



Fragen und Antworten
zu Morbus Pompe
(Glykogenose Typ II)

genzyme

Das Krankheitsbild

Morbus Pompe ist eine seltene, häufig mit schweren Beeinträchtigungen einhergehende Erbkrankheit, die sowohl im Kindes- als auch im Jugend- oder Erwachsenenalter in Erscheinung treten kann. Der Erkrankung liegt ein Mangel oder das völlige Fehlen eines lysosomalen Enzyms mit der Bezeichnung saure α -1,4-Glukosidase (saure Maltase) zugrunde.

Das Alter, in dem die Erkrankung offenkundig wird, und der Schweregrad der Symptomatik weisen zwar ganz erhebliche individuelle Unterschiede auf, doch kommt es in den meisten Fällen neben einer fortschreitenden Muskelschwäche auch zu mehr oder minder stark ausgeprägten Atemproblemen, die auf eine Zwerchfellschwäche zurückzuführen sind. Denn als kuppelförmiger Muskel, der Brust- und Bauchhöhle voneinander trennt, fungiert das Zwerchfell als wichtigster Einatemmuskel. Tritt M. Pompe bereits im Säuglingsalter in Erscheinung (sogenannte „infantile Verlaufsform“), dann kann es infolge einer zunehmenden Herzmuskelschwäche zu Herzversagen kommen.

Die Pompe-Krankheit (Morbus Pompe, abgekürzt M. Pompe) ist auch unter den Bezeichnungen „Myopathie bei Mangel an saurer Maltase“ (englisch: Acid Maltase Deficiency, AMD), „1,4- α -Glukosidase-Mangel“, „Glykogenspeicherkrankheit Typ II“ bzw. „Glykogenose Typ II“ bekannt.

JOANNES CASSIANUS POMPE 1901-1945



Die Pompe-Krankheit wurde nach dem niederländischen Arzt und Pathologen J. C. Pompe (1901 – 1945) benannt. Er hat die Erkrankung 1932 bei einem 7 Monate alten Jungen erstmals beschrieben. Pompe studierte an der Universität Amsterdam und promovierte 1936 über „Cardiomegalia glycogenica diffusa“, eine Erkrankung, die später nach ihm

benannt wurde. Er war ein sehr kultivierter Mensch, der Sophokles im griechischen Original las. Im 2. Weltkrieg wurde in seinem Labor ein geheimer Sender gefunden, und im Februar 1945 wurde er durch die deutschen Besatzer inhaftiert. Nach der Explosion einer Eisenbahnlinie in der Nähe von St. Pancras wurden Pompe und neunzehn weitere Verdächtige im Rahmen einer Vergeltungsmaßnahme erschossen.

Die in dieser Broschüre enthaltenen Informationen und Angaben dienen der Aufklärung von Patienten und Angehörigen. Sie ersetzen auf keinen Fall eine ärztliche Beratung und Behandlung. Zur Abklärung der Diagnose, Einleitung einer Therapie sowie bei individuellen Detailfragen ist auf jeden Fall ein Arzt zu Rate zu ziehen.

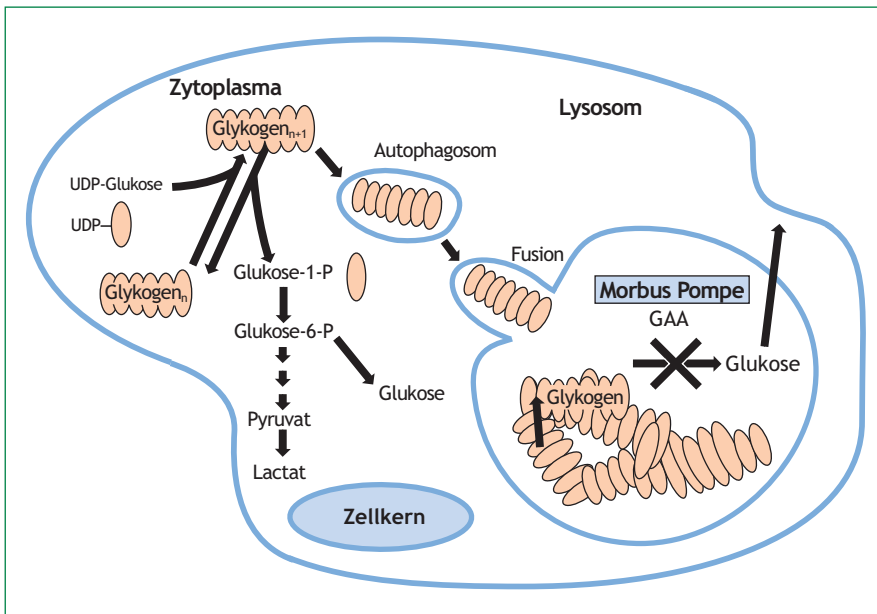
WAS IST DIE URSACHE DER ERKRANKUNG?

Bei Patienten mit M. Pompe ist der Körper aufgrund eines Gendefektes nicht in der Lage, das Enzym saure α -1,4-Glukosidase in ausreichender Menge zu produzieren.

WAS BEWIRKT DAS ENZYM SAURE α -1,4-GLUKOSIDASE NORMALERWEISE IM KÖRPER?

Das Enzym saure α -1,4-Glukosidase ist eines von mehreren Enzymen, die normalerweise in den Lysosomen vorkommen. Lysosomen sind sackähnliche Strukturen in unseren Zellen. Aufgabe des Enzyms ist es, bestimmte Substanzen abzubauen, die entweder von der Zelle weiterverwertet oder aus dem Körper ausgeschieden werden. Ist nicht genügend saure α -1,4-Glukosidase vorhanden, um diese Substanzen (Glykogen) abzubauen, sammeln sie sich in den Lysosomen an. Aufgrund der fortschreitenden Substratspeicherung in den Lysosomen wird M. Pompe als lysosomale Speicherkrankheit bezeichnet. Bei Patienten mit M. Pompe liegt aufgrund des Pathomechanismus sowohl eine metabolische Myopathie (stoffwechselbedingte Muskelerkrankung) als auch eine lysosomale Speicherkrankheit vor.

- Wie über 40 weitere Muskelerkrankungen (sog. Muskeldystrophien) führt die Pompe-Krankheit zu Muskelschwund.
- Wie bei allen lysosomalen Speicherkrankheiten ist auch bei M. Pompe der Abbau komplexer Moleküle in den Lysosomen gestört.



Beeinträchtigt lysosomaler Glykogenabbau bei Morbus Pompe

WAS SIND DIE HAUPTSYMPTOME BEI M. POMPE?

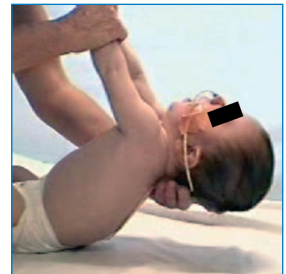
Da Glykogen in den Muskelzellen des gesamten Körpers gespeichert wird, gibt es eine Vielzahl von Symptomen, die mit der Zeit an Schwere zunehmen.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome werden im folgenden beschrieben.

Wenn Sie die Liste der Krankheitsanzeichen durchgehen, bedenken Sie, dass nicht jeder, der an M. Pompe erkrankt ist, alle Symptome in exakt der beschriebenen Art und Weise aufweist. Bei Fortschreiten der Krankheit können sich die Symptome verändern; es können auch neue Beschwerden im Laufe der Zeit hinzu kommen.

Muskelschädigungen

Die Schädigung der Muskelzellen durch abgelagerte Speichersubstanz tritt je nach Schwere der Erkrankung bereits kurz nach der Geburt in Erscheinung. Die Säuglinge fallen durch einen schlaffen Muskeltonus, die Unfähigkeit den Kopf selbständig anzuheben oder durch fehlende Krabbelaktivität auf. Bei späterem Einsetzen der ersten Symptome ist besonders die Muskulatur des Schulter- und Beckengürtels betroffen, was das Treppensteigen und das Heben der Arme über Schulterhöhe beeinträchtigt. Diese Symptome verschlechtern sich im Verlauf der Erkrankung durch die zunehmende Anreicherung von Glykogen in den Muskeln. Auch eine Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) ist bei einigen Patienten zu beobachten. Da nicht nur die Muskeln sondern auch die Nerven, die die Muskeln versorgen, geschädigt werden, kommt es zur Verminderung bis hin zum völligen Fehlen von Muskelreflexen (Areflexie). Auch über Stimmverlust wurde bei einigen Patienten berichtet.



Infantile Verlaufsform des M. Pompe, Symptom des hängenden Kopfes (Headlag).
(Mit freundlicher Genehmigung von Genzyme Corporation)

Schluckbeschwerden

Da auch die Muskulatur im Mund-, Rachen- und Halsbereich sowie die versorgenden Nerven geschädigt sein können, ist eine Beeinträchtigung der Schluckfähigkeit häufig. Oft fällt dieses Symptom bereits früh durch Probleme beim Saugen oder Füttern auf, später dann durch häufiges Verschlucken.

Atmungsstörungen

Das Einatmen ist ein aktiver Vorgang, der vorwiegend auf dem Anspannen bestimmter Muskeln wie den Zwischenrippenmuskeln und dem Zwerchfell beruht, während das Ausatmen eine Folge der Entspannung dieser Muskelgruppen ist. Während des Einatmens wird die Lunge weit entfaltet, und das Blut kann mit dem nötigen Sauerstoff versorgt werden. Der wichtigste Muskel für diesen Vorgang, das Zwerchfell, kann je nach Schwere der Pompe-Erkrankung stark in sei-

ner Funktion eingeschränkt sein, was fatale Folgen für den Prozess der Atmung haben kann. Das bedeutet umgekehrt aber auch, dass bei Pompe-Patienten die Lungen selbst völlig gesund sind und der Sauerstoffaustausch normal funktioniert. Durch die Zwerchfellschwäche kommt es jedoch zu einer Minderatmung mit abgeflachten Atemzügen. Die unzureichende Belüftung der Lungen führt in der Folge zu gehäuften Infektionen. Im Verlauf der Erkrankung kann der Patient durch Zuhilfenahme anderer Muskeln oder durch aufrechtes Sitzen oft die Situation der Luftnot (Dyspnoe) kurzfristig verbessern. Im Liegen und während des Schlafes wird jedoch die Minderbelüftung der Lunge aufgrund des funktionsunfähigen Zwerchfells oft durch ein Aussetzen der Atmung (Schlafapnoe) manifest. Im Krankheitsverlauf verschlechtert sich die Lungensituation zunehmend und kann bis zum Lungenversagen und damit zum vorzeitigen Tod führen.

Skelettbeschwerden

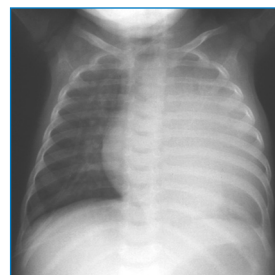
Rückenschmerzen im unteren Wirbelsäulenbereich, Wirbelsäulenverkrümmungen oder Skoliosen sind auf eine Unterentwicklung bzw. Schädigung der Rumpfmuskulatur zurückzuführen. Deshalb trägt bei Pompe-Patienten die Wirbelsäule die hauptsächliche Last des Skelettsystems und wird nicht wie beim Gesunden durch die Muskulatur unterstützt. Die Folge kann ein auffälliges Gangbild des Patienten wie Watschelgang oder unsicherer Gang sein. Oft fällt bei Säuglingen auf, dass sie das Krabbeln oder andere „Meilensteine“ der Entwicklung nicht erreichen. Kinder und Erwachsene zeigen oft erste Symptome beim Treppensteigen.



Patient mit proximaler Muskelschwäche seit früher Kindheit mit erkennbarer Muskelatrophie. (Mit freundlicher Genehmigung von The McGraw-Hill Companies)

Herzmuskeltbeteiligung

Das Herz besteht aus einem besonders kräftigen und gut durchbluteten Muskel. Bei sehr jungen und schwer betroffenen Pompe-Patienten kann der Herzmuskel bereits früh geschädigt (Kardiomyopathie) und massiv vergrößert (Kardiomegalie) sein. Für einen gewissen Zeitraum versucht der Körper, durch eine Verdickung des Herzmuskels, d.h. durch eine größere Herzmasse, die Funktion des geschädigten Herzmuskels auszugleichen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es dann jedoch zur Dekompensation des Herzens mit Herzversagen. Eine Herzbeteiligung ist bei der später einsetzenden Verlaufsform des Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalters nur selten zu beobachten. Man schätzt, dass nur 4% dieser Patienten eine Herzbeteiligung in Zusammenhang mit der Pompe-Erkrankung aufweisen.



Thoraxröntgenbild eines Kindes mit M. Pompe mit ausgeprägter Kardiomegalie. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. B. Byrne)

Beteiligung der Leber

Ein Teil der Pompe-Patienten zeigt eine Vergrößerung der Leber. Bei einem Mangel an saurer α -1,4-Glukosidase wird nämlich auch in diesem Organ vermehrt Glykogen gespeichert. Die Leberwerte können im Labortest deutlich erhöht sein. Es kann zu Funktionseinschränkungen kommen, auch Leberzirrhosen sind in diesem Zusammenhang beschrieben worden.

Beeinträchtigtetes Allgemeinbefinden

Das Allgemeinbefinden von Pompe-Patienten ist oft deutlich reduziert. Durch die eingeschränkte Belüftung der Lungen ist die Sauerstoffversorgung des Körpers nicht ausreichend und die Patienten klagen über morgendliche Kopfschmerzen und Tagesmüdigkeit bis hin zu Bewusstseinstörungen.

Oft werden bei Kindern altersgemäße Entwicklungsstufen nicht erreicht. Die im Verlauf der Erkrankung nachlassende Muskelkraft macht sportliche Aktivitäten, berufliche oder persönliche Ziele unerreichbar; viele Patienten werden rollstuhlpflichtig. Schluckbeschwerden sind häufig die Ursache für Untergewicht, bei Kindern auch für Gedeihstörungen.

Gefäßveränderungen

In einigen Fällen sind bei Patienten mit M. Pompe Gefäßveränderungen beobachtet worden. Dabei handelt es sich um sogenannte Aneurysmen, d.h. Ausbuchtungen von Venen oder Arterien, die durch zunehmende Erweiterung brüchig werden und zu Einrissen mit Blutungsgefahr führen können. Weitere Untersuchungen sind allerdings nötig, da noch keine Klarheit darüber herrscht, ob diese Veränderungen mit M. Pompe im direkten Zusammenhang stehen.

WANN TRETEN DIE ERSTEN SYMPTOME AUF?

M. Pompe ist zwar angeboren, doch treten die Krankheitszeichen nicht bei allen Patienten sofort in den ersten Lebenswochen auf. Anhand des Zeitpunkts des ersten Auftretens von Symptomen wird daher prinzipiell zwischen zwei Grundformen, der infantilen bzw. frühkindlichen Verlaufsform und der Jugendlichen- bzw. Erwachsenenform unterschieden. Schätzungen zufolge liegt bei etwa einem Drittel der Pompe-Patienten die infantile, also die bereits im Säuglingsalter in Erscheinung tretende Verlaufsform vor. Bei den übrigen Patienten entwickelt sich die typische Symptomatik mit zunehmendem Alter.

Infantile Verlaufsform

Bei der schwersten Verlaufsform des M. Pompe können die Krankheitszeichen und Symptome bereits in den ersten Lebenswochen in schwerer Ausprägung und mit rascher Verschlechterung auftreten. Im Vordergrund steht vor allem

auch eine massive Herzvergrößerung. Aufgrund ihres deutlich reduzierten Muskeltonus wirken die Kinder schlaff (im englischen Sprachraum als „floppy baby“ bezeichnet). Viele lernen nie laufen, die meisten müssen beatmet werden. Häufig liegt auch eine Trinkschwäche und in der Folge eine Gedeihstörung vor. Wenn die Muskulatur, die für die Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen unabdingbar ist, durch die Erkrankung fortschreitend geschädigt wird, versterben die Patienten mit der infantilen Verlaufsform in der Regel noch im ersten Lebensjahr.

Jugendlichen- und Erwachsenenform

Tritt die Pompe-Erkrankung erst im Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalter (mitunter erst relativ spät) in Erscheinung, ist das Beschwerdebild zunächst häufig uneinheitlich bzw. deutet eher auf das Vorliegen anderer neuromuskulärer Erkrankungen hin. Die Erkrankung schreitet langsamer fort als bei Patienten mit der infantilen Verlaufsform und kann individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Während bei einigen Patienten nur leichte Krankheitszeichen mit lediglich geringfügigen Beeinträchtigungen auftreten, werden andere Patienten im späteren Verlauf rollstuhl- und/oder beatmungspflichtig. Als Hinweis auf die Schwere der Erkrankung gilt oft: Je früher die Krankheit in Erscheinung tritt, desto schwerer sind die Symptome und der weitere Verlauf. Aufgrund der fortschreitenden Atemschwäche bis hin zum Atemversagen ist die Lebenserwartung bei Pompe-Patienten in den meisten Fällen verkürzt.



Patient mit proximaler Muskelschwäche seit früher Kindheit mit erkennbarem flügelartigem Abstehen des Schulterblattes (Skapula alata). (Mit freundlicher Genehmigung von The McGraw-Hill Companies)

Krankheitszeichen und Symptome der infantilen Verlaufsform der Pompe-Krankheit



- Ausgeprägte Muskelschwäche
- Vergrößerte Zunge
- Vergrößertes Herz
- Vergrößerte Leber
- Atemschwäche
- Entwicklungsverzögerungen

Krankheitszeichen und Symptome der Jugendlichen- und Erwachsenenform der Pompe-Krankheit



- Fortschreitende Muskelschwäche, insbesondere im Rumpfbereich und in den Beinen
- Kreuzschmerzen
- Skoliose (Rückgratverkrümmung)
- Kurzatmigkeit
- Schlafapnoe (vorübergehendes Aussetzen der Atmung während des Schlafs) und unruhiger Schlaf
- Morgendliche Kopfschmerzen
- Tagesmüdigkeit
- Kräfteverfall, rasche Ermüdung bei Belastung

WIE WIRD M. POMPE DIAGNOSTIZIERT?

Klinische Anzeichen

Bei Säuglingen mit der infantilen Verlaufsform des M. Pompe lässt sich die Diagnose aufgrund der ausgeprägten Symptomatik und des bedrohlich schnellen Voranschreitens der Erkrankung relativ sicher stellen. Oft findet sich auf einer Röntgenaufnahme des Brustkorbs ein stark vergrößertes Herz. Dies zeigt dem Arzt, dass eine ernsthafte Erkrankung vorliegt, die unbedingt näher abgeklärt werden muss. Aber auch andere vom Arzt oder den Eltern beobachtete Krankheitszeichen (z.B. Atemprobleme oder eine Verzögerung der motorischen Entwicklung) können auf das Vorliegen der Pompe-Krankheit hinweisen.



Infantile Verlaufsform des M. Pompe, Symptom des hängenden Kopfes (Headlag). (Mit freundlicher Genehmigung von Genzyme Corporation)

Bei älteren Patienten wird die richtige Diagnose oft erst nach einem nervenaufreibenden „Gang von Pontius zu Pilatus“ gestellt. Denn viele Symptome der Pompe-Krankheit sind den Beschwerden anderer Erkrankungen zum Verwechseln ähnlich und treten darüber hinaus noch zeitlich versetzt auf. Hinzu kommt, dass viele Ärzte in ihrer Praxis selbst noch nie einen Patienten mit M. Pompe zu Gesicht bekommen haben. Daher werden in der Regel zunächst alle anderen Möglichkeiten ausgeschlossen, bevor die Diagnose einer so seltenen Krankheit wie M. Pompe überhaupt in Betracht gezogen wird. Manche Patienten stellen sich beim Arzt hauptsächlich

wegen Atemproblemen vor; bei anderen Patienten macht sich zuerst eine Muskelschwäche bemerkbar, während noch keine Kurzatmigkeit vorliegt. Am häufigsten wird M. Pompe als Muskeldystrophie vom Gliedergürtel- oder Duchenne-Typ oder auch als Polymyositis (entzündliche Muskelerkrankung) fehldiagnostiziert.

Laboruntersuchungen

Liegt eine verdächtige Konstellation klinischer Krankheitszeichen vor, dann wird zur weiteren diagnostischen Abklärung häufig eine Blutuntersuchung durchgeführt, wobei unter anderem auch das Enzym Kreatinkinase (CK) bestimmt wird. Bei Muskelschädigungen fällt die CK im Körper vermehrt an. Findet sich bei der Blutuntersuchung ein erhöhter CK-Wert, dann folgt in der Regel eine krankheitsspezifischere Diagnostik. Eine CK-Erhöhung ist bei Pompe-Patienten zwar häufig, kann aber auch viele andere Ursachen haben und ist daher kein schlüssiger Beweis für das Vorliegen eines M. Pompe.

Biopsie

Das heute zuverlässigste und eindeutigste diagnostische Verfahren besteht in der Bestimmung der Aktivität (Konzentration) des bei der Pompe-Krankheit fehlenden bzw. in unzureichender Menge gebildeten Enzyms saure α -1,4-Glukosidase

in einer durch Muskel- oder Hautbiopsie entnommenen Gewebeprobe. Wird bei dieser Untersuchung eine erniedrigte oder gar völlig fehlende Aktivität der sauren α -1,4-Glukosidase festgestellt, kann dies als Bestätigung der Verdachtsdiagnose M. Pompe gewertet werden. Bei Patienten mit frühkindlicher Verlaufsform konnte das Enzym so gut wie gar nicht nachgewiesen werden; es fand sich jedoch ein bis zu zehnfach erhöhter Glykogengehalt als Ausdruck der nicht abgebauten Speichersubstanz in den Muskelzellen.

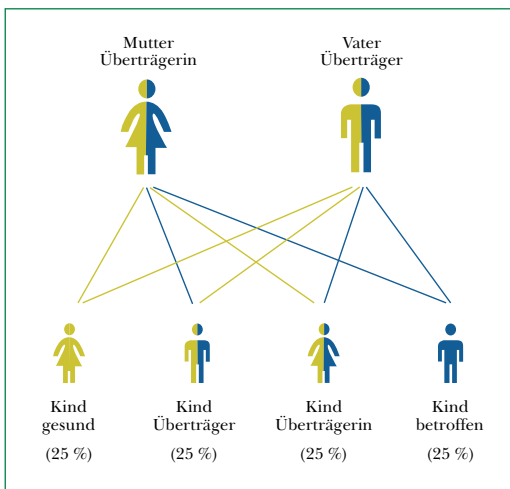
Weitere diagnostische Methoden

Die Diagnosestellung des M. Pompe ist auch vorgeburtlich anhand einer Fruchtwasserbestimmung oder Gewebeentnahme möglich. Eine weitere Möglichkeit der Diagnosesicherung sind Genanalysen, die auch zum Auffinden möglicher Überträger (Carrier) innerhalb einer Familie dienen können.

WIE WIRD MORBUS POMPE VERERBT UND WIE HÄUFIG TRITT DIE ERKRANKUNG AUF ?

Bei M. Pompe erkranken die Betroffenen, wenn sie von beiden Eltern ein defektes Gen für die saure α -1,4-Glukosidase erben (sog. „rezessiver Erbgang“ d.h. die Krankheit bricht nicht aus, wenn nur ein Elternteil ein defektes Gen weitervererbt). Das Gen für die saure α -1,4-Glukosidase liegt auf einem sog. Autosom, d.h. nicht auf einem Geschlechtschromosom. M. Pompe wird deshalb auch als autosomal rezessiv vererbte Krankheit bezeichnet.

Personen mit nur einem fehlerhaften Gen werden als Überträger bezeichnet. Bei Überträgern kommt es in der Regel nicht zu Krankheitserscheinungen.



Autosomal-rezessiver Erbgang

Wenn beide Eltern Träger eines fehlerhaften Gens (und damit Überträger der Erkrankung) sind, dann besteht bei jeder Schwangerschaft eine 25%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind erkrankt. Mit ebenfalls 25%iger Wahrscheinlichkeit werden an das Kind zwei normale Gene weitergegeben. Dieses Kind ist dann völlig gesund, also auch kein Überträger der Erkrankung. In der Hälfte der Fälle erbt ein Kind nur ein fehlerhaftes Gen. Dieses Kind ist dann zwar Überträger der Erkrankung, aber selbst nicht betroffen, da aufgrund des einen gesunden Gens so viel saure α -1,4-Glukosidase gebildet wird, dass die Speicher- substanz abgebaut werden kann.

Genauere Angaben zur Häufigkeit des M. Pompe sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und fehlender Erhebungen bisher nicht möglich. Schätzungen zufolge tritt die Erkrankung weltweit bei ungefähr 1 von 40.000 Lebendgeburten auf. Darüber hinaus hat man in den USA beobachtet, dass es bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe häufiger, nämlich bei ungefähr 1 von 14.000 Lebendgeburten, zu M. Pompe kommt. Die Zahl der gegenwärtig in den USA lebenden Pompe-Patienten wird jedoch lediglich auf einige Tausend Erkrankte geschätzt. Damit zählt M. Pompe zu den seltenen Krankheiten und ist auch in der Fachwelt unter der englischen Bezeichnung „Orphan Disease“ (wörtlich: verwaiste Krankheit) bekannt. Als „Orphan Disease“ gelten in den USA Erkrankungen, die bei weniger als 200.000 Amerikanern auftreten; in der EU werden Krankheiten, die bei weniger als 5 von 10.000 Personen vorkommen, entsprechend klassifiziert.

Die Pompe-Krankheit wird häufig mit anderen Erkrankungen verwechselt und daher wahrscheinlich nicht selten fehldiagnostiziert. Die Dunkelziffer der an M. Pompe erkrankten Menschen ist vermutlich hoch.

WIE KANN M. POMPE BEHANDELT WERDEN?

Bis vor Kurzem stand noch keine spezifische Therapie für Patienten mit M. Pompe zur Verfügung. Seit April 2006 ist zur Behandlung von Patienten mit Morbus Pompe (Glykosenose Typ II) die sogenannte Enzyersatztherapie (EET) in Europa zugelassen. Mittels dieser Therapie wird das bei Pompe-Patienten fehlende Enzym von „außen“ ersetzt. In einem bereits bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten angewandten Verfahren wird das Enzym in speziell dafür gezüchteten Säugetierzellen biotechnologisch hergestellt. Das gewonnene Enzym ist der menschlichen sauren α -Glukosidase sehr ähnlich und nimmt damit die Aufgaben wie das körpereigene Enzym wahr. Über eine regelmäßig alle 14 Tage verabreichte Infusion gelangt das Enzym dann zu den betroffenen Zellen, wo sogar bereits abgelagertes Glykogen im Lysosom abgebaut werden kann. Auch soll durch die regelmäßige Zufuhr des Enzyms eine erneute Speiche-

nung verhindert werden. Die Gabe des Enzyms muss deshalb regelmäßig und lebenslang erfolgen. Die Dosis wird nach dem Körpergewicht des Patienten berechnet.

Trotz einer solchen gezielt ansetzenden Therapie sollte weiterhin symptomatisch behandelt werden. Patienten sollten insbesondere ihre Physio- und Atemtherapie wahrnehmen, denn damit lässt sich in vielen Fällen die Lebensqualität von Pompe-Patienten verbessern.

Gentherapie

Seit vielen Jahren arbeiten Forscher in der ganzen Welt an der Entwicklung einer Gentherapie für schwere Erkrankungen. Hier würde das fehlerhafte Gen im Körper gegen ein funktionsfähiges Gen ausgetauscht. Folge wäre, dass der Körper nun selbst und von „innen“ das fehlende Enzym herstellen kann.

In Tierversuchen konnten schon gute Erfolge verzeichnet werden. Die wenigen Studien am Menschen zeigten jedoch große Schwierigkeiten und der Durchbruch ist bisher ausgeblieben. Bisher bleibt die Möglichkeit einer Gentherapie rein experimentell und es ist nicht klar, wann eine solche Therapie verfügbar wird.

Ernährungsmaßnahmen

Aufgrund von Problemen bei der Nahrungsaufnahme fällt es vielen Pompe-Patienten schwer, ein normales Gewicht zu halten. Eine Ernährungsberatung kann den täglichen Protein- bzw. Kalorienbedarf ermitteln. Dieser hängt unter anderem vom Alter, von der Körpergröße und vom Allgemeinzustand des Patienten ab. In vielen Fällen wird eine speziell auf die Bedürfnisse der Pompe-Patienten abgestimmte eiweißreiche Kost mit wenig Kohlenhydraten verordnet. Damit sind bei manchen Patienten gute Ergebnisse erzielt worden. In bestimmten Fällen empfiehlt sich zudem ein Protein-Ergänzungspräparat, das gezielt Aminosäuren (Eiweißbausteine) zuführt. Der Erfolg von Ernährungsmaßnahmen bleibt allerdings häufig auch aus. So konnte in einer 1997 durchgeführten Studie bei lediglich 25 % der Pompe-Patienten unter einer eiweißreichen Kost eine Verbesserung der Atem- und Skelettmuskelfunktion objektiviert werden.

Bei chronischem Untergewicht kann zur Gewährleistung einer kontinuierlich ausreichend hohen Kalorienzufuhr eine künstliche Ernährung über eine Magensonde erforderlich werden. Dies ist auch bei Aspirationsrisiko (Nahrung gelangt durch Verschlucken in die Luftwege), massiven Schluckschwierigkeiten und Beatmungspflicht der Fall. Ist die künstliche Ernährung nur vorübergehend erforderlich, dann geschieht dies in der Regel über eine Nasensonde. Bei längerfristiger künstlicher Ernährung empfiehlt sich normalerweise die Anlage einer Ernährungssonde durch die sog. perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG). Generell wird die Indikation zur künstlichen Ernährung bei der infantilen Verlaufsform häufiger gestellt, da die Muskelschwäche hier besonders stark ausgeprägt ist.

Atemtherapie

Bei ausgeprägter Schwächung der Atemmuskulatur wird eine gezielte Atemtherapie erforderlich. Im Vordergrund steht die unterstützende Atemhilfe durch Druck- oder Volumenbeatmung. Viele Pompe-Patienten müssen früher oder später beatmet werden. Dadurch wird den Patienten die Atemarbeit teilweise oder ganz abgenommen. Akut wird durch die Beatmung ein Atemversagen verhindert.

Mit einem Beatmungsgerät wird mit variablem Druck angewärmte, befeuchtete Luft in die Lunge gepumpt. Zunächst beschränkt sich die (häusliche) Beatmung in vielen Fällen auf die Nacht. Im weiteren Verlauf wird es aber meist erforderlich, die Beatmung vermehrt auch tagsüber durchzuführen. Je nach verbliebener Fähigkeit zur Spontanatmung und den Bedürfnissen des einzelnen Patienten kommen verschiedene Beatmungsgeräte und Formen der unterstützten Spontanatmung bzw. Beatmung zur Anwendung. Patienten, bei denen die Kraft noch zur Spontanatmung ausreicht, werden generell besser nach einem Beatmungsmodus beatmet, der sich ihrem eigenen Atemrhythmus anpasst. In anderen Fällen ist ein auf maschinell gesteuerte Atemhübe programmiertes Beatmungsgerät eher geeignet.

Bei zunehmender Atemschwäche kommt man in vielen Fällen zunächst noch mit einer nichtinvasiven Beatmung über eine Nasen- oder Mund-Nasen-Maske aus. Die dazu erforderlichen Geräte sind tragbar und daher praktisch und verhältnismäßig preiswert. Die Unterweisung in der sachgerechten Beatmungstechnik erfolgt in aller Regel in der Klinik oder Arztpraxis oder ggf. zuhause durch einen Atemtherapeuten. Er betreut den Patienten über mehrere Wochen ambulant. Dabei werden neben dem korrekten und passgenauen Sitz der Maske auch die Einstellungen des Beatmungsgeräts kontrolliert und ggf. individuell angepasst. Die Maskenbeatmung kommt bei Patienten mit Platzangst, bei kleinen Kindern, bei übermäßiger Schleimproduktion oder Schluckstörungen sowie bei Patienten, bei denen eine intensivere Beatmungsform erforderlich ist, normalerweise nicht in Frage.

In manchen Fällen wird mit der Beatmung erst im Zuge einer Klinikeinweisung wegen Atemversagens begonnen. In diesen akuten Notfällen wird der Patient in aller Regel intubiert. Dabei wird ein Schlauch über Mund oder Nase direkt in die Luftröhre eingeführt. Bei dieser invasiveren Form der Beatmung wird entsprechend vorbereitete und mit Sauerstoff angereicherte Luft direkt in die Lungen geleitet. Sobald sich die Atemfunktion wieder stabilisiert hat, wird bei entsprechender Indikation mit der „Entwöhnung“ begonnen. Der Patient atmet dabei wieder vermehrt selbständig, die künstliche Beatmung wird also schrittweise wieder verlassen.

Bei einer über einen längeren Zeitraum bestehenden 24-stündigen Beatmungspflicht bietet sich die Durchführung eines Luftröhrenschnitts an. Bei diesem auch

als Tracheotomie bezeichneten chirurgischen Eingriff wird die Luftröhrenvorderwand zwecks Einführung einer Kanüle eröffnet, über die dann Luft in die Lungen geleitet wird. Die meisten modernen Trachealkanülen haben einen Sprechaufsatz (Ventil), so dass der Patient auch während der Beatmung sprechen kann. Tracheotomien verbessern die Befindlichkeit der Patienten und erleichtern die Teilnahme an Reha-Maßnahmen. Intubation und Tracheotomie sollten nur im äußersten Notfall angewandt werden, da sich eine Entwöhnung von diesen eingreifenden Beatmungsmethoden bei Pompe-Patienten oft als sehr langwierig erwiesen hat.

Eine weitere Form der Atemtherapie ist die kontrollierte Druckbeatmung IPPB (Intermittent Positive Pressure Breathing). Die IPPB kann von einem Atemtherapeuten in der Klinik, in der Ambulanz oder zuhause durchgeführt werden. Während dieser 10 bis 15 Minuten dauernden Maßnahme zur unterstützten Spontanatmung, atmet der Patient durch ein Mundstück ein, während vom IPPB-Gerät Luft in die Lungen gedrückt wird, um diese „aufzublähen“. Der Patient hält einige Sekunden die Luft an und atmet dann langsam wieder aus. Dieser Vorgang wird bis zum Ende der Therapiesitzung fortlaufend wiederholt. Mit dem IPPB-Verfahren wird die Atemtiefe gesteigert. Außerdem lassen sich Arzneimittel in Aerosolform (z.B. schleimlösende Mittel) leichter und tiefer an ihren Wirkort in den Lungen befördern.

Gängige nichtinvasive Formen der unterstützten Beatmung

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure): Bei der CPAP-Atmung atmet der Patient spontan mit dauerhaft (sowohl beim Ein- als auch beim Ausatmen) gegenüber dem Atmosphärendruck erhöhtem Druck in Luftwegen und Lungen. Dadurch kommt ohne Mehrarbeit mehr Luft in die Lungen. Der konstante Druck hält außerdem die Luftwege offen und verhindert so ein zur Schlafapnoe führendes Kollabieren der Atemwege während der Nacht.

Bi-PAP (Bi-level Positive Airway Pressure): Bei dieser CPAP-Abwandlung werden zwei Druckniveaus verwendet, nämlich ein höherer Luftdruck beim Einatmen und ein niedrigerer Druck beim Ausatmen. Für Patienten, die sich beim Ausatmen gegen den konstanten Druck bei der herkömmlichen CPAP-Atmung schwer tun, ist Bi-PAP besser geeignet.

Gängige invasive Beatmungsformen

(vorhergehende Intubation oder Tracheotomie erforderlich)

ACMV (Assist Control Mode Ventilation): Bei dieser häufig nach der initialen Beatmung eingesetzten Beatmungsform wird beim Einatmen ein vom Beatmungsgerät unterstützter Atemhub ausgelöst. Die maschinelle Beatmung richtet sich hier also nach dem Atemrhythmus des Patienten. Außerdem erfolgt auch dann ein maschineller Hub, wenn das spontane Einatmen des Patienten ausbleibt.

SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation): Bei dieser Beatmungsform atmet der Patient zwischen einer einstellbaren Frequenz von maschinell gesteuerten Zwangsatemzügen spontan. Mit SIMV kann bei gleichzeitiger maschineller Beatmung das Zwerchfell (der wichtigste Einatemmuskel) trainiert werden. Dies bereitet den Patienten auf die Entwöhnung, also auf die allmähliche Rückkehr zur Spontanatmung vor.

PSV (Pressure Support Ventilation): Dieser Beatmungsmodus hilft dem Patienten bei der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung. Dabei erhält der Patient nur dann einen maschinell unterstützten Atemhub, wenn vom Beatmungsgerät Einatemungsanstrengungen des Patienten festgestellt werden. Bleibt das spontane Einatmen des Patienten aus, erfolgt bei der PSV-Atmung im Gegensatz zur ACMV-Beatmung kein maschineller Hub. In manchen Fällen kann die PSV-Atmung auch mit einem nichtinvasiven Beatmungsgerät durchgeführt werden.

HFV (High Frequency Ventilation): Bei der Hochfrequenzbeatmung handelt es sich um eine neuere Beatmungsart, bei der mit geringeren Luftmengen in unphysiologisch hohen Atemfrequenzen beatmet wird. Dadurch soll das Risiko für Barotraumen, also Schädigungen durch sich rasch ändernde Lungendrucke, auf ein Minimum reduziert werden. Die HFV-Beatmung wird auf Neugeborenen- und Kinderintensivstationen bereits routinemäßig eingesetzt; bei Erwachsenen hingegen gilt die Methode als noch nicht etabliert.

Körperliches Training, Bewegungstherapie, Physiotherapie

Pompe-Patienten profitieren in der Regel von einem speziell auf sie abgestimmten körperlichen Trainingsprogramm. Damit soll die Fitness so lange wie möglich aufrechterhalten werden und dem Kräfteverfall entgegengewirkt werden. Dies ist am besten zu erreichen, wenn damit möglichst frühzeitig begonnen wird. Vor dem Beginn eines Übungsprogramms muss allerdings die individuelle Belastbarkeit des Patienten vom Arzt in einer Reihe von Untersuchungen genau

ermittelt werden. Anhand der dabei erhobenen Befunde wird dann ein für den jeweiligen Patienten maßgeschneidertes Trainingsprogramm erarbeitet. Kernstück dieses Programms sind normalerweise submaximale aerobische Übungen, z.B. auf einem Laufband oder Heimtrainer. Vor dem Beginn eines Übungsprogramms ist stets der Arzt zu konsultieren.

Auch von physiotherapeutischen Übungen profitieren die meisten Pompe-Patienten. Kleinkindern mit Muskelschwäche bietet die Physiotherapie Möglichkeiten, ihre Umwelt trotz ihrer Einschränkungen kennen zu lernen. Darüber hinaus können Physiotherapeuten den Eltern zeigen, wie sie die Entwicklung ihres Kindes optimal fördern können. Beim Fortschreiten der Pompe-Krankheit helfen physiotherapeutische Übungen, die Beweglichkeit möglichst lange aufrechtzuerhalten und dem Kräfteverfall entgegenzuwirken. Damit wird das Alltagsleben erleichtert und die Belastung durch die krankhaften Veränderungen des Stütz- und Bewegungsapparats reduziert. Spezielle Widerstandsübungen, z.B. ein Training der Einatemmuskulatur, bieten sich beispielsweise bei Pompe-Patienten mit Atemschwäche an.

Physiotherapeuten können die Patienten auch in der richtigen Anwendung verschiedener Hilfsmittel unterweisen. Viele Patienten mit einer geschwächten Bein-, Becken- und Rumpfmuskulatur bleiben mit entsprechenden Hilfen weiterhin relativ beweglich. Neben Knöchel- und Unterschenkelschienen sichern bei vielen Pompe-Patienten Stock, Gehhilfe, Rollwagen oder Rollstuhl weiterhin die Mobilität. Aber auch Umbaumaßnahmen und Hilfsmittel für den häuslichen Bereich wie Duschstuhl, Toilettensitz-Erhöhung, Wannendifter etc. werden in den fortgeschrittenen Stadien für Patienten und pflegende Angehörige unentbehrlich.

Mit der Ergotherapie lassen sich neue Möglichkeiten zur Erledigung von Alltagsaufgaben im Haushalt oder am Arbeitsplatz erlernen. Bei Sprech- und Sprachproblemen sowie bei Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme kann eine gezielte logopädische Therapie helfen.

Infektophylaxe

Auch die Verhinderung von Infektionen ist fester Bestandteil des Therapiekonzepts bei M. Pompe. Da bei der Mehrzahl der Pompe-Patienten eine mehr oder minder stark ausgeprägte Atemschwäche vorliegt, sind sie für Infektionen der Lungen (Lungenentzündung) besonders anfällig. Jede Infektion ist sofort entsprechend zu behandeln, da ein Fortschreiten zu einem kritischen Stadium unbedingt verhindert werden muss. Sollte es trotz entsprechender therapeutischer Maßnahmen zu einer Verschlechterung kommen, ist in vielen Fällen für die Dauer der eingeschränkten Lungenfunktion eine Unterstützung der Atmung erforderlich.

WO FINDET MAN INFORMATIONEN ZU M. POMPE?

Wenn Sie oder einer Ihrer Angehörigen an M. Pompe erkrankt sind, ist es wichtig, dass Sie sich an einen Spezialisten auf diesem Gebiet wenden. Informationen zur Krankheit und zu Spezialisten erhalten Sie u.a. bei:

Genzyme GmbH

Siemensstraße 5 b

D-63263 Neu-Isenburg

Telefon: +49 (0) 6102-36 74-532

Fax: +49 (0) 6102-36 74-500

An der umfassenden Betreuung von Pompe-Patienten sind in der Regel viele verschiedene Fachärzte und Pflegekräfte beteiligt. Neben dem Haus- bzw. Kinderarzt, der für die Basisversorgung zuständig ist, sollte im Rahmen der regelmäßigen Kontrollen zur Koordination ein in der Behandlung des M. Pompe erfahrener Facharzt eingeschaltet werden.

Während bei einer Herzvergrößerung ein Kardiologe konsultiert werden sollte, ist der Pulmologe für die Überwachung und Behandlung der Atemschwäche und sonstiger Lungenprobleme zuständig. Zwecks genauerer Abklärung der Muskelschwäche wird in manchen Fällen ein Neurologe hinzugezogen. Auch eine genetische Beratung durch einen Humangenetiker ist für die von der Pompe-Krankheit betroffenen Familien wichtig. Aufgabe des Physiotherapeuten ist es, die Beweglichkeit der Patienten zu verbessern bzw. möglichst lange aufrechtzuerhalten. In schweren Fällen kann zur Entlastung der pflegenden Angehörigen ein Pflegedienst mit einem Teil der häuslichen Pflege des Pompe-Patienten beauftragt werden.

In Deutschland können sich Patienten mit Morbus Pompe auch an eine bestehende Selbsthilfegruppe wenden. Innerhalb der Selbsthilfegruppe „Glykogenosen e.V. Deutschland“, die bereits 1989 gegründet wurde, gibt es unter der Leitung von Herrn Thomas Schaller seit 1995 eine Arbeitsgruppe, die die Belange der Pompe-Patienten betreut und die heute 66 Mitglieder umfasst. Die Pompe-Arbeitsgruppe ist national und international mit verschiedenen Hilfsgruppen vernetzt wie z.B. der IPA (International Pompe Association), der DGM (Deutsche Gesellschaft für Muskelerkrankungen) und der ACHSE (Allianz chronisch seltener Erkrankungen) und steht direkt mit Mitgliedern und auch Nicht-Mitgliedern in engem Kontakt. Ziele der Patientenselbsthilfegruppe ist, Betroffenen mit Rat und Tat zur Seite zu stehen, Hilfestellungen für das tägliche Leben zu geben, aber auch übergeordnete Kontakte zu Ärzten, der Forschung oder der Industrie zu pflegen.

LITERATUR

Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001 Mar-Apr;3(2):132-138

Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: Implications for diagnosis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713.

Bodamer OAF, Leonard JV, Halliday D. Dietary treatment in late-onset acid maltase deficiency. *Eur J Pediatr* 1997; 156:39.

Demey HE, Van Meerbeeck JP, Vandewoude MF, et al. Respiratory insufficiency in acid maltase deficiency: the effect of high protein diet. *J Parenter Enteral Nutr* 1989 May-Jun; 13(3):321-323.

Harrison's Online. Chapter 266: Mechanical Ventilatory Support. The McGraw-Hill Companies. 2001-2001.

Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen Storage Disease Type II: Acid Alpha-glucosidase (Acid Maltase) Deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th Edition. New York: McGraw-Hill, 2001;3389-3420.

Hynes-Gay P, MacDonald R. Using High-frequency Oscillatory Ventilation to Treat Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Nurse* 2001 Oct;21(5):38-47.

King, Frank J. Acid Maltase Deficiency Myopathy. eMedicine Specialties. Available at: <http://www.emedicine.com/pmr/topic2.htm>. Accessed November 7, 2002.

Martiniuk F, Chen A, Mack A, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1999;79:69.

Mobarhan S, Pintozzi RL, Damle P, et al. Treatment of acid maltase deficiency with a diet high in branched-chain amino acids. *J Parenter Enteral Nutr* 1990 Mar-Apr;14 (2):210-212.

Slonim AE, Bulone L, Ritz S, et al. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 2000 Aug;137(2):283-285.

Slonim AE, Coleman RA, McElligot MA, et al. Improvement of muscle function in acid maltase deficiency by high- protein diet. *Neurology* 1983;33:34.

Umpleby AM, Wiles CM, Trend PS, et al. Protein turnover in acid maltase deficiency before and after treatment with a high protein diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 May;50(5):587-592.

Informationen zu Morbus Pompe finden Sie im Internet unter:
www.genzyme.de

Weitere Informationen erhalten Sie bei:
Genzyme GmbH
Siemensstraße 5 b
D-63263 Neu-Isenburg
Telefon: +49 (0) 6102-36 74-532
Fax: +49 (0) 6102-36 74-500

The logo for Genzyme, featuring the word "genzyme" in a lowercase, green, sans-serif font.

Genzyme ist eines der weltweit führenden Biotechnologie-Unternehmen und bietet im Rahmen des LysoSolutions-Programms Ärzten und Patienten mit lysosomalen Speicherkrankheiten umfassende Lösungen zur Krankheitsbewältigung an.

The LysoSolutions logo, consisting of a cluster of colorful dots in blue, green, yellow, and orange, arranged in a roughly circular pattern.
LysoSolutions™

MZ 29/04-06