

# NCL 2006

## Zur medizinischen und wissenschaftlichen Lage



Alfried Kohlschütter

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Allen NCL-Krankheiten gemeinsam ist eine Kombination von Verlust der Sehkraft, von geistigen und körperlichen Fähigkeiten und das Auftreten epileptischer Anfälle. Die Anzahl bekannter NCL-Krankheiten hat sich kürzlich erneut vermehrt, da für angeborene Formen von NCL, aber auch für im Jugendalter beginnende Formen eine neue genetische und biochemische Ursache gefunden wurde. Damit sind jetzt folgende genetischen Formen von NCL bekannt:

| Immer mehr verschiedene NCL-Krankheiten |             |
|---|-------------|
| <i>Beginn</i>                           |             |
| <b>Geburt</b> oder später               | <b>CTSd</b> |
| <b>Säuglingsalter</b> oder später       | <b>CLN1</b> |
| <b>Kleinkindalter</b> oder später       | <b>CLN2</b> |
| Finnische Sonderform                    | <b>CLN5</b> |
| Indisch-iberische Sonderform            | <b>CLN6</b> |
| Türkische Sonderform                    | <b>CLN7</b> |
| Nordische Epilepsie                     | <b>CLN8</b> |
| <b>Schulalter</b>                       | <b>CLN3</b> |
|   | <b>CLN9</b> |
| <b>Erwachsene</b>                       | <b>CLN4</b> |

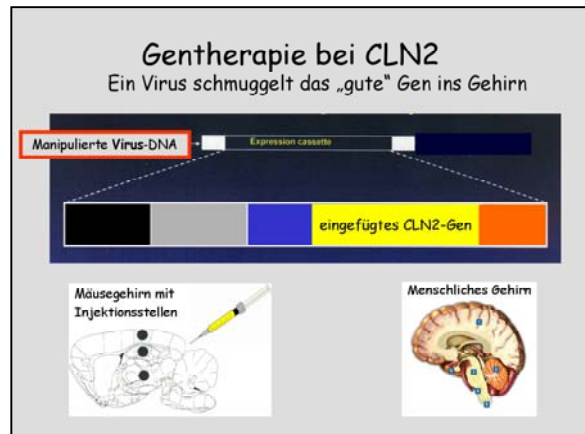
  

| Aufklärung neuer NCL-Formen   |  |
|---|--|
| <b>Angeborene NCL</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Krampfanfälle kurz vor oder nach der Geburt</li><li>• Atemstörungen, rascher Tod</li><li>• Kopf zu klein schon bei Geburt</li></ul> |   |
| Defekt im Gen für das Enzym <b>Kathepsin D</b>  |  |
| <i>Siintola et al., Brain 2006</i>  |  |
| Auch eine später erkrankte Patientin mit diesem Defekt beobachtet (ähnlich wie klassische juvenile NCL)   |  |
| <i>Steinfeld et al., Am J Hum Genet 2006</i>  |  |

Die zuletzt *neu entdeckten NCL-Formen* beruhen auf einem Mangel an dem Enzym Kathepsin D. Die Bezeichnung des Gens, das normalerweise für die Herstellung dieses Enzyms verantwortlich ist, lautet CTSd. Ein Fehler in diesem Gen wurde einerseits in Finnland bei Kindern entdeckt, die schon bei der Geburt krank waren, Krämpfe hatten und einen zu kleinen Kopf als Zeichen eines zu wenig entwickelten Gehirns. Diese Kinder sind ganz rasch verstorben. Ein Fehler in diesem Gen wurde aber auch bei einer jugendlichen Patientin gefunden, bei der die NCL-Krankheit ähnlich wie bei der bekannteren juvenilen NCL (CLN3, Spielmeier-Vogt-Krankheit) zu verlaufen scheint, offenbar allerdings ohne das Auftreten epileptischer Krämpfe. Ein Bericht von Herrn Dr. Steinfeld über diese neu aufgeklärte Form einer NCL-Krankheit wurde an der Tagung vorgelesen.

Die *Stellung der Diagnose* einer NCL-Krankheit hat sich (mindestens für die sog. "klassischen" Formen) weiter vereinfacht. Hierzu trägt bei, dass mittlerweile mehrere der NCL-Krankheiten in Trockenblutproben erkennbar sind, die einfach per Brief an das Labor geschickt werden. Auch hat die Bekanntheit der NCL-Krankheiten durch verstärkte Öffentlichkeitsarbeit in den letzten Jahren zugenommen, so dass Ärzte bei Fragen zu Diagnose und Therapie der Krankheiten jetzt öfter von den zur Verfügung stehenden Informationsdiensten Gebrauch machen (z.B. vom "NCL\_Netz" [www.ncl-netz.de](http://www.ncl-netz.de)) und sich beraten lassen. Neben den klassischen Krankheitsformen begegnen wir immer wieder Patienten mit typischen Erscheinungen einer NCL, bei denen sich keine der bekannten Mutationen (Gen-Fehler) finden lassen. Der Aufklärung solcher Fälle gelten besondere Forschungsanstrengungen.

Am wichtigsten in der Forschung ist jedoch die *Aufklärung des Krankheitsmechanismus* in jeder einzelnen NCL-Form. Nur wenn man den Fehler im komplizierten Räderwerk der Zellen des Organismus versteht, wird es möglich, den Fehler zu beheben oder seine Auswirkungen auszugleichen und damit eine Heilung oder wenigstens einen Stillstand im Voranschreiten der Krankheit zu erreichen. Auf diesem Gebiet hat sich die Forschung an Tieren oder anderen Organismen sehr entwickelt, bei denen dieselben genetischen Fehler wie bei den menschlichen NCL-Krankheiten entweder von Natur aus bestehen oder künstlich hervorge-rufen wurden. Eine Übersicht über solche Arbeiten gab Herr Dr. Storch.



Schwer zu beurteilen sind vorläufig noch Versuche einer *Gentherapie*. Hierbei kommen Viren zur Anwendung, in die man gesundes Genmaterial (DNA) eingepackt hat. Solche "DNA-manipulierte Viren" werden in das kranke Gehirn eingespritzt. Man hofft, dass die auf diese Weise eingeschmuggelten "guten" Gene dort ihre Wirkung entfalten, in dem jetzt die bei der Krankheit fehlenden Eiweißstoffe hergestellt und wirksam werden werden können.

**Medikamente gegen Epilepsie: Erfahrungen bei NCL**

|            | Infantile NCL           | Spätinfantile NCL         | Juvenile NCL              |
|------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Erste Wahl | Lamotrigin*<br>Valproat | Lamotrigin*<br>Valproat   | Lamotrigin*<br>Valproat   |
| Andere     |                         | Levetiracetam**           | Levetiracetam**           |
| Ungünstig  |                         | Carbamazepin<br>Phenytoin | Carbamazepin<br>Phenytoin |

\* Kann Myoklonien (Muskelzuckungen) verstärken  
\*\* Kann Halluzinationen verstärken

**Medikamente gegen Spastik und Myoklonien: Erfahrungen bei NCL**

**Spastik** = krampfhaftes *Versteifen* der Muskeln

|                       |                         |
|-----------------------|-------------------------|
| Baclofen (Lioresal®)  | 15 - 100 mg             |
| Tizanidin (Sirdalud®) | 2 - 16 mg (später mehr) |
| THC (Marinol®)        | 0,04 - 0,12 mg/kg       |

**Myoklonien** = Muskelzuckungen  
(bes bei CLN2, nicht mit epileptischen Anfällen verwechseln)

|                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| Piracetam              | bis > 300 mg/kg             |
| Zonisamide (Zonegran®) | keine Erfahrung bei Kindern |

Lorenz, Neuroendocrinol letters 2002, 23:387-390

Die Sammlung von Erfahrung mit Behandlungsverfahren, die auf die *Linderung* der durch die NCL-Krankheiten verursachten Beschwerden abzielt, wird häufig zu Unrecht als weniger hochkarätige Forschung angesehen. Dennoch sind die Betroffenen froh, dass z.B. auf dem Gebiet der medikamentösen Behandlung durch Zusammentragen und Auswerten Fortschritte erzielt werden. Die Patienten mit NCL leben heute erheblich länger als früher. Daher treten zunehmend Erscheinungen auf, mit denen sich die Ärzte bisher ungenügend auseinandergesetzt haben. Hierzu gehören Fragen der Funktionen von Herz und Kreislauf

("mein Kind hat ewig kalte Füße", "besteht die Notwendigkeit eines Herzschrittmachers?") und solche des inneren Erlebens von beängstigenden Erscheinungen.

Wenn ein Patient "anfallsartig" in einen dramatisch wirkenden unklaren Zustand gerät, sollte man nicht automatisch gleich einen epileptischen Anfall annehmen. Man sollte zunächst von einem *Ausnahmestand* sprechen. Dabei kann es sich im Einzelfall, z.B. bei der spätinfantilen NCL, um einen "*spastischen Krisenzustand*" handeln (eine Zuspitzung der Neigung zur Muskelverkrampfung) oder, z.B. bei der juvenilen NCL, um einen *Angstanfall*, der durch ein für Außenstehende nicht nachvollziehbares inneres Erlebnis (z.B. eine Halluzination) ausgelöst wurde. Beides lässt sich, wie übrigens auch die sog. Myoklonien (kurze heftige Muskelzuckungen, die besonders bei spätinfantiler NCL sehr störend sein können) nicht durch die üblichen Epilepsie-Medikamente sondern durch gänzlich andere Maßnahmen behandeln. Gewisse Epilepsie-Medikamente können sogar die psychotischen (Halluzinations-) Ereignisse verstärken. Der Epilepsie bei NCL war ein eigener Beitrag gewidmet.

Über die Beobachtung ungewöhnlicher Erscheinungen berichtete auch Frau Dr. Schulz im Rahmen eines Vortrags über die Bedeutung systematischer Verfolgung des Krankheitsverlaufs bei NCL-Patienten. Frau Dr. Hartmann sprach über ein Projekt, die psychosoziale Situation der Betroffenen zu analysieren und dadurch zu einer verbesserten Versorgung auf diesem Gebiet beizutragen.

| Weitere Medikamente bei NCL              |  |  |
|--|--|--|
| Beruhigung                               | <b>Chloralhydrat</b><br>(Chloralhydrat®)   | Sirup 10%ig<br>Kapseln 250,<br>500 mg, bis 1 g |
| Angstzustände<br>Halluzinationen*        | <b>Risperidon</b> (Risperdal®)<br><b>Clozapin</b> (Clozapin®)<br><b>Levomepromazin</b> (Neurocil®) |  |
| *Jugend-psychiatrische Beratung sinnvoll |  |  |
| Muskelstarre<br>(Rigor) *                | <b>Selegilin</b><br>± <b>Levodopa</b>  | Parkinsonmittel                                |
| *Nebenwirkung von Medikamenten ?         |  |  |

NCL-Netz Patienten-Register

NCL in Hamburg

Wir sitzen in einem Boot

Blindenschule Borgweg

Freundeskreis NCL

Forschungslabor

Diagnostik

Humangenetik

Psychosomatik

Neuro-radiologie

NCL-Sprechstunde