

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Osteologische Veränderungen bei

Morbus Gaucher

Mikosch P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2008; 15 (1), 44-48

Homepage:

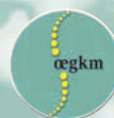
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Osteologische Veränderungen bei Morbus Gaucher

P. Mikosch

Kurzfassung: Mb. Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Beim Typ 1, der häufigsten Manifestationsform von Mb. Gaucher, prägen Hepatosplenomegalie, Blutbildveränderungen und vielfältige Knochenmanifestationen das klinische Bild. Knochenmanifestationen sind häufig und können die Mobilität und Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig beeinträchtigen. Die Magnetresonananz-Untersuchung und auch die Knochendichtemessung stellen wesentliche Untersuchungen dar, um die Knochenbeteiligung bei Mb. Gaucher festzustellen und sollten Teil jeder Basisuntersuchung sowie von Verlaufskontrollen sein.

Die Enzymersatztherapie und die Substratreduktionstherapie können die osteologische Klinik und auch die Häufigkeit von osteologischen Komplikationen reduzieren.

Abstract: Skeletal Manifestations of Gaucher Disease. Gaucher disease is the most prevalent lysosomal storage disorder. Clinical signs of Gaucher disease type 1, the most frequent form of Gaucher disease, include hepatosplenomegaly, changes of the blood count and a variety of bone manifestations.

The bone manifestations are very frequent and may negatively influence mobility and quality of life. Magnetic resonance imaging and bone mineral density measurements are the most relevant investigations for the detection and quantification of the bone manifestations in Gaucher disease. These investigations should be included in the basic evaluation of the skeletal disease and in follow-up controls. Both the enzyme replacement therapy and the substrate reduction therapy have shown to be effective in reducing skeletal symptoms and possible complications. **J Miner Stoffwechs 2008; 15 (1): 44–48.**

■ Einleitung

Der Mb. Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen gestörten Abbau der Lipidsubstanz Glukozerebroside gekennzeichnet ist. Der Mb. Gaucher ist eine multiethnische Erkrankung mit einer anzunehmenden Inzidenz von 1:40.000–1:60.000 in der Weltbevölkerung. Bei Ashkenazi-Juden kommt die Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:1000 gehäuft vor [1].

Die Ursache des Mb. Gaucher liegt in einem genetischen Defekt mit herabgesetzter Aktivität des Enzyms β -Glukozerebrosidase [2], einem membrangebundenen lysosomalen Enzym [3, 4]. Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt und etwa 200 Mutationen am β -Glukozerebrosidasegen konnten bislang identifiziert werden [5]. Die Folge ist eine Akkumulation von Glukozerebroside in den Lysosomen von Monozyten und Makrophagen, welche als „Gaucher-Zellen“ bezeichnet werden [3]. Die Klinik ergibt sich durch die progrediente Akkumulation von Gaucher-Zellen in verschiedenen Organen, wobei die Ausprägung der Symptome, das Befallsmuster von Organen und der klinische Verlauf große Unterschiede bei den betroffenen Patienten aufweisen können [6, 7].

■ Einteilung und allgemeine Klinik

Drei klinische Verlaufsformen werden bei Mb. Gaucher unterschieden (nicht neuronopathische Verlaufsform – Typ 1; akute neuronopathische Form – Typ 2; chronische neuronopathische Form – Typ 3), wobei die nicht neuronopathische Form etwa 99 % aller Fälle von Mb. Gaucher ausmacht [6].

Die nicht neuronopathische Verlaufsform (Mb. Gaucher Typ 1) ist durch einen chronischen Krankheitsverlauf und fehlende neurologische Symptome gekennzeichnet. Der Erkrankungsbeginn ist in jedem Lebensalter möglich, die meisten Patienten werden jedoch wegen zunehmender Beschwerden zwischen

dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert. Unspezifische Symptome wie verminderte Leistungsfähigkeit, Adynamie, Infektanfälligkeit und erhöhte Blutungsneigung prägen die Klinik, die sich durch die zunehmenden Ablagerungen von Gaucher-Zellen in Leber, Milz, Knochenmark, selten auch Lunge, erklärt. Im Vordergrund stehen eine Hepatosplenomegalie, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und osteologische Manifestationen. Eine ossäre Mitbeteiligung bei Patienten mit Mb. Gaucher Typ 1 ist häufig und kommt in etwa 75 % vor [8]. Bei ausgeprägten Formen kann es auch zu Glukozerebrosideablagerungen in der Lunge mit Husten und rezidivierenden Pneumonien kommen. Ein pulmonaler Hypertonus kann eine Manifestation bei ausgeprägter Verlaufsform sein, wobei die Ursache eines pulmonalen Hypertonus bei Mb. Gaucher unklar ist. Bei Mb. Gaucher besteht des Weiteren eine gehäufte Disposition für maligne Tumore, z. B. Plasmozytome, Lymphome [6, 7, 9].

Die akute neuronopathische Form (Mb. Gaucher Typ 2) ist eine akute Manifestation im frühen Kindesalter. Ab dem zweiten Lebensmonat treten anfänglich Fütterungsschwierigkeiten und Gedeihstörungen auf, des Weiteren gehäufte Infekte der Atemwege. Zu diesem Zeitpunkt üblicherweise schon auffällig ist eine ausgeprägte Hepatosplenomegalie. In weiterer Folge treten zentralnervöse Symptome mit Spastik, Dysphagie, Stridor und Augenmuskellähmungen in den Vordergrund. Die terminale Phase ist geprägt durch schwere Kachexie, Gelenkskontrakturen und therapieresistente Infektionen. Die neurologischen Manifestationen der Erkrankung sind rasch progressiv und führen im Regelfall bis zum zweiten Lebensjahr zum Tod.

Die chronische neuronopathische Form (Mb. Gaucher Typ 3) zeigt einen langsameren neurologischen Verlauf und die Erkrankungsmanifestation ist normalerweise erst während der Pubertät. Neben den neurologischen Manifestationen (horizontale supranukleäre Blickparese, Choreoathetosen, Krampfanfälle, Myoklonien, leichte mentale Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten) haben Patienten mit chronisch-neuronopathischer Verlaufsform, ebenfalls wie bei der nicht neuronopathischen Verlaufsform, in der Regel eine deutliche Hepatosplenomegalie, Blutbildveränderungen mit Panzytopenie und teils schwere Knochenmanifestationen.

Korrespondenzadresse: OA Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch, 2. Medizinische Abteilung, LKH Klagenfurt, A-9020 Klagenfurt, St. Weiterstraße 47, E-Mail: peter.mikosch@lkh-klu.at

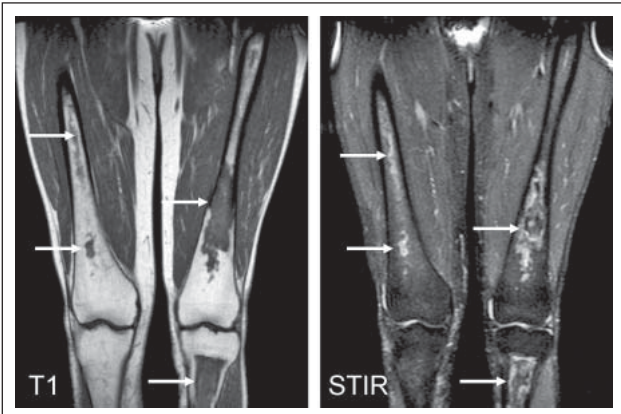


Abbildung 1: MRI T1 und STIR untere Extremitäten: Knocheninfarkte in den Femura beiderseits und in der linken Tibia (Pfeile).

■ Mb. Gaucher und Knochen

Eine ossäre Mitbeteiligung bei Mb. Gaucher ist häufig und kommt in etwa 75 % der Patienten mit Mb. Gaucher Typ 1 vor [8]. Die progressive Infiltration des Knochenmarks durch Gaucher-Zellen führt zu einer zentrifugalen Markverdrängung. Drei unterschiedliche pathomorphologische Veränderungen [1] lassen sich am Knochen bei Mb. Gaucher unterscheiden:

- a) fokale,
- b) lokale und
- c) generalisierte Veränderungen.

Fokale Veränderungen

Infarkte durch Gaucher-Zellen, Thrombosen und eventuell auch zusätzliche entzündliche Veränderungen durch aktivierte Makrophagen führen zu Knocheninfarkten (Abb. 1), sekundär eventuell zu Knochensklerosen. Zystische Knochenläsionen, die Prädispositionsstellen für Frakturen darstellen können, stellen ebenfalls regelmäßig vorkommende Veränderungen bei Mb. Gaucher dar. Aseptische Knochennekrosen (häufig Hüftkopfnekrose) (Abb. 2) mit eventuell nachfolgender Osteosklerose sind häufige Komplikationen, die asymptomatisch, aber auch mit chronischen oder akuten Schmerzen („Knochenkrisen“) ablaufen können. Eine akute bakterielle Osteomyelitis ist eine seltene Komplikation, die klinisch oftmals schwer von einer aseptischen Osteonekrose zu unterscheiden ist. Bei ausgeprägten bzw. progredienten Gelenksdestruktionen ist die Immobilität des Patienten oftmals nur durch einen prothetischen Gelenksersatz zu verhindern.

Lokale Veränderungen

Angrenzend an Areale mit Knochenmarksinfiltration kommt es zu einer kortikalen Ausdünnung. Bei ausgeprägter Markinfiltration, ehestens bedingt durch den erhöhten intraossären Druck, kommt es auch zu lokalen Auftreibungen des Knochens. Ein vermindertes Längenwachstum der Knochen in der Wachstumsphase und die Erlenmeyer-Kolben-Deformität (Aufreibung in der diaphysären Übergangszone distaler Femur und proximale Tibia) (Abb. 1) sind ebenfalls Ausdruck des gestörten Knochenwachstums durch die Markinfiltration.

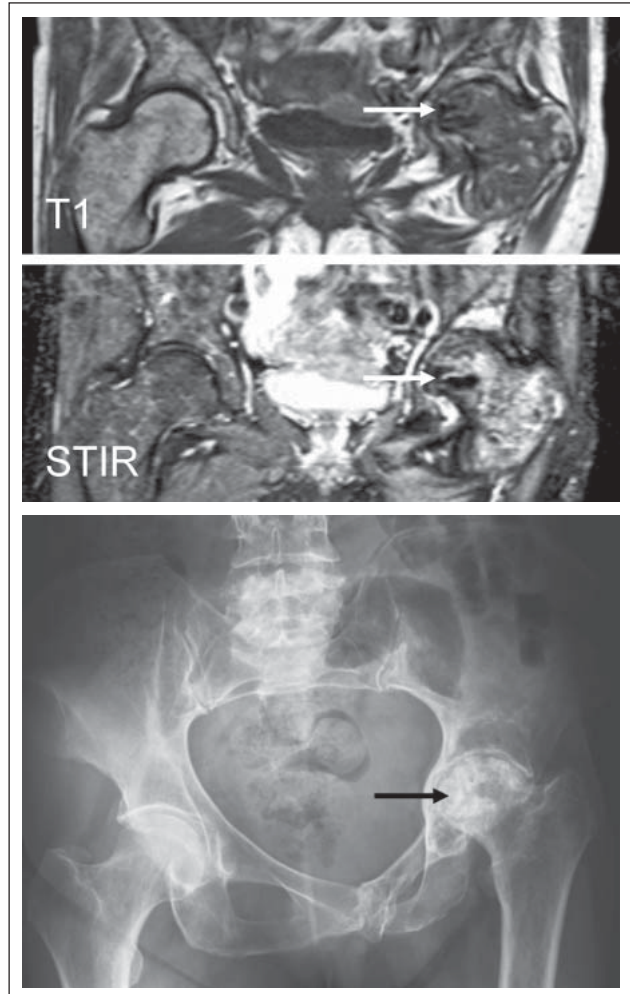


Abbildung 2: MRI T1, STIR und Röntgenübersicht Beckenregion: Avaskuläre Hüftkopfnekrose links mit sekundärer Deformierung und sklerotisch, degenerativen Veränderungen des Hüftgelenkskopfes (Pfeil).

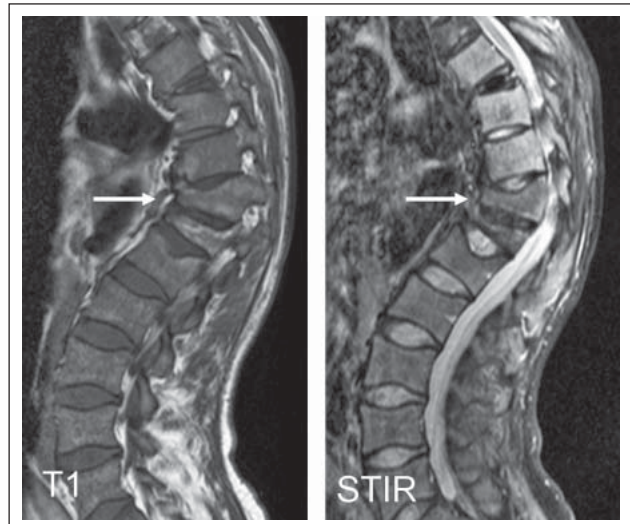


Abbildung 3: MRI T1 und STIR Wirbelsäule: Wirbelkörperfrakturen Th11 und Th 12 mit Kyphoseknick (Pfeil). Verminderte Signale der Wirbelkörper in den T1- und STIR-Sequenzen typisch für ausgedehnte Markinfiltration bei Mb. Gaucher.

Generalisierte Veränderungen

Osteopenie und Osteoporose mit gehäuft Frakturen einschließlich eventueller neurologischer Komplikationen (Rü-

ckenmarkkompression nach WK-Fraktur) stellen eine weitere häufige osteologische Manifestation bei Mb. Gaucher dar (Abb. 3). Wirbelkörperbrüche und Frakturen der Extremitäten können somit im Rahmen der Osteopenie/Osteoporose oder sekundär durch andere osteologische Veränderungen (z. B. Osteonekrosen, Knochenzysten) bei Mb. Gaucher auftreten.

Die osteologische Klinik bei Mb. Gaucher ist folglich geprägt durch wiederholte Schmerzepisoden (chronisch, akut), Gelenkdestruktion, gehäufte Frakturen inklusive sekundär neurologischer Komplikationen (Rückenmarkskompression, Nervenkompressionen nach WK-Fraktur). Die Mobilität ist in 20 % der Betroffenen eingeschränkt [1]. Rezidivierende Schmerzepisoden und funktionelle Einbußen bedingen eine Minderung der Lebensqualität und eine erhöhte Morbidität [8]. Bei Patienten mit der nicht neuronopathischen Verlaufsform des Mb. Gaucher stellt die Knochenbeteiligung somit langfristig gesehen die relevanteste Komplikation im Krankheitsverlauf dar.

Die exakten Mechanismen, die die pathologischen Veränderungen am Knochen bei Mb. Gaucher bedingen, sind bislang nicht bekannt, dürften jedoch multifaktorieller Genese sein. Es wird vermutet, dass durch die zunehmende Markinfiltration der intraossäre Druck erhöht sowie die lokale Durchblutung durch Gefäßkompressionen und Gefäßverschlüsse verändert wird. Des Weiteren scheint der Knochenmetabolismus durch vermehrte Ausschüttung von Zytokinen (z. B. Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha) negativ beeinflusst zu werden [10–12].

■ Allgemeine Diagnostik bei Mb. Gaucher

Bei der nicht neuronopathischen Verlaufsform stehen uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Infektanfälligkeit zu Beginn der Erkrankung im Vordergrund. Auch eine erhöhte Blutungsneigung oder rezidivierende, ziehende Knochenschmerzen können vorkommen. Diese unspezifischen Beschwerden machen eine Diagnose der Erkrankung zu einem frühen Zeitpunkt sehr schwierig. Bei der körperlichen Untersuchung ist insbesondere die Hepatosplenomegalie in der Regel der auffälligste Befund. Im Routinelabor fallen pathologische Befunde des Blutbildes mit Verminderung der Erythrozyten, Leukozyten oder Thrombozyten auf. Ferritin, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) und die tartratesistente saure Phosphatase sind bei Mb. Gaucher in der Regel erhöht. Sind alle drei dieser Laborwerte pathologisch erhöht, ergibt dies den dringenden Verdacht auf einen Mb. Gaucher. Als ein sensitiver biochemischer Marker hat sich das Enzym Chitotriosidase bei Mb. Gaucher erwiesen, das bei Patienten mit Mb. Gaucher bis auf das Tausendfache des Normalwertes erhöht ist [13]. Da die Konzentration von Chitotriosidase mit der Menge an gespeicherten Glukozerebrosiden korreliert, eignet sich dieser Marker auch gut zur Verlaufskontrolle unter Therapie. Die definitive Diagnoseerstellung erfolgt über die Bestimmung der β -Glukozerebrosidase-Aktivität (erniedrigt) bzw. mit einer molekulargenetischen Untersuchung zum Nachweis des Gendefektes. Mit weiteren, insbesondere bildgebenden Untersuchungen kann der Organbefall quantitativ und qualitativ erfasst werden.

■ Diagnose der Knochenbeteiligung bei Mb. Gaucher

Von einer Expertengruppe wurden rezent Empfehlungen zur Diagnostik und zur Verlaufskontrolle osteologischer Veränderungen bei Mb. Gaucher erstellt [14]. Das konventionelle Röntgen hat nur eine beschränkte Wertigkeit bei der Diagnostik von Knochenmanifestationen bei Mb. Gaucher (zystische Läsionen, Osteosklerose, osteopenischer Aspekt, Frakturen). Es könnten jedoch damit im Einzelfall, gerade bei Routineuntersuchungen wie z. B. Zahnrontgen, bislang nicht diagnostizierte Fälle von Mb. Gaucher festgestellt werden. Die wichtigste Untersuchung zur Erfassung osteologischer Manifestationen bei Mb. Gaucher ist die Magnetresonanztomographie (MRI), die die gesamte Breite der osteologischen Komplikationen bei Mb. Gaucher erfassen kann (Abb. 1). T1-gewichtete Sequenzen und Ödem-sensitive fettunterdrückte (z. B. STIR) Sequenzen der betroffenen Skelettareale (Wirbelsäule, Becken, Ober- und Unterschenkel) sollten erhoben werden, im Bereich der unteren Extremitäten in koronarer Schnittführung zwecks optimaler Erfassung der betroffenen anatomischen Strukturen [15]. Die nuklearmedizinische Bildgebung hat nur eine eingeschränkte Wertigkeit [14], kann jedoch bei speziellen Fragestellungen hilfreich sein [16–18] (z. B. direkte Darstellung der Knochenmarkinfiltration [19] durch Gaucher-Zellen mit Tc-99m-Methoxy-Isobutyl-Isonitril, Tc-99m-MIBI; Differenzierung septische versus aseptische Knochennekrose mit Knochenszintigraphie [20–22]). Zur Quantifizierung von Osteopenie und Osteoporose wird die Osteodensitometrie (DEXA) verwendet. Der Goldstandard zur Quantifizierung der Knochenmarksinfiltration durch Gaucher-Zellen ist das quantitative „chemical shift imaging“ (QCSI), ein spezielles MRI-Messverfahren, das den medullaren Fettgehalt (bei Mb. Gaucher vermindert) misst [23, 24]. Die Methode ist jedoch nur in wenigen Zentren verfügbar [14, 23, 24]. Alternativ kommen andere semiquantitative Messverfahren bzw. Staging-Klassifikationssysteme (z. B. Düsseldorf-Gaucher-Score, Bone-Mineral-Burden [BMB], Spanish-MRI-Score [S-MRI], Vertebra-Disc-Ratio [VDR]) zur Anwendung. Knochenstoffwechselfparameter haben in Studien unterschiedliche und kontroverielle Ergebnisse gezeigt und sind für die Diagnostik wie auch Verlaufskontrolle der Knochenbeteiligung bei Mb. Gaucher nicht geeignet [25–28]. In einer aktuellen Studie [29] scheint jedoch „macrophage inflammatory protein-1beta“ (MIP-1 β) mit der Intensität der Knochenmanifestation bei Mb. Gaucher gut zu korrelieren und auch bei Rückgang der Knochenbeteiligung unter Therapie einen relevanten Abfall zu zeigen.

■ Frühzeitige Diagnose – wie und wo?

In Anbetracht der sehr untypischen und unspezifischen Symptome bei Mb. Gaucher ist die Diagnosestellung eine klinische Herausforderung. Mb. Gaucher ist eine multisystemische Erkrankung und somit sind die verschiedensten Fachrichtungen bei der Diagnosestellung dieser Erkrankung gefordert. In Anbetracht der Häufigkeit von osteologischen Veränderungen bei Mb. Gaucher Typ 1, der bei weitem häufigsten Form der Erkrankung, sind hier insbesondere auch osteologisch tätige Kollegen gefordert und sollten bei entsprechenden Be-

funden differenzialdiagnostisch an diese Erkrankung denken. Viele Patienten haben aber nur sehr geringe Beschwerden und suchen deshalb keinen Arzt gezielt zu Untersuchungen auf. Auffälligkeiten bei Routineuntersuchungen und Gesundenuntersuchungen können jedoch im Einzelfall zu einer Diagnose führen. Als Beispiel einer regelmäßig durchgeführten Routineuntersuchung wäre das Zahnröntgen zu nennen, da über 80 % der Mb.-Gaucher-Patienten pathologische Befunde (zystische Knochenläsionen, Ausdünnung der Corticalis, erweiterte Markräume, Osteopenie, Osteosklerosezonen) im Bereich der mit-erfassten Knochenstrukturen aufweisen.

Auffälligkeiten beim Blutbild, eine Hepatosplenomegalie in der Abdomensonographie, Röntgenbilder mit zystischen Knochenläsionen, orthopädische Komplikationen wie z. B. eine Hüftkopfnekrose, unklare Blutungsneigung oder Blutungskomplikationen bei chirurgischen Eingriffen sind weitere Befunde, die an einen Mb. Gaucher denken lassen sollten.

■ Therapie

Zur Behandlung des Mb. Gaucher stehen zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Bei der Enzymersatztherapie (ERT) wird Imiglucerase, eine rekombinant hergestellte Glukozerebrosidase, üblicherweise alle 14 Tage als Infusion verabreicht. Dies ist die übliche erste Therapieoption. Die empfohlene initiale Dosis ist 60 IE/kg Körpergewicht, nach Stabilisierung besteht die Möglichkeit einer Dosisreduktion. Die zweite Therapieoption ist die Substratreduktionstherapie (SRT) mit Miglustat (Standarddosis 3 x täglich eine Tablette à 100 mg), bei der die Synthese von Glukozerebrosid durch Hemmung der Glukosyltransferase vermindert wird. Die SRT mit Miglustat ist für leichte bis mittelschwere Verlaufsformen des Mb. Gaucher Typ 1 zugelassen. Indikationen für die Therapie mit Miglustat sind fehlende Verträglichkeit von Imiglucerase, schlechter Venenstatus, Nadelphobie bzw. fehlende Bereitschaft des Patienten zu einer ERT. Sofern unter maximaler Therapie mit Imiglucerase keine klinische Besserung erreichbar ist, kann auch eine Kombinationstherapie aus ERT und SRT versucht werden [30]. Beide Therapieoptionen haben positive Effekte auf die Verminderung der Organvolumina und Verbesserung der Blutbefunde gezeigt [30–35].

■ Therapie und Auswirkungen auf den Knochen

Bei den osteologischen Manifestationen ist eine längere Therapiedauer erforderlich und bei fortgeschrittenen Befunden ist oftmals nur eine Stabilisierung der Befunde möglich. Unter der ERT konnte die Häufigkeit von Schmerzen und Knochenkrisen bzw. anderer osteologischer Komplikationen meistens innerhalb des ersten Therapiejahres reduziert werden [36, 37]. Eine hoch dosierte ERT zeigte bessere Effekte auf die Knochenveränderungen als eine niedrig dosierte ERT [38]. Signifikante Verbesserungen der Lebensqualität waren nach 2 Jahren zu beobachten [39]. Eine Therapiedauer mit ERT über viele Jahre war jedoch in der Regel erforderlich bis sichtbare Verbesserungen im MRI [15, 40] bzw. der Knochendichte nachvollziehbar waren [41]. Die neuesten Studienergebnisse

betreffend Miglustat zeigen eine sehr gute Wirkung dieser Therapie hinsichtlich der Knochenmanifestationen. So konnte in einer rezenten Analyse, die drei multinationale Studien zusammen auswertete, gezeigt werden, dass durch Miglustat die Häufigkeit von Knochenschmerzen rasch und deutlich reduziert sowie die Knochendichte verbessert werden konnte [42]. Auch weitere Knochenkomplikationen traten bei den Patienten nicht mehr auf [42]. Unter diesem Aspekt könnte die Therapie mit Miglustat langfristig eine Aufwertung insbesondere bei Patienten mit Knochenmanifestationen erfahren. Treten schmerzhaft Komplikationen auf, sind diese mit einer adäquaten Schmerzmedikation wie bei anderen Erkrankungen zu versorgen. Bei Vorliegen einer Osteoporose ist auch eine Osteoporosetherapie, in erster Linie mit Bisphosphonaten in Kombination mit einer adäquaten Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation, bei Mb. Gaucher zu empfehlen. Eine Therapie mit Alendronat über 18 Monate in Kombination mit einer ERT konnte die Knochendichte bei Patienten mit Mb. Gaucher verbessern, fokale Knochenläsionen zeigten jedoch keine Veränderungen [43].

Bei splenektomierten Mb.-Gaucher-Patienten ist gehäuft eine verstärkte Progredienz der Knochenmanifestationen zu beobachten und auf Grund dessen ist eine Splenektomie heute obsolet.

Literatur:

1. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembli B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl 1): A2–12.
2. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18: 221–5.
3. Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, Shapiro D. Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 1966; 45: 1112–5.
4. Weinreb N, Brady RO, Tappel AL. The lysosomal localization of spingolipid hydrolases. *Biochim Biophys Acta* 1968; 159: 141–6.
5. Demina A, Beutler E. Six new Gaucher disease mutations. *Acta Haematol* 1998; 99: 80–2.
6. Hollak CE, Pastores GM. Type I Gaucher disease. In: Zimran A (ed). *Glycolipid storage disorders*. Adis Communications, Abington, 2004; 17–26.
7. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17: S2–5.
8. Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet* 2004; 65: 77–86.
9. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 1993; 72: 219–24.
10. Allen MJ, Meyer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM* 1997; 90: 19–25.
11. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, Yatziv S. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 205–10.
12. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23: 201–12.
13. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288–92.
14. Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, Maas M. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1045–64.
15. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Scherer A, Boerner D, Niederauer C, Haussinger D, Modder U. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skelet Radiol* 2001; 30: 496–503.
16. Mariani G, Erba P. Radionuclide evaluation of Gaucher disease. In: Futerman T, Zimran A (eds). *Gaucher disease*. CRC Press, Boca Raton, 2007; 283–315.
17. Mikosch P, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, Lind P, Mehta A, Hughes D. Is there a role for scintigraphic imaging of bone manifestations in Gaucher disease? A review of the literature. *Nuklearmedizin* 2008; in press.
18. Mikosch P, Zitter F, Gallowitsch HJ, Würtz F, Lind P, Mehta AB, Hughes DA. Bone- and bone marrow scintigraphy in a patient with Gaucher disease type 1 presenting with bone complications. *Nuklearmedizin* 2008; in press.
19. Mariani G, Filocamo M, Giona F, Villa G, Amendola A, Erba P, Buffoni F, Copello F, Pierini A, Minichilli F, Gatti R, Brady RO. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with ^{99m}Tc-sestamibi. *J Nucl Med* 2003; 44: 1253–62.

20. Dolen EG, Berdon WE, Rzal-Shapiro C. "Cold bone scans" as a sign of hemorrhagic infarcts of the spine in Gaucher's disease. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 514–6.
21. Bilchik TR, Heyman S. Skeletal scintigraphy of pseudo-osteomyelitis in Gaucher's disease. Two case reports and a review of the literature. *Clin Nucl Med* 1992; 17: 279–82.
22. Katz K, Mechlis-Frish S, Cohen IJ, Horev G, Zaizov R, Lubin E. Bone scans in the diagnosis of bone crisis in patients who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 513–7.
23. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl 1): A13–24.
24. Maas M, Hollak CE, Akkermann EM, Aerts JF, Stoker J, den Heeten GJ. Quantification of skeletal involvement in adults with type 1 Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 961–5.
25. Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyiel M, Ronfani L, Vidoni L, Pittis MG, Bembi B. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 723–32.
26. Ciana G, Martini C, Leopaldi A, Tamoro G, Katouzian F, Ronfani L, Bembi B. Bone marker alterations in patients with type 1 Gaucher disease. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 185–9.
27. Drugan C, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Caillaud C, Craciun AM. Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 13–20.
28. Fiore CE, Barone R, Pennisi P, Pavone V, Riccobene S. Bone ultrasonometry, bone density, and bone turnover markers in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 24–38.
29. Breemen MJ, de Fost M, Voerman JS, Laman JD, Boot RG, Maas M, Hollak CE, Aerts JM, Rezaee F. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels in type 1 Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 788–96.
30. Mehta AB. Clinical experience with substrate reduction therapy. *Eur J Intern Med* 2006; 17 (Suppl): S13–5.
31. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993; 82: 408–16.
32. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Meyer A, Zimran A. Low-dose low-frequency imiglucerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with type I Gaucher disease. *QJM* 1998; 91: 483–8.
33. Giraldo P, Latre P, Alfonso P, Acedo A, Alonso D, Barez A, Corrales A, Franco R, Roldan V, Serrano S, Pocovi M. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naive or previously treated patients with type 1 Gaucher's disease. *Haematologica* 2006; 91: 703–6.
34. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther* 2005; 27: 1215–27.
35. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hades-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, Aerts JF, van Weely S, Zimran A. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type 1 Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood* 2007; 110: 2296–301.
36. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205–11.
37. McHugh K, Olsen EØE, Vellodi A. Gaucher disease in children: radiology of non-central nervous manifestations. *Clin Radiol* 2004; 59: 117–23.
38. De Fost M, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, Wiersma MG, Haussinger D, Brett S, Brill N, vom Dahl S. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood* 2006; 108: 850–5.
39. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, Angell J, Skrinar A, Pastores GM. Imiglucerase (Cerezyme®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 576–88.
40. Poll LW, Maas M, Terk MR, Roca-Espiau M, Bembi B, Ciana G, Weinreb NJ. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl 1): A25–36.
41. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, Hangartner T. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007; 21: 119–26.
42. Pastores G, Elstein D, Hrebicek M, Zimran A. Effect of Miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational open-label studies. *Clin Ther* 2007; 29: 1645–54.
43. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, Sun S. Gaucher disease. Alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104: 1253–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)