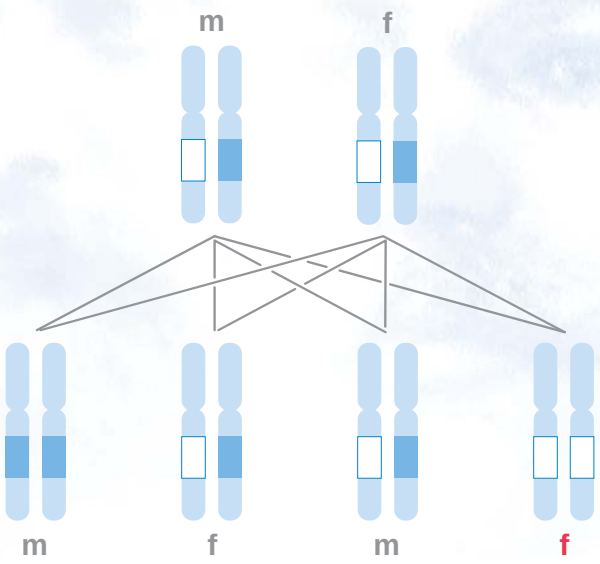
Morbus Niemann-Pick

Dr. Eugen Mengel

unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Michael Beck
Prof. Dr. Klaus Harzer
Priv.-Doz. Dr. Hans-H. Klünemann
Lisa Peintinger
Dr. Heiko Runz



UNI-MED

Morbus Niemann-Pick

UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Mengel, Eugen:
Morbus Niemann-Pick/Eugen Mengel.-
1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2012, ISBN 978-3-8374-6179-4

© 2012 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.

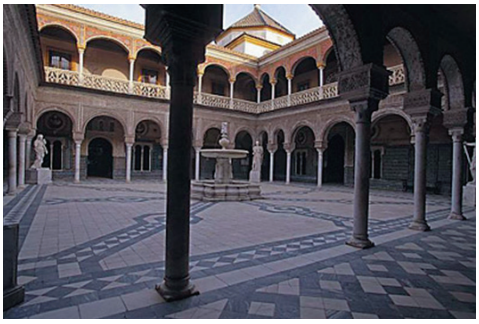
Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

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.



Gewidmet ist das Buch den Patienten und ihren Familien. Das Kennenlernen und Verstehen der Erkrankungen ist eng mit deren Vertrauen, den genauen Berichten und gelegentlich auch deren Freundschaft verbunden. Ich erinnere mich noch gut daran, dass ich bei den ersten beiden Niemann-Pick-Patienten, die ich untersuchen durfte, die Diagnosen M. Niemann-Pick Typ C und Typ B fehlerhaft zugeordnet habe. Dem Patienten mit Niemann-Pick Typ B wollte ich die Diagnose Niemann-Pick Typ C geben und beim zweiten Patienten genau „andersherum“. In diesem Sinne, damit Ihnen das in Zukunft nicht auch passiert, ist dieses Buch entstanden. Die Darstellung der beiden Erkrankungen baut auf dem medizingeschichtlichen Kontext auf. Im Weiteren wird ein Bogen von der Molekularbiologie über die klinische Darstellung bis hin zu Therapieansätzen gespannt. Ich wünsche viel Spaß beim Lesen.

Mainz, im Juni 2012 *Eugen Mengel*

Autoren

Prof. Dr. Michael Beck
Universitätskinderklinik
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Kap. 1.

Prof. Dr. Klaus Harzer
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Neurometabolisches Labor
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Kap. 2.

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-H. Klünemann
Bezirksklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsstraße 84
93053 Regensburg
Kap. 4.2.6.

Dr. Eugen Mengel
Universitätskinderklinik Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Kap. 1., 4., 5.

Lisa Peintinger
Bezirksklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsstraße 84
93053 Regensburg
Kap. 4.2.6.

Dr. Heiko Runz
Universitätsklinikum Heidelberg
Institut für Humangenetik
Im Neuenheimer Feld 366
69120 Heidelberg
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
2.4. 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 ... 21
2.4.3. Niemann-Pick-Krankheit vom Transportprotein-defizienten Typ (NPC1, NPC2), Zentralnervensystem ... 23
2.5. Tiermodelle ... 24
2.5.1. Niemann-Pick-Krankheit vom Sphingomyelinase-defizienten Typ (NPs) ... 24
2.5.2. Niemann-Pick-Krankheit vom Transportprotein-defizienten Typ (NPC1, NPC2) ... 25
2.6. Therapeutische Konzepte zur möglichen Beeinflussung pathogenetisch bedeutsamer Stoffwechselveränderungen ... 25
2.6.1. Niemann-Pick-Krankheit vom Sphingomyelinase-defizienten Typ (NPs) ... 25
2.6.2. Niemann-Pick-Krankheit vom Transportprotein-defizienten Typ (NPC1) ... 25

3. Die Genetik der Niemann-Pick-Erkrankungen 32

3.1. Niemann-Pick Typ A/B (NP-A/B) [MIM: 257200/607616] ... 32
3.1.1. *SMPD1*-Gen und ASM-Protein [HGNC Gene-ID: 11120] ... 32
3.1.2. *SMPD1*-Varianten ... 33
3.2. Niemann-Pick Typ C (NP-C) [MIM: 257220/607625] ... 34
3.2.1. *NPC1*-Gen und -Protein [HGNC Gene-ID: 7897] ... 34
3.2.2. *NPC1*-Varianten ... 35
3.2.3. *NPC2*-Gen und -Protein [HGNC Gene-ID: 14537] ... 36
3.2.4. *NPC2*-Varianten ... 36
3.3. Herausforderungen der genetischen Niemann-Pick-Diagnostik und Ausblick ... 37
3.4. Diagnostikanbieter in Deutschland, Österreich und der Schweiz ... 38
3.5. Genetische Datenbanken zu den Niemann-Pick-Erkrankungen ... 38

4. Klinische Manifestation 44

4.1. Morbus Niemann-Pick Typ A und Typ B ... 44
4.2. Morbus Niemann-Pick Typ C ... 49
4.2.1. Perinataler Verlaufstyp ... 49
4.2.2. Infantiler Verlaufstyp ... 49
4.2.3. Spätinfantile Verlaufsform ... 52
4.2.4. Juvenile, klassische Manifestation ... 53
4.2.5. Adulte Manifestation ... 56
4.2.6. Psychiatrische Manifestationen bei Morbus Niemann-Pick Typ C ... 58

5. Management und Behandlung der Niemann-Pick-Erkrankungen 68
5.1. Management und Behandlung der Niemann-Pick-Typ-A/B-Erkrankung 68
5.1.1. Supportive Behandlung 68
5.1.2. Ursächliche Therapieansätze 69
5.1.3. Therapieoptionen, die die Zukunft bringen könnte 70
5.2. Management und Behandlung der Niemann-Pick-Typ-C-Erkrankung 71
5.2.1. Miglustat 71
5.2.2. Knochenmark- und Lebertransplantationen 72
5.2.3. Behandlung von extrapyramidalen Symptomen, Spastik, Kataplexie und Epilepsie 73
5.2.4. Substanzen in präklinischen und experimentellen Untersuchungen 73

Index 76