

**Urodynamische Untersuchungen und statistische  
Erhebungen bei einem Patientenkollektiv mit  
Morbus Pompe**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Katharina Sophie Kuchenbecker**

aus Weimar

2021

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Ruth Kirschner-Hermanns
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans Karbe

Tag der Mündlichen Prüfung: 29. Juli 2021

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Manuel Ritter

meinem Vater



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b>	<b>8</b>
1.1 Einleitung	8
1.1.2 Zielsetzung	10
1.2 Material und Methoden	10
1.2.1 Epidemiologie	10
1.2.2 Klinische Untersuchung	11
1.2.3 Neurourologische Untersuchung	13
1.2.4 Ethik	14
1.2.5 Statistische Analyse	14
1.3 Ergebnisse	14
1.3.1 Anamnese und Krankheitsverlauf	14
1.3.2 Körperliche Untersuchung der LUTS-Patienten	16
1.3.3 Urologische Anamnese und Miktionstagebuch	17
1.3.4 Urodynamische Ergebnisse	19
1.3.5 Langzeitverlauf unter Enzymersatztherapie	25
1.3.5.1 Motorische Funktion und Vitalkapazität	25
1.3.5.2 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne LUTS	27
1.4 Diskussion	31
1.5 Zusammenfassung	36
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	38
<b>2. Veröffentlichung</b>	<b>44</b>
Abstract	44
Introduction	45
Material and Methods	45
Results	47
Discussion	51
Conclusion	52
<b>3. Danksagung</b>	<b>54</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BOO	Bladder Outlet Obstruction, Blasenauslassobstruktion
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CH	Charrière
EMG	Elektromyogramm
ERT	Enzyme replacement therapy; Enzymersatztherapie
GAA	Acid alpha glucosidase, alpha-1,4-Glukosidase
GSD-II	Glycogen storage disease II; Glykogenspeichererkrankung Typ II
ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form
ICS	International Continence Society
LOPD	Late onset Pompe disease
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
MMS/Laborie	Laborie / Medical Measurement Systems B.V.
MRT	Magnetresonanztomographie
MUCP	Maximum urethral closure pressure
MUP	Maximum urethral pressure
NLUTD	Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction
$p_{abd}$	Abdomineller Druck
$p_{clos}$	Verschlussdruck
$p_{det\ comp}$	Detrusor Compliance
$p_{det\ max}$	Maximaler Detrusordruck
$p_{det\ open}$	Öffnungsdruck Detrusor
$p_{detQ_{max}}$	Detrusordruck bei maximaler Flussrate
$p_{ura}$	Urethraler Druck
$p_{ura\ clos}$	Urethraler Verschlussdruck
$p_{ves}$	Vesikaler Druck
$p_{ves\ clos}$	Vesikaler Verschlussdruck
$p_{ves\ comp}$	Vesikale Compliance
$p_{vesQ_{max}}$	Vesikaler Druck bei maximalem Flow
$Q_{max}$	Maximale Flussrate in ml/s

QMFT	Quick Motor Function Test
QoL	Quality of life
rh-GAA	Recombinant human acid alpha-glucosidase
SF-36	Short Form-36 (Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität)
TRUS	Transrectal Ultrasound
UDP	Urethradruckprofil
VK	Vitalkapazität (der Lunge)
VUD	Videourodynamik
WGMS	Walton Gardner Medwin Score
ZNS	Zentrales Nervensystem
4SCT	4 step climb test
6MWT	6 minute walk test
10MWT	10 meter walk test

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Bei der Erkrankung Morbus Pompe handelt es sich um die autosomal-rezessiv vererbte Glykogenspeichererkrankung Typ II (GSD II) mit einer geschätzten Prävalenz von 1:40.000 (Ausems et al., 1999). Das defekte GAA-Gen verursacht hierbei einen Mangel an lysosomaler alpha-1,4-Glukosidase, wodurch der Glykogenabbau behindert wird. In der Folge kommt es zu einer Glykogenakkumulation in Zytoplasma und Lysosomen von diversen Geweben (Di Rocco et al., 2007; Hobson-Webb et al., 2012; Martiniuk et al., 1990). Zu den klinischen Formen von Morbus Pompe zählen die infantile, juvenile und late-onset Form, wobei die late-onset Form (LOPD) der mildeste Phänotyp dieser Erkrankung ist. Die betroffenen Patienten leiden häufig unter muskulärer Erschöpfung und Muskelschmerzen, die sich im Rahmen einer progressiven, stammbetonten Muskelschwäche entwickeln. Eine progressive respiratorische Insuffizienz, die als Dyspnoe wahrgenommen wird, ist ein weiteres häufiges und für die Patienten sehr belastendes Symptom (Müller-Felber et al., 2007; Wang et al., 2011).

Bei der seit 2006 angewandten Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT), die als kausaler Therapieansatz für Morbus Pompe-Patienten eine günstige Perspektive eröffnet, da sie Morbidität und Mortalität signifikant zu senken vermochte (Harlaar et al., 2019; Schooser et al., 2017), handelt es sich um intravenös appliziertes rhGAA (recombinant human acid alpha-glucosidase), welches den Mangel an körpereigener alpha-1,4-Glukosidase ausgleicht (Strothotte et al., 2010). Hierbei wird Alglukosidase alpha (Handelsname Myozyme®) im 14-Tage-Rhythmus intravenös mit einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht appliziert (Schüller et al., 2013). Dies erfolgt am Universitätsklinikum Bonn ambulant in einer mehrstündigen Sitzung unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalfunktionen, um eventuelle allergische Reaktionen frühzeitig erkennen und therapieren zu können. Besonders in den ersten 2-3 Jahren nach Therapiebeginn scheint es zu einer Erholung der Muskelfunktion zu kommen, häufig gefolgt von einer erneuten Verschlechterung oder einem Erhalt der Funktion mit sehr individuellen Verläufen (Harlaar et al., 2019; Kuperus et al., 2017; Regnery et al., 2012).

Es gibt zahlreiche Studien, die sich anhand von Fragebögen mit urologischen Beschwerden bei LOPD beschäftigen und auf eine vermehrte Häufigkeit von Inkontinenz unter LOPD-Patienten hindeuten. Diese Studien deuten ebenfalls an, dass dies mit einer schlechteren Lebensqualität (Quality of Life, QoL) einhergeht (Abercrombie et al., 1998; Karabul et al., 2014; Remiche et al., 2012).

Der auf den unteren Harntrakt bezogene Beschwerdekomples bei Morbus Pompe-Patienten (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) repräsentiert in anatomisch-funktioneller Hinsicht ein komplexes organisches Substrat aus glatter und quergestreifter Muskulatur sowie Blasenurothel und neuronalen Strukturen. Nachdem in Autopsiestudien an LOPD-Patienten pathologische Glykogenablagerungen in der glatten sowie der quergestreiften Muskulatur nachgewiesen wurden, schienen Symptome des unteren Harntraktes (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) durch Infiltration der Blasen- und Beckenbodenmuskulatur durch Glykogeninfiltration denkbar (Karabul et al., 2014). Da aber auch das Urothel als Sitz neuronaler Dehnungsrezeptoren eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von LUTS spielt, wird angenommen, dass auch hier lokalisierte mögliche Glykogeneinlagerung pathophysiologisch bedeutsam sind. (de Groat, 2004; Hobson-Webb et al., 2012; Thurberg et al., 2006). Letztlich erscheint es auch denkbar, dass Befunde, die auf eine neurogene Ursache für LUTS hindeuten ursächlich mit Läsionen auf Ebene der neuronalen Steuerungszentren der Blasenfunktion (Neurogenic Lower Urinary Tract Disease, NLUTD) zusammenhängen (Banakhar et al., 2012; Ginsberg, 2013; Stoffel, 2016), denn auch in Nervengewebe wie Vorderhornzellen sowie grauer und weißer Substanz des ZNS wurden bei LOPD Patienten entsprechende pathologisch-anatomische Veränderungen im Sinne von Glykogenakkumulationen festgestellt (Di Rocco et al., 2007; Ebbink et al., 2018). Um diese Erklärungsansätze genauer zu differenzieren wurden die LOPD-Patienten mit LUTS neurourologisch und urodynamisch untersucht.

Die These dieser Arbeit ist, dass manche Morbus Pompe-Patienten unter LUTS im Sinne von NLUTD leiden, welche insbesondere bei Patienten mit einem schlechteren Therapieansprechen auf ERT auftreten. Da dieses Therapieansprechen bei ERT in der Literatur als heterogen und individuell unterschiedlich bewertet wird, wurde in einer retrospektiven Datenanalyse das Therapieansprechen nicht nur der LUTS-Patienten,

sondern des gesamten LOPD-Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Bonn analysiert, um hinsichtlich des Therapieansprechens zu untersuchen, ob entsprechend der These die LUTS-Patientenkohorte als eine Untergruppe des gesamten Patientenkollektivs mit einem allgemein verminderten Therapieansprechen darstellbar ist. Ferner soll durch die Erstbeschreibung des gesamten Patientenkollektivs festgestellt werden, ob das Therapieansprechen unserer LOPD-Patientenkohorte vergleichbar mit anderen Patientenkohorten ist.

### 1.1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, die urologischen Symptome (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) bei Morbus Pompe zu reproduzieren, sie objektiv festzustellen und klinisch einzuordnen. Daher wurden neben Fragebögen und klinischer Untersuchung urodynamische Untersuchungen der LOPD-Patienten mit LUTS geplant und durchgeführt, da die Urodynamik hier die objektivste Untersuchungsmethode darstellt (Ginsberg, 2013). Hierdurch und mit Hilfe der retrospektiven Analyse von Patientendaten der LOPD-Kohorte soll die eingangs erläuterte These dieser Arbeit belegt werden.

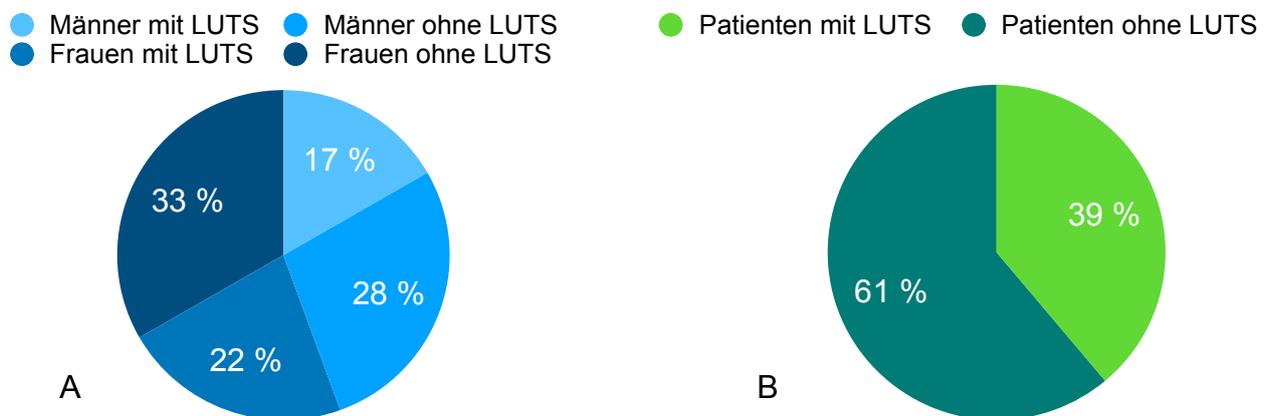
Dies ist nach aktuellem Kenntnisstand die erste urodynamische Studie mit Morbus Pompe-Patienten. Daten und Ergebnisse aus der urodynamischen Studie wurden unter dem Titel "Urodynamic and clinical studies in patients with late-onset Pompe disease and lower urinary tract symptoms" in "Neurourology and Urodynamics" veröffentlicht (Kuchenbecker et al., 2020).

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Epidemiologie

In diese Studie wurden 18 Morbus Pompe-Patienten des Universitätsklinikums Bonn eingeschlossen (10 Frauen, 8 Männer). Die Diagnose Morbus Pompe wurde bei allen Patienten genetisch und biochemisch bestätigt. Die untersuchten Patienten stimmten der Teilnahme an dieser Studie zu und wurden oder werden am Universitätsklinikum Bonn mit Enzymersatztherapie behandelt. Von diesen 18 Patienten gaben 7 LUTS

(lower urinary tract symptoms) an (4 Frauen, 3 Männer; 38,9 %, siehe dazu Abbildung 1). Eine Patientin wurde auf eigenen Wunsch von jeglichen über Fragebögen hinausgehenden Untersuchungen ausgeschlossen, da sie durch ihre LOPD-Erkrankung (late onset Pompe disease) unter einer hohen Morbidität litt. Daher unterzogen wir nur 6 Patienten mit LUTS einer weitergehenden neurourologischen Untersuchung. Die nicht neurourologisch untersuchten Patienten (ohne LUTS, n=11) stellten die Kontrollgruppe für die Patienten mit LUTS dar; wegen starker infusionsassoziierten Komplikationen musste bei einem Patienten von Enzymersatztherapie (ERT) abgesehen werden. Durch eine zu kurze Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Datenerhebung mussten insgesamt zwei Patienten von der retrospektiven Langzeituntersuchung ausgeschlossen werden. Daher wurden letztendlich die Daten von 16 Patienten für einen Zeitraum von mindestens 12 Monate ab Behandlungsbeginn mit ERT erhoben. Patienten ohne LUTS (n=11) waren durchschnittlich 57,63 Jahre alt, Patienten mit LUTS (n=7) durchschnittlich 61,85 Jahre.



**Abb. 1:** A: Prozentuale Verteilung von Männern und Frauen mit und ohne LUTS. B: LOPD-Patienten mit und ohne LUTS.

### 1.2.2 Klinische Untersuchung

Es wurden retrospektiv und anonymisiert klinische Untersuchungsergebnisse aller LOPD-Patienten des Universitätsklinikums Bonn ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit ERT bis zum Zeitpunkt der urodynamischen Studie erhoben und ausgewertet. Hierbei wurden Untersuchungen mit Bezug zur motorischen Funktion, der Lungenfunktion und zur Lebensqualität einbezogen. Diese Untersuchungen werden regelhaft

bei Patienten mit LOPD durchgeführt, um das Therapieansprechen auf ERT zu überprüfen. In dieser Studie wurden diese Daten systematisch analysiert, um zum einen einen Eindruck des Therapieansprechens der gesamten Kohorte zu bekommen. Hierdurch kann ein Rückschluss über die Vergleichbarkeit dieser Kohorte zu anderen Morbus Pompe-Kohorten und -Studien gezogen werden. Zum anderen kann hierdurch eingeschätzt werden, ob sich die LUTS-Patienten durch ein besonders schlechtes Therapieansprechen von der "Kontrollgruppe" abheben. Hierzu wurden Patienten in Gruppen nach Therapiedauer, Therapieansprechen, sowie nach dem Vorhandensein von LUTS-Beschwerden eingeteilt, um signifikante Unterschiede und Trends festzustellen. Außerdem wurden zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Studie die genannten klinischen Untersuchungsergebnisse von LUTS-Patienten mit nicht-LUTS-Patienten verglichen.

Die motorischen Funktionen der Patienten wurden mit diversen motorischen Tests wie dem 6-Minuten-Gehtest (6MWT), der 4-Stufen-Steigttest (4SCT), 10-Meter-Gehtest (10MWT), Arm Functional Test, Walton Gardner Medwin Score (WGMS) und Quick Motor Function Test (QMFT) untersucht. Insbesondere der QMFT gibt hierbei Auskunft über die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten, da bei diesem Test verschiedene Bewegungen ausgeführt und je nach Ausführung mit 0 bis 4 Punkten bewertet werden, wodurch bei insgesamt 16 Aufgaben insgesamt maximal 64 Punkte erreicht werden können (van Capelle et al., 2012). Zur Einschätzung der Lungenfunktion diente die Messung der Vitalkapazität sowohl im Sitzen als auch im Liegen. Die Lebensqualität (QoL) wurde anhand des SF-36 Fragebogens in regelmäßigen Abständen neben den schon erwähnten Tests abgefragt, eine hohe Punktezahl ist hierbei vereinbar mit einer hohen Lebensqualität. Bei den LUTS-Patienten wurde außerdem der ICIQ-Score (International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form) erfasst. Hierbei können 0 bis 21 Punkte erreicht werden, wobei ein hoher Punktwert sowohl die Schwere der Inkontinenzsymptome, als auch die Belastung der Lebensqualität abbildet. Außerdem wird in diesem Fragebogen die Situation, während der es zu Inkontinenz kommt, erfragt (Seckiner et al., 2007).

### 1.2.3 Neurourologische Untersuchung

Patienten mit LUTS führten vor der eigentlichen Untersuchung über 2-3 Tage ein Miktionstagebuch. In diesem dokumentierten die Patienten die tägliche Trinkmenge, Miktionshäufigkeit, die Stärke des Harndrangs, Inkontinenzepisoden und eventuelle Vorlagenwechsel. Es wurde bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese erhoben.

Die Blasenfunktion der LUTS-Patienten wurde apparativ mit Videourodynamik untersucht, zum Einsatz kam das Solar Blue Urodynamic Testing System von MMS/Laborie. Diese Untersuchung fand in der Neuro-Urologie im Johanniter Neurologischen Rehabilitationszentrum der Godeshöhe e.V. in Bonn statt.

Bei dieser Untersuchung wurden flüssigkeitsgefüllte rektale und vesikale Katheter der Größe 8 CH verwendet, die mit externen Druckmessern verbunden wurden. Über den vesikalen Katheter wurde die Blase mit einer maximalen Geschwindigkeit von 20 ml/min in liegender Position unter radiologischer Kontrolle mit körperwarmem röntgendichtem Kontrastmittel befüllt. Nach jeweils 100 ml Füllvolumen wurde der Hustentest durchgeführt. Dieser dient der Qualitätssicherung. Gleichzeitig kann eine Belastungsinkontinenz, welche bei erhöhtem intraabdominellem Druck auftritt, bei verschiedenen Blasenfüllungen demaskiert werden. In regelmäßigen Abständen wurden Beckenübersichtsaufnahmen erstellt, um die gefüllte Harnblase auch radiologisch zu beurteilen. Während der Blasenfüllung meldeten die Patienten ein erstes Empfinden der Blasenfüllung, einen ersten Harndrang, einen starken Harndrang und eventuelle andere Empfindungen. Da der Röntgentisch nicht zu einem Miktionsstuhl umgebaut werden kann, wurde die Miktionskurve in liegender Position mit Hilfe eines Flowmeters aufgezeichnet. Der Restharn wurde sonografisch bestimmt. Bei zwei Patientinnen konnte ein Urethradruckprofil aufgezeichnet werden; alle Patientinnen wurden außerdem gynäkologisch untersucht. Die Kontraktionskraft des Beckenbodens wurde mittels Oxford-Skala gemessen (0=keine Kontraktion, 5=starke Kontraktion). Die Männer wurden mittels transrektaler Sonografie (TRUS) untersucht. Bei allen Patienten wurden außerdem die oberen Harnwege sonografisch untersucht.

Da eine Patientin während der Miktion den vesikalen Katheter verlor, wurde in ihrem Fall lediglich ein freier Flow gemessen. Bei einem Patienten konnte lediglich eine Zystometrie durchgeführt werden. Aufgrund der Invasivität der Untersuchung wurden die Untersuchungen nicht wiederholt (Methodik aus Kuchenbecker et al., 2020).

#### 1.2.4 Ethik

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich Wilhelms Universität Bonn (Nummer 344/16) genehmigt. Die sechs urodynamisch untersuchten Patienten gaben aufgrund der Invasivität der Untersuchung und möglicher Risiken eine schriftliche Einwilligung zur Durchführung von neurourologischen und urodynamischen Untersuchungen. Die Patienten wurden hinreichend über die Indikation und mögliche Risiken der urodynamischen und neurourologischen Untersuchungen aufgeklärt. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki 1975 durchgeführt.

#### 1.2.5 Statistische Analyse

Wir errechneten Durchschnitt und Median für quantitative Werte (z. B. Volumen, Häufigkeiten etc.), zur Berechnung von Korrelationen zwischen den Patientengruppen wurde der Student's t-Test verwendet (z. B. Dauer der Erkrankung, Alter, Quick Motor Function Test etc.). Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Wir verwendeten SPSS Statistics Version 25 software für Mac (SPSS Inc, USA, IL) (Kuchenbecker et al., 2020). Die Ergebnisse der Langzeitstudie wurden mithilfe eines gemischten linearen Modells ausgewertet. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

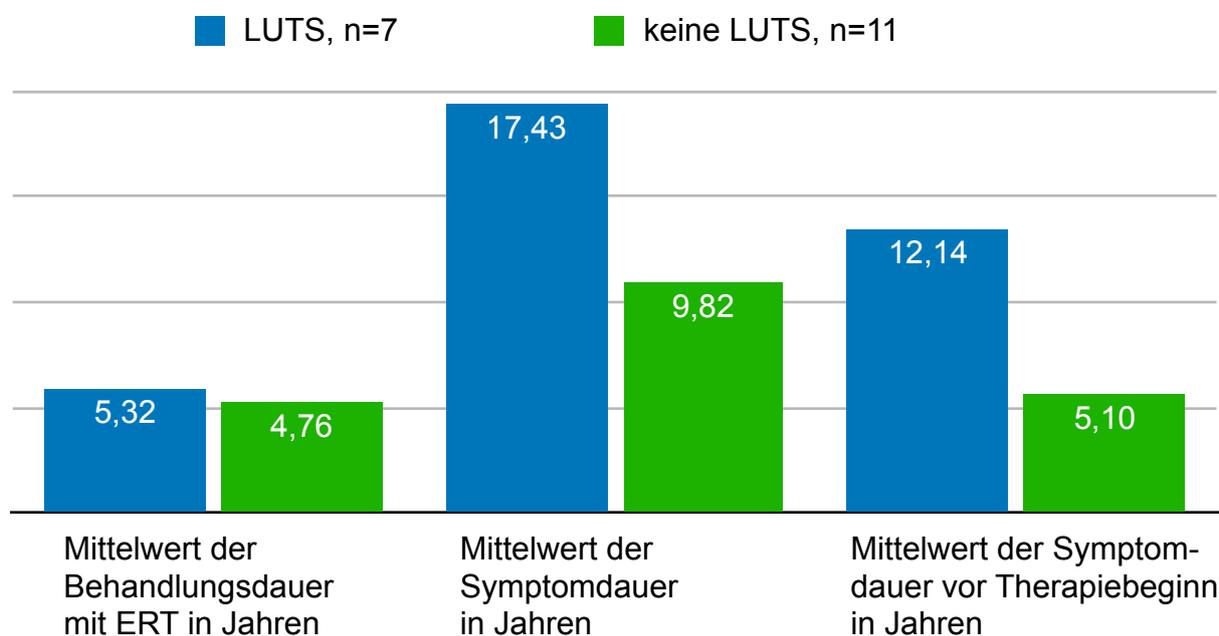
### 1.3 Ergebnisse

#### 1.3.1 Anamnese und Krankheitsverlauf

Late onset Pompe disease (LOPD) - Patienten mit LUTS (lower urinary tract symptoms) erreichten in motorischen Tests insgesamt schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe, so im 10 meter walk test (10MWT) (10,5s vs. 9,2s), 4 step climb test (4SCT) (6,3s vs. 3,8s), 6 minute walk test (6MWT) (359,16m vs. 445,17m) und im Quick Motor Function Test (QMFT) (32,25 Punkte vs. 43,31 Punkte). Statistisch signifikante Unterschiede ergeben sich bei ausschließlicher Betrachtung der Ergebnisse der Männer im QMFT (26,66 Punkte mit LUTS vs. 47,13 Punkte ohne LUTS,  $p=0,010$ ) und im WGMS ( $p=0,024$ ). Die Patientinnen mit LUTS erreichten im QMFT ein etwas schlechteres Ergebnis als ihre Kontrollgruppe (36,6 Punkte vs. 39,5 Punkte).

Die Auswertung der Quality of life - Fragebögen SF-36 (Short Form 36) zeigt eine tendenziell etwas schlechtere Lebensqualität der LUTS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Frauen mit LUTS erreichten in den Fragebögen im Median etwas weniger Punkte (53 vs. 58) als Frauen ohne LUTS; Männer mit LUTS erreichten eine niedrigere mediane Gesamtpunktzahl als Männer ohne LUTS (36 Punkte vs. 39 Punkte). Eine höhere Punktzahl im SF-36 Quality of life-Fragebogen ist hierbei mit einer besseren Lebensqualität sowohl im physischen als auch im psychischen Sinne vereinbar. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Ein weiterer Unterschied im Vergleich der beiden Patientenkohorten bestand darin, dass die Patienten mit LUTS schon deutlich länger an Morbus Pompe erkrankt waren als die Patienten ohne LUTS (17,4 Jahre vs. 9,8 Jahre) und auch insgesamt länger mit Enzymersatztherapie (ERT) behandelt wurden (5,32 Jahre vs. 4,76 Jahre). Hinzu kommt, dass die Latenz zwischen ersten Symptomen und Therapiebeginn bei Patienten mit LUTS statistisch signifikant länger war als bei Patienten ohne LUTS (12,4 Jahre vs. 5,1 Jahre;  $p=0,017$ ). (Siehe Abbildung 2 und Tabelle 1) (Kuchenbecker et al., 2020).



**Abb. 2:** Ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne LUTS: Die durchschnittliche Therapiedauer, gesamte Erkrankungsdauer und Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn in Jahren. Patienten mit LUTS waren vor Therapiebeginn statistisch signifikant ( $p=0,017$ ) länger erkrankt als Patienten ohne LUTS. (Kuchenbecker et al., 2020)

**Tab. 1:** Epidemiologische Daten der LOPD-Patienten (Kuchenbecker et al., 2020)

Patient	Geschlecht	Alter in Jahren	Body-Mass-Index	Krankheitsdauer in Jahren	Krankheitsdauer vor Therapiebeginn in Jahren	Therapiedauer in Monaten	LUTS
1	w	35	21,4	9	8	21	ja
2	w	53	27	12	11	10	ja
3	w	63	21,9	5	4	11	ja
4	w	78	23,2	25	15	126	ja
5	w	64	x	6	0	0	nein
6	w	60	39,1	10	2	33	nein
7	w	51	21,3	22	12	127	nein
8	w	57	26,6	10	5	64	nein
9	w	74	21,7	6	1	65	nein
10	w	40	24,2	5	4	10	nein
11	m	75	23,8	36	26	126	ja
12	m	67	27,1	23	15	88	ja
13	m	62	35,5	12	6	65	ja
14	m	52	17	13	8	65	nein
15	m	54	23,4	16	5	132	nein
16	m	64	22,4	13	7	48	nein
17	m	43	21,6	4	4	1	nein
18	m	75	25,5	3	3	26	nein

### 1.3.2 Körperliche Untersuchung der LUTS-Patienten

Auffällig in der körperlichen Untersuchung waren ein abgeschwächter Bulbocavernosusreflex bei einer Patientin, ein fehlender Analreflex bei zwei Patienten, ein schwacher Analreflex bei einer Patientin und ein schwacher Analsphinkter bei 5 Patienten. Die Prüfung der Kontraktionskraft des Beckenbodens ergab bei zwei Patientinnen eine schwache Kontraktion (2/5 Oxfordskala) (An et al., 2000). Bei einem Patienten zeigte sich in der transrektalen Sonografie (TRUS) eine vergrößerte Prostata mit 50 ml, am ehesten hinweisend auf benigne Prostatahyperplasie (BPH), bei zwei anderen Patienten mäßig vergrößerte Prostatae mit 24 ml ohne Hinweis auf Malignität.

Bei der gynäkologischen Untersuchung der Patientinnen wurde eine Schwäche des Beckenbodens bei allen drei Frauen festgestellt. Die Stärke variierte zwischen 2-4/6

nach Oxford Skala. Die vaginal-sonografische Untersuchung der Patientinnen ergab bei allen kleine uterine Myome. Weitere sonografische Auffälligkeiten fanden sich nicht (Siehe Tabelle 2) (Kuchenbecker et al., 2020).

### 1.3.3 Urologische Anamnese und Miktionstagebuch

Das durchschnittliche Ergebnis der Patienten bei Auswertung des ICIQ (International Consultation on Incontinence) - Fragebogens zur Ermittlung des Grades der Inkontinenz und deren Auswirkung auf die Lebensqualität betrug 7 Punkte. Maximal erreichbar sind 21 Punkte, was einer schweren Inkontinenz mit hoher Belastung der Lebensqualität entsprechen würde. Die Ergebnisse variierten stark zwischen 0 und 10 Punkte. Fünf Patienten hatten einen Score > 0 Punkte, davon lagen vier Patienten > 5 Punkte. Die durchschnittliche berichtete Flüssigkeitsaufnahme der Patienten betrug 1843,5 ml (1250-2300 ml), die Miktionsfrequenz wurde durchschnittlich mit 9,6 pro Tag angegeben (7-13/d). Zwei Männer gaben an, Vorlagen zu benötigen (1-2/d).

Alle Patienten gaben an, unter Harnspeicherbeschwerden zu leiden. Darunter zählten Drang (n=6), Dranginkontinenz und Pollakisurie. Miktionsbeschwerden wurden von einer Patientin und einem Patienten angegeben, darunter schwacher Harnstrahl, ungewollte Verzögerung bei Einleitung der Miktion und Zuhilfenahme der Bauchpresse während der Miktion. Drei Patienten (eine Frau, zwei Männer) gaben Beschwerden nach erfolgter Miktion an, darunter Restharngefühl und terminales Nachtröpfeln. Eine Patientin berichtete von einem starken und plötzlichen Harndrang beim Aufrichten aus einer liegenden Position. Eine vorausgegangene Wahrnehmung der Blasenfüllung war ihr nicht erinnerlich. In diesem Zusammenhang berichtete die Patientin von Dranginkontinenz (siehe Tabelle 2).

Eine Patientin hatte zwei vaginale Geburten, eine Patientin hatte per Sectio Caesarea entbunden. Es wurden im zeitlichen Zusammenhang mit den Geburten weder Komplikationen noch Inkontinenzereignisse berichtet (Kuchenbecker et al., 2020).

**Tab. 2:** Ergebnisse aus Anamnese, klinischer und neurourologischer Untersuchung (Kuchenbecker et al., 2020)

Patient	1	2	3	4	11	12	13
<b>LUTS</b>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<b>ICIQ</b>	5+5	3+3	0+0	0+0	6+3	5+3	1+1
<b>Wann kommt es zu Inkontinenz</b>	vor dem Erreichen der Toilette	vor dem Erreichen der Toilette, ohne erkennbaren Grund	x	x	vor dem Erreichen der Toilette	vor dem Erreichen der Toilette	nach dem Toiletten-gang
<b>Symptome</b>	Drang, Dranginkontinenz 2-3mal pro Monat, besonders beim Aufstehen aus einer liegenden Position	Drang, Inkontinenz einmal pro Woche	erhöhte tägliche Miktionsfrequenz, Drang (nach der Miktion), schwacher Harnstrahl, verzögerter Einsatz der Miktion, Einsatz der Bauchpresse, Restharngefühl	chronische Zystitis	Drang, Inkontinenz mehrmals täglich	Drang, mehrmals täglich Dranginkontinenz, Nachtröpfeln	Drang, schwacher Harnstrahl, Restharngefühl, plötzliche Dranginkontinenz
<b>Symptome der Speicherphase</b>	Drang, Dranginkontinenz	Drang, Dranginkontinenz	erhöhte tägliche Miktionsfrequenz, Drang (nach der Miktion)	x	Drang, Dranginkontinenz	Drang, Dranginkontinenz	Drang, Dranginkontinenz
<b>Symptome der Entleerungsphase</b>	x	Einsatz der Bauchpresse	schwacher Harnstrahl, verzögerter Einsatz der Miktion, Einsatz der Bauchpresse	x	x	x	schwacher Harnstrahl
<b>Symptome nach der Entleerungsphase</b>	x	x	Restharngefühl	x	x	Nachtröpfeln	Restharngefühl
<b>Bulbocavernosus-Reflex</b>	normal	schwach	normal	x	normal	normal	normal
<b>Beckenboden</b>	4/5 Oxford Skala	2/5 Oxford Skala	2/5 Oxford Skala	x			
<b>TRUS (Prostata, ml)</b>					24	50	24,67
<b>Miktionshäufigkeit</b>	9	7	13	x	10	9	9,5
<b>Inkontinenzhäufigkeit</b>	0,5	0	0	x	10,5	4	0
<b>Flüssigkeitsaufnahme (ml)</b>	1617	1640	1950	x	1250	2300	2250
<b>Vorlagengebrauch</b>	0	0	0	x	1,5	2	0

### 1.3.4 Urodynamische Ergebnisse

Bei den untersuchten Patienten konnte eine durchschnittliche Restharmenge von 43,6 ml gemessen werden (0 ml - 87 ml). Bei vier Patienten lag der Restharn über 20 ml. Ein Patient und eine Patientin wiesen Restharmengen über 50 ml auf (entsprechend 80 ml und 87 ml).

Ein erstes Empfinden bei der Füllung der Harnblase trat durchschnittlich bei 156 ml auf (39 ml - 230 ml), erster Harndrang wurde bei 223 ml angegeben (101 ml - 374 ml), starker Harndrang bei 236 ml (116 ml - 561 ml). Das durchschnittliche maximale Füllungsvolumen betrug 402 ml. Hier zeigte sich ein Patient mit hypersensitiver Blase und eine Patientin mit hyposensitiver Blase (entsprechend 116 ml und 605 ml).

Der maximale Fluss  $Q_{\max}$  lag durchschnittlich bei 18,2 ml/s und reichte von 8 ml/s bis zu 37 ml/s. Drei Patienten (zwei Männer, eine Frau) hatten einen maximalen Fluss unter 20 ml/s.

Die durchschnittliche Flusszeit lag bei 65,2 s (45 s - 110 s). Die Miktionszeit wich dabei nicht wesentlich von der Flusszeit ab, außer bei einer Patientin (Flusszeit 110 s; Miktionszeit 210 s).

Der maximale Detrusordruck ( $p_{\det \max}$ ) lag bei durchschnittlich 49,5 cm H<sub>2</sub>O. Die Patientinnen hatten einen durchschnittlichen  $p_{\det \max}$  von 20,66 cm H<sub>2</sub>O während die Männer einen durchschnittlichen  $p_{\det \max}$  von 78,33 cm H<sub>2</sub>O aufwiesen. Der Detrusordruck während maximalem Flow ( $p_{\det Q_{\max}}$ ) lag bei den Frauen durchschnittlich bei 25 cm H<sub>2</sub>O und bei den Männern bei 74,5 cm H<sub>2</sub>O. Die aufgeführten Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Urethralen Druckmessung (UDP) waren insgesamt unauffällig. Bei beiden Patientinnen lagen die Werte der MUCP (maximum urethral closure pressure) in einem normalen Bereich (75 cm H<sub>2</sub>O und 81 cm H<sub>2</sub>O), genau wie die Ergebnisse der MUP (maximum urethral pressure) (93 cm H<sub>2</sub>O und 96 cm H<sub>2</sub>O) ohne Hinweise auf Stressinkontinenz; siehe dazu Abbildung 3 (Harrison, 1976).

Bei allen männlichen Patienten wurden transrektal sonografisch vergrößerte Prostatae mit Volumina zwischen 24 und 50 ml festgestellt. Bei diesen Patienten wurden entsprechend geringe maximale Flussraten und hohe Drücke des Detrusors erwartet. Tatsächlich zeigte Patient 12, dessen Prostata 24 ml maß, eine  $Q_{\max}$  von 15 ml/s und

einen  $p_{\det Q_{\max}}$  von 80 cm H<sub>2</sub>O. Patient 13, dessen Prostata ein Volumen von 50 ml maß, hatte eine  $Q_{\max}$  von 8 ml/s und einen  $p_{\det Q_{\max}}$  von 69 cm H<sub>2</sub>O (siehe Abbildung 4). Daraus ergibt sich für beide Patienten eine obstruktive Blasenauslassstörung (BOO) mit einem Obstruktionsgrad 3 im Schäfer-Nomogramm. Auch das Abrams-Griffiths Nomogramm klassifiziert die Patienten als obstruiert (Lim und Abrams, 1995). Die verlängerte Miktionskurve der Patienten passt ebenfalls zu einer obstruktiven Blasenauslassstörung. Ob es sich hierbei um eine muskuläre oder eine neurogene Störung handelt, lässt sich ohne weitergehende Untersuchungen und Behandlungsversuche nicht eruieren. Eine funktionelle Komponente lässt sich an dieser Stelle nicht mit letzter Sicherheit ausschließen.

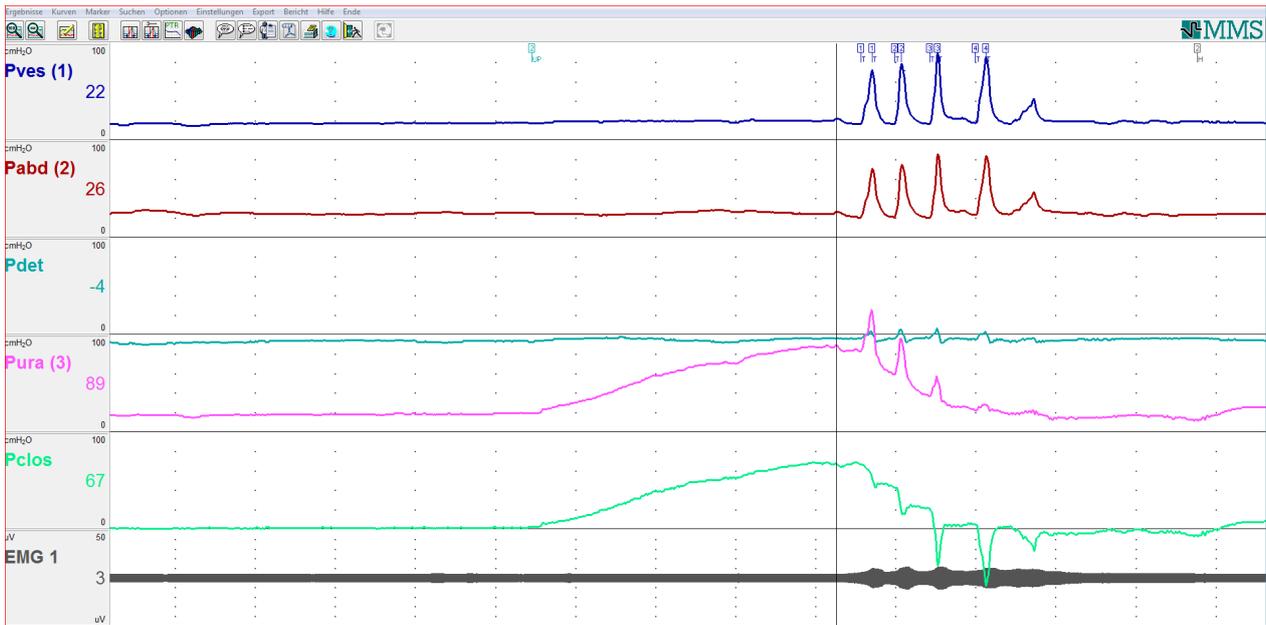
Der dritte männliche Patient (Patient 11) zeigte das Bild einer hyperreflexiven neurogenen Blase (siehe Abbildung 5). Er zeigte eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie und uninhibierte Detrusorkontraktionen; ab einem Füllungsvolumen von 116 ml konnte er die Miktion nicht willkürlich unterdrücken, während sein Detrusordruck auf bis zu 151 cm H<sub>2</sub>O anstieg. Die vom Patienten im Vorfeld geschilderten Symptome (plötzliche Dranginkontinenz bis zu 11 Mal täglich) konnten bei der Untersuchung reproduziert werden. Im Hustentest konnten keine protektiven Muskelkontraktionen festgestellt werden.

Eine Patientin (Patientin 1) zeigte eine hypo-normosensitive Blase (siehe Abbildung 6). Ein erstes Empfinden wurde bei 230 ml angegeben, ein erster Harndrang bei 374 ml und ein starker Harndrang bei 561 ml. Ihre maximale Füllungskapazität lag bei 605 ml. Patientin 3 zeigte einen unteraktiven Detrusor mit einem  $p_{\det Q_{\max}}$  von 18 cm H<sub>2</sub>O, die  $Q_{\max}$  betrug 8 ml/s (siehe Abbildung 7). Ihre Miktionskurve war unterbrochen und prolongiert, der Detrusordruck stieg nur langsam.

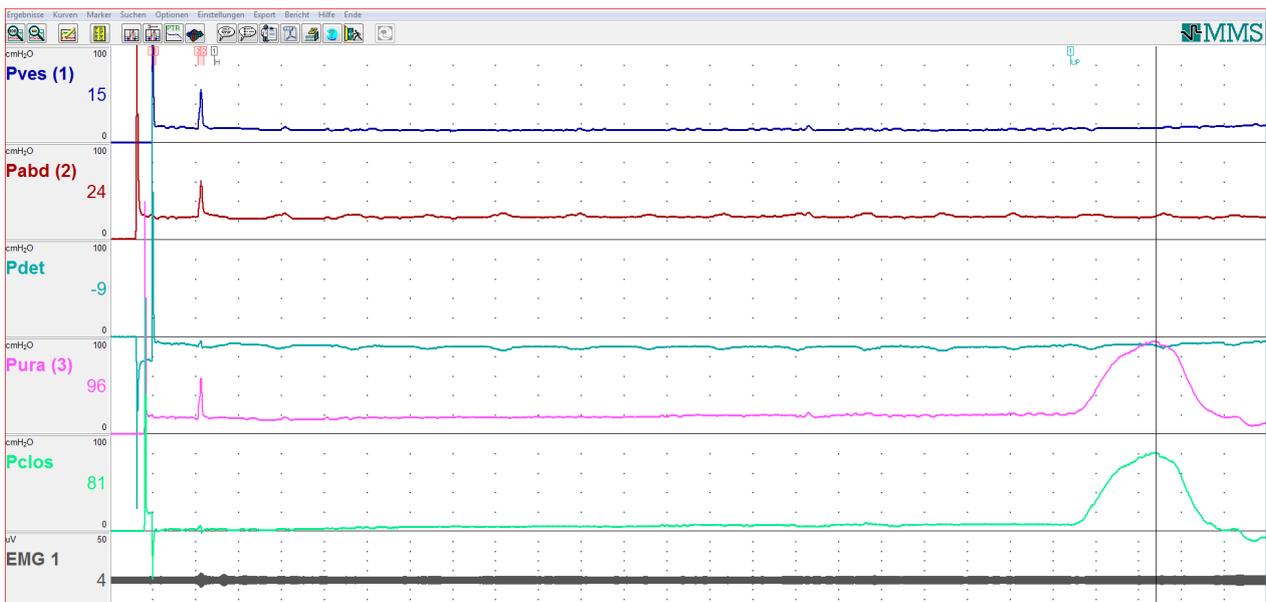
Zwei Patientinnen (Patientin 2 und 3) setzten bei der Miktion die Bauchpresse unterstützend ein, was als Hinweis für einen unteraktiven Detrusor gesehen werden kann. Insgesamt hatten alle Patientinnen einen stabilen Detrusordruck, keine zeigte eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie. (Ergebnisse aus Kuchenbecker et al., 2020.)

**Tab. 3:** Ergebnisse der Videourodynamik und der Urethra-Druck-Profil Messung (Kuchenbecker et al., 2020)

Patient	1	2	3	11	12	13	Durchschnitt	Standardabweichung
Geschlecht	w	w	w	m	m	m		
<b>UDP</b>								
P <sub>clos</sub> Ruhe (cm H <sub>2</sub> O)	84	x	43	x	x	x	x	x
P <sub>clos</sub> Stress (cm H <sub>2</sub> O)	72	x	18	x	x	x	x	x
Depression pressure (cm H <sub>2</sub> O)	12	x	25	x	x	x	x	x
Depression quotient (%)	0,14	x	0,58	x	x	x	x	x
MUCP Ruhe (cm H <sub>2</sub> O)	75	x	81	x	x	x	x	x
MUCP Stress (cm H <sub>2</sub> O)	87	x	69	x	x	x	x	x
MUP Ruhe (cm H <sub>2</sub> O)	93	x	96	x	x	x	x	x
MUP Stress (cm H <sub>2</sub> O)	110	x	126	x	x	x	x	x
P <sub>ura clos</sub> bei 30 % (cm H <sub>2</sub> O)	49	x	73	x	x	x	x	x
P <sub>ura clos</sub> bei 70 % (cm H <sub>2</sub> O)	45	x	2	x	x	x	x	x
Funktionelle Profillänge Ruhe (mm)	53	x	33	x	x	x	x	x
Funktionelle Profillänge Stress (mm)	50	x	30	x	x	x	x	x
<b>VUD</b>								
Restharn (ml)	35	0	87	80	50	10	43,6	35,6
Erstes Empfinden (ml)	230	180	203	115	169	39	156	69
Erster Harndrang (ml)	374	321	203	115	224	101	223	109
Normaler Harndrang (ml)	561	427	292	116	224	101	286,8	180,2
Starker Harndrang (ml)	561	493	292	116	261	234	326,2	168
Maximale Blasenkapazität (ml)	605	566	373	116	381	371	402	174,4
P <sub>ves comp</sub> (ml/cm H <sub>2</sub> O)	93,5	35,4	60,6	19,2	58,6	73,2	x	x
P <sub>det comp</sub> (ml/cm H <sub>2</sub> O)	187	52	182	38	293	183	x	x
P <sub>det open</sub> (cm H <sub>2</sub> O)	x	31	18	74	84	68	x	x
Q <sub>max</sub> (ml/s)	37	23	8	x	15	8	x	x
P <sub>det</sub> Q <sub>max</sub> (cm H <sub>2</sub> O)	x	32	18	x	80	69	x	x
P <sub>ves</sub> Q <sub>max</sub> (cm H <sub>2</sub> O)	x	78	99	x	99	89	x	x
Flusszeit (s)	45	50	110	x	54	67	65,2	26,3
Miktionszeit (s)	45	51	210	x	54	67	85,4	70,1
P <sub>det max</sub> (cm H <sub>2</sub> O)	18	38	27	151	85	70	x	x

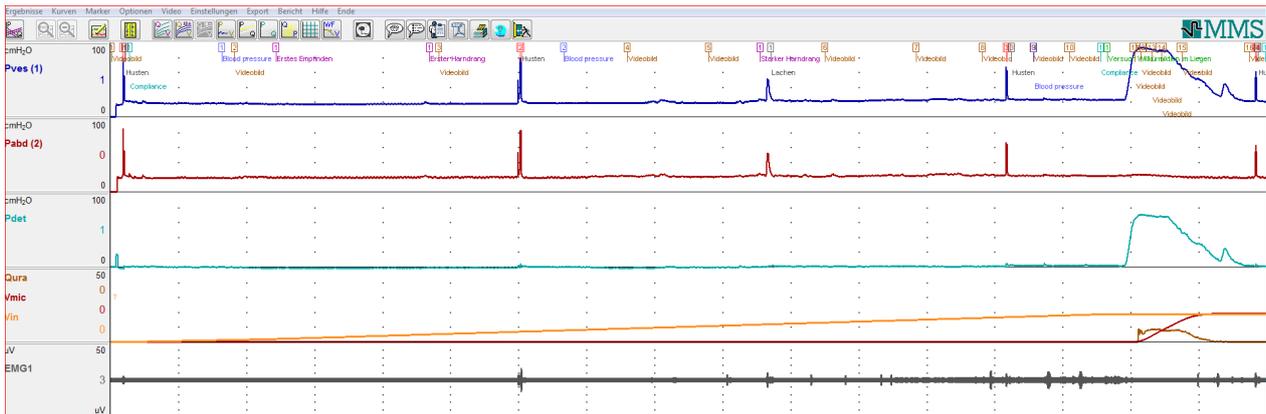


A

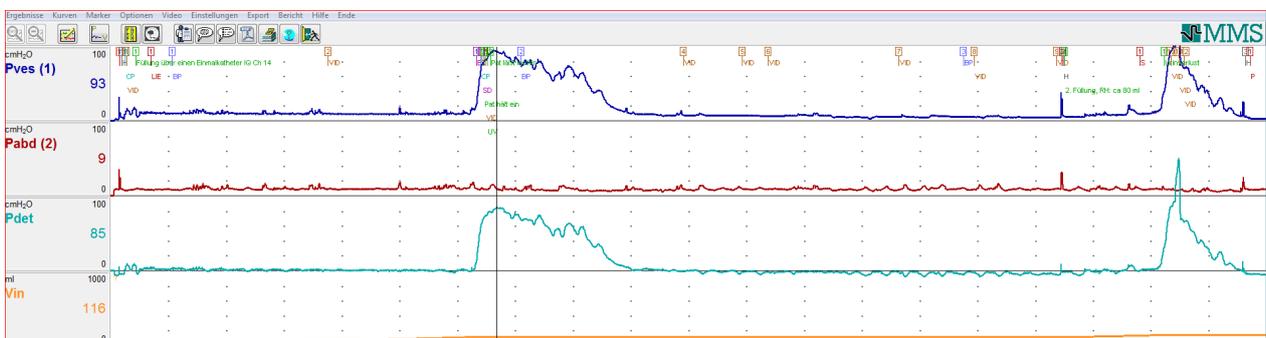


B

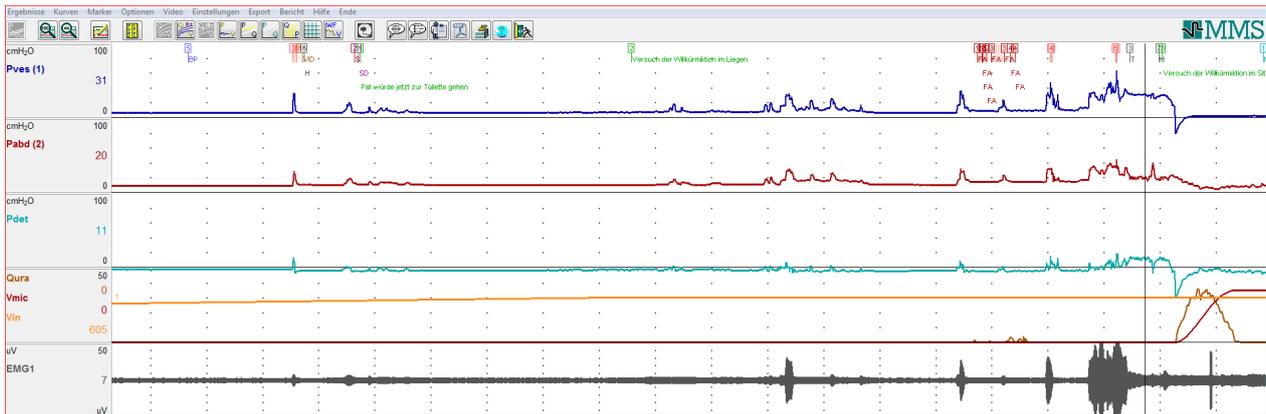
**Abb. 3:** Urethra-Druck-Profil von Patientin 3 unter Stress (A) und in Ruhe (B). Es zeigt sich ein stabiler externer urethraler Sphinkter. (Kuchenbecker et al., 2020)



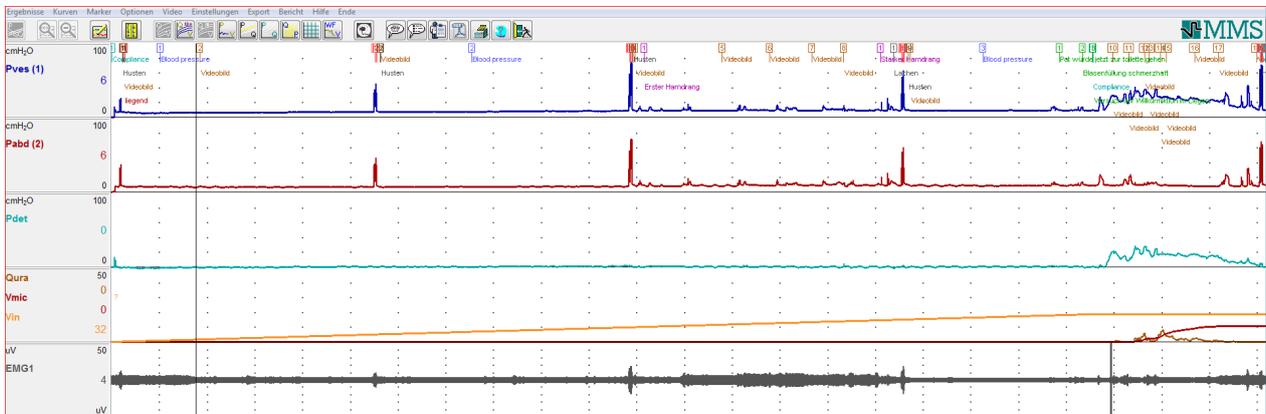
**Abb. 4:** Videourodynamik von Patient 13. Es zeigt sich ein hoher  $p_{det}Q_{max}$  (69 cm H<sub>2</sub>O) und eine flache Flusskurve mit einem  $Q_{max}$  von lediglich 8 ml/s. Daraus ergibt sich bei diesem Patienten eine Blasenauslassobstruktion Grad 3 nach Schäfer-Nomogramm. (Kuchenbecker et al., 2020)



**Abb. 5:** Videourodynamik von Patient 11. Es zeigt sich ein uninhibierter Anstieg des Detrusordrucks auf bis zu 151 cm H<sub>2</sub>O. Insgesamt ergibt sich hier das Bild einer überaktiven Blase vereinbar mit einer neurogen bedingten Funktionsstörung des unteren Harntraktes bei unwillkürlicher Blasenentleerung ohne vorausgegangenes Empfinden der Blasenfüllung.



**Abb. 6:** Videourodynamik von Patientin 1. Es zeigt sich ein später starker Harndrang und insgesamt das Bild einer hyposensitiven Blase sowie der Einsatz der Bauchpresse vor der Miktion. Durch den Verlust des Blasenkatheters zu Beginn der Miktion konnte lediglich eine freie Uroflowmetrie aufgezeichnet werden.



**Abb. 7:** Videourodynamik von Patientin 3. Es zeigt sich eine längere Miktions- als Flusszeit und ein niedriger  $p_{det}Q_{max}$  (18 cm H<sub>2</sub>O) und niedriger  $Q_{max}$  (8 ml/s). Der Fluss ist unterbrochen, es wird die Bauchpresse eingesetzt. Insgesamt ergibt sich das Bild eines hypoaktiven Detrusors. (Kuchenbecker et al., 2020)

### 1.3.5 Langzeitverlauf unter Enzymersatztherapie

#### 1.3.5.1 Motorische Funktion und Vitalkapazität:

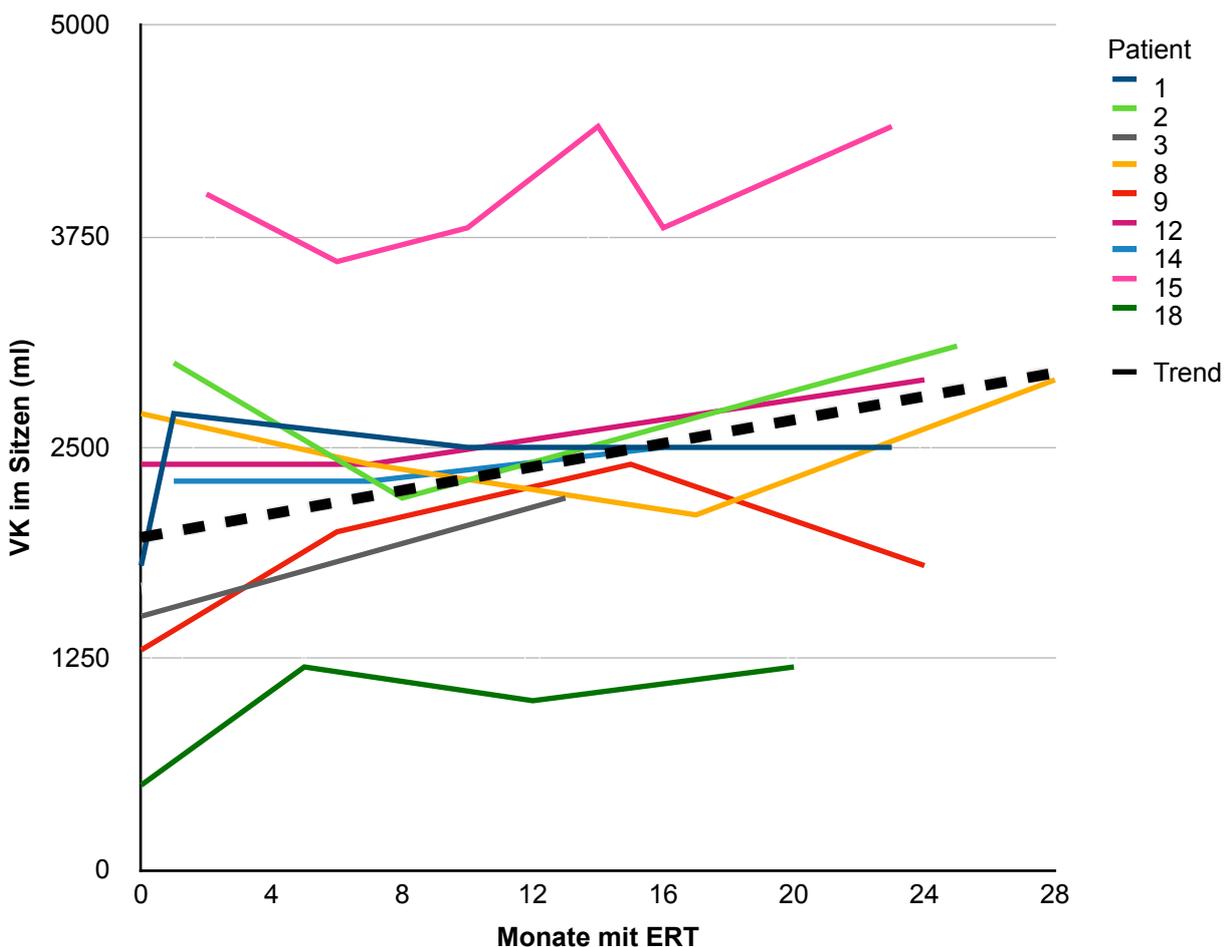
In den ersten 28 Monaten unter ERT konnte eine statistisch signifikante Verbesserung bei 9 Patienten für die Vitalkapazität in sitzender Position gemessen werden ( $p=0,011$ , siehe Abbildung 8). Zu diesen 9 Patienten zählen auch vier Patienten mit LUTS (Nummer 1, 2, 3 und 12). Diese vier Patienten finden sich im "Mittelfeld" der Kohorte. Hier liegen die Patienten sehr dicht beieinander und auf einem sehr ähnlichen Niveau. Obwohl sich ein Patient ohne LUTS auf einem niedrigeren Niveau befindet und ein anderer auf einem deutlich höheren Niveau der Vitalkapazität kann auch für diese beiden Patienten eine Verbesserung der Vitalkapazität abgelesen werden. Es zeigen sich hier insgesamt wechselhafte Verläufe mit zwischenzeitlichen Verbesserungen und Verschlechterungen. Diese Patientengruppe zeigte für den selben Zeitraum eine Verschlechterung des 4SCT ( $p=0,041$ ). Sieben Patienten zeigten eine statistisch signifikante Verschlechterung der Vitalkapazität in sitzender Position ( $p=0,029$ ) für den Zeitraum der ersten 28 Monate. Diese Patienten verschlechterten sich im QMFT ( $p=0,041$ ), zeigten jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung in ihrer Lebensqualität gemessen am SF-36-Fragebogen ( $p=0,041$ ).

In einem Zeitraum von 64 Monaten unter ERT konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen für den QMFT, den 6MWT oder den 10MWT gefunden werden. Es konnte eine statistisch signifikante Verschlechterung beim 4SCT festgestellt werden ( $p=0,0001$ ), dies beinhaltet alle Patienten, welche mindestens 12 Monate mit ERT behandelt wurden ( $n=16$ ). Insgesamt 8 Patienten wurden länger als 25 Monate mit ERT behandelt. Unter fortgesetzter Behandlung zeigten diese Patienten sowohl im QMFT als auch im 4SCT und 6MWT eine statistisch signifikante Verschlechterung (entsprechend  $p=0,0001$ ;  $p=0,046$ ;  $p=0,003$ ), sodass es nach einer initialen Behandlungsdauer von 25 Monaten ERT eine generelle Verschlechterung der motorischen Funktion zu geben scheint.

Insgesamt scheinen sich 7 Patienten in ihrer motorischen Funktion über den gesamten Zeitraum von mindestens 12 Monaten verschlechtert zu haben ( $p=0,0001$  für den QMFT  $p=0,0001$  für den 4SCT,  $p=0,0001$  für den 6MWT und  $p=0,002$  für den 10MWT). Diese

Patientengruppe zeigt außerdem eine statistisch signifikante Verschlechterung in ihrer Vitalkapazität gemessen in sitzender Position ( $p=0,026$ ) über den gesamten Zeitraum. Eine Gruppe von 9 anderen Patienten zeigt für den gesamten Behandlungsverlauf keine statistisch signifikante Verschlechterung oder Verbesserung, sondern vielmehr eine klinische Stabilisierung.

Für Patienten, welche länger als 25 Monate mit ERT behandelt wurden ( $n=8$ ), konnte eine statistisch signifikante Abnahme der Vitalkapazität in sitzender Position über den gesamten Behandlungszeitraum beobachtet werden ( $p=0,005$ ). Nach 25 Monaten ERT scheint sich die Vitalkapazität jedoch in dieser besonderen Kohorte zu stabilisieren, hier konnten weder eine signifikante Verschlechterung, noch eine Verbesserung festgestellt werden.



**Abb. 8:** Langzeitverlauf von 9 Patienten über 28 Monat. Vitalkapazität im Sitzen in ml. Es zeigt sich insgesamt eine verbesserte VK ( $p=0,011$ ) mit positiver Trendkurve (gestrichelt).

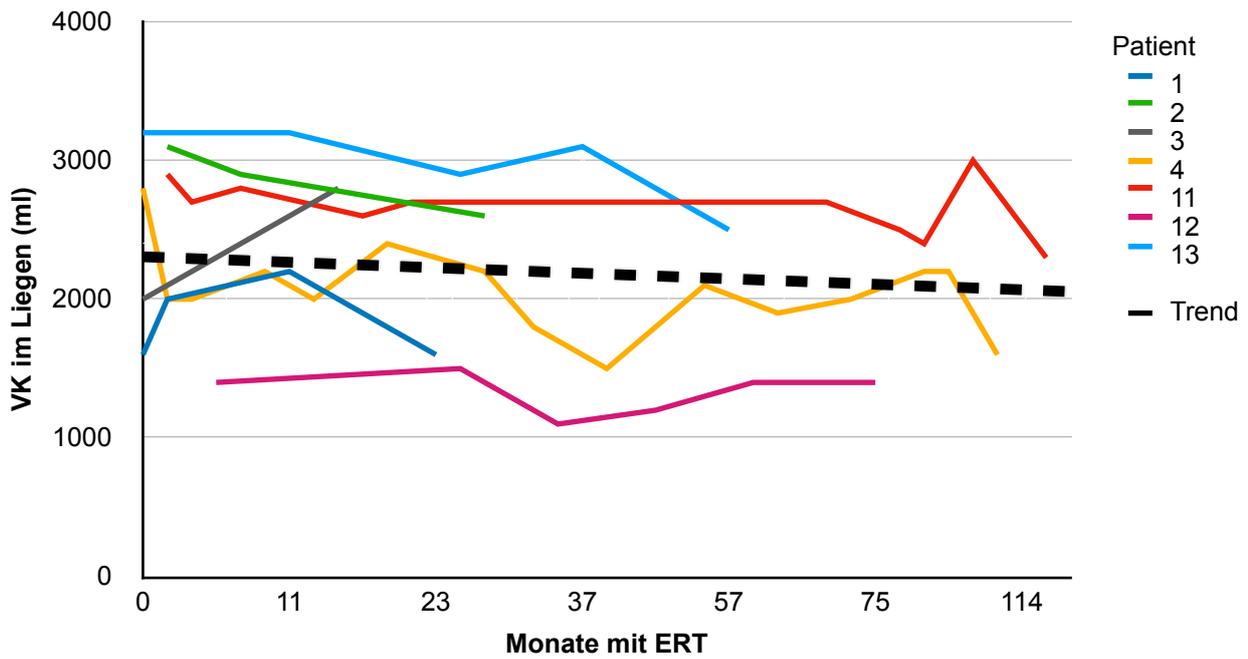
Für manche Patienten (n=9) konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Vitalkapazität sowohl in sitzender als auch in liegender Position über den gesamten Therapiezeitraum festgestellt werden (entsprechend  $p=0,032$  und  $p=0,001$ ). Jedoch schien diese Kohorte sich im 6MWT im selben Zeitraum verschlechtert zu haben ( $p=0,004$ ).

Für eine Patientenkohorte, mit einer ERT-Behandlungsdauer von mindestens 53 Monaten (n=8) zeigte sich über den Behandlungszeitraum von bis zu 64 Monaten ein statistisch signifikanter Abfall der Vitalkapazität in sitzender Position ( $p=0,025$ ). Zwar muss angemerkt werden, dass eine Abnahme der Vitalkapazität mit fortschreitendem Alter physiologisch ist (Lee et al., 2017; Sharma und Goodwin, 2006), allerdings ist hier in erster Linie die Grunderkrankung Morbus Pompe als wahrscheinlichere Ursache anzusehen.

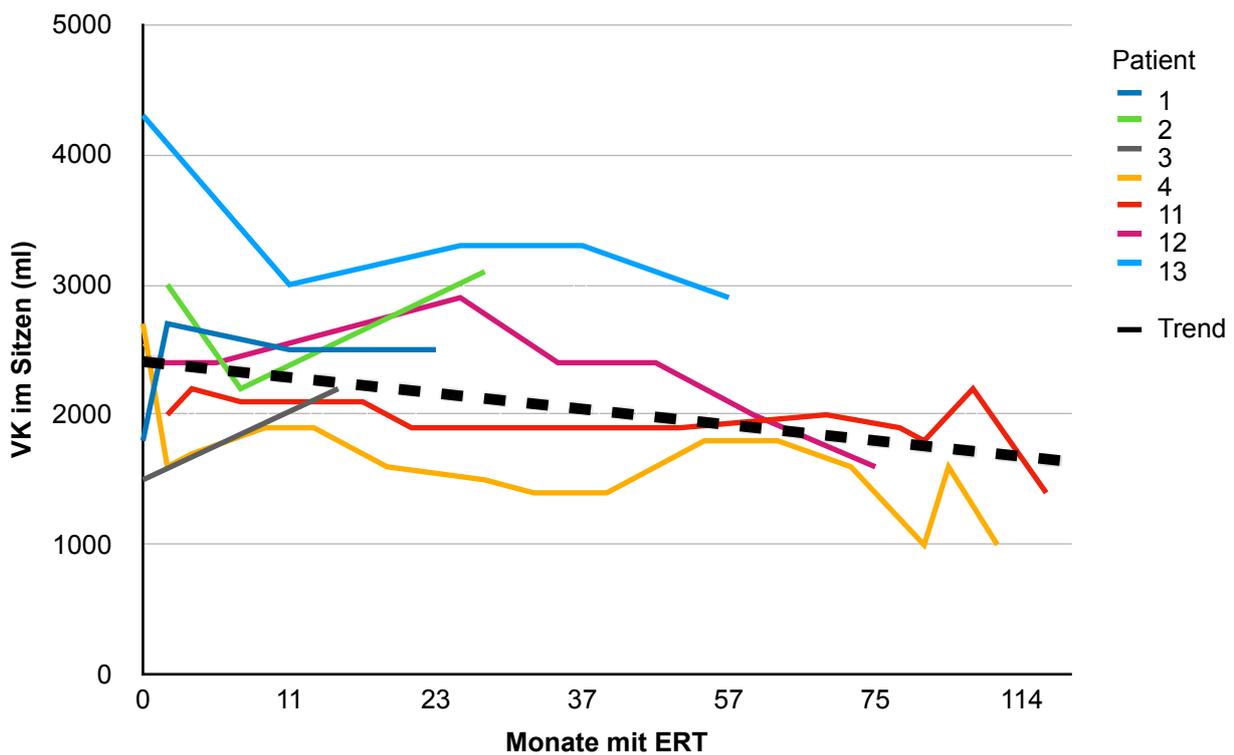
Es gab keine signifikanten Veränderungen im Arm Functional Test und Walton Gardner Medwin Score.

#### 1.3.5.2 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne LUTS:

Im direkten Vergleich zwischen Patienten mit Symptomen des unteren Harntraktes und Patienten ohne Symptome des unteren Harntraktes zeigt sich, dass bei Patienten mit LUTS die Vitalkapazität in sitzender und liegender Position über den gesamten Therapiezeitraum statistisch signifikant abnahm (entsprechend  $p=0,001$  und  $p=0,025$ ; siehe dazu Abbildung 9). Bemerkenswert hierbei ist, dass sich für vier dieser Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der Vitalkapazität im Sitzen (siehe Abbildung 8) zeigte. So sind die Verläufe nicht geradlinig, für manche Patienten konnte nach einer initialen Verbesserung eine darauffolgende Verschlechterung festgestellt werden (wie für Patient 12 im Sitzen). Patient 11 etwa zeigte sowohl im Liegen als auch Sitzen eine lange Plateau-Phase bis zu einer deutlichen Abnahme der Vitalkapazität. Patienten ohne LUTS jedoch zeigten über deren Therapiezeitraum keine statistisch signifikanten Veränderungen ihrer jeweiligen Vitalkapazität. Patienten mit urologischen Beschwerden zeigten außerdem eine Verschlechterung im QMFT über den gesamten Zeitraum ( $p=0,004$ ; siehe dazu Abbildung 10).

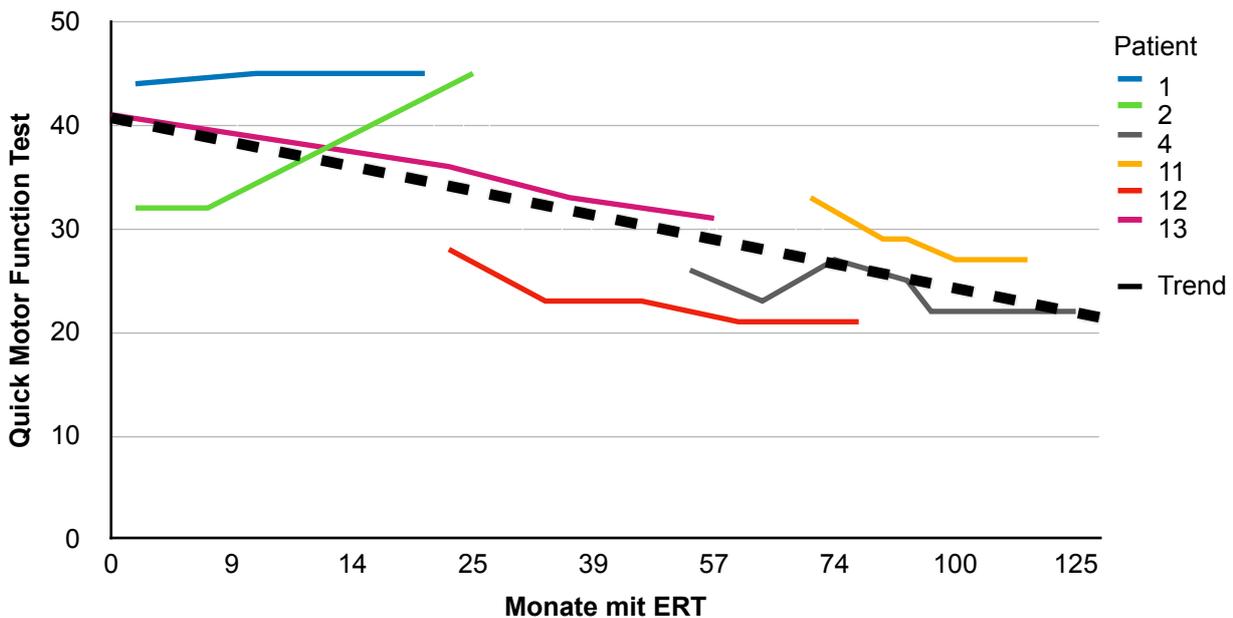


A



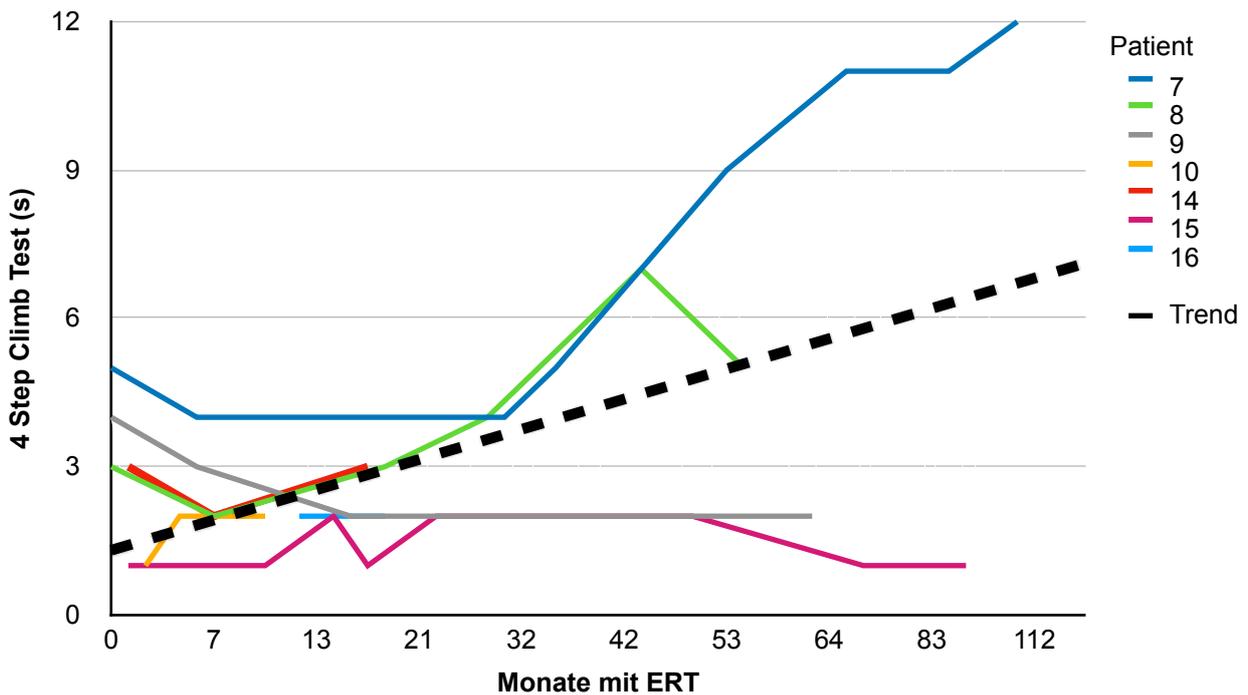
B

**Abb. 9:** Patienten mit LUTS im Langzeitverlauf. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme der Vitalkapazität in ml im Liegen (A) und im Sitzen (B) mit jeweils negativer gestrichelter Trendlinie.

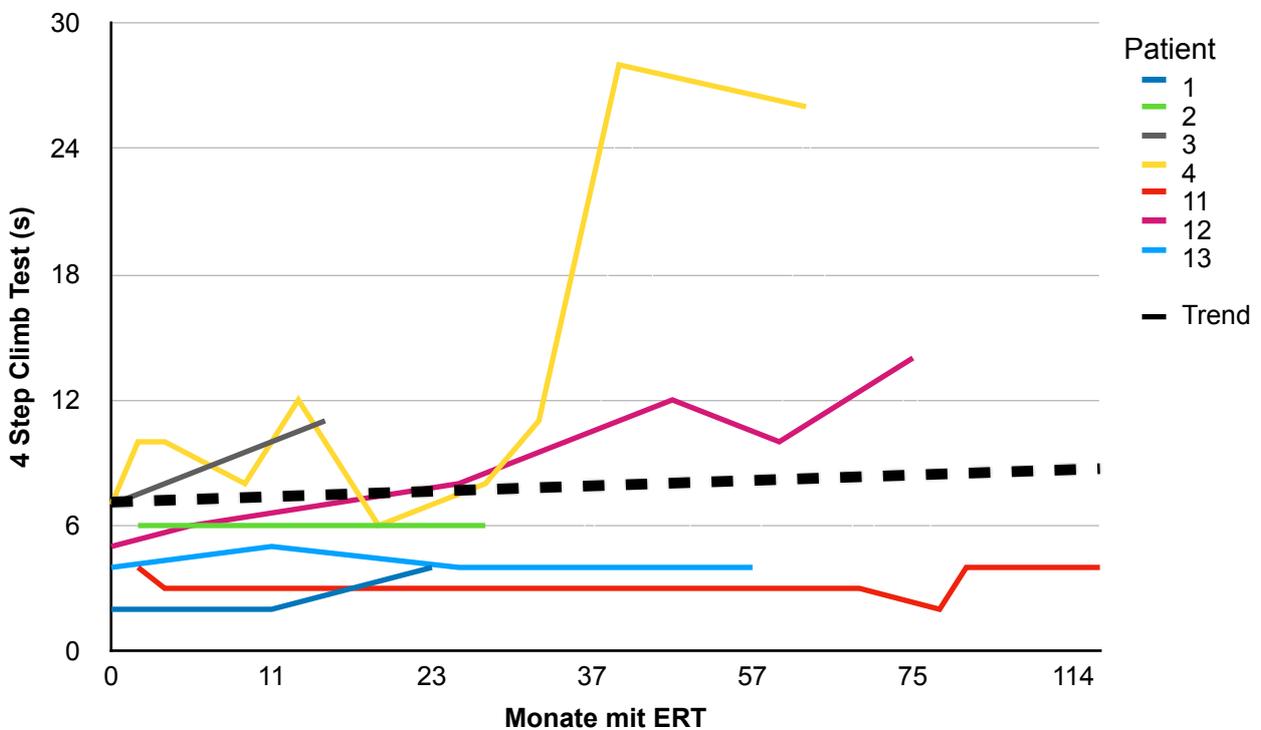


**Abb. 10:** Patienten mit LUTS. Im Langzeitverlauf zeigt sich eine statistisch signifikante Verschlechterung im QMFT ( $p=0,004$ ). Die Trendlinie (gestrichelt) ist negativ.

Trotzdem kann hier in Abbildung 10 für Patient 2 eine Verbesserung festgehalten werden. Es muss außerdem festgestellt werden, dass es durch inkonsistente Messungen für drei Patienten keine Daten aus den ersten zwei Jahren gibt. Ein Trend zu einer Verschlechterung kann allerdings auch für diese Patienten gezeigt werden. Beide Kohorten verschlechterten sich im 4SCT ( $p=0,0001$  für Patienten ohne LUTS, siehe dazu Abbildung 11 und  $p=0,020$  für Patienten mit LUTS, siehe Abbildung 12). Abbildung 11 macht deutlich, dass es zwar insgesamt eine signifikante Verschlechterung im 4SCT für Patienten ohne LUTS gibt. In den ersten Monaten nach ERT jedoch kann man eine initiale Verbesserung der in diesem Test gemessenen Funktion erkennen. Besonders Patienten 7 und 8 zeigen hier eine deutliche Abnahme der motorischen Funktion, während beispielsweise Patient 15 kaum eine Änderung zeigt. Auch die Patienten mit LUTS in Abbildung 12 zeigen im 4SCT ein ähnliches Bild. Während Patient 11 sich auf einem konstanten Niveau halten konnte, verschlechterten sich Patient 12 und 4 zunehmend. Im Unterschied zu den Patienten ohne LUTS (Abbildung 11) kann hier keine initiale Verbesserung ausgemacht werden. Lediglich Patient 4 schien sich nach circa zwei Jahren kurzzeitig zu verbessern, bevor die motorische Leistung nach circa 2,5 Jahren deutlich abnahm.



**Abb. 11:** Langzeitverlauf von Patienten ohne LUTS. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Verschlechterung im 4SCT ( $p=0,0001$ ) mit entsprechend positiver gestrichelter Trendlinie.



**Abb. 12:** Langzeitverlauf von Patienten mit LUTS. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Verschlechterung im 4SCT ( $p=0,02$ ), entsprechend der gestrichelten Trendlinie.

Patienten mit LUTS zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen für den 6MWT oder 10MWT über den gesamten Behandlungszeitraum, während Patienten ohne LUTS sich in beiden Tests verschlechterten (entsprechend  $p=0,0001$  und  $p=0,016$ ).

Durch die kleine Zahl an Patienten waren der statistischen Auswertung Grenzen gesetzt. Obwohl statistisch nicht signifikant zeigten einzelne Patienten moderate bis deutliche Verbesserungen in ihrer Muskelfunktion oder bestimmten Funktionstests, während andere sich verschlechterten oder stabil blieben. Fünf Patienten gaben eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität an, während diese für die übrigen Patienten stabil blieb oder sich verbesserte. Verbesserungen konnten hier besonders in den ersten zwei Jahren der Enzyersatztherapie beobachtet werden, während die meisten Patienten, die länger als zwei Jahre behandelt wurden, entweder eine erneute Abnahme ihrer Muskelfunktion zeigten oder ein stabiles Plateau erreichten.

#### **1.4 Diskussion**

In der hier betrachteten Patientenkohorte ( $n=18$ ) klagten 38,9 % ( $n=7$ ) über Symptome des unteren Harntraktes. Harninkontinenz wurde bei Karabul et al. (2014) mit einer Häufigkeit von 42 % bei Morbus Pompe-Patienten festgestellt, bei Remiche et al. (2012) mit 30 %. Die Häufigkeit scheint bei dieser Studie also vergleichbar mit vorherigen Studien zu sein.

Die genannten Studien betrachteten außerdem die Lebensqualität anhand des Short Form-36-Fragebogens (SF-36). Hierbei wurde bei Morbus Pompe-Patienten mit Inkontinenz eine geringere Lebensqualität als bei der Vergleichsgruppe festgestellt. Dieses spezielle Ergebnis konnte in unserer Kohorte nicht bestätigt werden, beide Gruppen gaben eine vergleichbare Lebensqualität an. Nichtsdestotrotz litten alle LUTS (Lower urinary tract symptoms)-Patienten unter ihren urologischen Beschwerden.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist die Erkenntnis, dass Morbus Pompe-Patienten allem Anschein nach nicht nur häufig unter LUTS, sondern speziell unter NLUTD (neurogenic lower urinary tract symptoms) leiden. Obwohl bei den Patienten in fast allen

Fällen eine Schwäche des Beckenbodens und Analsphinkters festgestellt werden konnte, litten die Patienten nicht unter Stressinkontinenz, sondern vielmehr unter Dranginkontinenz. Erste Hinweise hierfür ergaben sich schon in der Anamnese, da die Patienten in erster Linie Drangbeschwerden und Dranginkontinenz angaben. Die urodynamisch ermittelten Befunde weisen allesamt ebenfalls auf eine NLUTD hin: Hyper- und hyposensitive Blasen mit gestörter Blasensensitivität, Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie im Rahmen einer hyperaktiven Blase, sowie ein unteraktiver Detrusor. Eine gestörte Blasensensitivität kann hierbei eine mögliche Ursache für das Bild des unteraktiven Detrusors sowie der hyperaktiven Blase - oder auch Reflexblase - sein (Smith et al., 2015). Somit kann der erste Teil der These dieser Arbeit, dass late onset Morbus Pompe (LOPD) -Patienten unter LUTS im Sinne von NLUTD leiden, bestätigt werden. Ursächlich für die gestörte Blasensensitivität könnte sowohl eine Glykogenakkumulation im Blasenurothel sein, wie Di Rocco et al. (2007) und Thurberg et al. (2006) sie in Studien beschreiben, als auch eine gestörte Informationsverarbeitung in höheren Zentren im Zentralen Nervensystem (ZNS) durch Glykogenakkumulation wie bei Smith et al., 2015 beschrieben. Pathologische Veränderungen im Blasenurothel konnten ebenfalls von Hobson-Webb et al. (2012) und van der Walt et al. (1987) beschrieben werden, während Veränderungen des ZNS im Sinne einer Glykogenablagerung in einer Magnetresonanztomographie (MRT) - gestützten Studie auch von Ebbink et al. (2018) nachgewiesen wurde. In dieser MRT-Studie an Patienten mit infantilem Morbus Pompe, welche ein juveniles Alter erreichten, wurden unspezifische Veränderungen der weißen Substanz im Gehirn nachgewiesen. Veränderungen fanden sich besonders periventrikulär mit einer Ausbreitung bis in subkortikale und infratentorielle Regionen. Es konnte keine Korrelation mit der Muskelfunktion der Patienten gefunden werden. Dieses Studienergebnis deutet ebenfalls darauf hin, dass Veränderungen im zentralen Nervensystem - am ehesten durch Glykogenakkumulation - bei Morbus Pompe also durchaus eine Rolle spielen und bei der Verarbeitung zentraler Prozesse einen potentiellen Störfaktor darstellen, was zu den beschriebenen funktionellen Beschwerden des unteren Harntraktes, also NLUTD, führen kann. Um hierüber sichere Aussagen treffen zu können, sind gezielte Autopsiestudien nötig. Eine Therapiemöglichkeit für diese zentralen Glykogenablagerungen wäre ein wünschenswertes Ziel der weiteren Therapieforschung auf dem Gebiet Morbus Pompe.

Insbesondere die reflexhafte Blasenentleerung eines Patienten (Patient Nummer 11) deutet stark auf eine suprasakrale Läsion hin, welche zu einer reflexhaften, nicht unterdrückbaren Blasenentleerung führt (Amarenco et al., 2017; Gibbon, 1976; Yalçın und Ersöz, 2015). Auch weil sich keine alternative Erklärung bietet, scheint LOPD die wahrscheinlichste Ursache für die NLUTD dieses Patienten zu sein. Zwar fand sich für die Blasenauslassobstruktion bei zwei Patienten eine mögliche Erklärung in Form einer benignen Prostatahyperplasie. Allerdings haben 50 % der 61 bis 70-jährigen eine vergrößerte Prostata (Berry et al., 1984; McVary, 2006), weshalb hier eine funktionelle Ursache dieses Befundes in Form der LOPD und im Sinne einer NLUTD nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Studie Kuchenbecker et al. (2020) konnte bestätigen, dass Morbus Pompe-Patienten mit LUTS schwerer von der Grunderkrankung betroffen sind als Patienten ohne urologische Beschwerden, was frühere Studien ebenfalls bestätigen: Es zeigten sich weniger Muskelkraft und eine kleinere Vitalkapazität bei Patienten mit LUTS (Karabul et al., 2014; Remiche et al., 2012). Die LUTS-Patienten schnitten im QMFT, 6MWT, 4SCT und 10MWT sowie WGMS zum Zeitpunkt der urodynamischen Untersuchungen insgesamt schlechter ab als Patienten ohne LUTS. Hier liegt ein Zusammenhang mit der deutlich längeren Krankheits- und Therapiedauer sowie der größeren Therapielatenz bei der Gruppe der LUTS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nahe.

Die retrospektive Analyse von Langzeitdaten zum Krankheitsverlauf von Morbus Pompe-Patienten am Universitätsklinikum Bonn zeigte insgesamt sehr inhomogene Ergebnisse, konnte aber insgesamt ein ähnliches Bild zeichnen wie vergleichbare Studien. Somit kann auf eine Vergleichbarkeit des Bonner LOPD-Patientenkollektivs mit anderen Patientenkollektiven geschlossen werden. Auf die gesamte Patientenkohorte bezogen konnten in den ersten zwei Jahren unter Enzymersatztherapie (ERT)-Behandlung keine statistisch signifikanten Verbesserungen oder Verschlechterungen im Bezug auf die schon erwähnten Tests (motorische Tests, pulmonale Vitalkapazität, Quality of Life) gefunden werden. Bei vielen Patienten zeigten sich in dieser Zeit jedoch moderate Verbesserungen oder ein Übergang in eine stabile Plateauphase. Variable Ergebnisse

wie diese wurden auch von diversen anderen Autoren festgestellt (van der Meijden et al., 2018; Regnery et al., 2012; Scheidegger et al., 2018).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte das Patientenkollektiv insgesamt eine statistisch signifikante Verschlechterung motorischer Funktionen, jedoch konnten sich einzelne Patienten durchaus verbessern. Für eine Kohorte von neun Patienten konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Vitalkapazität über den gesamten Behandlungszeitraum festgestellt werden. Andere Studien belegen ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Vitalkapazität unter ERT (Bembi et al., 2010; Jevnikar et al., 2015; Schneider et al., 2013). Jedoch scheint keine Korrelation zwischen der motorischen und respiratorischen Leistung zu bestehen. Die Lungenfunktion der Patienten entwickelte sich unabhängig von dem motorischen Erfolg der ERT. Auch scheint kein Zusammenhang zur Lebensqualität zu bestehen. In diesem Bereich gab es sehr unterschiedliche Verläufe. Manche Patienten gaben eine Verbesserung der Lebensqualität unter ERT an, während andere keine Veränderung oder eine Verschlechterung angaben. Auch diese Beobachtungen stimmen mit Ergebnissen von anderen Langzeitstudien überein. Eine Verbesserung besonders während der ersten 2-3 Jahre mit einer folgenden Verschlechterung oder Plateauphase scheint häufig zu sein, obwohl es sehr individuelle Verläufe zu geben scheint (Harlaar et al., 2019; Kuperus et al., 2017; Witkowski et al., 2018). Nicht alle Patienten sprechen in gleichem Maße auf die ERT an (Nagura et al., 2019). Es wird diskutiert, ob ein früher Behandlungsbeginn mit einem besseren Therapieerfolg zusammenhängen könnte. Studien legen nahe, dass bei symptomatischen Patienten zeitnah eine Enzyersatztherapie begonnen werden und nach 2 Jahren re-evaluiert werden sollte (Cupler et al., 2012; van der Ploeg et al., 2017). In unserem Patientenkollektiv konnten keinerlei Prädiktoren für einen guten Behandlungserfolg ausgemacht werden.

Aus den Daten kann eine Tendenz dahingehend abgelesen werden, dass LUTS-Patienten insgesamt eher weniger von der ERT zu profitieren scheinen als andere Patienten, da sie sich gerade in ihrer respiratorischen Funktion und im Quick Motor Function Test (QMFT), der die motorische Funktion der Patienten sehr umfangreich misst, im Laufe der Behandlung deutlicher verschlechterten als die Patienten der Vergleichskohorte. Somit kann der zweite Teil der These dieser Arbeit, dass NLUTD

insbesondere bei Patienten mit schlechtem Therapieansprechen auf ERT auftreten, ebenfalls als bestätigt angesehen werden.

Wie schon erörtert ist für die Gruppe der LUTS-Patienten insbesondere kennzeichnend, dass sie die Diagnose "Morbus Pompe" und damit eine adäquate Therapie in Bezug auf den Beginn ihrer Symptombdauer deutlich später erhielten als die Patienten ohne LUTS. Wurden sie im Mittel auch einige Monate länger therapiert, so waren sie insgesamt vor Therapiebeginn doch bereits viele Jahre länger erkrankt gewesen. Hierbei bestätigt sich die (mögliche) Bedeutung eines frühen Therapiebeginns mit ERT für den Behandlungserfolg und die Prognose von motorischer Funktion und respiratorischer Funktion.

Ob ein früher Beginn mit Enzyersatztherapie allerdings ein protektiver Faktor gegen Symptome des unteren Harntraktes sein könnte, was die deutlich größere Latenz des Therapiebeginns bei der LUTS-Gruppe suggeriert, bleibt unsicher. Da die bei der ERT verwendete rekombinante Alglukosidase alpha die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren kann, scheint die Schlussfolgerung schlüssig, dass die Beschwerden des unteren Harntraktes im Sinne von NLUTD keinerlei Korrelation mit der eigentlichen Dauer der ERT haben (Begley et al., 2008), da sich ihre Ursache womöglich im ZNS findet. Bei einer rein muskulären Ursache der Beschwerden, beispielsweise im Sinne einer Stressinkontinenz, hätte man mit einer Verbesserung dieser spezifischen Beschwerden rechnen können. Der einzige Effekt, den die ERT im Zusammenhang mit Symptomen des unteren Harntraktes haben könnte, ist eine Stärkung der muskulären Funktion von Beckenboden und Sphinkter. Hierbei ist hervorzuheben, dass sich in den Urethradruckprofilmessungen der Frauen jeweils eine stabile Sphinkterfunktion zeigte.

In der Studie Kuchenbecker et al. (2020) konnten lediglich 6 Patienten urodynamisch untersucht werden, die Kontrollgruppe bestand aus nur 11 Patienten. Daher waren der statistischen Auswertung Grenzen gesetzt. Dasselbe gilt für die retrospektive Auswertung der Langzeitdaten. Die geringe Zahl der Patienten begründet sich in der sehr niedrigen Prävalenz der Erkrankung. Einige Korrelationen und Tendenzen waren jedoch auch in diesem Kollektiv erkennbar.

Eine weitere Schwäche der Studie liegt darin, dass bei den untersuchten männlichen Patienten eine Prostatahyperplasie festgestellt wurde, was nicht mit letzter Sicherheit als Mitursache ihrer Beschwerden ausgeschlossen werden konnte. Um NLUTD bei Morbus Pompe besser zu verstehen, ist es daher nötig, weitere und größere urologische Untersuchungen unter Zuhilfenahme der Urodynamik durchzuführen. Nur so kann ein objektiver Befund im Bezug auf die Blasenfunktion und NLUTD erhoben werden. Die Urodynamik ist hierbei die einzig objektive Untersuchung der Funktionsfähigkeit des unteren Harntraktes (Ginsberg, 2013).

Nichtsdestotrotz sollte, wie schon eingehend dargelegt, eine funktionelle Dysfunktion nicht ausgeschlossen werden. Um eine angemessene Betreuung und Therapie zu gewährleisten, sollte die Möglichkeit, dass Morbus Pompe für Symptome des unteren Harntraktes verantwortlich ist, weiterhin in Betracht gezogen werden. Es gilt sekundäre Erkrankungen, die sich aus LUTS und NLUTD ergeben können, wie beispielsweise Pyelonephritiden oder Niereninsuffizienz, zu verhindern. Dies kann nur durch ausführliche Befragung des Patienten mit gezielten Therapiemöglichkeiten in einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Urologie gelingen.

## **1.5 Zusammenfassung**

Es wurden bei sechs LOPD-Patienten unterschiedliche urodynamische Befunde erhoben. Insgesamt deuten die Ergebnisse am ehesten auf eine funktionelle Ursache der LUTS-Beschwerden im Sinne einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD) und nicht auf eine rein muskuläre Schwäche. Da es sich bei Morbus Pompe um eine in erster Linie muskuläre Erkrankung handelt, war dies eine überraschende Erkenntnis, die die These dieser Arbeit unterstützt. Die urologischen Beschwerden konnten in Zusammenhang mit einer länger bestehenden Morbus Pompe-Erkrankung gebracht werden, was hier einer längeren Behandlungsdauer mit verspätetem Beginn impliziert. Im Hinblick auf die Enzymersatztherapie kann jedoch kaum von einem kausalen Zusammenhang ausgegangen werden. Da die Beschwerden am ehesten durch Veränderungen und gestörte Verarbeitung im zentralen Nerven-

system entstehen und die humane rekombinante Alglukosidase alpha nicht in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren, kann sie für diese Beschwerden nicht ursächlich sein. Der einzige Effekt, den die Therapie im Zusammenhang mit Symptomen des unteren Harntraktes haben könnte, ist eine Stärkung der muskulären Funktion von Beckenboden und Sphinkter vesicae. Hierbei ist hervorzuheben, dass sich in den Urethradruckprofilmessungen der Frauen jeweils eine altersentsprechend stabile Sphinkterfunktion zeigte, was bei einer neuromuskulären Erkrankung nicht unbedingt selbstverständlich ist. Die Ergebnisse der Langzeitdaten unterstützen die These der Arbeit ebenfalls dahingehend, dass es sich bei den LUTS-Patienten mit Morbus Pompe um eine Patientengruppe handelt, die insgesamt tendenziell schlechter auf die Therapie mit rh-GAA (rekombinante humane Alglukosidase alpha) anspricht.

Da das untersuchte Patientenkollektiv sehr klein war, konnten in nur geringem Umfang statistisch signifikante Ergebnisse erhoben werden, Tendenzen und Korrelationen konnten jedoch abgelesen werden. Daher ist es nötig, eine solche Untersuchung und Erhebung mit einem deutlich größeren Kollektiv durchzuführen, um eine konkretere Vorstellung von der Blasenfunktion von Morbus Pompe-Patienten zu bekommen. Hierbei ist es unbedingt nötig, urodynamische Untersuchungen durchzuführen, da die Urodynamik die einzige objektive Methode zur Beurteilung der Funktion des unteren Harntraktes mit dem höchsten Stellenwert im Bezug auf die Blasenfunktion im Allgemeinen und auf die neurogene Blase im Besonderen darstellt (Ginsberg, 2013).

Obwohl Symptome des unteren Harntraktes nicht automatisch auch gefährlich für den Patienten sind, können daraus jedoch ernst zu nehmende urologische Probleme entstehen, wie zum Beispiel ein chronisches Nierenversagen, rezidivierende Zystitiden und Pyelonephritiden. Morbus Pompe-Patienten sollten daher regelmäßig und gründlich nach LUTS-Beschwerden gefragt werden, unabhängig davon, wie groß der Einfluss der Beschwerden auf die Lebensqualität des Patienten sein mag.

Weitere Studien sind nötig, um ein genaueres Bild davon zu bekommen, inwieweit Morbus Pompe einen Einfluss auf den unteren Harntrakt hat und wie man dem am Besten begegnen kann.

## 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abercrombie JF, Rogers J, Swash M. Faecal incontinence in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 128–130

Amarenco G, Sheikh Ismael S, Chesnel C, Charlanes A, Le Breton F. Diagnosis and clinical evaluation of neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017; 53: 975-980

An Y, Young SP, Hillman SL, Van Hove JL, Chen YT, Millington DS. Liquid chromatographic assay for a glucose tetrasaccharide, a putative biomarker for the diagnosis of Pompe disease. *Anal Biochem* 2000; 287: 136-143

Ausems MG, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JHJ, Sandkuijl LA, Reuser AJJ, van der Ploeg AT. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 713-716

Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of the overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 975-982

Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, Rigoldi M, Moglia A, Costa A, Carlucci A, Danesione C, Pittis MG, Dardis A, Ravaglia S. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 727-735

Begley DJ, Pontikis CC, Scarpa M. Lysosomal storage disease and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1566-1580

Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-479

Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, Kissel JT, AANEM Consensus committee on late-onset Pompe Disease: Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe Disease. *Muscle Nerve* 2012; 45: 319-333

de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology*. 2004; 64: 7–11

Di Rocco MD, Buzzi D, Taró M. Glycogen storage disease type II: clinical overview. *Acta Myol* 2007; 26: 42-44

Ebbink BJ, Poelman E, Aarsen FK, Plug I, Regal L, Muentjes C, van der Beek NAME, Lequin MH, van der Ploeg AT, van den Hout JMP. Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: a cohort study on consequences for the brain. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60: 579-586

Gibbon NO. Nomenclature of neurogenic bladder. *Urology* 1976; 8: 423-431

Ginsberg, D. The Epidemiology and Pathophysiology of Neurogenic Bladder. *Am J Of Manag Care*. 2013; 19: 191-196

Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Taouagh N, Canal A, Brusse E, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Laforêt P, van der Beek NAME. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurol* 2019; 93: e1756-e1767

Harrison NW. The urethral pressure profile. *Urol Res* 1976; 4: 95-100

Hobson-Webb LD, Proia AD, Thurberg L, Banugaria S, Prater SN, Kishnani S. Autopsy findings in late-onset Pompe disease. A case report and systematic review of the literature. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 462-469

Jevnikar M, Kodric M, Cantarutti F, Cifaldi R, Longo C, Della Porta R, Bembi B, Confalonieri M. Respiratory muscle training with enzyme replacement therapy improves muscle strength in late - onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2015; 29: 67-71

Karabul N, Skudlarek A, Berndt J, Kornblum C, Kley RA, Wenninger S, Tiling N, Mengel E, Plöckinger U, Vorgerd M, Deschauer M, Schooser B, Hanisch F. Urge Incontinence and Gastrointestinal Symptoms in Adult Patients with Pompe Disease: A Cross-Sectional Survey. *JIMD Report* 2014; 17: 53-61

Kuchenbecker KS, Kirschner-Hermanns R, Kornblum C, Jaekel A, Anding R, Kohler A. Urodynamic and clinical studies in patients with late-onset Pompe disease and lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 1437-1446

Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, Rizopoulos D, Brusse E, van Doom PA, van der Ploeg AT, van der Beek NAME: Long-term Benefit of Enzyme Replacement Therapy in Pompe Disease: A 5-year Prospective Study. *Neurology* 2017; 89: 2365-2373

Lee J, Kang T, Yeo Y, Han D. The change of lung capacity in elderly women caused by life span. *J Phys Ther Sci* 2017; 29: 658-661

Lim CS, Abrams P. The Abrams-Griffiths nomogram. *World J Urol* 1995; 13: 34-39

Martiniuk F, Mehler M, Tzall S, Meredith G, Hirschhorn R. Extensive genetic heterogeneity in patients with acid alpha glucosidase deficiency as detected by abnormalities of DNA and mRNA. *Am J Hum Genet.* 1990; 47: 73-78

McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; 12: 122-128

Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Schooser B. Late-onset Pompe

disease: Clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow up in 18 patients. *Neuromuscul Disord.* 2007; 17: 698-706

Nagura H, Hokugo J, Ueda K. Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients with Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance. *Neurol Ther* 2019; 8: 397-409

Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, Vielhaber S, Strigl-Pill N, Grunert B, Müller-Felber W, Glocker FX, Spranger M, Deschauer M, Mengel E, Schoser B. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 837-845

Remiche G, Herbaut AG, Ronchi D, Lamperti C, Magri F, Moggio M, Bresolin N, Comi GP. Incontinence in Late-Onset Pompe Disease: An Underdiagnosed Treatable Condition. *Eur Neurol* 2012; 68: 75–78

Scheidegger O, Leupold D, Sauter R, Findling O, Rösler KM, Hundsberger T. 36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry. *J Neurol* 2018; 265: 2783–2788

Schneider I, Hanisch F, Müller T, Schmidt B, Zierz S. Respiratory function in late-onset Pompe disease patients receiving long-term enzyme replacement therapy for more than 48 months. *Wien Med Wochenschrift* 2013; 163: 40-44

Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, Karamouzian M, Toscano A. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017; 264: 621-630

Schüller A, Kornblum C, Deschauer M, Vorgerd M, Schrank B, Mengel E, Lukacs Z, Gläser D, Young P, Plöckinger U, Schoser B. Diagnose und Therapie des Late-onset-Morbus-Pompe. *Nervenarzt* 2013; 84 (12): 1467-1472

Seckiner I, Yesilli C, Mungan NA, Aykanat A, Akduman B. Correlations between the ICIQ-SF score and urodynamic findings. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 492-494

Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006; 1: 253-260

Smith PP, Chalmers DJ, Feinn RS. Does Defective Volume Sensation Contribute to Detrusor Underactivity? *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 752-756

Stoffel JT. Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis and treatment strategies. *Transl Androl Urol* 2016; 5: 127-135

Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, Vielhaber S, Brejova A, Hilz M, Reiners K, Müller-Felber W, Mengel E, Spranger M, Schoser B. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257: 91-97

van Capelle CI, van der Beek NAME, de Vries JM, van Doorn PA, Duivenvoorden HJ, Leshner RT, Hagemans MLC, van der Ploeg AT. The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 317–323

van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Harlaar L, Rizopoulos D, van der Beek NAME, van der Ploeg AT. Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 1205-1214

van der Ploeg AT, Kuijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, Pascual Pascual SI, Roberts M, Rösler K, Stulnig T, van Doorn PA, van den Bergh PYK, Vissing J, Schoer B, European Pompe Consortium. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease. *Eur J Neurol* 2017; 24: 768-731

van der Walt JD, Swash M, Leake J, Cox EL. The pattern of involvement of adult-onset acid maltase deficiency at autopsy. *Muscle Nerve* 1987; 10: 272-281

Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med* 2011; 13:457-484

Witkowski G, Knopko M, Rola R, Agnieszka L, Ryglewicz D, Sienkiewicz-Jarosz H. Enzymatic Replacement Therapy in Patients With Late-Onset Pompe Disease - 6-Year Follow Up. *Neurol Neurochir Pol* 2018; 52: 465-469

Yalçın S, Ersöz M. Urodynamic findings, bladder emptying methods and therapeutic approaches in patients with upper lumbar and lower lumbar– sacral spinal cord injury. *Neurol Sci* 2015; 36: 2061-2065

# Urodynamic and clinical studies in patients with late-onset Pompe disease and lower urinary tract symptoms

Katharina S. Kuchenbecker  | Ruth Kirschner-Hermanns  |

Cornelia Kornblum | Anke Jaekel | Ralf Anding  | Annette Kohler

Neuro-Urologie/Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany

## Correspondence

Katharina S. Kuchenbecker, Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Sekretariat der Neurourologie, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany.  
Email: [katha.kuchenbecker@me.com](mailto:katha.kuchenbecker@me.com)

## Funding information

Förderverein zur Kontinenzforschung und Kontinenzaufklärung e. V., Grant/Award Number: 17/001

## Abstract

**Aims:** In late-onset Pompe disease (LOPD), a lysosomal storage disorder with glycogen accumulation in several tissues, patients suffer from progressive skeletal muscle weakness. Lower urinary tract symptoms (LUTS) have rarely been reported. The aim of this study is to objectively assess LUTS in patients with LOPD for the first time using urodynamic studies and to determine differences between LOPD patients with and without LUTS.

**Methods:** Eighteen patients with LOPD were recruited, of whom seven patients (38.9%) reported LUTS (both voiding and storage symptoms). Six of these patients underwent urodynamic studies. Medical histories and motor function tests were compared between the 7 patients with LUTS and the 11 patients without LUTS. The Student *t* test was used to determine an association between the two cohorts.

**Results:** In the seven LOPD patients with LUTS urodynamics revealed neurogenic dysfunction, underactive detrusor, and bladder outlet obstruction. These patients had suffered from clinical symptoms for a longer period of time before starting enzyme replacement therapy ( $P = .017$ ) than patients without LUTS. They also scored more poorly on muscle function tests. Urodynamic results point to neurogenic causes for LUTS in LOPD, that is, neurogenic reflex bladder or impaired filling sensation. This could be due to glycogen accumulation in the urothelium and central nervous system. Patients with LUTS also seem to be more severely affected by LOPD than patients without LUTS.

**Conclusion:** LUTS in LOPD requires early and specific treatment to limit the development of severe health problems. Urodynamic studies should be considered in assessing LUTS.

## KEYWORDS

incontinence, late-onset Pompe disease, lower urinary tract symptoms, urodynamic studies

**Abbreviations:** BOO, bladder outflow obstruction; ERT, enzyme replacement therapy; ICIQ, International Consultation on Incontinence Questionnaire; LOPD, late-onset Pompe disease; LUTS, lower urinary tract symptoms;  $p_{det}Q_{max}$ , detrusor pressure at maximum flow;  $p_{ves}Q_{max}$ , vesicular pressure at maximum flow;  $Q_{max}$ , maximum flow rate; TRUS, transrectal ultrasound; UPP, urethra pressure profilometry; VUD, videourodynamic.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2020 The Authors. *Neurourology and Urodynamics* published by Wiley Periodicals, Inc.

## 1 | INTRODUCTION

Glycogen storage disease type II (GSD II), also called Pompe disease or acid-maltase-deficiency, is a rare autosomal recessive disorder in which  $\alpha$ -1,4-glucosidase deficiency leads to an intralysosomal and cytoplasmic accumulation of glycogen in several tissues.<sup>1,2</sup> Pompe disease derives from pathogenic mutations in the GAA gene.<sup>3</sup> The prevalence of Pompe disease has been estimated to be 1 in 40 000 people.<sup>4</sup> There are different clinical phenotypes of GSD II—infantile-onset Pompe disease (IOPD), which is a juvenile or nonclassical infantile form, and a late-onset form Pompe disease (LOPD), with IOPD being the most severe, causing rapidly progressive cardiorespiratory failure and high mortality in infants.<sup>2,5</sup> Characteristic symptoms of LOPD—the milder form of the condition—are respiratory insufficiency and a progressive limb-girdle and axial muscle weakness. Patients with LOPD frequently suffer from exercise intolerance, fatigue, myalgia, and dyspnea.<sup>2,5,6</sup>

A causally oriented enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human  $\alpha$ -glucosidase alfa has been available since 2006 and has shown some success in slowing down or stabilizing the disease and reducing mortality and morbidity in the majority of patients.<sup>7,8</sup>

In GSD II, glycogen accumulates both in striated and smooth muscle. According to our clinical experience and previous data, we suspect that the muscles of the bladder and pelvic floor are also affected, causing lower urinary tract symptoms (LUTS).<sup>9</sup> Autopsy studies have shown that glycogen accumulation in the bladder wall might interfere with bladder function.<sup>1,10</sup> Since the urothelium plays a major role in bladder sensitivity and function, we hypothesize that a disruption caused by glycogen accumulation might lead to LUTS.<sup>11</sup> Altered sensory expression, for example, is a common finding in patients with underactive bladders.<sup>12</sup> Furthermore, glycogen accumulation in the peripheral or central nervous system (CNS) (as described by various authors) could also lead to LUTS. In particular, motor horn cells and gray matter of the CNS, as well as white matter, seem to be affected in Pompe disease patients.<sup>2,10,13</sup> Cerebral and suprasacral lesions can be the cause of detrusor-sphincter dyssynergia and overactive bladder.<sup>14-16</sup> For these reasons, muscular and neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) may be possible findings in Pompe disease. Various authors have described incontinence and NLUTD associated with Pompe disease leading to a lower quality of life (QoL).<sup>9,17</sup>

Previous neurourological studies on Pompe disease have been questionnaire-based and therefore subjective.

We decided to apply more objective and partially invasive methods to measure NLUTD, including urodynamic testing, clinical examinations, detailed medical histories, and application of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) Score. The aim of this study is to objectively assess the impact of NLUTD in LOPD and to determine clinical differences between LOPD patients with and without LUTS.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Epidemiology, patients, and study design

We consecutively recruited 18 patients (10 women and 8 men) with genetically and biochemically confirmed LOPD, 7 of whom reported LUTS (38.9%). One woman declined further examination and testing because of other morbidities. Urodynamic testing was performed in six LOPD patients with LUTS (three women and three men), all of whom were receiving ERT. The control group consisted of the remaining 11 patients with genetically confirmed LOPD but without LUTS. One patient in the control group was not treated with ERT owing to previous severe infusion-associated reactions.

The seven patients with LUTS had a mean age of 61.85 years. The 11 patients without LUTS had a mean age of 57.63 years. There was no significant difference in body mass index between the two cohorts (Table 1a).

All patients were treated at the Department of Neurology, Neuromuscular Section.

### 2.2 | Function tests and questionnaires

Data from all patients with LUTS ( $n = 7$ ) were compared to data from the control group of LOPD patients without LUTS ( $n = 11$ ).

To assess the severity of the disease, we took a medical history, and asked patients to undertake the 6-minute walk test (6MWT), 10-m walk test (10MWT), 4-step climb test (4SCT), arm functional test, Walton-Gardner-Medwin score (WGMS), quick motor function test (QMFT), and pulmonary testing including vital capacity (VC) in the sitting and supine position. QoL was measured using the Short Form-36 (SF-36) QoL score and the ICIQ-SF for a direct comparison of the two cohorts at the time of the urodynamic study.

The 10MWT and 4SCT measure the time it takes patients to walk 10 m and climb 4 stairs, respectively.

**TABLE 1a** Epidemiology of LOPD patient cohorts with and without LUTS: age, body mass index, duration of disease, duration of disease before ERT, and duration of ERT

	Age, y	Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	Duration of disease, y	Duration of disease before ERT, y	Duration of ERT, y
Patients with LUTS (n = 7)	61.85	27.70	17.40	12.1	5.32
Women with LUTS (n = 4)	57.25	23.38	12.75	9.5	3.50
Men with LUTS (n = 3)	68.00	28.80	23.66	15.7	7.75
Patients without LUTS (n = 11)	57.63	24.28	9.81	5.1	4.76
Women without LUTS (n = 6)	57.66	26.58	9.83	4.8	4.98
Men without LUTS (n = 5)	57.60	21.98	9.80	5.4	4.53

Abbreviations: ERT, enzyme replacement therapy; LOPD, late-onset Pompe disease; LUTS, lower urinary tract symptoms.

The 6MWT systematically measures the distance patients walk in 6 minutes. For the QMFT, patients are asked to perform several movements such as standing up from a squatting position or raising their heads. A high score indicates good performance, and 16 items are each given a score between 0 and 4 points. The maximum total QMFT score is 64 points, and the minimum score is 0. The SF-36 assesses general QoL. A high score indicates a good QoL. The ICIQ-SF specifically assesses LUTS and how this impacts QoL with a high score indicating a poor QoL.

### 2.3 | Neurourological exams

Patients with suspected NLUTD who agreed to undergo urodynamic testing (n = 6) were asked to fill out a micturition diary before urodynamic testing over the course of 2 days. We then assessed the bladder function by videourodynamics (VUDs) using a Solar Blue urodynamic testing system by MMS/Laborie.

Fluid-filled rectal and vesical catheters (8 CH) were utilized and connected to external pressure transducers. The bladder was filled through the urethral catheter using a radiographic contrast medium at body temperature with the patient in the supine position. The filling rate was 20 mL/min. Patients were instructed to inform staff when they felt the sensation of the bladder filling, the first desire to void, and when they had a strong desire to void. Patients were then asked to void their bladder in the supine position for pressure/flow measurements. The cough test was performed. After voiding, residual urine was assessed by ultrasonographic scan of the bladder. A cystometric study was performed in one man. In one woman, the urinary catheter was dislodged during voiding; therefore, only the free flow study was carried out in this individual. In two women, we were able to include

urethra pressure profilometry (UPP). Due to technical difficulties, other patients could not undergo UPP.

In addition, all urodynamically examined women (n = 3) also underwent a urogynecological examination assessing the introitus including the pelvic floor and bladder. The strength of the pelvic floor was assessed using the Oxford scale (0 = no contraction; 5 = strong contraction). In men, we also examined the prostate digitally and by transrectal ultrasound (TRUS).

### 2.4 | Statistical analysis

For quantitative variables (ie, residual urine, micturition frequency, etc.), we calculated mean and median values. SPSS Statistics Version 25 software (SPSS Inc, IL) was used to analyze statistically correlative parameters. The Student *t* test was used to determine an association between LUTS and parameters from the patient's medical history (duration of disease, age, 6MWT, 10MWT, 4SCT, QMFT, arm functional test, WGMS, QoL, and VC). *P* < .05 was considered statistically significant.

### 2.5 | Ethics

We conducted this study at an ICS—certified study center. This study was conducted at the Department of Neurourology, University Clinic Bonn, and has been approved by the Ethics Committee (ethical vote EK 344/16; a clinical trial number is not required in this study). All patients gave written informed consent before participation in the study and understood the potential risks of urodynamic studies, purpose, and process. All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975.

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Medical history and motor function tests in LOPD with LUTS vs LOPD without LUTS

In motor function tests, LOPD patients without LUTS had better scores than patients with LUTS. In the QMFT, patients without LUTS also had better scores (32.25 vs 43.31 points). This was statistically significant in men (26.66 with LUTS vs 47.13 without LUTS;  $P = .010$ ), while in women those with LUTS had slightly worse scores than those without LUTS (36.6 vs 39.5 points, respectively). In the WGMS ( $P = .024$ ), men with LUTS had significantly poorer scores than men without LUTS. Patients with LUTS also had worse scores than patients without LUTS in the 4SCT (6.33 vs 3.81 seconds), the 6MWT (359.16 vs 445.17 m), and the 10MWT (10.5 vs 9.2 seconds). Women with LUTS scored more poorly in the SF-36 QoL score than women without LUTS (median, 53 vs 58 points); the same was seen in men, who also had a lower median total score (36 vs 39 points). Although not statistically significant, an overall tendency for a more impaired QoL in LOPD when LUTS is present was obvious.

Patients with LUTS were found to have a longer duration of Pompe disease than the control group (17.4 vs 9.8 years) and had been treated with ERT for a longer period of time (5.32 vs 4.76 years). They also showed clinical symptoms for a statistically significantly longer period before starting ERT ( $P = .017$ ) (Table 1a and Figure 1).

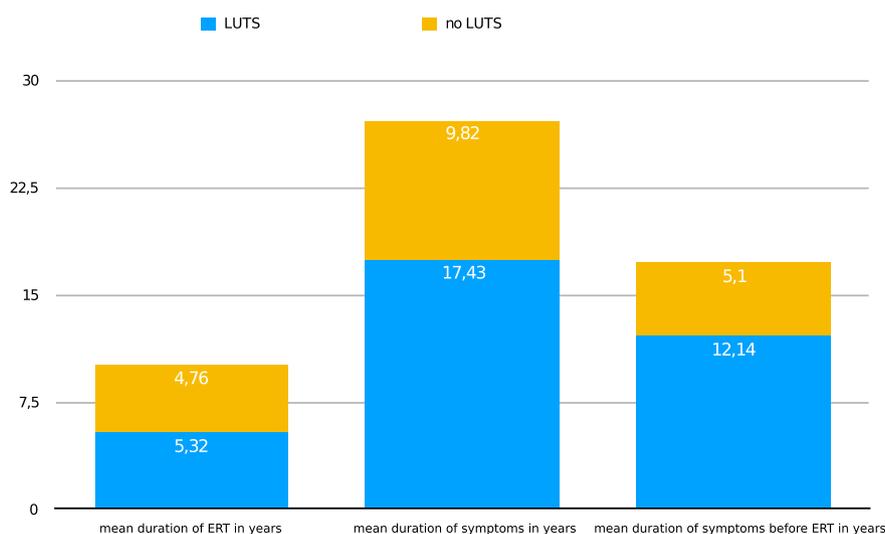
#### 3.2 | Physical neurourological examination

We detected a weakness of the anal sphincter in all but one patient, a weak anal reflex in one woman, and a missing anal reflex in two men. The bulbocavernosus reflex was weak in one woman. Two women had a weak pelvic floor (2/5 on the Oxford scale).<sup>18</sup> One man had benign prostate hyperplasia (BPH) with a volume of 50 mL, as observed during TRUS.

#### 3.3 | Urological anamnesis and micturition diary

Five patients had an ICIQ score higher than 0, of whom four had a score higher than 5. All men and two women reported incontinence (2-3 times per month, up to 10 times per day). All examined patients reported storage symptoms. Among these were urgency in all patients, urge urinary incontinence, and increased daytime micturition frequency. Two patients reported voiding symptoms: slow stream, hesitancy, and straining. Three patients also complained of post-micturition symptoms, a feeling of incomplete emptying, and terminal dribbling. One woman described an absent bladder sensation in the supine position with a sudden urge after sitting up (Table 1b).

The mean micturition frequency was 9.6/d (7-13/d), and the mean fluid intake was 1843.5 mL (1250-2300 mL). Pad usage was reported by two men (1-2/d). In terms of pregnancy histories, one woman had had two



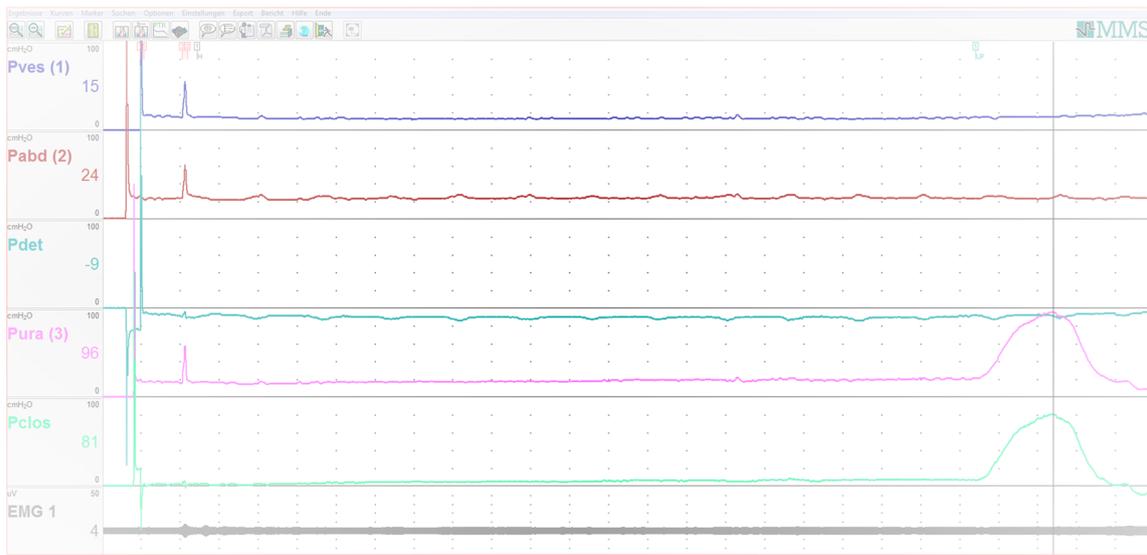
**FIGURE 1** Comparison between the cohorts with and without LUTS: the mean duration of patients' symptoms, ERT, and symptoms before ERT (in years). While there is no statistically significant difference in the duration of ERT between the two cohorts, patients with LUTS have had symptoms for a significantly ( $P = .017$ ) longer period of time before starting ERT than patients without LUTS. ERT, enzyme replacement therapy; LUTS, lower urinary tract symptoms

**TABLE 1b** Results of neurourological anamnesis and examination

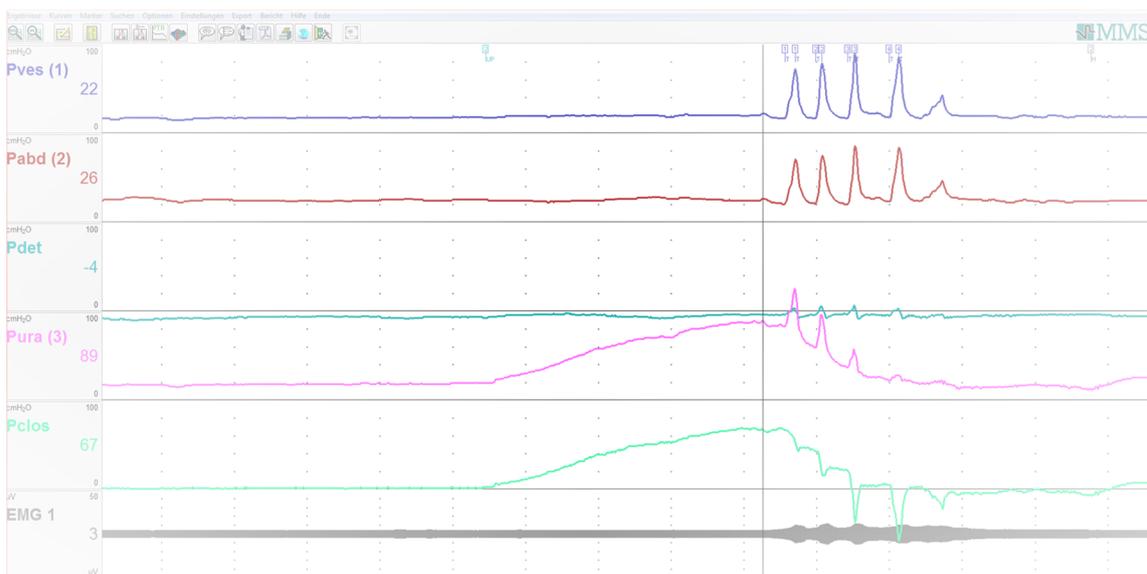
Patient	1	2	3	4	11	12	13
LUTS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
ICIQ	5 + 5	3 + 3	0 + 0	0 + 0	6 + 3	5 + 3	1 + 1
When does incontinence occur	Before you can get to the toilette	Before you can get to the toilette, for no obvious reason	x	x	Before you can get to the toilette	Before you can get to the toilette	When you have finished urination and are dressed
Symptoms	Urgency, incontinence 2-3 times a month, especially when rising from a supine position	Urgency, incontinence once a week	Increased daytime frequency, slow stream, hesitancy, straining, feeling of incomplete emptying, urgency after micturition	Chronic UTIs	Urgency, incontinence multiple times a day	Urgency, incontinence multiple times a day, terminal dribble	Urgency, slow stream, feeling of incomplete emptying, sudden urge incontinence
Storage symptoms	Urgency, urge urinary incontinence	Urgency, urge urinary incontinence	Increased daytime frequency, urgency (after micturition)	x	Urgency, urge urinary incontinence	Urgency, urge urinary incontinence	Urgency, urge urinary incontinence
Voiding symptoms	x	x	Slow stream, hesitancy, straining	x	x	x	Slow stream
Post-micturition symptoms	x	x	Feeling of incomplete emptying	x	x	Terminal dribble	Feeling of incomplete emptying
Bulbocavernosus reflex	Normal	Weak	Normal	x	Normal	Normal	Normal
Pelvic floor	4/5 Oxford scale	2/5 Oxford scale	2/5 Oxford scale	x			
TRUS (prostate, mL)				x	24	50	24, 67
Micturition frequency	9	7	13	x	10	9	9, 5
Incontinence frequency	0, 5	0	0	x	10, 5	4	0
Liquid intake, mL	1617	1640	1950	x	1250	2300	2250
Pad usage	0	0	0	x	1, 5	2	0

Abbreviations: ICIQ, International Consultation on Incontinence Questionnaire; LUTS, lower urinary tract symptoms; TRUS, transrectal ultrasound; UTI, urinary tract infection.

(A)



(B)



**FIGURE 2** A, UPP1: urethral pressure profilometry of patient number 3. Stable urethral pressure. B, UPP2: urethral pressure profilometry of patient number 3. No evidence for stress incontinence. EMG, electromyography;  $p_{abd}$ , abdominal pressure;  $p_{clos}$ , closure pressure;  $p_{det}$ , detrusor pressure;  $p_{ura}$ , urethral pressure;  $p_{ves}$ , vesicular pressure

vaginal deliveries, and one woman had delivered by cesarean section. No complications were reported, and they did not report an onset of incontinence following their pregnancies.

### 3.4 | Urodynamic findings

Residual urine was not significant in the examined patients (mean = 43.6 mL). We observed a wide range of bladder sensitivity, with one man presenting with

increased sensitivity (maximum filling capacity of 116 mL) and one woman presenting with decreased sensitivity (maximal filling volume of 605 mL).

Three patients (one woman and two men) had a low maximal flow rate ( $Q_{max}$ ) below 20 mL/s. Men also had a higher detrusor pressure at maximum flow ( $p_{det}Q_{max}$ ) of more than 50 cm H<sub>2</sub>O than women. One woman had a low  $Q_{max}$  but with a low detrusor pressure ( $p_{det}$ ) at maximum flow below 20 cm H<sub>2</sub>O, consistent with detrusor underactivity. Her micturition curve was also prolonged with an interrupted urinary stream.

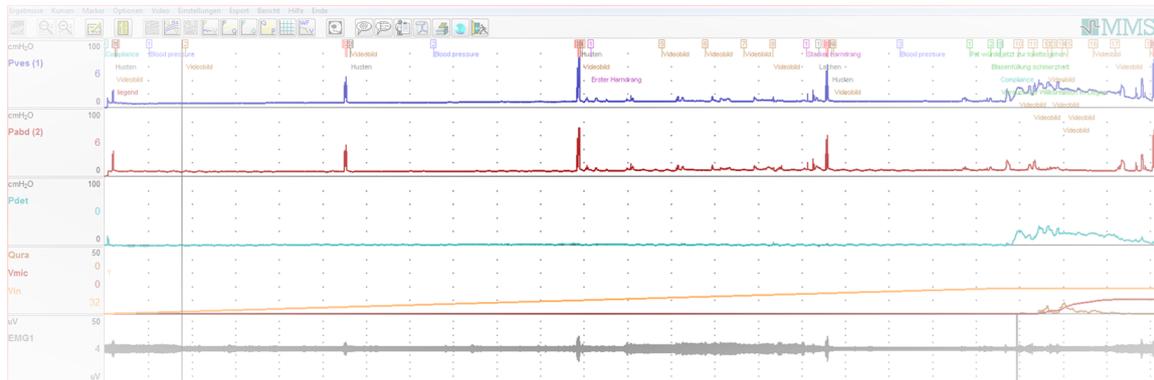
The results of urethral pressure profilometry were within normal limits. Both maximum urethral closure pressure (75 and 81 cmH<sub>2</sub>O) and maximum urethral pressure (93 and 96 cmH<sub>2</sub>O) were at normal levels in both women with no evidence of stress incontinence (Figure 2A,B).<sup>19</sup>

In the men, we expected to find a low  $Q_{\max}$  and high  $p_{\det}$ , which was confirmed ( $Q_{\max}$ , 15 mL/s and  $p_{\det}Q_{\max}$ , 80 cm H<sub>2</sub>O for 24 mL prostate volume;  $Q_{\max}$ , 8 mL/s and  $p_{\det}Q_{\max}$ , 69 cm H<sub>2</sub>O for 50 mL prostate volume). Their flow pattern was also prolonged and consistent with bladder outlet obstruction (BOO). Both patients would be considered to have BOO grade 3 according to the Schäfer nomogram. They are also classified as “obstructed” in the Abrams-Griffiths nomogram (Figure 3B). Whether this results from muscular dysfunction or a neural origin cannot be confirmed without further examination and treatment.

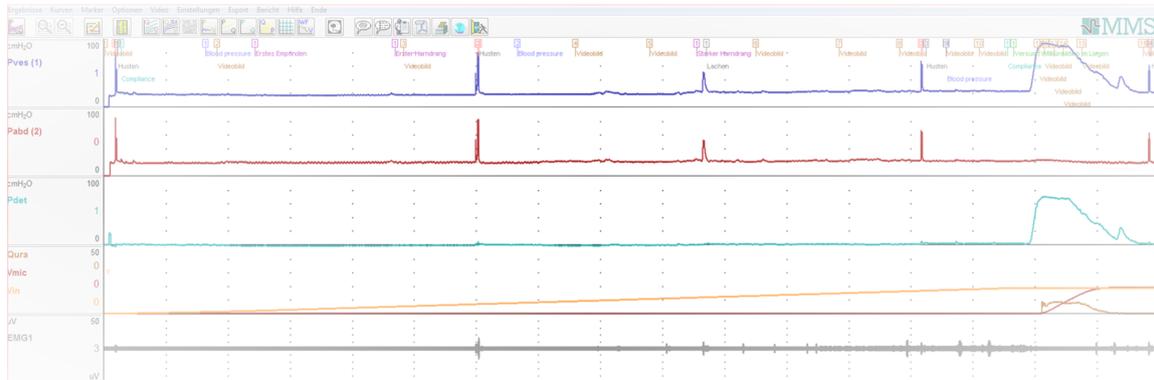
One man was seen to have a hyperreflexic neurogenic bladder. He was not able to maintain continence after reaching a filling volume of 116 mL with an abnormally high  $p_{\det}$  (151 cm H<sub>2</sub>O). His urodynamic study revealed a detrusor-sphincter dyssynergia. We were able to reproduce his symptoms (pollakisuria with incontinence) which are typical for NLUTD with detrusor hyperactivity. One woman was seen to have a weak detrusor ( $p_{\det}Q_{\max}$ , 18 cm H<sub>2</sub>O and  $Q_{\max}$ , 8 mL/s). The micturition curve was also prolonged and interrupted. Two women used abdominal muscle pressure to void, which is typical for NLUTD with detrusor hypoactivity. In accordance with detrusor hypoactivity, one of these patients showed a delay between detrusor contraction and the start of micturition (Figure 3A). Overall,  $p_{\det}$  was stable in all women without detrusor-sphincter dyssynergia.

Detailed results of the VUD studies and UPP are provided in Table 2.

(A)



(B)



**FIGURE 3** A, VUD1: videourodynamic study of patient number 3. A delay between detrusor contraction and beginning of micturition. Additional use of abdominal pressure can be noted. The micturition curve is prolonged and interrupted. Detrusor pressure is weak with a  $p_{\det}Q_{\max}$  of 18 cm H<sub>2</sub>O and a low  $Q_{\max}$  of 8 mL/s. This urodynamic study points to a detrusor hypoactivity. B, VUD2: videourodynamic study of patient 13. This patient had a low  $Q_{\max}$  of 8 mL/s and a high  $p_{\det}Q_{\max}$  of 69 cm H<sub>2</sub>O. The flow pattern is prolonged. These findings point to an intravesical obstruction which could be due to his BOO (prostate volume, 50 mL). He has a grade 3 outlet obstruction according to the Schäfer nomogram. BOO, bladder outflow obstruction; EMG, electromyography;  $p_{abd}$ , abdominal pressure;  $p_{clos}$ , closure pressure;  $p_{\det}$ , detrusor pressure;  $p_{\det}Q_{\max}$ , detrusor pressure at maximum flow;  $p_{ura}$ , urethral pressure;  $p_{ves}$ , vesicular pressure;  $Q_{\max}$ , maximum flow rate

**TABLE 2** Detailed results of urethra pressure profilometry and videourodynamic studies

Patient	1	2	3	11	12	13	Mean	Standard deviation
Sex	f	f	f	m	m	m		
UPP								
P <sub>clos static</sub> , cm H <sub>2</sub> O	84	x	43	x	x	x	x	x
P <sub>clos stress</sub> , cm H <sub>2</sub> O	72	x	18	x	x	x	x	x
Depression pressure, cm H <sub>2</sub> O	12	x	25	x	x	x	x	x
Depression quotient (%)	0.14	x	0.58	x	x	x	x	x
MUCP static, cm H <sub>2</sub> O	75	x	81	x	x	x	x	x
MUCP stress, cm H <sub>2</sub> O	87	x	69	x	x	x	x	x
MUP static, cm H <sub>2</sub> O	93	x	96	x	x	x	x	x
MUP stress, cm H <sub>2</sub> O	110	x	126	x	x	x	x	x
P <sub>ura clos</sub> at 30%, cm H <sub>2</sub> O	49	x	73	x	x	x	x	x
P <sub>ura clos</sub> at 70%, cm H <sub>2</sub> O	45	x	2	x	x	x	x	x
Functional profile length static, mm	53	x	33	x	x	x	x	x
Functional profile length stress, mm	50	x	30	x	x	x	x	x
VUD								
Residual volume, mL	35	0	87	80	50	10	43.6	35.6
First sensation, mL	230	180	203	115	169	39	156	69
First desire to void, mL	374	321	203	115	224	101	223	109
Normal desire to void, mL	561	427	292	116	224	101	286.8	180.2
Strong desire to void, mL	561	493	292	116	261	234	326.2	168
Filling capacity, mL	605	566	373	116	381	371	402	174.4
P <sub>ves comp</sub> , mL/cm H <sub>2</sub> O	93.5	35.4	60.6	19.2	58.6	73.2	x	x
P <sub>det comp</sub> , mL/cm H <sub>2</sub> O	187	52	182	38	293	183	x	x
P <sub>det open</sub> , cm H <sub>2</sub> O	x	31	18	74	84	68	x	x
Q <sub>max</sub> , mL/s	37	23	8	x	15	8	x	x
P <sub>det Q<sub>max</sub></sub> , cm H <sub>2</sub> O	x	32	18	x	80	69	x	x
P <sub>ves Q<sub>max</sub></sub> , cm H <sub>2</sub> O	x	78	99	x	99	89	x	x
Flow time, s	45	50	110	x	54	67	65.2	26.3
Micturition time, s	45	51	210	x	54	67	85.4	70.1
P <sub>det max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	18	38	27	151	85	70	x	x

Note: The UPP results in two examined women showed no evidence for stress incontinence with normal MUCP and MUP values. VUD in patient 1 showed a diminished bladder sensation with a sudden urge to void at high volumes. Results of patient number 3 point towards an underactive detrusor. Patient number 11 was seen to have a hyperreflexic neurogenic bladder. Patients 12 and 13 had similar VUD results suggestive of outflow obstruction.

Abbreviations: m, male; MUCP, maximum urethral closure pressure; MUP, maximum urethral pressure; f, female; p<sub>clos static/stress</sub>, closure pressure static/under stress; p<sub>det comp</sub>, detrusor compliance; p<sub>det max</sub>, maximum detrusor pressure; p<sub>det open</sub>, detrusor opening pressure; p<sub>det Q<sub>max</sub></sub>, detrusor pressure at maximum flow; p<sub>ves comp</sub>, vesicular compliance; p<sub>ves Q<sub>max</sub></sub>, vesicular pressure at maximum flow; p<sub>ura clos</sub>, urethral closure pressure; Q<sub>max</sub>, maximum flow rate; UPP, urethra pressure profilometry; VUD, videourodynamic.

## 4 | DISCUSSION

In this neurourological study, the prevalence of LUTS (38.9%) was aligned with earlier questionnaire-based studies.<sup>9,17</sup> To the best of our knowledge, this is the first study to objectively assess bladder function in LOPD providing new insights into potential NLUTD.

We demonstrated that patients with LUTS and urodynamically confirmed NLUTD were more severely affected by LOPD than patients without LUTS. These findings are in accordance with those of other

questionnaire-based studies.<sup>9,17</sup> Patients with NLUTD were more severely physically disabled than patients without NLUTD. Patients with NLUTD performed more poorly in the 10MWT, 6MWT, 4SCT, QMFT, and WGMS than patients without NLUTD. It is possible that this reflects the longer duration of LOPD in the patients with NLUTD, both overall and before starting ERT. It appears that NLUTD is more likely and more pronounced in the more advanced stages of LOPD. It is possible that NLUTD may develop in the course of LOPD irrespective of ERT treatment; alternatively, patients with LUTS and

NLUTD may respond more poorly to ERT or may have started ERT very late. We hypothesize that early ERT may help to prevent the development of LUTS. Studies have shown that clinical improvements in patients receiving ERT are most notable in the first 3 to 5 years of treatment followed by a plateau and—frequently—a decline in clinical benefit after 5 years of treatment.<sup>7</sup> Some patients seem to respond better to ERT than others.<sup>7,8,10</sup> The influence of ERT on NLUTD development should be investigated in a longitudinal follow-up study.

The most important conclusion from this study is that patients with LOPD frequently experience NLUTD necessitating individual diagnostics. We found evidence of weakness in the pelvic floor muscles and external sphincter in all patients, but interestingly, there was no evidence of stress incontinence. Collectively, patients were seen to have BOO, detrusor-sphincter dyssynergia, and impaired volume sensation, which could be the reason for one patient's detrusor underactivity and another patient's NLUTD.<sup>20</sup> It appears not only that direct involvement of the bladder or sphincter muscle leads to LUTS in LOPD but also that lesions in higher spinal-tract areas and suprasacral lesions may cause symptoms such as an overactive bladder,<sup>10,14-16</sup> especially since there are no other known explanations for these findings. Impaired filling sensation as seen in two of our patients could be due to dysfunctional central processing of afferent information,<sup>20</sup> possibly caused by glycogen accumulation in the CNS or direct involvement of the urothelium.<sup>2,10</sup> The presence of BOO due to BPH that we observed in the men we assessed is a common finding in the general male population aged greater than 60 years (50% in men between 61 and 70 years<sup>21,22</sup>), so this may be unrelated in LOPD. Nonetheless, LOPD as an underlying or additional cause of LUTS cannot be ruled out.

In this study, we were able to reproduce urological symptoms described by patients with LOPD and find possible explanations. Further studies are needed to assess the course of NLUTD in patients with LOPD. Early diagnosis could help us to individualize treatment. To better evaluate LUTS in LOPD, further studies in larger cohorts are required, including postmortem research. It should also be considered whether ERT is able to treat glycogen accumulation in the bladder wall. As ERT cannot cross the blood-brain barrier,<sup>23</sup> NLUTD caused by central lesions cannot be treated with ERT. Finding a way to remove accumulated glycogen in the CNS and therefore treat possible CNS-related symptoms could be the next big step in the treatment of Pompe disease.

Surprisingly, the impact of NLUTD on QoL was lower in our patients than expected.<sup>9,17</sup> Nevertheless, all patients reported symptoms which eventually lead to more severe problems (eg, kidney failure, recurrent

urinary tract infections, and pyelonephritis). Patients with LOPD should, therefore, be asked specifically and repeatedly whether they experience LUTS, regardless of the effect LUTS might have on their QoL. They should be treated by a multidisciplinary team and receive micturition training, physiotherapy, and thorough urological examination. Urodynamic studies—the only objective method for functional measurement of the lower urinary tract—are necessary to detect possible neurogenic bladder dysfunction or muscular bladder weakness.<sup>14</sup>

Due to the small number of adult patients with this rare disease, statistical analysis was difficult. Along with the small cohort size, the advanced age of the men is a limitation of this study.

## 5 | CONCLUSION

Neurourological examination of six patients with LOPD and LUTS pointed not only to muscular dysfunction but also to NLUTD. Medical staff need to be aware of this to ensure that early and appropriate treatment is provided. LUTS must be taken seriously to prevent more severe health problems in Pompe disease.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the patients who consented to take part in this study, medical staff who supervised the urodynamic testing, and Mr Fimmers who oversaw the statistical analysis. The study was supported by the “Förderverein zur Kontinenzforschung und Kontinenzklärung e. V.” (Grant No. 17/001).

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflict of interests.

## ORCID

Katharina S. Kuchenbecker  <http://orcid.org/0000-0001-9041-858X>

Ruth Kirschner-Hermanns  <http://orcid.org/0000-0001-6332-916X>

Ralf Anding  <http://orcid.org/0000-0001-5020-3445>

## REFERENCES

- Hobson-Webb LD, Proia AD, Thurberg BL, Banugaria S, Prater SN, Kishnani PS. Autopsy findings in late-onset Pompe disease: a case report and systematic review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2012;106:462-469.
- Di Rocco MD, Buzzi D, Taró M. Glycogen storage disease type II: clinical overview. *Acta Myol.* 2007;26:42-44.
- Martiniuk F, Mehler M, Tzall S, Meredith G, Hirschhorn R. Extensive genetic heterogeneity in patients with acid alpha

- glucosidase deficiency as detected by abnormalities of DNA and mRNA. *Am J Hum Genet.* 1990;47:73-78.
4. Ausems M, Verbiest J, Hermans M, et al. Frequency of glyco-gen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 1999;7: 713-716.
  5. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. ACMG work group on diagnostic confirmation of lysosomal storage diseases lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med.* 2011;13: 457-484.
  6. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Late-onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up of 18 patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:698-706.
  7. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurol.* 2019;93:e1756-e1767.
  8. Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264:621-630.
  9. Karabul N, Skudlarek A, Berndt J, et al. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD Rep.* 2014;17:53-61.
  10. Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for pompe disease. *Lab Invest.* 2006;86: 208-1220.
  11. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology.* 2004;64:7-11.
  12. Jiang YH, Kuo HC. Urothelial barrier deficits, suburothelial inflammation and altered sensory protein expressions in detrusor underactivity. *J Urol.* 2016;197:197-203.
  13. Ebbink BJ, Poelman E, Aarsen FK, et al. Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: a cohort study on consequences for the brain. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60: 579-586.
  14. Ginsberg D. The epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder. *Am J Manag Care.* 2013;19:191-196.
  15. Stoffel JT. Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis and treatment strategies. *Transl Androl Urol.* 2016;5:127-135.
  16. Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of the overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2012;23:975-982.
  17. Remiche G, Herbaut AG, Ronchi D, et al. Incontinence in late-onset pompe disease: an underdiagnosed treatable condition. *Eur Neurol.* 2012;68:75-78.
  18. Laycock J. Clinical evaluation of the pelvic floor. In: Schussler B, Laycock J, Norton P, Stanton SL, eds. *Pelvic Floor Re-Education.* London, UK: Springer-Verlag; 1994:42-48.
  19. Harrison NW. The urethral pressure profile. *Urol Res.* 1976;4: 95-100.
  20. Smith PP, Chalmers DJ, Feinn RS. Does defective volume sensation contribute to detrusor underactivity? *Neurol Urodyn.* 2015;34:752-756.
  21. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984;132: 474-479.
  22. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2006;12:122-128.
  23. Begley DJ, Pontikis CC, Scarpa M. Lysosomal storage disease and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des.* 2008;14: 1566-1580.

**How to cite this article:** Kuchenbecker KS, Kirschner-Hermanns R, Kornblum C, Jaekel A, Anding R, Kohler A. Urodynamic and clinical studies in patients with late-onset Pompe disease and lower urinary tract symptoms. *Neurourology and Urodynamics.* 2020;39:1437–1446.

<https://doi.org/10.1002/nau.24369>

### 3. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die diese Arbeit möglich gemacht haben.

Dazu zählen als erstes Frau Prof. Dr. Kornblum, die mein Interesse auf das Morbus Pompe-Thema gelenkt hat und den Kontakt zu den Patienten herstellte, meine langjährige Betreuerin Dr. Kohler, die jeden Schritt der Studie begleitete und stets für Fragen offen war und natürlich Frau Prof. Dr. Kirschner-Hermanns, die mich als Doktormutter zuverlässig und vertrauensvoll betreut hat.

Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich bei dem Team der Neurourologie der Godeshöhe, das die Organisation der Studie professionell gefördert hat.

Vor allem möchte ich mich bei den Patienten bedanken, die eingewilligt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Mein Dank gilt selbstverständlich auch meinen Eltern, die mich immer geduldig unterstützt haben.