

Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen

Alfried Kohlschütter¹
Hans-Hilmar Goebel²
Angela Schulz¹
Zoltan Lukacs¹

Demenzerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Zusammenfassung

Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL-Krankheiten) umfassen eine heterogene Gruppe relativ häufiger genetischer progredienter Krankheiten des Gehirns und der Augen, die meist im Kindesalter beginnen. Gemeinsam sind ihnen die klinischen Befunde von Visusverlust und Demenz, sowie die Speicherung von Lipopigmenten in Geweben. Ihre Klassifizierung beruht heute vornehmlich auf genetischen Grundlagen. In letzter Zeit wurden neue Syndrome definiert; die diagnostischen Methoden wurden erweitert. Es werden charakteristische Befunde bei diesen Krankheiten aufgezeigt und eine ökonomische Strategie ihrer Diagnostik beschrieben.

Schlüsselwörter: neuronale Ceroid-Lipofuszinose, Demenz, pädiatrische Erkrankung, molekulare Medizin, Retinopathie, Epilepsie

Summary

Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses – Demential Diseases in Childhood and Adolescence

The neuronal ceroid lipofuscinoses are a heterogeneous group of relatively frequent genetic progressive disorders of the brain and eyes that mostly begin during childhood. They share clinical findings such as loss of vision and dementia, and have also in common the storage of characteristic lipopigments in tissues. Their classification is now mainly based on molecular genetics. Recently, new syndromes have emerged, and adequate diagnostic methods in many situations have changed. We highlight some clinical aspects and describe an economical diagnostic strategy for these disorders.

Key words: neuronal ceroid-lipofuscinoses, dementia, pediatric disease, molecular medicine, retinopathy, epilepsy

Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL oder CLN) bilden die größte Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, mit einer Inzidenz von etwa 1 : 30 000 Lebendgeborene. Die gemeinsame Betrachtung dieser heterogenen, autosomal rezessiv erblichen Krankheiten ist möglich aufgrund der Ähnlichkeit ihrer klinischen Symptome, die in der Kombination von Demenz, Visusverlust und Epilepsie besteht, und der Ähnlichkeit ihrer neuropathologischen Erscheinungen, der Speicherung des wachstartigen Ceroid-Lipofuszinmaterials im Gehirn und anderen Geweben. Die Pathophysiologie der NCL-Krankheiten ist weitgehend unbekannt (5, 6, 11, 16, 31). Alle NCL-Krankheiten sind unheilbar, schreiten unaufhaltsam voran und führen zu einem frühen Tod. Dennoch ist eine rasche Diagnose wichtig, weil palliative Behandlungsmöglichkeiten bestehen und die betroffenen Familien genetisch und allgemein beraten werden können. In den letzten Jahren haben sich die Kenntnisse über die NCL-Krankheiten erweitert, es wurden neue Formen beschrieben, ihre Klassifikation wurde geändert, und neue diagnostische Methoden stehen zur Verfügung.

Allgemeine Kennzeichen

Klinisches Hauptkennzeichen der NCL-Krankheiten ist die langsame Entwicklung von Visusverlust durch Retinopathie, Demenz und Epilepsie („amaurotische Demenz“). Das Vollbild dieser Kombination ist leicht zu erkennen, allerdings entwickeln sich die Symptome sehr langsam und schrittweise. Es kann sogar schwierig sein, das Leitsymptom der eingetretenen Erblindung zu bemerken, wenn es im Rahmen einer

schweren psychomotorischen Entwicklungsstörung mit Krämpfen in den Hintergrund tritt. Bei der Untersuchung eines entwicklungsgestörten Patienten ist es äußerst wichtig festzustellen, ob das Kind ursprünglich normal entwickelt war und progrediente Symptome erst nach Erreichen eines bestimmten Alters aufgetreten sind.

Klinische Kennzeichen einer NCL-Krankheit sind:

- normale frühkindliche Entwicklung,
- Erstmanifestation einer progredienten Erkrankung im späten Säuglings- bis frühen Schulalter,
- Kombination von Visusverlust, Demenz und Epilepsie.

Ein weiteres Hauptmerkmal aller NCL-Krankheiten ist die Speicherung von Ceroidlipofuszin in Geweben. Dieses Material ist eingehend morphologisch und chemisch untersucht worden. Für die Zwecke der Diagnostik genügt es zu wissen, dass elektronenmikroskopisch typischerweise eines von drei verschiedenen Erscheinungsmustern des Speichermaterials vorliegt (*Abbildung 1 a-c*).

Einzelne NCL-Krankheiten

Die Klassifizierung der NCL-Krankheiten richtete sich früher nach dem Alter bei Manifestation und führte zu Begriffen wie infantile NCL (Hagberg-Santavuori-Krankheit), spätinfantile NCL (Jansky-Bielschowsky-Krankheit), juvenile NCL (Spielmeyer-Vogt-Krankheit, Batten disease) und adulte NCL (M. Kufs). Heute erfolgt die Klassifizierung auf genetischer Grundlage, wobei die Nummerierung der Krankheiten (CLN1, CLN2 et cetera) die historische Reihenfolge der Entdeckung des entsprechenden Gendefekts widerspiegelt.

¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Ullrich), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg.

² Abteilung für Neuropathologie (Direktor: Prof. Dr. med. Hans Hilmar Goebel), Universität Mainz

Dennoch hat das Manifestationsalter auch heute noch praktische Bedeutung für die Diagnostik. *Tabelle 1* gibt die derzeit bekannten NCL-Formen wieder.

Mutationen in den einzelnen CLN-Genen verursachen in typischen Fällen Krankheiten mit charakteristischem Manifestationsalter, doch können atypische Mutationen zu Bildern

Krankheitsbilder, die erst später in Kindheit und Jugend, oder sogar erst im Erwachsenenalter beginnen. CLN1 ist häufig in Finnland, kommt aber, wenngleich seltener, auch in anderen Ländern vor.

Klinisches Bild – Im Falle einer typischen infantilen NCL ist das Kind in der ersten Hälfte des ersten Lebensjahres völlig unauffällig. Danach bleibt

tinelaboruntersuchungen tragen zur Diagnose nichts bei. Die Elektronenmikroskopie isolierter Blutlymphozyten oder von Geweben zeigt charakteristische granuläre Einschlusskörper. Der Mangel an Palmitoylprotein-Thioesterase 1 kann in Leukozyten, kultivierten Hautfibroblasten, und besonders einfach in Trockenblutproben festgestellt werden (14). Der Gendefekt ist molekulargenetisch nachweisbar.

Behandlung – Alle Maßnahmen sind palliativ. Bei Spastizität wird Baclofen verabreicht (oral täglich 15–100 mg/kg Körpergewicht) oder Tizanidin (anfangs 2–16 mg/kg). Bei sehr schmerzhafter Spastik können diese Dosen erhöht werden; Fentanylpflaster oder orale Opiate sind dann ebenfalls indiziert. Zur Behandlung der Epilepsie wird bevorzugt Lamotrigin und Valproat angewendet. Häufig wird eine künstliche Ernährung mittels PEG-Sonde durchgeführt.

Offene Fragen – Es ist nicht bekannt, wie der Mangel an Palmitoylprotein-Thioesterase 1 mit der Hirnatrophie und der klinischen Symptomatik zusammenhängt. Da das Enzym Thioesterverbindungen spaltet, wurde vorgeschlagen, chemische Verbindungen mit ähnlicher Wirkung (wie etwa Mercaptamin) einzusetzen.

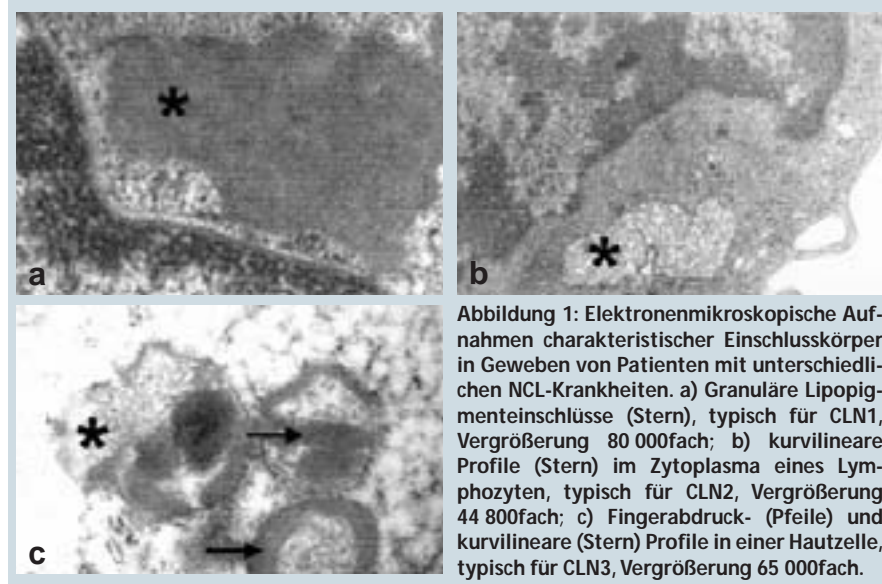


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen charakteristischer Einschlusskörper in Geweben von Patienten mit unterschiedlichen NCL-Krankheiten. a) Granuläre Lipopigmenteinschlüsse (Stern), typisch für CLN1, Vergrößerung 80 000fach; b) kurvilineare Profile (Stern) im Zytoplasma eines Lymphozyten, typisch für CLN2, Vergrößerung 44 800fach; c) Fingerabdruck- (Pfeile) und kurvilineare (Stern) Profile in einer Hautzelle, typisch für CLN3, Vergrößerung 65 000fach.

mit sehr variablem, oft deutlich späterem Krankheitsbeginn führen. Die Gene, in denen bei einem bestimmten Erkrankungsalter Mutationen vermutet werden können, sind in *Tabelle 2* aufgelistet.

CLN1 – Infantile NCL

Mutationen des CLN1-Gens bedingen typischerweise eine sehr rasch fortschreitende Gehirnerkrankung, die gegen Ende des ersten Lebensjahres beginnt. Die Krankheit zeichnet sich durch völligen Verlust aller motorischen und kognitiven Fähigkeiten, drastische Hirnatrophie und Tod in früher Kindheit aus. In solchen Fällen ist die Bezeichnung „infantile“ NCL gerechtfertigt. Elektronenmikroskopisches Merkmal bei Patienten mit CLN1-Mutationen sind granuläre Zelleinschlüsse (*Abbildung 1 a*). Die Mutationen führen zum Aktivitätsverlust der lysosomalen Palmitoylprotein-Thioesterase 1. Einige Mutationen verursachen

die weitere psychomotorische Entwicklung zunehmend zurück. Im zweiten Lebensjahr kommt es zu einem dramatischen Verlust vorher vorhandener Fähigkeiten und stark zurückbleibendem Kopfwachstum. Das Kind wird schlaff, später spastisch, verliert den Blickkontakt, entwickelt Hyperexzitabilität, Myoklonien und epileptische Anfälle. Innerhalb von zwei bis drei Jahren werden die Patienten völlig steif und bewegungslos, wobei sie einige Jahre überleben können.

Differenzialdiagnose – Während der ersten Phase der Erkrankung besteht eine große Ähnlichkeit zum Rett-Syndrom (7). Weitere in dieser Altersgruppe in Betracht zu ziehende degenerative Krankheiten sind die neuroaxonale Dystrophie (dort periphere Neuropathie) und die Krabbe-Leukodystrophie (7).

Diagnose – Zu Beginn zeigt die MRT-Untersuchung eine Hirnatrophie, die im weiteren Verlauf sehr ausgeprägt wird (20). Später wird das EEG flach („Nulllinien-EEG“). Rou-

CLN2 – Klassische spätinfantile NCL – und Varianten

Mutationen im CLN2-Gen verursachen eine fortschreitende Hirndegeneration, die im Kleinkindalter beginnt und zu einem frühen Tod führt. Charakteristisch sind Epilepsie, Verlust motorischer und kognitiver Fähigkeiten, und Erblindung. Die Struktur der krankheitstypischen Einschlusskörper ist kurvilinear. Die Mutationen führen zum Aktivitätsverlust der lysosomalen Tripeptidylpeptidase 1. Die Krankheit kommt weltweit vor.

Klinisches Bild – Im typischen Fall beginnt die Erkrankung um das dritte Lebensjahr mit einem Zurückbleiben der Entwicklung oder mit epileptischen Anfällen, die oft therapieresistent werden. Wegen Atrophie der Retina erblinden die Kinder, jedoch wird dies oft erst spät bemerkt. Die Patienten verlieren lang-

Tabelle 1

Klassifizierung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL, CLN)

Klassifizierung nach Alter bei Manifestation	Klassifizierung nach Gendefekt	MIM-Nummer	Chromosomale Lokalisation	Genprodukt	Literatur
Säuglingsalter (oder später)					
Infantile NCL	CLN1	256730	1p32	Palmitoylprotein-thioesterase 1	(10, 27, 28)
Kleinkindalter (oder später)					
„Klassische“ spätinfantile NCL	CLN2	204500	11p15	Tripeptidylpeptidase 1	(24)
Finnische spätinfantile NCL-Variante	CLN5	256731	13q22	Membranprotein	(29)
Indisch-iberische NCL-Variante	CLN6	601780	15q21-q23	Membranprotein	(8, 23, 26)
CLN7-assoziierte türkische NCL-Variante	CLN7		unbekannt		(30)
CLN8-assoziierte türkische NCL-Variante	CLN8		8p23	Membranprotein	(19)
Schulalter					
„Klassische“ juvenile NCL	CLN3	204200	16p12	Membranprotein	(2, 15, 18)
Nordische Epilepsie	CLN8	600143	8p23	Membranprotein	(12, 13)
	CLN9		unbekannt		(22)
Erwachsenenalter					
Adulte autosomal rezessive NCL	CLN4		unbekannt		(28)
Adulte autosomal dominante NCL		162350	unbekannt		(17)

MIM, Mendelian Inheritance in Men

sam alle psychomotorischen Fähigkeiten und werden in der Regel nicht älter als 10 bis 15 Jahre, während atypische Mutationen mit einem protrahierten Verlauf einhergehen können (24).

Differenzialdiagnose – Es gibt verschiedene, genetisch distinkte, Varianten der klassischen spätinfantilen NCL (CLN2). Ihr Verlauf ist ähnlich, meist im Verhältnis zur CLN2 etwas protrahiert. Die Elektronenmikroskopie zeigt bei den Varianten ebenfalls ähnliche Einschlusskörper, doch wurde bisher kein biochemischer Defekt gefunden. Bei einigen Varianten wurden Gendefekte und Membranproteine als mutmaßliche Genprodukte identifiziert (Tabelle 1).

CLN 5 – Finnische spätinfantile NCL-Variante

Diese Variante kommt praktisch nur in Finnland vor und wird durch Mutation im CLN5-Gen verursacht (29).

CLN6 – Indisch-iberische spätinfantile NCL-Variante

Diese Variante wurde auch als „frühjuvenile NCL“ bezeichnet und wird durch Mutationen des CLN6-Gens bedingt. Die offenbar aus Indien stammende Krankheit wurde in Tschechien, Kroatien, Portugal, Mittel- und Südamerika gefunden und dürfte auch in Deutschland vorkommen (8, 23, 26).

Türkische Varianten der spätinfantilen NCL

Eine spezifisch türkische Variante wurde als CLN7 bezeichnet, allerdings ist noch kein Gendefekt bekannt. Weitere Varianten können durch besondere Mutationen des CLN2- und des CLN8-Gens hervorgerufen werden (13, 24).

Diagnose – In der Frühphase der Erkrankung kann das EEG hilfreich sein durch Nachweis hoher posteriorer Spikes bei langsamer photischer Stimu-

lation. Evozierte Potenziale können in dieser Phase abnorm hohe Amplituden zeigen. Die MRT-Untersuchung bringt eher unspezifische Ergebnisse mit Hirnatrophie, besonders infratentoriell, und Veränderungen der weißen Substanz. Die MRT kann bei der Unterscheidung klassischer und varianter spätinfantiler NCL von Nutzen sein (20).

Bei CLN2 kann der Mangel an Tripeptidylpeptidase 1 in Leukozyten, kultivierten Hautfibroblasten und in Trockenblutproben aufgedeckt werden (14). Der Gendefekt ist molekulargenetisch nachweisbar.

Behandlung – Zur supportiven Therapie gehören Lamotrigin und Valproat als bevorzugte Antiepileptika. Carbamazepin, Phenytoin und Vigabatrin sind ungünstig.

Offene Fragen – Auch hier ist die Pathophysiologie weitgehend unklar, insbesondere der Zusammenhang zwischen dem Mangel an einem lysoso-

malen Enzym und dem neurodegenerativen Prozess. Da beim Untergang der Neuronen offenbar apoptotische Mechanismen eine Rolle spielen, wurden Substanzen mit antiapoptotischer Wirkung (wie etwa Flupirtin) als mögliche Therapeutika vorgeschlagen (4).

CLN3 – Klassische juvenile NCL – und Varianten

Mutationen des CLN3-Gens verursachen eine im Schulalter mit Erblindung beginnende Krankheit, später kommen Demenz und weitere Abbauerscheinungen hinzu. Der Gendefekt führt zum Verlust eines Membranproteins mit noch unbekannter Funktion. Die Krankheit kommt weltweit vor, in Deutschland mit einer geringen Inzidenz von 1 : 200 000 Neugeborene (3). Die Prävalenz der Krankheit ist vergleichsweise hoch, weil sie mit einer sehr langen Leidenszeit einhergeht.

Klinisches Bild – Erstes Zeichen ist üblicherweise ein Visusverlust durch Retinopathie im Alter des Schulbeginns. Die Fundoskopie zeigt dünne Gefäße und Pigmentverschiebungen, das Elektroretinogramm ist bald ausgelöscht. Mit etwa neun Jahren sind die Kinder praktisch blind. Zu diesem Zeitpunkt macht sich auch die Demenz durch unerwartetes Absinken schulischer Leistungen bemerkbar und etwas später eine Grand-Mal-Epilepsie. Weitere auftretende Probleme sind parkinsonartige Bewegungsstörungen, depressive Zustände und psychotische Phänomene mit Halluzinationen. Trotz weiteren Verfalls aller Leistungen überleben die Patienten bis zur dritten oder vierten Dekade.

Differenzialdiagnose – Solange nur eine Retinopathie besteht, wird (häufig fälschlicherweise) an eine Form der Retinopathia pigmentosa gedacht. Hierbei müssen auch extraokuläre Stoffwechselkrankheiten wie die mit Gyrateatrophy einhergehende Hyperornithinämie beachtet werden. Nach dem Auftreten neurologischer Symptome sind mitochondriale, peroxisomale (M. Refsum) und andere lysosomale Speicherkrankheiten zu bedenken.

Atypische CLN1- und CLN2-Mutationen

Bei einem Patienten mit typischen Befunden einer juvenilen NCL aber ohne Nachweis von Lymphozytenvakuolen besteht die Möglichkeit „atypischer“ Mutationen im CLN1-Gen (25) und im CLN2-Gen (24, 32).

Nordische Epilepsie

Die Nordische Epilepsie ist eine in Skandinavien vorkommende, mit Epilepsie, aber ohne Visusverlust einhergehende genetische Krankheit bei Jugendlichen, bei der NCL-artige Einschlusskörper in Geweben gefunden wurden. Mutationen im CLN8-Gen sind dafür verantwortlich (9, 19).

CLN9

Kürzlich wurden Patienten mit einem CLN3-ähnlichen Krankheitsbild beschrieben, bei denen keine CLN3-Mutationen vorlagen (22).

Diagnose – Wichtigste diagnostische Maßnahme bei einem juvenilen Patienten mit NCL-Verdacht aufgrund einer Retinopathie ist die lichtmikroskopische Untersuchung eines normalen Blutausstriches, wie er tradi-

tionell zur Beurteilung des Differenzialblutbildes angefertigt wird. Bei aufmerksamer sachkundiger Betrachtung eines solchen Ausstriches sieht man zahlreiche Lymphozyten mit mehreren großen Vakuolen im Zytoplasma (*Abbildung 2*). Diese krankheitsspezifischen Vakuolen sind bereits lange vor dem Ausbruch der Krankheit vorhanden. Die Entdeckung dieser Vakuolen bestätigt die Diagnose. Sie kann durch Nachweis einer bei etwa 80 Prozent der Patienten gefundenen großen Deletion im CLN3-Gen ergänzt werden. Daneben gibt es Punktmutationen, die mit einem protrahierteren Krankheitsbild einhergehen können. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Lymphozyten oder Geweben zeigen hauptsächlich Einschlusskörper mit Fingerabdruckprofilen, zudem auch kurvilineare Profile. Andere Methoden sind nicht hilfreich.

Behandlung – Obwohl keine kurative Therapie möglich ist, werden dem Arzt (neben der Familie und den Pädagogen) durch die Komplexität der Symptomatik bei juveniler NCL eine Reihe wichtiger Aufgaben gestellt, auf die hier nicht im Einzelnen eingegangen werden kann. Besondere Herausforderungen bestehen auf

Tabelle 2	
Erkrankungsalter und suspekthe NCL-Gene	
Alter bei Manifestation	NCL-Gene
Spätes Säuglingsalter	<u>CLN1</u>
Kleinkindalter	<u>CLN2*</u> , CLN5, CLN6, CLN7*, CLN8*, CLN1
Schulalter	<u>CLN3</u> , CLN8, CLN9, CLN1
Erwachsenenalter	CLN1, CLN4
Häufig mutierte Gene unterstrichen; * Vorkommen bei türkischen Patienten	

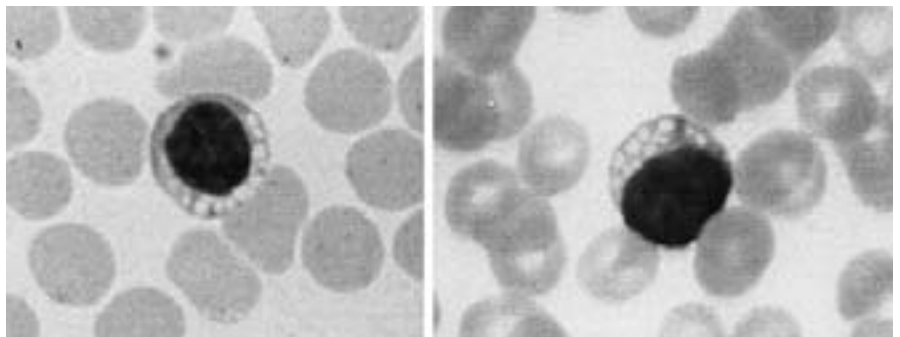
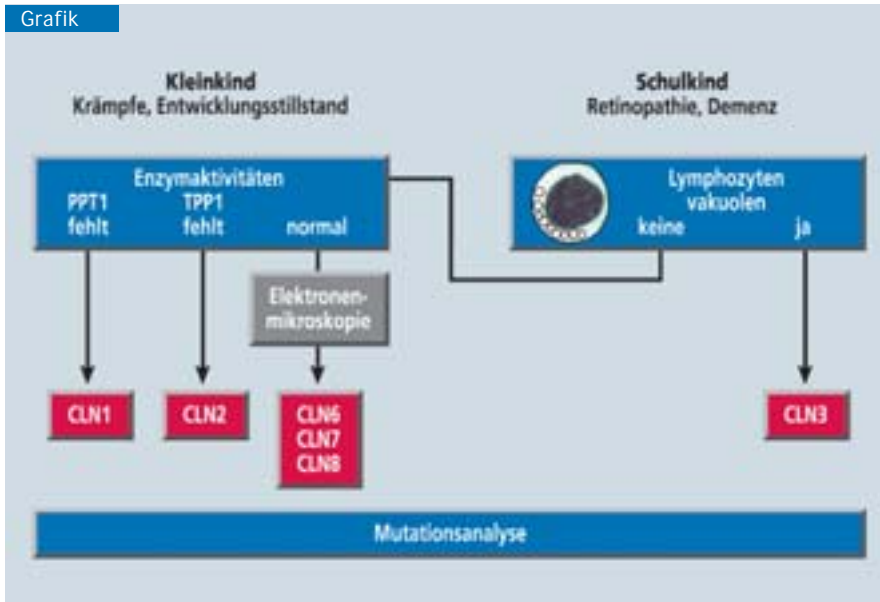


Abbildung 2: Lymphozyten mit mehreren großen Vakuolen im Zytoplasma, typisch für CLN3. Normale Blutausstriche, Routinefärbung.

Grafik



Diagnostische Strategie bei NCL-Verdacht im Kindesalter. Links: Vorgehen bei Beginn im Kleinkindalter. Rechts: Vorgehen bei Beginn im Schulalter. PPT1, Palmitoylprotein-Thioesterase 1; TPP1, Tripeptidylpeptidase 1

pädagogischem Gebiet. Eltern und Lehrer müssen sich mit einer Situation vertraut machen, in der ein präpubertärer oder adoleszenter Patient sich nicht nur mit dem Verlust des Visus auseinandersetzen muss, sondern gleichzeitig mit dem Schwinden seiner kognitiven und emotionalen Fähigkeiten, mit denen er sonst über die Schwierigkeiten dieser Lebensphase hinwegkäme. Die betroffenen Jugendlichen brauchen dringend Hilfe bei der Bewältigung der krankheitsbedingten Frustrationen (1, 21). Zur Behandlung der Grand-Mal-Anfälle wird vorzugsweise Valproat oder Lamotrigin in üblicher Dosierung eingesetzt. Carbamazepin und Phenytoin sind zu vermeiden. Eine charakteristische abendliche Unruhe lässt sich mit Chloralhydrat therapieren. Psychotische Symptome bedürfen oft psychiatrischer Expertise. Leichtere Halluzinationen sprechen auf Levomepromazin an, schwere Zustände auf (nebenwirkungsreiche) Substanzen wie Clozapin oder Risperidon. Sportliche Betätigung ist günstig, besonders das Tandemradfahren und auch therapeutisches Reiten. In späteren Stadien verweigern die Patienten die orale Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme aus Angst vor Aspiration und profitieren daher von einer PEG-Sonde.

Offene Fragen – Auch hier ist die Pathophysiologie unbekannt, insbesondere die Funktion des CLN3-Proteins (15, 18).

Adulte NCL

NCL-Krankheiten, die im Erwachsenenalter beginnen, sind sehr selten und nicht klar definiert. Progressive Myoklonusepilepsie, Demenz und Dyskinesien gehören zum klinischen Bild, wohingegen der für die NCL-Formen des Kindes- und Jugendalters typische Visusverlust nicht auftritt. Ein (noch unbekannter) Genlokus wurde CLN4 genannt. Bei zwei Schwestern mit adulter NCL wurde eine Mutation im CLN1-Gen gefunden (28). Daneben gibt es eine autosomal dominant erbliche Form (17).

Diagnostik bei Verdacht auf neuronale Ceroid-Lipofuszinose

Eine ökonomische Diagnostik der NCL-Krankheiten ist nicht schwierig. Sie hängt vom Alter des Patienten bei Erkrankung ab.

Wenn die Krankheit im Kleinkindalter beginnt (*Grafik, links*), werden zunächst die Aktivitäten der beiden

bekanntesten NCL-Enzyme (Palmitoylprotein-Thioesterase 1 und Tripeptidylpeptidase 1) bestimmt. Als erster Schritt ist dazu eine Trockenblutprobe (auf Guthrie-Filterpapierkarte wie beim Neugeborenen-Screening) gut geeignet (14). Fehlt eines der Enzyme, kann man zur molekulargenetischen Analyse des entsprechenden Gens (CLN1 oder CLN2) übergehen. Sind die Enzymaktivitäten normal, ist eine elektronenmikroskopische Untersuchung von Lymphozyten oder anderen Geweben erforderlich. Falls NCL-typische Einschlusskörper gefunden werden, liegt eine seltene NCL-Variante vor, und eine Mutation des CLN6- oder CLN8-Gens kann gesucht werden.

Wenn die Krankheit im Schulalter beginnt (*Grafik, rechts*), wird nach den typischen Lymphozytenvakuolen gesucht. Sind die Lymphozytenvakuolen vorhanden, ist in den meisten Fällen die Diagnose CLN3 klar. Sie kann um die molekulargenetische Analyse des CLN3-Gens erweitert werden. Falls eine Mutation nicht gefunden wird, kann die kürzlich beschriebene Sonderform CLN9 vorliegen (22). Wenn keine Vakuolen detektiert werden, kann es sich um atypische CLN1- und CLN2-Mutationen handeln. Man bestimmt dann die Aktivität der NCL-Enzyme und geht vor, wie beim Kleinkind.

Manuskript eingereicht: 22. 6. 2004, angenommen: 10. 8. 2004

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 284–288 [Heft 5]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit0505 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Alfred Kohlschütter
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
E-Mail: kohlschuetter@uke.uni-hamburg.de

Weitere Informationen im Internet:
www.orpha.de
www.ncl-deutschland.de

Literaturverzeichnis Heft 5/2005:

Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen

Alfried Kohlschütter¹
Hans-Hilmar Goebel²
Angela Schulz¹
Zoltan Lukacs¹

Demenzkrankungen bei Kindern
und Jugendlichen

Literatur

1. Aberg L: Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. Brain-related symptoms and their treatment 2001, University of Helsinki, Dissertation.
2. Chattopadhyay S, Ito M, Cooper JD et al.: An autoantibody inhibitory to glutamic acid decarboxylase in the neurodegenerative disorder Batten disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1421–1431.
3. Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A: Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet* 1992; 42: 536–538.
4. Dhar S, RL Bitting, SN Rylova et al.: Flupirtine blocks apoptosis in batten patient lymphoblasts and in human postmitotic CLN3- and CLN2-deficient neurons. *Ann Neurol* 2002; 51: 448–466.
5. Goebel HH, Mole SE, Lake BD eds.: *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)*. Biomedical and Health Research. Volume 33. 1999; Amsterdam: IOS Press.
6. Goebel HH, Wisniewski BD: Current state of clinical and morphological features in human NCL. *Brain Pathol* 2004; 14: 61–69.
7. Hagberg B, Witt-Engerstrom I: Early stages of the Rett syndrome and infantile neuronal ceroid lipofuscinosis—a difficult differential diagnosis. *Brain Devel*, 1990; 12: 20–22.
8. Heine C, Koch B, Storch S, Kohlschütter A, Palmer DN, Braulke T: Defective endoplasmic reticulum-resident membrane protein CLN6 affects lysosomal degradation of endocytosed arylsulfatase a. *J Biol Chem* 2004; 279: 22347–22352.
9. Herva R, Tyynela J, Hirvasniemi A, Syrjakallio-Ylitalo M, Haltia M: Northern epilepsy: a novel form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain Pathol* 2000; 10: 215–222.
10. Hofmann SL, Atashband A, Cho SK, Das AK, Gupta P, Lu JY: Neuronal ceroid lipofuscinoses caused by defects in soluble lysosomal enzymes (CLN1 and CLN2). *Curr Mol Med* 2002; 2: 423–437.
11. Kohlschütter A, Goebel HH: Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen. In: Hoffmann GF, Grau A, eds.: *Stoffwechselerkrankheiten*. Stuttgart: Thieme 2004.
12. Lauronen L, Santavuori P, Hirvasniemi A, Kirveskari E, Huttunen J, Autti T: Northern epilepsy syndrome (NES, CLN8)-MRI and electrophysiological studies. *Europ J Paediatr Neurol* 2001; 5 Suppl. A: 167–173.
13. Lonka L, Salonen T, Siintola E, Kopra O, Lehesjoki AE, Jalanko A: Localization of wild-type and mutant neuronal ceroid lipofuscinosis CLN8 proteins in non-neuronal and neuronal cells. *J Neurosci Res* 2004; 76: 862–871.
14. Lukacs Z, Santavuori P, Keil A, Steinfeld R, Kohlschütter A: Rapid and simple assay for the determination of tripeptidyl peptidase and palmitoyl protein thioesterase activities in dried blood spots. *Clin Chem* 2003; 49: 509–511.
15. Mao Q, Foster BJ, Xia H, Davidson BL: Membrane topology of CLN3, the protein underlying Batten disease. *FEBS Lett* 2003; 541: 40–46.
16. Mole SE: The genetic spectrum of human neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Brain Pathol* 2004; 14: 70–76.
17. Nijssen PC, Ceuterick C, van Diggelen OP et al.: Autosomal dominant adult neuronal ceroid lipofuscinosis: a novel form of NCL with granular osmiophilic deposits without palmitoyl protein thioesterase 1 deficiency. *Brain Pathol* 2003; 13: 574–581.
18. Persaud-Sawin DA, VanDongen A, Boustany RM: Motifs within the CLN3 protein: modulation of cell growth rates and apoptosis. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2129–2142.
19. Ranta S, Topcu M, Tegelberg S et al.: Variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis in a subset of Turkish patients is allelic to Northern epilepsy. *Hum Mutat* 2004; 23: 300–305.
20. Santavuori P, Vanhanen SL, Autti T: Clinical and neuroradiological diagnostic aspects of neuronal ceroid lipofuscinoses disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5 Suppl. A: 157–161.
21. Schlegel H, ed. *NCL: Zur Lebenssituation von blinden Kindern und Heranwachsenden mit einer unheilbaren Abbauerkrankung*. Beiträge aus Pädagogik, Therapie und Medizin. Theorie und Praxis der Blinden- und Sehbehindertenpädagogik. Hannover: Verlag Landesbildungszentrum für Blinde 1999.
22. Schulz A, Dhar S, Rylova S et al.: Impaired cell adhesion and apoptosis in a novel CLN9 or batten disease variant. *Ann Neurol* 2004.
23. Sharp JD, Wheeler RB, Parker KA, Gardiner RM, Williams RE, Mole SE: Spectrum of CLN6 mutations in variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mutat* 2003; 22: 35–42.
24. Steinfeld R, Heim P, Von Gregory H et al.: Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: Quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002; 112: 347–354.
25. Stephenson JB, Greene ND, Leung KY et al.: The molecular basis of GROD-storing neuronal ceroid lipofuscinoses in Scotland. *Mol Genet Metab* 1999; 66: 245–247.
26. Teixeira CA, Espinola J, Huo L et al.: Novel mutations in the CLN6 gene causing a variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mutat* 2003; 21: 502–508.
27. Van Diggelen OP, Keulemans JL, Kleijer WJ, Thobois S, Tilikete C, Voznyi YV: Pre- and postnatal enzyme analysis for infantile, late infantile and adult neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1 and CLN2). *Europ J Paediatr Neurol* 2001; 5 Suppl. A: 189–192.
28. van Diggelen OP, Thobois S, Tilikete C et al.: Adult neuronal ceroid lipofuscinosis with palmitoyl-protein thioesterase deficiency: first adult-onset patients of a childhood disease. *Ann Neurol* 2001; 50: 269–272.
29. Vesa J, Chin MH, Oelgeschlager K et al.: Neuronal ceroid lipofuscinoses are connected at molecular level: interaction of CLN5 protein with CLN2 and CLN3. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 2410–2420.
30. Wheeler RB, Sharp JD, Mitchell WA et al.: A new locus for variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis-CLN7. *Mol Genet Metab* 1999; 66: 337–338.
31. Wisniewski K, Zhong N eds.: *Batten Disease: Diagnosis, treatment, and research*. San Diego CA: Academic Press 2001.
32. Wisniewski KE, Kida E, Golabek AA, Kaczmarek W, Connell F, Zhong N: Neuronal ceroid lipofuscinoses: classification and diagnosis. *Adv Genet* 2001; 45: 1–34.