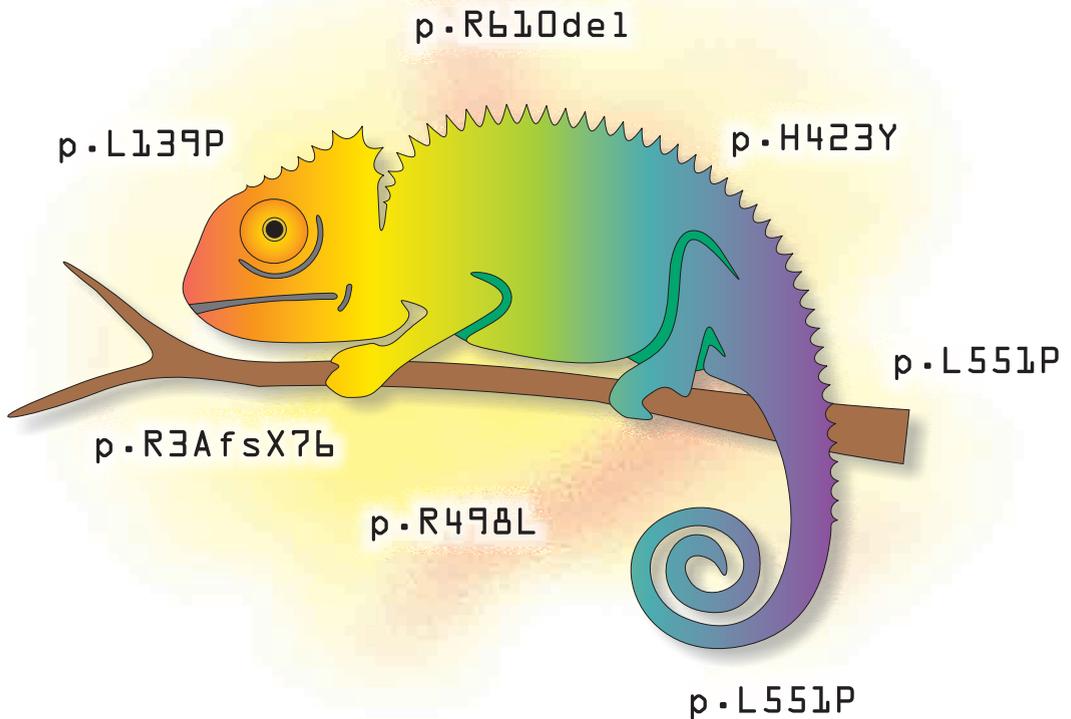


Morbus Niemann-Pick

2. Auflage

Dr. Eugen Mengel

unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Michael Beck
Prof. Dr. Klaus Harzer
Prof. Dr. Thorsten Marquardt
Dr. Janine Reunert
Dr. Heiko Runz



Morbus Niemann-Pick



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Mengel, Eugen:

Morbus Niemann-Pick/Eugen Mengel.-

2. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2021

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-6430-6

© 2012, 2021 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort

Es ist schon einige Jahre her. Ich besuchte Sevilla und besichtigte im alten Stadtzentrum die prächtige Casa de Pilatos aus dem 15. Jahrhundert. Das Gebäude vereint wunderbar maurische und spanische Kultur. Im Innenhof ist ein Januskopf zu finden. Die beiden Gesichter schauen neugierig, aber auch etwas ängstlich in entgegengesetzte Richtungen. Unwillkürlich fiel mir die Niemann-Pick-Erkrankung ein. Die Skulptur scheint eine Person zu sein, doch die beiden Gesichter legen zwei differente Identitäten zu Grunde. Auch bei der Niemann-Pick-Erkrankung habe ich genau diese Assoziation. Wir müssen die Sphingomyelinase-Defizienz Morbus Niemann-Pick Typ A & B von dem intrazellulären Lipid-Transportdefekt Morbus Niemann-Pick Typ C unterscheiden. Das Buch stellt diese beiden Entitäten als genetisch und molekularbiologisch unterschiedliche Erkrankungen dar. Im folgenden spreche ich folglich von zwei Erkrankungen. Dass die Janusgesichter in gegensätzliche Richtungen schauen, ist ein vielsagendes Bild dafür, dass die unterschiedliche Biologie der Erkrankungen auch verschiedene Therapieansätze erfordert. Während die Sphingomyelinase-Defizienz das Therapieprinzip Enzymersatz nahelegt, müssen bei Niemann-Pick Typ C Therapieansätze erwogen werden, die die Substrate reduzieren.



Von Familien und Patienten sowie deren Ärzten wurde vielfach die Bitte nach einer Aktualisierung und einer 2. Auflage des Buches über Morbus Niemann-Pick an mich herangetragen. Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Grundlagenforschung, besseres Verständnis von klinischen Merkmalen, bessere Diagnosemöglichkeiten, auch um einfacher zwischen Niemann-Pick Typ C und dem Sphingomyelinase-Mangel (Niemann-Pick Typ A & B) zu unterscheiden, und konkrete neue Therapieansätze sind weitere Argumente, eine Neuauflage zu erstellen. Prof. Michael Beck und ich haben die bisherigen Kapitel überarbeitet und aktualisiert. Auf Anregungen von Kollegen haben wir ein zusätzliches Kapitel „Diagnostik“ eingefügt. Gerade dieses Kapitel kann als schnelles Nachschlagewerk genutzt werden. Das Kapitel zeigt auf, welche klinischen Symptome eine Verdachtsdiagnose erhärten und wie die Diagnose labormedizinisch gesichert wird.

Besonders gewidmet ist diese 2. Auflage allen Patienten mit einer Niemann-Pick Krankheit und der rührigen Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e.V.

Die 2. Auflage konnte durch Unterstützung der Firma Gen-Orph realisiert werden. Herzlichen Dank!

Hochheim, im August 2021

Eugen Mengel

Autoren

Prof. Dr. Michael Beck
SphinCS - Clinical Science for LSD
Geheimrat-Hummel-Platz 2
65239 Hochheim

Kap. 1., 3.

Prof. Dr. Klaus Harzer
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Neurometabolisches Labor
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen

Kap. 2.

Prof. Dr. Thorsten Marquardt
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Kap. 4.2.2.

Dr. Eugen Mengel
SphinCS - Clinical Science for LSD
Geheimrat-Hummel-Platz 2
65239 Hochheim

Kap. 1., 2., 4., 5.

Dr. Janine Reunert
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Kap. 4.2.2.

Dr. Heiko Runz
Medical Director, Genetics at Biogen
Cambridge, Massachusetts, USA

Kap. 3.

Inhaltsverzeichnis

1.	Geschichte des M. Niemann-Pick	12
2.	Biochemie der Niemann-Pick-Krankheiten	18
2.1.	Einleitung, Definitionen	18
2.2.	Fehlende oder pathologische Produkte der "Niemann-Pick-Gene"	19
2.3.	Biochemische Grundlagen, die für die Diagnostik der Niemann-Pick-Krankheiten genutzt werden	19
2.3.1.	Niemann-Pick-Krankheit vom Sphingomyelinase-defizienten Typ (NPs)	19
2.3.2.	Niemann-Pick-Krankheit vom Transportprotein-defizienten Typ (NPC1, NPC2)	20
2.3.3.	Biochemischer Suchtest durch Aktivitätsbestimmung der Chitotriosidase (Chito) im Plasma	20
2.3.4.	Bestimmung der Oxysterole	21
2.3.5.	Bestimmung von Lyso-SM-509	21
2.3.6.	Bestimmung von Gallensäuren	21
2.4.	Pathogenetisch relevante oder als bedeutsam vermutete Biochemie der Niemann-Pick-Krankheiten	21
2.4.1.	Niemann-Pick-Krankheit vom Sphingomyelinase-defizienten Typ (NPs)	21
2.4.2.	Niemann-Pick-Krankheit vom Transportprotein-defizienten Typ (NPC1, NPC2), allgemein	22
2.4.3.	Niemann-Pick-Krankheit vom Transportprotein-defizienten Typ (NPC1, NPC2), Zentralnervensystem	24
2.5.	Tiermodelle	26
2.5.1.	Niemann-Pick-Krankheit vom Sphingomyelinase-defizienten Typ (NPs)	26
2.5.2.	Niemann-Pick-Krankheit vom Transportprotein-defizienten Typ (NPC1, NPC2)	26
2.6.	Therapeutische Konzepte zur möglichen Beeinflussung pathogenetisch bedeutsamer Stoffwechselveränderungen	26
2.6.1.	Niemann-Pick-Krankheit vom Sphingomyelinase-defizienten Typ (NPs)	26
2.6.2.	Niemann-Pick-Krankheit vom Transportprotein-defizienten Typ (NPC1)	27
3.	Die Genetik der Niemann-Pick-Erkrankungen	34
3.1.	Niemann-Pick Typ A/B (NP-A/B) [MIM: 257200/607616]	34
3.1.1.	<i>SMPD1</i> -Gen und ASM-Protein [HGNC Gene-ID: 11120]	34
3.1.2.	<i>SMPD1</i> -Varianten	35
3.2.	Niemann-Pick Typ C (NPC) [MIM: 257220/607625]	35
3.2.1.	<i>NPC1</i> -Gen und -Protein [HGNC Gene-ID: 7897]	37
3.2.2.	<i>NPC1</i> -Varianten	38
3.2.3.	<i>NPC2</i> -Gen und -Protein [HGNC Gene-ID: 14537]	38
3.2.4.	<i>NPC2</i> -Varianten	39
3.3.	Herausforderungen der genetischen Niemann-Pick-Diagnostik und Ausblick	39
3.4.	Genetische Datenbanken zu den Niemann-Pick-Erkrankungen	40
4.	Diagnose einer Niemann-Pick-Krankheit Typ C (NPC)	44
4.1.	Empfehlungen zu Differentialdiagnose und Erstdiagnose	44
4.2.	Klinische Diagnostik und Leitbefunde NPC	46
4.2.1.	Neuropsychologische Diagnostik und Leitbefunde	46
4.2.2.	Labordiagnose und Biomarker	46

4.3.	Stellenwert der genetischen Diagnostik bei NPC	51
4.3.1.	Next Generation Sequencing (NGS) und Gen-Panels	51
4.3.2.	Abgrenzung zum Sauren Sphingomyelinase-Mangel (ASMD)	52
4.4.	Differentialdiagnose ähnlicher lysosomaler Erkrankungen	56
5.	Klinische Manifestation	60
5.1.	Morbus Niemann-Pick Typ A und Typ B	60
5.2.	Morbus Niemann-Pick Typ C	65
5.2.1.	Perinataler Verlaufstyp	65
5.2.2.	Infantiler Verlaufstyp	68
5.2.3.	Spätinfantile Verlaufsform	68
5.2.4.	Juvenile, klassische Manifestation	70
5.2.5.	Adulte Manifestation	73
5.2.6.	Psychiatrische Manifestationen bei Morbus Niemann-Pick Typ C	75
6.	Management und Behandlung der Niemann-Pick-Erkrankungen	84
6.1.	Management und Behandlung der Niemann-Pick-Typ-A/B-Erkrankung	84
6.1.1.	Supportive Behandlung	84
6.1.2.	Ursächliche Therapieansätze	85
6.1.3.	Therapieoptionen, die die Zukunft bringen könnte	86
6.2.	Management und Behandlung der Niemann-Pick-Typ-C-Erkrankung	87
6.2.1.	Miglustat	88
6.2.2.	Knochenmark- und Lebertransplantationen	90
6.2.3.	Behandlung von extrapyramidalen Symptomen, Spastik, Kataplexie und Epilepsie	90
6.2.4.	Substanzen in präklinischen und experimentellen Untersuchungen	90
	Index	94

Geschichte des M. Niemann-Pick