

Inhaltsverzeichnis

	Geschichte des M. Niemann-Pick	12
	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
	Die Genetik der Niemann-Pick-Erkrankungen	34
3.1.	Niemann-Pick Typ A/B (NP-A/B) [MIM: 257200/607616].	34
3.1.1.	SMPD1-Gen und ASM-Protein [HGNC Gene-ID: 11120]	34
3.1.2.	SMPD1-Varianten.	35
3.2.	Niemann-Pick Typ C (NPC) [MIM: 257220/607625].	35
3.2.1.	NPC1-Gen und -Protein [HGNC Gene-ID: 7897]	37
3.2.2.	NPC1-Varianten	38
3.2.3.	NPC2-Gen und -Protein [HGNC Gene-ID: 14537]	38
3.2.4.	NPC2-Varianten	39
3.3.	Herausforderungen der genetischen Niemann-Pick-Diagnostik und Ausblick	39
3.4.	Genetische Datenbanken zu den Niemann-Pick-Erkrankungen	40
	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

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

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