf. die Ernährung mit einer PEG. Falls im Verlauf eine Wachstumsverzögerung persistiert, kann diese entsprechend den Daten von Wühl et al mit Wachstumshormon behandelt werden (57).

47 % der Kinder des Traunsteiner Kollektivs erhielten im bisherigen Krankheitsverlauf Wachstumshormone über einen durchschnittlichen Zeitraum von 4,7 Jahren. 41 % der Kinder erhielten bei Vorstellung noch eine Therapie mit Wachstumshormonen.

50 % der Erwachsenen erhielten im Mittel für 6,3 Jahre eine Wachstumshormontherapie. Im Brodin-Sartorius et al. Kollektiv hatten 33 % der Patienten eine Therapie über eine mittlere Zeitspanne von 4,3 Jahren erhalten (141).

Die durchschnittlich erreichte Körpergröße der Erwachsenen lag bei 163 cm. Andere Studien beschrieben bei unterschiedlicher Verfügbarkeit von Cysteamin- und Wachstumshormontherapie geringere Körpergrößen von durchschnittlich 136,5 cm und 152,1 cm bei Männern und 124 cm und 142,1 cm bei Frauen (141, 153). Erwachsene Patienten des Traunsteiner Kollektivs, die Wachstumshormone erhalten hatten, waren durchschnittlich 4,3 cm größer als Patienten ohne Wachstumshormontherapie. Anhand dieser Daten zeigt sich, dass die Therapie mit



Wachstumshormon bei Patienten mit Nierenerkrankungen, im Speziellen bei Patienten mit Cystinose, erst nach 1997 eingeführt wurde.

## **5.10 Therapie mit Cysteamin und intrazelluläre Cystin-Konzentration**

Cystinose wird seit Ende der 1970er Jahre primär mit Cysteamin behandelt. Sowohl aufgrund von Dosierungsunsicherheiten seitens des verordnenden Arztes als auch der häufigen Einnahmefrequenz sowie der Nebenwirkungen erweisen sich die Therapie und Therapieadhärenz der Patienten als schwierig.

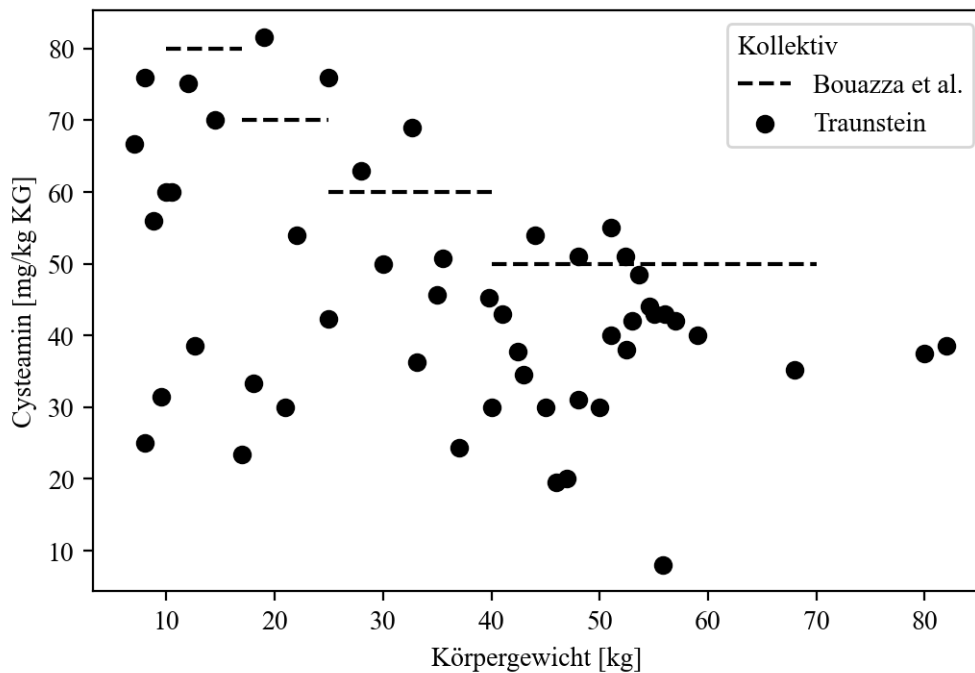
Alle Kinder nahmen bei Vorstellung in der Sprechstunde eine durchschnittliche Dosis von 49 mg/kg Körpergewicht Cysteamin ein, 95 % der Erwachsenen eine Dosis von 37 mg/kg Körpergewicht. Im Brodin-Sartorius et al. Kollektiv nahmen 87 % der Patienten Cysteamin ein (141). 12,5 % der Kinder nahmen bei der Erstvorstellung Procysbi® ein, 87,5 % der Kinder und alle Erwachsenen Cystagon®. 25 % der erwachsenen Patienten hatten über einen durchschnittlichen Zeitraum von sieben Jahren kein Cysteamin eingenommen.

Aufgrund der geringen Patientenzahl bei Cystinose wurde bisher noch keine prospektive randomisierte Studie zur Dosisfindung durchgeführt. Es ist aktuell nicht sicher, welche Dosis angemessen ist, sodass sich die Dosierung mitunter schwierig gestaltet.

Die ursprüngliche Dosisempfehlung stammte von Prof. Gahl. Als Ziel der Therapie mit Cysteamin wurde definiert, dass Patienten die Cystin-Konzentration von heterozygoten Genträgern erreichen. Die Cystin-Konzentration liegt im therapeutischen Zielbereich von  $< 1 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ Cystin/mg Protein}$ .  $1 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ Cystin/mg Protein}$  entspricht der Höchstgrenze des Cystins bei asymptomatischen heterozygoten Trägern (47).

Bouazza et al. empfehlen eine nach dem Körpergewicht gestaffelte Dosierung von 80 mg/kg/Tag bei 10-17 kg Körpergewicht, 70 mg/kg/Tag bei 17-25 kg, 60 mg/kg/Tag bei 25-40 kg und 50 mg/kg/Tag bei 40-70 kg (112).

Abbildung 15: Vergleich gewichtsadaptierte Dosierung nach Bouazza et al. mit Dosierung in Traunstein



Emma et al. legten eine Zieldosis von 1,3 g/m<sup>2</sup>/Tag bei Kindern bis zwölf Jahre und 2 g/Tag bei Patienten ab zwölf Jahren oder einem Körpergewicht über 50 kg fest. Die Maximaldosis beträgt 1,95 g/m<sup>2</sup>/Tag (47).

Die verschiedenen Empfehlungen führen bei Kindern und Erwachsenen, je nachdem welcher Empfehlung gefolgt wird, zu einer großen Spannbreite der verordneten Cysteamin-Dosis. Die Dosis variiert teilweise um mehrere 100 mg Cysteamin (siehe Tabelle 58).

Tabelle 58: Variation der Cysteamin-Dosis am Beispiel von 3 Patienten

| Alter (Jahre) | Körpergewicht (kg) | empfohlene Dosis nach Bouazza et al.(112) (mg) | Körperoberfläche (m <sup>2</sup> ) | empfohlene Dosis nach Emma et al.(47) (mg) | Differenz (mg) | Dosis bei Vorstellung (mg) |
|---------------|--------------------|--|------------------------------------|--|----------------|----------------------------|
| 3             | 12,65              | 1012   | 0,551                              | 716  | 296            | 500                        |
| 13            | 43                 | 2150   | 1,339                              | 2000                                       | 150            | 1500                       |
| 23            | 54,6               | 2730   | 1,556                              | 2000                                       | 730            | 2400                       |

Die Cysteamin-Dosis betrug bei 53 % der Kinder und 84 % der Erwachsenen < 50 mg/kg Körpergewicht.

Die Cystin-Konzentration liefert nur eine Aussage über die letzte Cysteamin-Einnahme, nicht aber über eine regelmäßige Einnahme des Medikaments. Er ist ferner abhängig von der Cysteamin-Dosis, der seit der Medikamenteneinnahme vergangenen Zeit und einer gegebenenfalls erfolgten Nahrungsaufnahme. Bei der Einnahme von Procysbi® muss für eine adäquate Senkung der Cystin-Konzentration ein Abstand von einer Stunde vor und nach einer normalen Mahlzeit eingehalten werden. Eine Ausnahme bilden Apfelmus, Beerengelee und saure Fruchtsäfte, die zusammen mit Procysbi® eingenommen werden dürfen. Für die Bewertung einer möglicherweise nicht optimalen Cystin-Konzentration müssen alle diese Einflussfaktoren berücksichtigt werden und die Cystin-Konzentration vor einer Dosierungsanpassung gegebenenfalls erneut bestimmt werden.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der gewichtsbezogenen Cysteamin-Dosis und der Cystin-Konzentration. Ob Cystagon® oder Procysbi® eingenommen wurde, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Cystin-Konzentration.

Die Auswertungen machen deutlich, wie wichtig eine regelmäßige Kontrolle und Anpassung der Cystin-entspeichernden Therapie ist, um eine optimale Cystin-Konzentration zu erreichen. Es wird aktuell viermal jährlich eine Cystin-Bestimmung empfohlen (41). Kinder wachsen schnell und infolgedessen auch, bei fehlender Anpassung, aus der Dosierung heraus. Viele der Kinder sind vor der Teilnahme an der Sprechstunde nicht adäquat therapiert worden.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen spielt die Therapieadhärenz und Verträglichkeit eine große Rolle. Die Weltgesundheitsorganisation definiert die Adhärenz als das Ausmaß, bis zu welchem das Verhalten einer Person mit den vereinbarten Empfehlungen eines Gesundheitsexperten übereinstimmt. Die Adhärenz erfordert eine Zustimmung des Patienten zu den Empfehlungen und wird dadurch von der Compliance abgegrenzt (154).

Aufgrund von Polymedikation, strikten Medikamentenplänen, Halitosis, gastrointestinalen Nebenwirkungen (111), und den daraus folgenden psychosozialen Problemen nehmen nicht alle Patienten die empfohlene Cysteamin-Dosis ein.

In einer Studie von Ariceta et al. in Spanien nahmen 94 % der Kinder unter elf Jahren Cysteamin immer korrekt nach Empfehlung ein, über elf Jahren waren es nur noch 50 %. Die älteren Patienten waren für ihre Medikation eher selbst verantwortlich, änderten den Medikamentenplan häufig, ließen Dosen weg und zeigten eine geringere Motivation (155). Nicht therapieadhärente Patienten setzen sich damit dem Risiko einer Krankheitsprogression aus (117, 141).

Kinder und Erwachsene unseres Kollektivs mit terminalem Nierenversagen oder neurologischen Problemen sowie Erwachsene mit Schluckstörungen, orthopädischen Operationen, re-

tinaler Pathologie oder Hypothyreose nahmen signifikant weniger Cysteamin ein als Patienten ohne diese Beschwerden. Alle Patienten, die über einen längeren Zeitraum kein Cysteamin einnahmen, waren bereits transplantiert und zwei unter ihnen hatten mindestens ein weiteres Transplantat erhalten.

Über eine Halitosis klagten 50 % der Kinder und 32 % der Erwachsenen des Traunsteiner Kollektivs. Ein Zusammenhang zwischen der Cysteamin-Dosis und Halitosis konnte nicht festgestellt werden. Auch war kein signifikanter Unterschied zwischen Cystagon® und Procysbi® erkennbar. Besouw et al. stellten tendenziell eine geringere Dimethylsulfid-Ausscheidung bei Procysbi® als bei Cystagon® fest (156). Ein solcher Unterschied ließ sich in Traunstein, möglicherweise durch die geringe Anzahl der Procysbi®-Patienten, nicht nachweisen.

Weiterhin nahmen auch einige Patienten durch Apotheker in magensaft-resistente Kapseln umgefülltes Cystagon® ein. Dies konnte bei der Auswertung jedoch nicht berücksichtigt werden.

37,5 % der Kinder und 47 % der Erwachsenen klagten bei Vorstellung über gastrointestinale Beschwerden. Die Erwachsenen mit Beschwerden nahmen weniger Cysteamin ein als die Erwachsenen ohne Beschwerden.

Bei einer Procysbi®-Therapie traten gastrointestinale Beschwerden signifikant häufiger auf als bei Cystagon®. Über Übelkeit klagten bei Procysbi® 50 % der Patienten, bei Cystagon® 11 %. Langman et al. hatten bei einer Studie über drei Wochen dreimal häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen unter Procysbi® festgestellt als bei Cystagon®. Allerdings wurde im Procysbi®-Arm der Studie die zuvor unter Cystagon® bestehende Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren um 87 % reduziert (113). Nach einer Einnahme von Procysbi® über 24 Monate wurden gastrointestinale Probleme bei 87,5 % der Patienten festgestellt (115).

Die Patienten mit einer Procysbi®-Therapie nahmen Cysteamin zweimal täglich ein, im Gegensatz zu viermal täglich bei Cystagon®. Obwohl Procysbi® aktuell in einer niedrigeren Gesamtdosis als Cystagon® empfohlen wird (113), nehmen die Patienten somit eine höhere Einzeldosis Cysteamin zu sich als bei Cystagon®. Dies könnte für die gastrointestinalen Beschwerden mit verantwortlich sein.

Ein Kind und zwei Erwachsene hatten Striae an der Haut, welche mit Cysteamin assoziiert sind. Nach Reduktion der Dosis war der Hautbefund rückläufig.

## 5.11 Grenzen der Auswertung

Die vorliegende Studie basiert auf den Auswertungen der Arztbriefe der Erstvorstellung der Kinder und der zum Erhebungszeitpunkt aktuellsten Vorstellung der Erwachsenen.

Da im Laufe der Zeit und mit zunehmender Erfahrung des Teams die Sprechstunde erweitert wurde, liegen nicht bei allen Patienten vergleichbare Daten vor. Bezüglich der Lungenfunktionsstörungen bei Kindern sowie neurologischen Störungen sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen lassen sich deshalb nur begrenzt übertragbare Aussagen treffen. Eine routinemäßige Lungenfunktionsprüfung wurde 2013 in die Untersuchungen aufgenommen und seit Oktober 2014 werden die Patienten fachärztlich neurologisch untersucht. Da bei den Erwachsenen die zum Erhebungszeitpunkt aktuellste Vorstellung ausgewertet wurde, lässt sich eine bessere Aussage zu Lungenfunktionsstörungen treffen. Eine Aussage über die medikamentöse Therapie und den Zustand der Patienten vor ihrer Vorstellung in Traunstein ist auf dieser Basis jedoch nicht möglich. Die neurologischen Befunde vor 2014 sind nicht so detailliert wie später datierte. Es muss damit gerechnet werden, dass noch weitere Patienten neurologische Auffälligkeiten zeigen.

Standardisierte Vorgaben zur subjektiven Einschätzung von Schluck- und Kaustörungen, gastrointestinalen Beschwerden, Halitosis und Photophobie hätten den Schweregrads der Beeinträchtigung besser abgebildet.

Nicht alle Cystagon®-haltigen Kapselformen wurden in der vorliegenden Studie berücksichtigt. Durch Apotheker in magensaft-resistente Kapseln umgefülltes Cystagon® wurde für die Auswertung mit dem im Handel erhältlichen nicht magensaft-resistenten Cystagon® gleichgesetzt. Dadurch ermöglicht die Studie keine differenzierte Aussage bezüglich der Nebenwirkungen Halitosis und GIT-Symptome unter einer Cystagon®-Therapie.

Aufgrund des Studiendesigns wurden der Krankheitsverlauf und die Langzeittherapie nicht berücksichtigt. Dadurch lässt sich keine Aussage darüber treffen, welchen Einfluss die Therapie-Qualität auf das Auftreten oder Fortschreiten der Komplikationen hat, ob die Cysteamin-Dosierung immer angemessen war und ob die Patienten immer therapieadhärent waren. Mit Ausnahme von Wachstumshormonen, Schilddrüsenhormonen und PEG wurde der Einfluss der symptomatischen Therapie auf die Krankheit nicht erfasst.

In Bezug auf die Therapie mit Cysteamin-Augentropfen ist festzustellen, dass die im Studiendesign vorgenommene Einteilung in regelmäßig, selten und nie nicht ausreicht, um den Einfluss der Tropfen auf die Symptomatik darzustellen. Es ist davon auszugehen, dass die Kristalleinlagerungen und die Photophobie auch unterschiedlich ausgeprägt sind, je nachdem wie oft täglich getropft wird.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit bisher publizierten Studien zur Cystinose ist aufgrund heterogener Patientenkollektive und dem Studienzeitpunkt begrenzt. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, in der Kinder mit einbezogen wurden, beziehen sich frühere Arbeiten zum Krankheitsverlauf und dem Einfluss der Cysteamin-Therapie auf (Spät-) Komplikationen der Erkrankung meist auf ein erwachsenes Patientenkollektiv. Ferner unterscheiden sich die Studien bezüglich des Alters der Patienten bei Erstdiagnose, aktueller Vorstellung und Beginn der Cysteamin-Therapie nach Diagnosestellung. Darüber hinaus gibt es in den Studien keine einheitliche Definition einer adäquaten und guten Cysteamin-Therapie. Gahl et al. unterschieden nach der Dauer der Cysteamin-Therapie (inadäquat < 8 Jahre und adäquat > 8 Jahre), Kimonis et al. nach dem Beginn der Therapie (gut behandelt < 2 Jahre, teilweise behandelt 2-5 Jahre und schlecht behandelt > 5 Jahren) (siehe Tabelle 59 im Anhang).

## **5.12 Ausblick Cystinose und Cystinose-Sprechstunde**

Die Auswertung der Literatur zum Thema Cystinose ebenso wie die Erfahrungen der Cystinose-Sprechstunde am Klinikum in Traunstein haben gezeigt, dass der Diagnosezeitpunkt der Erkrankung in Deutschland noch nicht optimal ist. In Deutschland erhalten Patienten meist erst nach dem Auftreten von klinischen Symptomen die Diagnose.

Bisher ist die Früherkennung der Cystinose nicht Bestandteil des 2005 in Deutschland flächendeckend eingeführten Neugeborenencreenings, „eine[r] bevölkerungsmedizinische[n] Präventionsmaßnahme, deren Ziel sowohl die vollständige und frühzeitige Erkennung als auch die qualitätsgesicherte Therapie aller Neugeborenen mit behandelbaren endokrinen und metabolischen Krankheiten ist“. Aktuell können zwölf metabolische Erkrankungen, zwei endokrine Erkrankungen und eine Gruppe schwerer kombinierter Immundefekte erkannt werden (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening).

Wie bereits erwähnt konnte in einem Modell-Projekt die Möglichkeit und Bedeutung eines Neugeborenencreenings dargestellt werden.

Im Hinblick auf die Therapie von Cystinose haben die Auswertungen und Erfahrungen der Cystinose Sprechstunde in Traunstein gezeigt, dass zukünftig viele Patienten von einem physiotherapeutischen Programm zum Muskelerhalt und Muskelaufbau, einer frühen Esstherapie und einer regelmäßigen neurologischen Untersuchung profitieren könnten. Eine gegebenenfalls in die Cystinose-Sprechstunde integrierte psychologische Beratung dürfte zur Krankheitsbewältigung beitragen und die Therapieadhärenz erhöhen.

Ferner könnten neuropsychologische Testungen hilfreich sein, um die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten zu beurteilen und um sie anschließend gezielt fördern zu können. Aufgrund der zunehmend erkannten Bedeutung dieser Fachrichtung für den Umgang mit der Krankheit und der Zielsetzung, den Patienten ein möglichst eigenständiges Leben zu ermöglichen, wird aktuell geplant, die Psychologie als festen Bestandteil in die Cystinose-Sprechstunde zu integrieren.

Es ist nötig, die Finanzierung der Sprechstunde langfristig durch feste Sach- und Personalmittel von Seiten der Krankenversicherungen zu sichern, um so auch weiterhin eine hochqualitative Therapie anbieten zu können. Darüber hinaus könnte eine sichere Finanzierung einen Anreiz zur Errichtung weiterer Spezialzentren darstellen und folglich die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen, im Sinne des „Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit seltenen Erkrankungen“ (NAMSE) verbessern. Es ist denkbar, dass durch eine gewährleisteteste Transition und eine zielbringende Absprache zwischen den Disziplinen, die Kosten einer Cystinose-Therapie für das Gesundheitswesen längerfristig gesenkt werden können. 2015 wurde eine Cystinose-Stiftung gegründet, welche zunächst die Arbeit des Cystinose-Zentrums Traunstein unterstützt hat und jetzt die Sprechstunde in Rosenheim und die Cystinose-Selbsthilfe e.V. unterstützt. Durch die Aufnahme der Selbsthilfegruppe in den Beirat der Stiftung könnte das Zentrum in Zukunft auch bei einem personellen und örtlichen Wechsel weiterbestehen.

Ferner wird in Rosenheim zurzeit ein Register zur Dokumentation des Langzeitverlaufes aufgebaut. In Zukunft könnten so unter Anderem genauere Aussagen hinsichtlich des Einflusses der Genetik, dem Alter bei Cysteamin-Beginn und der Cysteamin-Dosis auf die Organmanifestationen und den Verlauf der Erkrankung getroffen werden.

Generell ist ein Vergleich von Langzeitergebnissen und dem Einfluss von Cysteamin auf die (Spät-) Komplikationen der Cystinose erst bei Kindern und Erwachsenen möglich, die seit der Einführung von Cystagon® geboren wurden und denen Cystagon® seit Diagnosestellung zur Verfügung stand. Zur Vergleichbarkeit von Studien zur Cystinose wäre es empfehlenswert, zukünftig ähnliche Studienprotokolle und Determinanten zu verwenden.

Bislang haben zahlreiche Studien gezeigt, dass eine frühzeitig begonnene Cysteamin-Therapie die Nierenfunktion länger erhält. Auch unsere Auswertungen haben dies bestätigt. Dennoch wird die Niere auch unter Cysteamin-Therapie zunehmend geschädigt und es treten Spätkomplikationen auf. Dies unterstreicht die Annahme, dass die Cystin-Akkumulation nicht die einzige Ursache für die Krankheitsmanifestationen ist (157).

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, einen systematischen Überblick über den derzeitigen Forschungsstand der seltenen Erkrankung Cystinose hinsichtlich ihrer Manifestation, Diagnostik und Therapie zu geben sowie das multidisziplinäre Sprechstundenmodell der Kinderklinik Rosenheim vorzustellen und seine Bedeutung und Eignung für die langfristige Versorgung von Cystinose-Patienten zu evaluieren.

Cystinose ist eine seltene, genetisch bedingte, lysosomale Speichererkrankung, welche durch die Ablagerung der Aminosäure Cystin in den Lysosomen verschiedener Organe gekennzeichnet ist und im Verlauf zu einer Multisystemerkrankung führt.

Die erste schwere Organmanifestation besteht in einer Nierenfunktionsstörung, die unbehandelt um das Ende des ersten Lebensjahrzehnts herum zu einem terminalen Nierenversagen führt. Augenbeteiligung, Wachstumsverzögerung, Hypothyreose, Diabetes mellitus, distale Myopathie, respiratorische Insuffizienz, Schluckstörungen, gastrointestinale Probleme, Osteopenie sowie neurologische und psychiatrische Auffälligkeiten können als weitere Organmanifestationen und Spätkomplikationen auftreten.

Die meisten Patienten erhalten die Diagnose Cystinose nach dem Auftreten von klinischen Symptomen. Im Alter von sechs bis zwölf Monaten kommt es bei Cystinose zu einem Fanconi-Syndrom mit Polyurie, Polydipsie, Gedeihstörung, Wachstumsverzögerung, Erbrechen, Dehydratationsperioden, Obstipation, Entwicklungsverzögerung und Rachitis. Die Diagnose wird anhand der Bestimmung der Cystin-Konzentration in Leukozyten, einem augenärztlichen Befund oder durch eine molekulargenetische Untersuchung gestellt.

Die Therapie mit Cysteamin, die einen längeren Erhalt der Nierenfunktion bewirkt und das Auftreten von Folgeerkrankungen und Spätkomplikationen positiv beeinflusst, ist derzeit die einzige verfügbare Therapie der Cystinose.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten und mit der Erkrankung vertrautem Personal hat sich die medizinische Versorgung der Patienten in der Vergangenheit als problematisch erwiesen. Cystinose-Patienten wurden überwiegend durch die Kinder- und Erwachsenen-Nephrologie betreut. Im Rahmen dieses Fachbereichs konnten die weiteren Organmanifestationen der Erkrankung jedoch nicht ausreichend berücksichtigt werden, mit der Folge, dass eine Vielzahl der Patienten nicht adäquat therapiert wurde.

Um die medizinische Versorgung der Menschen, die an dieser Krankheit leiden, zu verbessern, wurde 2012 die interdisziplinäre Cystinose-Sprechstunde in der Kindertagesklinik Traunstein gegründet.



Die Befunde zu den zahlreichen Organmanifestationen und Spätkomplikationen, werden durch das Sprechstundenmodell gebündelt, eine gesamtheitliche Therapie erstellt und eine kontinuierliche Betreuung gewährleistet. Da sowohl Kinder als auch Erwachsene behandelt werden und Kinder- sowie Erwachsenenmedizin eng zusammenarbeiten, ist eine vom Alter, dem aktuellen Gesundheitszustand und der somatischen und seelischen Reife abhängige Transition gewährleistet.

Das Konzept lässt sich als Maßnahme zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation auf andere seltene Erkrankungen übertragen und zielt darauf ab, Wissen zusammenzuführen, Diagnosewege zu verkürzen, die Forschung sowie ärztliche Fort- und Weiterbildungen zu unterstützen, krankheitsspezifische Register zu erstellen und den Austausch mit Selbsthilfegruppen zu stärken.

Die Auswertungen der im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten haben bestätigt, dass die Therapie mit Cysteamin einen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion und das Auftreten weiterer Organmanifestationen hat. Dennoch lässt sich die terminale Niereninsuffizienz zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur hinauszögern und nicht verhindern. Es ist unklar, ob die weiteren Organmanifestationen bei einem frühzeitigen Beginn der Cysteamin-Therapie aufgehalten werden können.

Es zeigte sich, dass die Cysteamin-Dosis bei einer Vielzahl der Kinder bei der Erstvorstellung im Cystinose-Zentrum in Traunstein zu niedrig und in der Vergangenheit nicht regelmäßig angepasst worden war. Aufgrund mangelnder Therapieadhärenz und der Nebenwirkungen wurde Cysteamin von den Erwachsenen häufig in einer zu niedrigen Dosis oder auch gar nicht eingenommen. In beiden Fällen wurden im Rahmen der Cystinose-Sprechstunde Anpassungen vorgenommen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass viele Patienten Cysteamin-Augentropfen seltener als empfohlen applizieren, was sich auf die problematische Beschaffung, Lagerung, Applikationshäufigkeit und Nebenwirkungen der Tropfen zurückführen lässt. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass eine regelmäßige Therapie mit Augentropfen die Photophobie, das häufigste okuläre Symptom bei Cystinose, verbessern, aber nicht gänzlich verhindern kann. In Ermangelung von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Augenbeteiligung bei Cystinose hat das Cystinose-Zentrum einen Augenkongress organisiert und die Erarbeitung von Leitlinien in die Wege geleitet.

Der Nutzen des Sprechstundenmodells zeigt sich ferner daran, dass bei zwei Kindern die Diagnose Hypothyreose, eine häufige Organmanifestation, erst in der Sprechstunde gestellt wurde und eine Therapie eingeleitet werden konnte.

Seit Bestehen der Sprechstunde wurde darüber hinaus ein erhöhter Bedarf im Hinblick auf eine neurologische und psychologische Begutachtung, Testung und Beratung der Patienten festgestellt, sodass ab 2014 ein Facharzt für Neuropädiatrie hinzugezogen wurde und eine Psychologin das Team in naher Zukunft verstärken wird, nicht zuletzt, um die Therapieadhärenz der Patienten zu erhöhen.

Die Auswertungen belegen, dass eine Vielzahl der Patienten an einer Myopathie und orthopädischen Auffälligkeiten leiden. Aus diesem Grund wurde in Traunstein ein physiotherapeutisches Programm zum Muskelerhalt und Muskelaufbau und zur Verringerung orthopädischer Fehlstellungen entwickelt, welches auch zur Verbesserung der Lungenfunktion bei restriktiver Lungenfunktionsstörung dienen kann.

Weiterhin wurde beruhend auf den Auswertungen der vorliegenden Studie eine frühe und regelmäßige Ess- und Kautherapie in die Empfehlungen zur Behandlung von Cystinose-Patienten aufgenommen. Kinder und Erwachsene erhielten in der Vergangenheit häufig und oft sehr lange eine PEG-Therapie, was bei Kindern vermehrt zu Kaustörungen führt.

Die im Rahmen der Dissertation gewonnenen Erkenntnisse konnten den Bedarf und die Notwendigkeit einer kontinuierlichen und umfassenden interdisziplinären Betreuung darlegen. Es hat sich gezeigt, dass es notwendig ist, in der Zukunft weiter an der Pathogenese der Cystinose und neuen Therapieansätzen zu forschen und hierzu klinische Studien durchzuführen. Bedeutsam wäre die Weiterentwicklung und klinische Testung von geruchs- und geschmacksneutralen Prodrugs, Suppositorien und Cysteamin-haltigen Kontaktlinsen. Hierdurch könnte die Therapieadhärenz erhöht werden und gegebenenfalls bessere Langzeitergebnisse erreicht werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Weber S, Grüters-Kieslich A. Seltene Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2017;60(5):477-8.
2. Ferreira CR. The burden of rare diseases. American journal of medical genetics Part A. 2019;179(6):885-92.
3. Dipl.-Ök. Daniela Eidt D-ÖMF, Dr. Andreas Reimann, Prof. Dr. Thomas O.F. Wagner, Dr. Thomas Mittendorf, Prof. Dr. J.-M. Graf von der Schulenburg. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland. Bundesministerium für Gesundheit; 2009.
4. NAMSE. Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen - Handlungsfelder, Empfehlungen und Massnahmenvorschläge 2013 [Available from: <https://www.namse.de/>].
5. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:47.
6. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. Pediatr Nephrol. 2013;28(1):51-9.
7. Hohenfellner K, Harms E. Spezielle Cystinosesprechstunde. Deutsches Ärzteblatt. 2015.
8. Mundlos C. Strukturierte Verbesserungen für die Versorgung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Klinikarzt. 2015;44(1):48-51.
9. Union TcotE. COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. Official Journal of the European Union. 2009;2009/C 151/02.
10. NAMSE. Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen 2010 [Available from: <https://www.namse.de/aktionsbuendnis-1>].
11. Gesundheitswesen SzBdEi. Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens 2009:73- 7.
12. Prof. Dr. H. Bode DGfSuJ. Prüfung von Versorgungsstrukturen: Übergangsversorgung (transitional care). 2008.
13. Offner G. Strukturelle Probleme der Transition. Der Nephrologe. 2010;6(1):40-3.
14. Schwarz M. Transition bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2012;160(8):750-5.
15. Haubitz M, Pape L. Mögliche Ansätze für eine gute Transition. Der Nephrologe. 2011;6(1):44-50.

16. Nathawad R, Hanks C. Optimizing the Office Visit for Adolescents with Special Health Care Needs. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(8):182-9.
17. Gahl WA, Bashan N, Tietze F, Bernardini I, Schulman JD. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science (New York, NY)*. 1982;217(4566):1263-5.
18. Abderhalden E. Familiäre Cystindiathese. *Biological Chemistry*. 1903;38(5-6):557.
19. Hohenfellner K, Bergmann C, Fleige T, Janzen N, Burggraf S, Olgemoller B, et al. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;21:100514.
20. David D, Princiero Berlingerio S, Elmonem MA, Oliveira Arcolino F, Soliman N, van den Heuvel B, et al. Molecular Basis of Cystinosis: Geographic Distribution, Functional Consequences of Mutations in the CTNS Gene, and Potential for Repair. *Nephron*. 2019;141(2):133-46.
21. Gahl WA, Tietze F, Bashan N, Bernardini I, Raiford D, Schulman JD. Characteristics of cystine counter-transport in normal and cystinotic lysosome-rich leucocyte granular fractions. *The Biochemical journal*. 1983;216(2):393-400.
22. Jonas AJ, Smith ML, Schneider JA. ATP-dependent lysosomal cystine efflux is defective in cystinosis. *The Journal of biological chemistry*. 1982;257(22):13185-8.
23. Attard M, Jean G, Forestier L, Cherqui S, van't Hoff W, Broyer M, et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosin. *Human molecular genetics*. 1999;8(13):2507-14.
24. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(2):111-21.
25. Gretz N, Manz F, Augustin R, Barrat TM, Bender-Gotze C, Brandis M, et al. Survival time in cystinosis. A collaborative study. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association*. 1983;19:582-9.
26. Gahl WA. Cystinosis coming of age. *Adv Pediatr*. 1986;33:95-126.
27. Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP, Noel LH, Goujon JM, Chadeaux-Vekemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):27-35.
28. Anikster Y, Lucero C, Guo J, Huizing M, Shotelersuk V, Bernardini I, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatric research*. 2000;47(1):17-23.

29. Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *The Journal of clinical investigation*. 1976;58(1):180-9.
30. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *The New England journal of medicine*. 1987;316(16):971-7.
31. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nature genetics*. 1998;18(4):319-24.
32. Forestier L, Jean G, Attard M, Cherqui S, Lewis C, van't Hoff W, et al. Molecular characterization of CTNS deletions in nephropathic cystinosis: development of a PCR-based detection assay. *American journal of human genetics*. 1999;65(2):353-9.
33. Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, McDowell G, Lemons R, Bernardini I, et al. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *American journal of human genetics*. 1998;63(5):1352-62.
34. Thoene J, Lemons R, Anikster Y, Mullet J, Paelicke K, Lucero C, et al. Mutations of CTNS causing intermediate cystinosis. *Mol Genet Metab*. 1999;67(4):283-93.
35. Al-Haggag M. Cystinosis as a lysosomal storage disease with multiple mutant alleles: Phenotypic-genotypic correlations. *World journal of nephrology*. 2013;2(4):94-102.
36. Gahl WA, Bashan N, Tietze F, Schulman JD. Lysosomal cystine counter-transport in heterozygotes for cystinosis. *American journal of human genetics*. 1984;36(2):277-82.
37. Park M, Helip-Wooley A, Thoene J. Lysosomal cystine storage augments apoptosis in cultured human fibroblasts and renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2878-87.
38. Levtchenko EN, Wilmer MJ, Janssen AJ, Koenderink JB, Visch HJ, Willems PH, et al. Decreased intracellular ATP content and intact mitochondrial energy generating capacity in human cystinotic fibroblasts. *Pediatric research*. 2006;59(2):287-92.
39. Wilmer MJ, Emma F, Levtchenko EN. The pathogenesis of cystinosis: mechanisms beyond cystine accumulation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(5):F905-16.
40. Napolitano G, Johnson JL, He J, Rocca CJ, Monfregola J, Pestonjamas K, et al. Impairment of chaperone-mediated autophagy leads to selective lysosomal degradation defects in the lysosomal storage disease cystinosis. *EMBO molecular medicine*. 2015;7(2):158-74.

41. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtschenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(2):205-15.
42. Gahl WA, Tietze F, Butler JD, Schulman JD. Cysteamine depletes cystinotic leucocyte granular fractions of cystine by the mechanism of disulphide interchange. *The Biochemical journal*. 1985;228(3):545-50.
43. Oshima RG, Willis RC, Furlong CE, Schneider JA. Binding assays for amino acids. The utilization of a cystine binding protein from *Escherichia coli* for the determination of acid-soluble cystine in small physiological samples. *The Journal of biological chemistry*. 1974;249(19):6033-9.
44. de Graaf-Hess A, Trijbels F, Blom H. New method for determining cystine in leukocytes and fibroblasts. *Clinical chemistry*. 1999;45(12):2224-8.
45. Levtschenko E, de Graaf-Hess A, Wilmer M, van den Heuvel L, Monnens L, Blom H. Comparison of cystine determination in mixed leukocytes vs polymorphonuclear leukocytes for diagnosis of cystinosis and monitoring of cysteamine therapy. *Clinical chemistry*. 2004;50(9):1686-8.
46. Chabli A, Aupetit J, Raehm M, Ricquier D, Chadeaux-Vekemans B. Measurement of cystine in granulocytes using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clinical biochemistry*. 2007;40(9-10):692-8.
47. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbe A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 4:iv87-94.
48. Jackson M, Young E. Prenatal diagnosis of cystinosis by quantitative measurement of cystine in chorionic villi and cultured cells. *Prenatal diagnosis*. 2005;25(11):1045-7.
49. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):100-20.
50. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(6):863-78.
51. Mahoney CP, Striker GE. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(1-2):50-6.
52. Liang H, Baudouin C, Tahiri Joutei Hassani R, Brignole-Baudouin F, Labbe A. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: an in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(5):3218-25.

53. Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, Iwata F, Gahl W, Kaiser-Kupfer MI. Age-related prevalence of anterior segment complications in patients with infantile nephropathic cystinosis. *Cornea*. 2002;21(2):173-6.
54. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, Caruso RC, Iwata F, Balog J, et al. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1002-9.
55. Winkler L, Offner G, Krull F, Brodehl J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr*. 1993;152(3):244-9.
56. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Annals of internal medicine*. 2007;147(4):242-50.
57. Wuhl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, van't Hoff W, Mehls O. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr*. 2001;138(6):880-7.
58. Lucky AW, Howley PM, Megyesi K, Spielberg SP, Schulman JD. Endocrine studies in cystinosis: compensated primary hypothyroidism. *J Pediatr*. 1977;91(2):204-10.
59. Bercu BB, Orloff S, Schulman JD. Pituitary resistance to thyroid hormone in cystinosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1980;51(6):1262-8.
60. Chan AM, Lynch MJ, Bailey JD, Ezrin C, Fraser D. Hypothyroidism in cystinosis. A clinical, endocrinologic and histologic study involving sixteen patients with cystinosis. *The American journal of medicine*. 1970;48(6):678-92.
61. Robert JJ, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M. Diabetes mellitus in patients with infantile cystinosis after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(6):524-9.
62. Filler G, Amendt P, von Bredow MA, Rohde W, Ehrich JH. Slowly deteriorating insulin secretion and C-peptide production characterizes diabetes mellitus in infantile cystinosis. *Eur J Pediatr*. 1998;157(9):738-42.
63. Fivush B, Flick JA, Gahl WA. Pancreatic exocrine insufficiency in a patient with nephropathic cystinosis. *J Pediatr*. 1988;112(1):49-51.
64. Charnas LR, Luciano CA, Dalakas M, Gilliatt RW, Bernardini I, Ishak K, et al. Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Annals of neurology*. 1994;35(2):181-8.
65. Gahl WA, Dalakas MC, Charnas L, Chen KT, Pezeshkpour GH, Kuwabara T, et al. Myopathy and cystine storage in muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *The New England journal of medicine*. 1988;319(22):1461-4.

66. Vester U, Schubert M, Offner G, Brodehl J. Distal myopathy in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(1):36-8.
67. Anikster Y, Lacbawan F, Brantly M, Gochuico BL, Avila NA, Travis W, et al. Pulmonary dysfunction in adults with nephropathic cystinosis. *Chest.* 2001;119(2):394-401.
68. Sonies BC, Almajid P, Kleta R, Bernardini I, Gahl WA. Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. *Medicine.* 2005;84(3):137-46.
69. Sadjadi R, Sullivan S, Grant N, Thomas SE, Doyle M, Hammond C, et al. Clinical trial readiness study of distal myopathy and dysphagia in nephropathic cystinosis. *Muscle Nerve.* 2020.
70. Trauner DA, Fahmy RF, Mishler DA. Oral motor dysfunction and feeding difficulties in nephropathic cystinosis. *Pediatric neurology.* 2001;24(5):365-8.
71. Elenberg E, Norling LL, Kleinman RE, Ingelfinger JR. Feeding problems in cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(5):365-70.
72. O'Brien K, Hussain N, Warady BA, Kleiner DE, Kleta R, Bernardini I, et al. Nodular regenerative hyperplasia and severe portal hypertension in cystinosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2006;4(3):387-94.
73. Topaloglu R, Keser AG, Gulhan B, Ozaltin F, Demir H, Ciftci T, et al. Cystinosis beyond kidneys: gastrointestinal system and muscle involvement. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):242.
74. Rossi S, Herrine SK, Navarro VJ. Cystinosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension. *Digestive diseases and sciences.* 2005;50(7):1372-5.
75. Cornelis T, Claes K, Gillard P, Nijs E, Roskams T, Lombaerts R, et al. Cholestatic liver disease in long-term infantile nephropathic cystinosis. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2008;23(8 Pt 2):e428-31.
76. Ueda M, O'Brien K, Rosing DR, Ling A, Kleta R, McAreavey D, et al. Coronary artery and other vascular calcifications in patients with cystinosis after kidney transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2006;1(3):555-62.
77. Olgar S, Nisli K, Dindar A, Omeroglu RE, Ertugrul T. Can cystinosis cause coronary artery dilatation? *Pediatric cardiology.* 2006;27(2):263-8.



78. Klusmann M, Van't Hoff W, Monsell F, Offiah AC. Progressive destructive bone changes in patients with cystinosis. *Skeletal Radiol.* 2013.
79. Zimakas PJ, Sharma AK, Rodd CJ. Osteopenia and fractures in cystinotic children post renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(4):384-90.
80. Besouw MT, Van Dyck M, Cassiman D, Claes KJ, Levtchenko EN. Management dilemmas in pediatric nephrology: Cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8):1349-60.
81. Besouw MT, Schneider J, Janssen MC, Greco M, Emma F, Cornelissen EA, et al. Copper deficiency in patients with cystinosis with cysteamine toxicity. *The Journal of pediatrics.* 2013;163(3):754-60.
82. Chik CL, Friedman A, Merriam GR, Gahl WA. Pituitary-testicular function in nephropathic cystinosis. *Annals of internal medicine.* 1993;119(7 Pt 1):568-75.
83. Jonas AJ, Conley SB, Marshall R, Johnson RA, Marks M, Rosenberg H. Nephropathic cystinosis with central nervous system involvement. *The American journal of medicine.* 1987;83(5):966-70.
84. Dogulu CF, Tsilou E, Rubin B, Fitzgibbon EJ, Kaiser-Kupper MI, Rennert OM, et al. Idiopathic intracranial hypertension in cystinosis. *J Pediatr.* 2004;145(5):673-8.
85. Martin-Begue N, Alarcon S, Wolley-Dod C, Lara LE, Madrid A, Cano P, et al. Intracranial Hypertension in Cystinosis Is a Challenge: Experience in a Children's Hospital. *JIMD Rep.* 2017;35:17-22.
86. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Bertheleme JP, Labrousse F, Poisson M. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *Journal of inherited metabolic disease.* 1996;19(1):65-75.
87. Nichols SL, Press GA, Schneider JA, Trauner DA. Cortical atrophy and cognitive performance in infantile nephropathic cystinosis. *Pediatric neurology.* 1990;6(6):379-81.
88. Cochat P, Drachman R, Gagnadoux MF, Pariente D, Broyer M. Cerebral atrophy and nephropathic cystinosis. *Archives of disease in childhood.* 1986;61(4):401-3.
89. Delgado G, Schatz A, Nichols S, Appelbaum M, Trauner D. Behavioral profiles of children with infantile nephropathic cystinosis. *Developmental medicine and child neurology.* 2005;47(6):403-7.
90. Spilkin AM, Ballantyne AO, Babchuck LR, Trauner DA. Non-verbal deficits in young children with a genetic metabolic disorder: WPPSI-III performance in cystinosis. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics.* 2007;144b(4):444-7.

91. Besouw MT, Hulstijn-Dirkmaat GM, van der Rijken RE, Cornelissen EA, van Dael CM, Vande Walle J, et al. Neurocognitive functioning in school-aged cystinosis patients. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010;33(6):787-93.
92. Ballantyne AO, Trauner DA. Neurobehavioral consequences of a genetic metabolic disorder: visual processing deficits in infantile nephropathic cystinosis. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. 2000;13(4):254-63.
93. Frankel AM, Trauner DA. Visual and verbal learning and memory in cystinosis. *Brain Cogn*. 2019;135:103578.
94. Bava S, Theilmann RJ, Sach M, May SJ, Frank LR, Hesselink JR, et al. Developmental changes in cerebral white matter microstructure in a disorder of lysosomal storage. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2010;46(2):206-16.
95. Trauner DA, Williams J, Ballantyne AO, Spilkin AM, Crowhurst J, Hesselink J. Neurological impairment in nephropathic cystinosis: motor coordination deficits. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2061-6.
96. Olcay L, Erdemli E, Kesimer M, Buyukasik Y, Okur H, Kalkanoglu HS, et al. High cystine in platelets from patients with nephropathic cystinosis: a chemical, ultrastructural, and functional evaluation. *Journal of clinical pathology*. 2005;58(9):939-45.
97. Gahl WA, Hubbard VS, Orloff S. Decreased sweat production in cystinosis. *J Pediatr*. 1984;104(6):904-5.
98. Hohenfellner K, Rauch F, Ariceta G, Awan A, Bacchetta J, Bergmann C, et al. Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference. *Journal of inherited metabolic disease*. 2019;42(5):1019-29.
99. Haycock GB, Al-Dahhan J, Mak RH, Chantler C. Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. *Archives of disease in childhood*. 1982;57(12):934-9.
100. Coleman JE, Watson AR. Gastrostomy buttons for nutritional support in children with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(8-9):833-6.
101. Levchenko E, Blom H, Wilmer M, van den Heuvel L, Monnens L. ACE inhibitoryenalapril diminishes albuminuria in patients with cystinosis. *Clinical nephrology*. 2003;60(6):386-9.

102. Gahl WA, Bernardini I, Dalakas M, Rizzo WB, Harper GS, Hoeg JM, et al. Oral carnitine therapy in children with cystinosis and renal Fanconi syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1988;81(2):549-60.
103. Gahl WA, Bernardini IM, Dalakas MC, Markello TC, Krasnewich DM, Charnas LR. Muscle carnitine repletion by long-term carnitine supplementation in nephropathic cystinosis. *Pediatric research*. 1993;34(2):115-9.
104. Van Stralen KJ, Emma F, Jager KJ, Verrina E, Schaefer F, Laube GF, et al. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(10):2485-91.
105. Cohen C, Charbit M, Chadeaux-Vekemans B, Giral M, Garrigue V, Kessler M, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:90.
106. Ehrich JH, Brodehl J, Byrd DI, Hossfeld S, Hoyer PF, Leipert KP, et al. Renal transplantation in 22 children with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 1991;5(6):708-14.
107. Gahl WA, Charnas L, Markello TC, Bernardini I, Ishak KG, Dalakas MC. Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. *Biochemical medicine and metabolic biology*. 1992;48(3):275-85.
108. Schneider JA, Clark KF, Greene AA, Reisch JS, Markello TC, Gahl WA, et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. *Journal of inherited metabolic disease*. 1995;18(4):387-97.
109. Tenneze L, Daurat V, Tibi A, Chaumet-Riffaud P, Funck-Brentano C. A study of the relative bioavailability of cysteamine hydrochloride, cysteamine bitartrate and phosphocysteamine in healthy adult male volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;47(1):49-52.
110. Belldina EB, Huang MY, Schneider JA, Brundage RC, Tracy TS. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2003;56(5):520-5.
111. Levtschenko EN, van Dael CM, de Graaf-Hess AC, Wilmer MJ, van den Heuvel LP, Monnens LA, et al. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(1):110-3.

112. Bouazza N, Treluyer JM, Ottolenghi C, Urien S, Deschenes G, Ricquier D, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine in nephropathic cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:86.
113. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschenes G, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2012;7(7):1112-20.
114. Dohil R, Fidler M, Gangoit JA, Kaskel F, Schneider JA, Barshop BA. Twice-daily cysteamine bitartrate therapy for children with cystinosis. *J Pediatr.* 2010;156(1):71-5.e1-3.
115. Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, Sarwal M, Niaudet P, Deschenes G, et al. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. *J Pediatr.* 2014;165(3):528-33.e1.
116. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2459-67.
117. Nesterova G, Williams C, Bernardini I, Gahl WA. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(6):945-51.
118. Szabo S, Reichlin S. Somatostatin in rat tissues is depleted by cysteamine administration. *Endocrinology.* 1981;109(6):2255-7.
119. Bousquet M, Gibrat C, Ouellet M, Rouillard C, Calon F, Cicchetti F. Cystamine metabolism and brain transport properties: clinical implications for neurodegenerative diseases. *Journal of neurochemistry.* 2010;114(6):1651-8.
120. Viltz L, Trauner DA. Effect of age at treatment on cognitive performance in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2013;163(2):489-92.
121. Besouw MT, Kremer JA, Janssen MC, Levtchenko EN. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril.* 2010;93(6):1880-3.
122. Cantani A, Giardini O, Ciarnella Cantani A. Nephropathic cystinosis: ineffectiveness of cysteamine therapy for ocular changes. *American journal of ophthalmology.* 1983;95(5):713-4.

123. Shams F, Livingstone I, Oladiwura D, Ramaesh K. Treatment of corneal cystine crystal accumulation in patients with cystinosis. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2014;8:2077-84.
124. Labbe A, Baudouin C, Deschenes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab*. 2014;111(3):314-20.
125. Besouw M, Blom H, Tangerman A, de Graaf-Hess A, Levtchenko E. The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Mol Genet Metab*. 2007;91(3):228-33.
126. Dohil R, Fidler M, Barshop B, Newbury R, Sellers Z, Deutsch R, et al. Esomeprazole therapy for gastric acid hypersecretion in children with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(12):1786-93.
127. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr*. 2003;143(2):224-30.
128. Kirkegaard P, Poulsen SS, Loud FB, Halse C, Christiansen J. Cysteamine-induced duodenal ulcer and acid secretion in the rat. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1980;15(5):621-4.
129. Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, Emma F, Gahl WA, Greco M, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr*. 2011;159(6):1004-11.
130. Beckman DA, Mullin JJ, Assadi FK. Developmental toxicity of cysteamine in the rat: effects on embryo-fetal development. *Teratology*. 1998;58(3-4):96-102.
131. Omran Z, Moloney KA, Benylles A, Kay G, Knott RM, Cairns D. Synthesis and in vitro evaluation of novel pro-drugs for the treatment of nephropathic cystinosis. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2011;19(11):3492-6.
132. Buchan B, Kay G, Matthews KH, Cairns D. Suppository formulations as a potential treatment for nephropathic cystinosis. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2012;101(10):3729-38.
133. Syres K, Harrison F, Tadlock M, Jester JV, Simpson J, Roy S, et al. Successful treatment of the murine model of cystinosis using bone marrow cell transplantation. *Blood*. 2009;114(12):2542-52.
134. Yeagy BA, Harrison F, Gubler MC, Koziol JA, Salomon DR, Cherqui S. Kidney preservation by bone marrow cell transplantation in hereditary nephropathy. *Kidney international*. 2011;79(11):1198-206.

135. Cherqui S. Is genetic rescue of cystinosis an achievable treatment goal? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):522-8.
136. Rocca CJ, Cherqui S. Potential use of stem cells as a therapy for cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(6):965-73.
137. Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03897361>.
138. Veys KR, D'Hauwers KW, van Dongen A, Janssen MC, Besouw MTP, Goossens E, et al. First Successful Conception Induced by a Male Cystinosis Patient. *JIMD Rep*. 2018;38:1-6.
139. Hsu KH, Fentzke RC, Chauhan A. Feasibility of corneal drug delivery of cysteamine using vitamin E modified silicone hydrogel contact lenses. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2013;85(3 Pt A):531-40.
140. Tomas L. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Auflage. TH-Books. 2012:1718- 52.
141. Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney international*. 2012;81(2):179-89.
142. Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. *Jama*. 1993;270(18):2200-4.
143. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *The New England journal of medicine*. 1993;328(16):1157-62.
144. Kleta R, Bernardini I, Ueda M, Varade WS, Phornphutkul C, Krasnewich D, et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr*. 2004;145(4):555-60.
145. Doyle M, Werner-Lin A. That eagle covering me: transitioning and connected autonomy for emerging adults with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(2):281-91.
146. Biswas S, Gaviria M, Malheiro L, Marques JP, Giordano V, Liang H. Latest Clinical Approaches in the Ocular Management of Cystinosis: A Review of Current Practice and Opinion from the Ophthalmology Cystinosis Forum. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(2):307-22.

147. Pinxten AM, Hua MT, Simpson J, Hohenfellner K, Levtchenko E, Casteels I. Clinical Practice: A Proposed Standardized Ophthalmological Assessment for Patients with Cystinosis. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(1):93-104.
148. Khatiwada S, Kc R, Gautam S, Lamsal M, Baral N. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients. *BMC endocrine disorders.* 2015;15:65.
149. Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A, Iyer V, Cheriya P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. *International journal of nephrology.* 2014;2014:520281.
150. Chikani V, Ho KK. Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. *Journal of molecular endocrinology.* 2014;52(1):R107-23.
151. Mennella JA, Bobowski NK. The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences. *Physiology & behavior.* 2015.
152. Geelen JM, Monnens LA, Levtchenko EN. Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(10):1766-70.
153. Broyer M, Tete MJ, Gubler MC. Late symptoms in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1987;1(3):519-24.
154. Kisa A, Sabaté E, Nuño-Solinís R. ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES : Evidence for action2003.
155. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer F, Vara J, Santos F, et al. Cysteamine (Cystagon(R)) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(3):475-80.
156. Besouw M, Tangerman A, Cornelissen E, Rioux P, Levtchenko E. Halitosis in cystinosis patients after administration of immediate-release cysteamine bitartrate compared to delayed-release cysteamine bitartrate. *Mol Genet Metab.* 2012;107(1-2):234-6.
157. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney international.* 2012;81(2):127-9.
158. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1995;80(11):3257-61.

## 8 Anhang

Tabelle 59: Ausgewählte Vergleichskriterien der Studien zum Krankheitsverlauf und dem Einfluss der Cysteamin-Therapie auf die (Spät-) Komplikationen bei Cystinose

| Autoren   | Theodoropoulos et al. (142)   | Kimonis et al. (158)  | Robert et al. (61)   | Gahl et al. (56)  | Greco et al. (116)   | Brodin-Sartorius et al. (141)   |
|---|---|---|--|---|--|---|
| Jahr  | 1993  | 1995  | 1999   | 2007  | 2010   | 2011  |
| Anzahl der Patienten  | 36  | 101   | 44   | 100   | 23   | 86  |
| Alter der Patienten   | 17-34 Jahre   | 7 Monate bis 36 Jahre   | 22,1 ± 5,4 Jahre   | 18-45 Jahre   | k.A.   | 15-51 Jahre   |
| Besonderheiten des Kollektivs                                     | nach Nierentransplantation  | Fokus auf Hypothyreose  | nach Nierentransplantation, Focus auf Diabetes mellitus  |   |  |   |
| Unterscheidungs- und Beurteilungskriterien der Cysteamin-Therapie | Dauer der Cysteamin-Therapie (adäquat > 1 Jahr und Einnahme alle 6 Stunden) | Alter bei Beginn der Cysteamin-Therapie (gut < 2 Jahre, teilweise 2-5 Jahre, schlecht > 5 Jahre), Berücksichtigung der Compliance | k.A.   | Dauer der Cysteamin-Therapie (adäquat > 8 Jahre, inadäquat < 8 Jahre) | Alter bei Beginn der Cysteamin-Therapie (< 2 Jahre, > 2 Jahre) | Alter bei Beginn der Cysteamin-Therapie (< 5 Jahre, > 5 Jahre, nach ESRD) |
| Patienten mit adäquater Cysteamin-Therapie                        | 11/36 (30,5 %) der Patienten adäquat therapiert                             | 28/101 (27,7 %) der Patienten gut therapiert, 26/101 (25,7 %) Patienten teilweise therapiert                                      | Keine Patienten mit frühzeitiger und dauerhafter Cysteamin-Therapie, Beginn bei 18 Patienten ~ 11 Jahre nach Transplantation | 39/100 (39 %) der Patienten adäquat therapiert                        | 11/23 (47,8 %) der Patienten mit Beginn < 2 Jahren             | 40/86 (46,5 %) der Patienten mit Beginn < 5 Jahre                         |



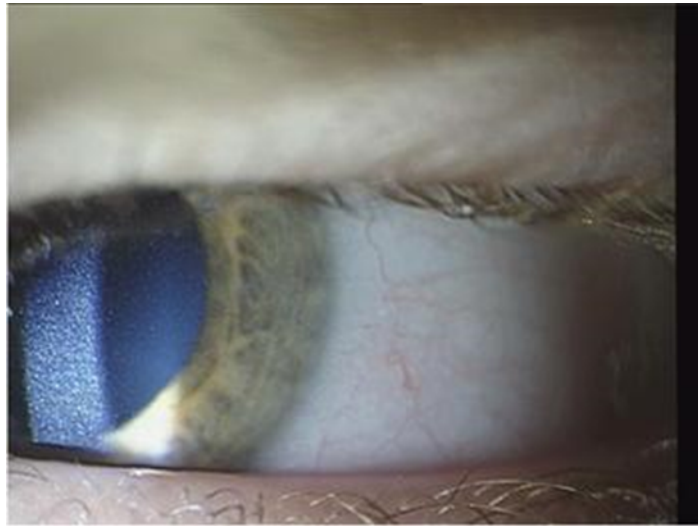


Abbildung 16: Cystin-Kristalle in der Cornea



Abbildung 17: Cystin-Kristalle in der Cornea

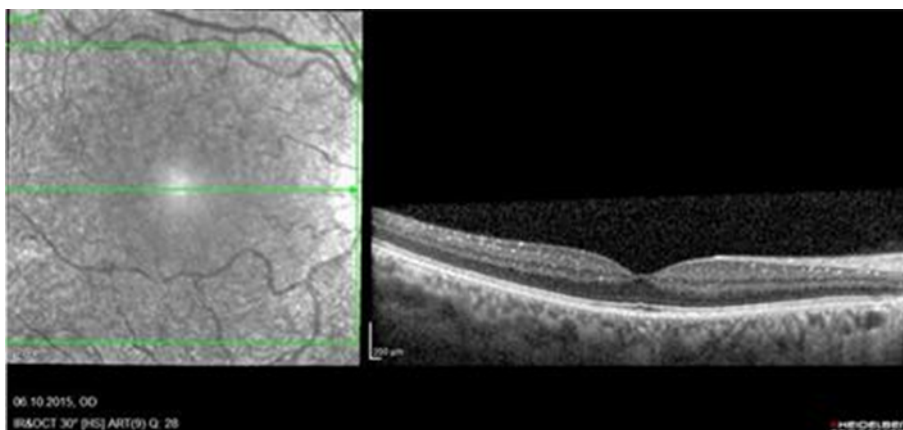


Abbildung 18: Vorder-Abschnitts-OCT mit Darstellung der Cystin-Kristalle in der Cornea

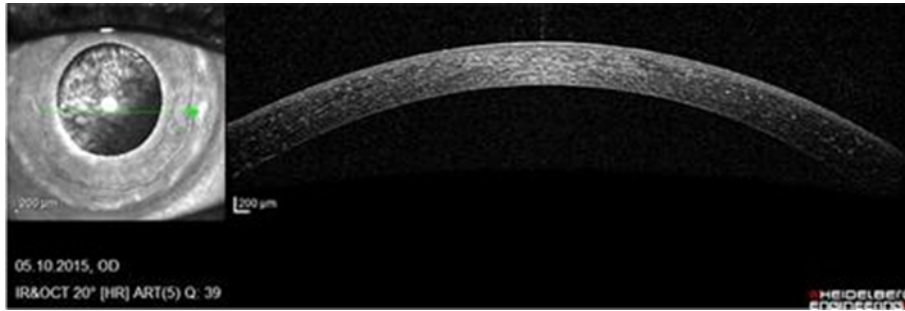


Abbildung 19: Hinterabschnitts-OCT mit Verdacht auf eine Retinopathie



Abbildung 20: Genua valga bei einer 7-jährigen Patientin



Abbildung 21: Pes planovalgus bei einer 20-jährigen Patientin



Abbildung 22: Pes planovalgus bei einem 21-jährigen Patienten



Abbildung 23: Pes planovalgus präoperativ bei einem 14-jährigen Patienten



Abbildung 24: Pes planovalgus postoperativ bei einem 14-jährigen Patienten

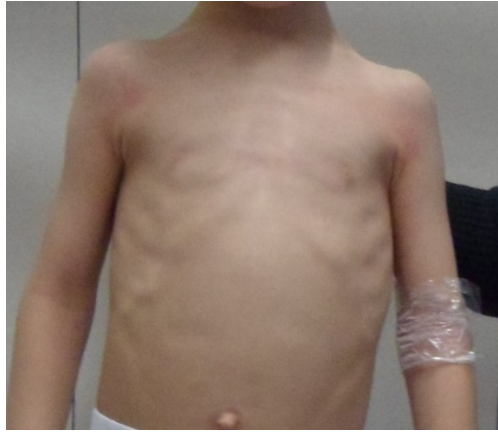


Abbildung 25: Rachitis bei einem 4-jährigen Patienten

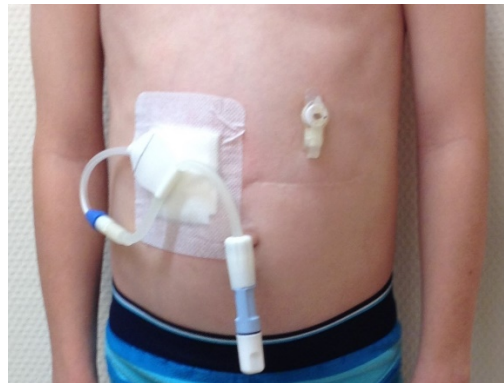


Abbildung 26: Peritonealdialyse-Katheter und PEG bei einem 8-jährigen Patienten



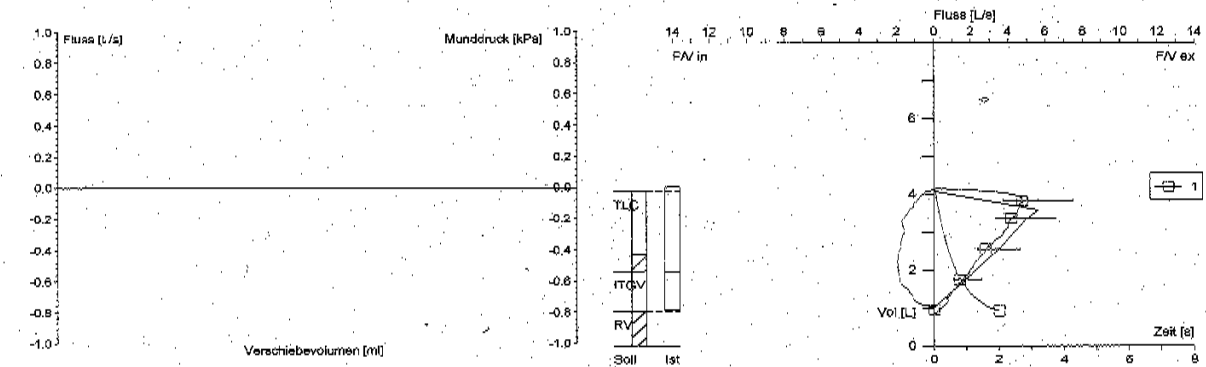
Abbildung 27: Distale Myopathie bei einem 29-jährigen Patienten



Abbildung 28: Generalisierte Myopathie bei einem 29-jährigen Patienten



Abbildung 29: Generalisierte Myopathie bei einem 29-jährigen Patienten

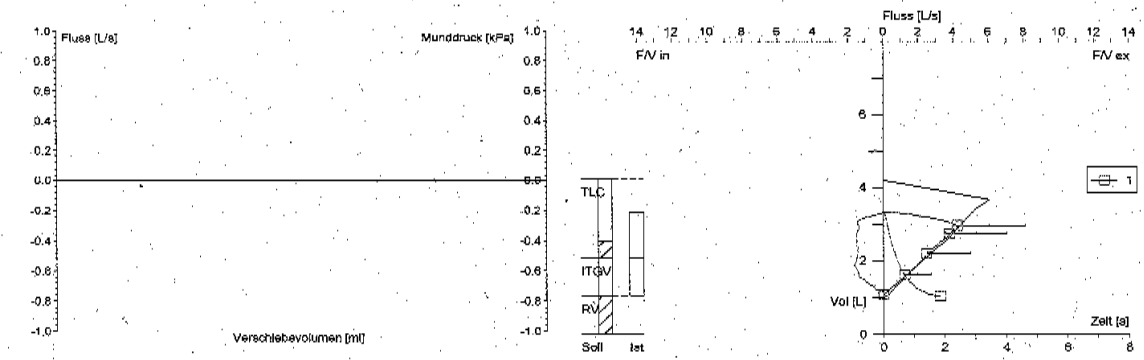


| Datum            |           | Soll. | Vor      | %Vor/Soll |
|------------------|-----------|-------|----------|-----------|
|                  |           |       | 01.07.14 |           |
| R tot            | [kPa*s/L] | 0.26  |          |           |
| SR tot           | [kPa*s]   | 0.53  |          |           |
| ITGV             | [L]       | 2.02  |          |           |
| RV               | [L]       | 0.94  |          |           |
| TLC              | [L]       | 4.12  |          |           |
| RV % TLC         | [%]       | 24.33 |          |           |
| ITGV % TLC       | [%]       | 48.15 |          |           |
| VC IN            | [L]       | 3.16  | 3.09     | 97.7      |
| FEV 1            | [L]       | 2.60  | 2.65     | 101.9     |
| FVC              | [L]       | 3.12  | 3.26     | 104.4     |
| FEV 1 % FVC      | [%]       | 84.25 | 81.30    | 96.5      |
| FEV 1 % VC IN    | [%]       | 84.25 | 85.80    | 101.8     |
| PEF              | [L/s]     | 5.59  | 4.73     | 84.6      |
| MEF 75           | [L/s]     | 4.92  | 4.13     | 83.9      |
| MEF 50           | [L/s]     | 3.48  | 2.76     | 79.4      |
| MEF 25           | [L/s]     | 1.79  | 1.40     | 78.3      |
| Exap. F/V-Fläche | [L*L/s]   |       | 8.69     |           |

Beurteilung:

Test-Nr. 1  
 Sätt. 02.98% Keine Obstruktion . Keine Restriktion. VC 104 % , FEV 1 101 %

Abbildung 30: Normale Lungenfunktion bei einem 13-jährigen Patienten

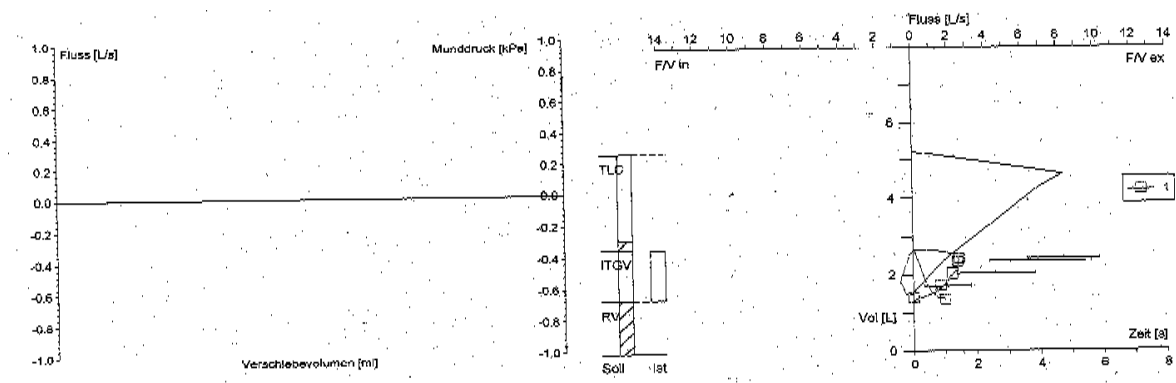


|                       |           | Soll  | Vor   | %Vor/Soll |
|-----------------------|-----------|-------|-------|-----------|
| <b>Datum</b> 10.02.15 |           |       |       |           |
| R tot                 | [kPa*s/L] | 0.24  |       |           |
| SR tot                | [kPa*s]   | 0.51  |       |           |
| ITGV                  | [L]       | 2.10  |       |           |
| RV                    | [L]       | 1.06  |       |           |
| TLC                   | [L]       | 4.25  |       |           |
| RV % TLC              | [%]       | 23.99 |       |           |
| ITGV % TLC            | [%]       | 48.46 |       |           |
| VC IN                 | [L]       | 3.18  | 2.12  | 66.7      |
| FEV 1                 | [L]       | 2.66  | 2.01  | 75.3      |
| FVC                   | [L]       | 3.13  | 2.29  | 72.9      |
| FEV 1 % FVC           | [%]       | 84.04 | 87.79 | 104.5     |
| FEV 1 % VC IN         | [%]       | 84.04 | 94.58 | 112.5     |
| PEF                   | [L/s]     | 6.04  | 4.20  | 69.6      |
| MEF 75                | [L/s]     | 5.28  | 3.76  | 71.2      |
| MEF 50                | [L/s]     | 3.74  | 2.43  | 65.0      |
| MEF 25                | [L/s]     | 1.93  | 1.22  | 63.2      |
| Exsp. F/V-Fläche      | [L*L/s]   |       | 5.16  |           |

**Beurteilung:**

Test-Nr. 1  
 Spo<sub>2</sub> 100% .. Restriktion mit VC bei 72 % , FEV 1 bei 75% FEV 1 % vc max 103%. keine

Abbildung 31: Restriktive Lungenfunktionsstörung bei einer 13-jährigen Patientin



|                  |           | Soll     | Vor    | %Vor/Soll |
|------------------|-----------|----------|--------|-----------|
| Datum            |           | 07.10.14 |        |           |
| R tot            | [kPa*s/L] | 0.30     |        |           |
| SR tot           | [kPa*s]   | 1.18     |        |           |
| ITGV             | [L]       | 2.74     |        |           |
| RV               | [L]       | 1.41     |        |           |
| TLC              | [L]       | 5.12     |        |           |
| RV % TLC         | [%]       | 25.27    |        |           |
| ITGV % TLC       | [%]       | 49.89    |        |           |
| VC IN            | [L]       | 3.85     | 1.16   | 30.2      |
| FEV 1            | [L]       | 3.24     | 1.31   | 40.6      |
| FVC              | [L]       | 3.70     | 1.33   | 36.0      |
| FEV 1 % FVC      | [%]       |          | 98.72  |           |
| FEV 1 % VC IN    | [%]       | 81.99    | 113.08 | 137.9     |
| PEF              | [L/s]     | 8.28     | 2.54   | 30.7      |
| MEF 75           | [L/s]     | 7.03     | 2.43   | 34.6      |
| MEF 50           | [L/s]     | 4.54     | 2.14   | 47.1      |
| MEF 25           | [L/s]     | 1.89     | 1.52   | 80.4      |
| Exsp. F/V-Fläche | [L*L/s]   | 16.80    | 2.42   | 14.4      |

**Beurteilung:**  
 Test-Nr. 1  
 95% O2-Sätt., bemühte Mitarbeit, Pat. extrem eingeschränkt, Dialyse-Pat. Schwere  
 Restriktion VC jetzt bei 36 %, Verschlechterung zum Vorbefund FEV 1 % VC max 120 %  
 keine eindeutige Obstruktion. Schlaflaboruntersuchung?

Abbildung 32: Schwere restriktive Lungenfunktionsstörung bei einem 29-jährigen Patienten



## **9 Danksagung**

## 10 Tabellarischer Lebenslauf

