

Miriam Nathalie Stampfer

Dr. med.

Etablierung einer klinischen Datenbank zur Niemann-Pick Typ C Erkrankung und Analyse der Daten

Promotionsfach: Humangenetik

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Heiko Runz

Niemann-Pick Typ C (NP-C) ist eine seltene neurodegenerative lysosomale Speichererkrankung, die in ihrer klinischen Ausprägung hoch variabel verlaufen kann und ein breites Spektrum an neurologischen, psychiatrischen und viszeralen Symptomen aufweist. Aufgrund von unterschiedlichen Krankheitsausprägungen bzw. -verläufen und der Seltenheit der Erkrankung wird die Diagnose NP-C leider oft mit großer Verzögerung gestellt.

Es existiert bisher keine Infrastruktur in der klinische Daten systematisch erfasst werden.

Im Rahmen der Doktorarbeit wurden ein Fragebogen sowie eine elektronische Datenbank (NPCcdb) erstellt, um patientenbezogene Daten in systematischer Weise zu erheben und zu speichern sowie um die diagnostischen und klinischen Befunde von NP-C-Patienten zu analysieren.

Die Krankengeschichte einer deutsch-schweizerischen Kohorte von 42 Patienten wurde systematisch mit einem maßgeschneiderten Fragebogen in persönlichen Interviews erfasst. Die gesammelten Daten wurden hinsichtlich Symptommhäufigkeit, Symptomkonstellationen und individuellen Krankheitsverläufen analysiert und statistisch ausgewertet. Zur Beurteilung des Beeinträchtigungsgrades individueller Patienten im Krankheitsverlauf wurde ein neues klinisches Bewertungssystem (NPCcdb-Score) entwickelt und angewendet.

Es konnten 72 neuropsychiatrische Symptome herausgefiltert werden, die sich als typische Zeichen von NP-C über den Krankheitsverlauf hinweg manifestieren. Neuropsychiatrische Symptome, die bereits zuvor als typisch beschrieben wurden, traten auch im untersuchten Patientenkollektiv gehäuft auf (z.B. kognitive Defizite bei 86 %, Ataxie bei 79 %, vertikale supranukleäre Blickparese bei 76 %), und die Manifestation dieser bekannten Krankheitszeichen war assoziiert mit einer beschleunigten Diagnosestellung. Die longitudinale Analyse der klinischen Datensätze zeigte jedoch auch, dass bei der Mehrzahl der Patienten weniger spezifische neuropsychiatrische Zeichen bereits früher im Krankheitsprozess zu beobachten sind (z.B. Ungeschicklichkeit $4,9 \pm 1,1$ Jahre vor Diagnosestellung). Darüber hinaus korrelierte die Effizienz der derzeitigen klinischen diagnostischen Standards negativ mit der Dauer seit Beginn der neurologischen Erkrankung ($p < 3,9 \times 10^{-4}$). Dies lässt auf eine unzureichende Sensitivität bei der Diagnosestellung während der Frühphase der Erkrankung schließen und legt nahe, dass die Berücksichtigung früher, aber weniger spezifischer neuropsychiatrischer Symptome die Diagnosefindung erheblich beschleunigen kann.

Die meisten Patienten in der Kohorte zeichnen sich durch eine stetige Krankheitsprogression (ab neurologischer Erstsymptomatik) über mehrere Jahre hinweg aus. Allerdings konnte eine

Subkohorte von sechs Patienten identifiziert werden, bei denen sich nach einer initial stetigen Krankheitsprogression eine 2,9-fach beschleunigte Progression zeigte. Diese Verlaufsverschlechterung war mit dem Auftreten von Krampfanfällen assoziiert ($p < 7 \times 10^{-4}$). Diese Ergebnisse legen nahe, dass das Auftreten von Krampfanfällen bei NP-C Patienten prädiktiv für eine schlechte Prognose ist.

Die systematische Datenerfassung des komplexen Krankheitsbildes von NP-C mit Hilfe des von mir konzipierten Fragebogens und der entsprechenden Datenbank sowie die Analyse dieser Daten ermöglichen es, neue Erkenntnisse über NP-C zu erlangen. Dies ist möglich, da alle Patienteninformationen auf die gleiche Weise dokumentiert werden und dementsprechend systematische Vergleiche der Patienten miteinander möglich sind. Bereits die Datenanalyse von 42 Patienten ergab, dass gering spezifische Symptome in der Frühphase der NP-C Erkrankung auftreten und dass eine Achtsamkeit auf diese Symptome zu einer früheren Diagnosestellung von NP-C führen könnte, wovon wiederum die Patienten profitieren würden, da somit auch zu einem früheren Zeitpunkt mit der Therapie begonnen werden könnte.

Durch die Anwendung der von mir geschaffenen Infrastruktur bei mehr NP-C Patienten wird es möglich sein, das heterogene Bild von NP-C präzise zu charakterisieren und die Effizienz von Studien zu momentanen und zukünftigen Therapiemöglichkeiten zu steigern.