

Was gibt es Neues von aktueller Bedeutung für NCL-Kranke?

*Prof. Dr. Alfred Kohlschütter, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Eppendorf, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg*

Stärkere Forschungsaktivitäten auf dem NCL-Gebiet bestehen derzeit in Deutschland vorwiegend an zwei Universitäten, an denen auch besondere Sprechstunden für NCL-Patienten angeboten werden. Es sind dies in Hamburg die Gruppe von Prof. A. Kohlschütter, Prof. T. Bräulke und Dr. A. Schulz an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin sowie Prof. A. Gal am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Eppendorf, in Göttingen die Gruppe von Dr. R. Steinfeld am Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin.

Sowohl in Deutschland als auch in den immer noch relativ wenigen anderen Forschungszentren, wo grundlegende NCL-Forschung betrieben wird (besonders in Finnland und den USA), steht weiterhin zu Recht im Vordergrund, für alle die verschiedenen NCL-Krankheiten den *Krankheitsmechanismus* zu finden. Ohne Kenntnis, *wie die Krankheit funktioniert*, ist ein

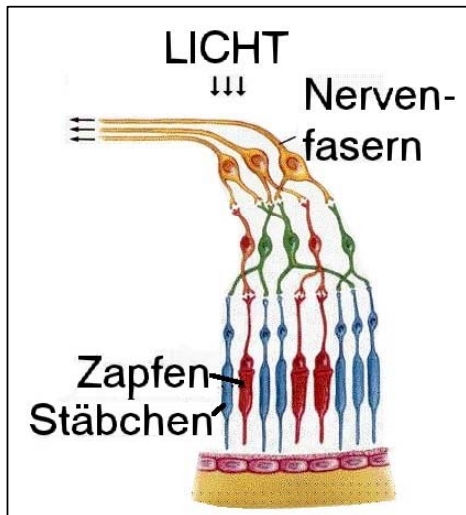
NCL-Krankheiten		
<i>Beginn im</i>		
1. Lebensjahr oder später	<u>CLN1</u>	„Infantile“ NCL
3. Lebensjahr oder später	<u>CLN2</u>	„Spätinfantile“ NCL
Sonderformen	<u>CLN5, 6, 7, 8</u>	
Schulalter	<u>CLN3</u> <u>CLN9</u>	„Juvenile“ NCL
Erwachsene	<u>CLN4</u>	

Fortschritt bei der Behandlung kaum vorstellbar. Diese Art Krankheitsforschung ist außerordentlich mühevoll. Betroffene Familien und Ärzte sind daher froh, daß dennoch immer wieder neue aktive Menschen an die NCL-Forschung herangeführt werden können, und daß auf diese Weise weitere Fortschritte erzielbar sind.

Auf einigen Gebieten sind diese Fortschritte eindrucksvoller, als ich es selbst vor wenigen Jahren noch für möglich hielt. Soweit Forschungsergebnisse einen mehr oder weniger direkten Bezug zu neuen Behandlungsmöglichkeiten haben, seien sie hier erwähnt.

CLN1. Diejenigen NCL-Form, die schon im Säuglingsalter beginnen kann und daher früher als "infantile" (d.h. "Säuglings-") NCL bezeichnet wurde, wird heute nach dem genetischen Defekt CLN1 genannt. Je nachdem wie stark der Fehler (die Mutation) im Gen der Krankheit ist, beginnt sie sehr früh in der Kindheit, später in der Jugend oder in seltenen Fällen sogar erst im Erwachsenenalter. Die Untersuchung des Krankheitsmechanismus hat hier zur Erkenntnis geführt, daß der Körper ein bestimmtes Enzym, die Palmitoyl-Protein-Thioesterase (PPT) nicht herstellen kann. Dieses Enzym wird benötigt, um bestimmte schwefelhaltige Fett-Eiweiß-Verbindungen abzubauen. Man weiß zwar immer noch nicht, auf welche Weise das fehlende Vermögen, diese Verbindungen abzubauen, mit den Krankheitserscheinungen zusammenhängt, nämlich dem Untergang von Nervenzellen in der Netzhaut des Auges und im Gehirn. Dennoch lag der Versuch nahe, die fehlende Funktion des PPT-Enzyms zu ersetzen.

Ein einfacher Weg hierzu besteht in der Anwendung von chemischen Stoffen, die ebenfalls schwefelhaltige Fett-Eiweiß-Verbindungen spalten können, ohne daß es sich um lebendige Enzyme handelt. Eine solche Verbindung ist das Cysteamin (Cystagon). Auf dem internationalen NCL-Kongreß 2005 in Helsinki wurde über Versuche mit dieser Substanz bei Kindern mit CLN1 berichtet, wobei bei Jugendlichen mit dieser Krankheit ein gewisser positiver Effekt beobachtet wurde. Die Mehrheit der Zuhörer fand diese Beobachtung aber wenig überzeugend, da die Jugendlichen-Form der CLN1-Krankheit sehr langsam fortschreitet und die Wirksamkeit einer Behandlung nicht leicht objektiv festgestellt werden kann.

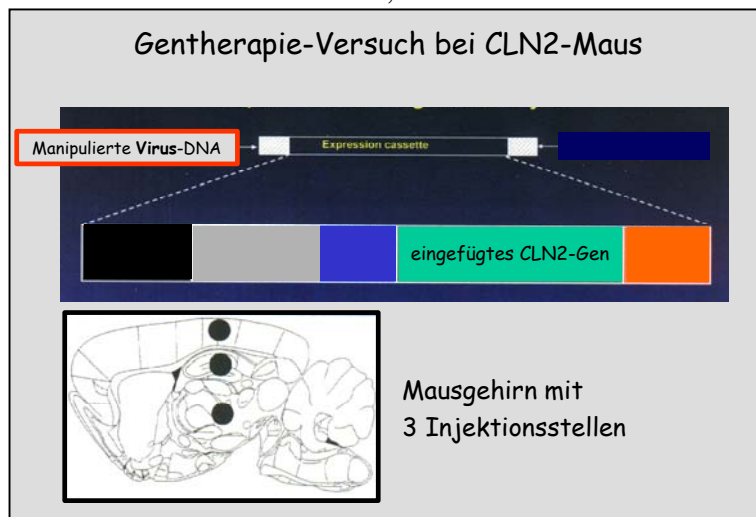


Aufbau der Netzhaut des Auges mit den lichtempfindlichen Stäbchen und Zapfen

Demgegenüber waren Versuche mit einer *Gen-Therapie* bei Mäusen mit künstlich erzeugter CLN1-Krankheit eindrucksvoll, wenn auch noch von der Anwendbarkeit bei Menschen entfernt. So hat eine Gruppe in St. Louis, Missouri (Griffey und Mitarbeiter 2005) den Mäusen ein Virus ins Auge gespritzt, in das ein Stück gesundes CLN1-Gen-Material eingebaut war. Nach einer Weile untersuchte man die Augen und sah, daß in ihnen das PPT-Enzym tatsächlich gebildet wurde, daß also das mit dem Virus eingeschmuggelte gesunde Genmaterial aktiv funktionierte. Außerdem stellte man fest, daß in der Netzhaut der Tiere die lichtempfindlichen Stäbchen und Zapfen, die bei allen NCL-Krankheiten zugrunde gehen, im Falle der behandelten Tiere weniger stark geschädigt waren als bei den unbehandelten Tieren mit CLN1.

Obwohl man solche Versuche hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bei Patienten derzeit schwer beurteilen kann, stellen sie doch grundsätzlich einen großen Fortschritt dar.

CLN2. Bei dieser NCL-Form, die in den meisten Fällen als "spätinfantile NCL" mit Beginn



Prinzip der Gen-Therapie-Versuche bei der CLN2-kranken Maus. Oben das Schema der manipulierten Virus-DNA mit eingebautem gesundem Gen. Unten ein Schnitt durch das Mäusegehirn mit Markierung der Einspritzstellen

etwa im dritten Lebensjahr auftritt, haben ähnliche Experimente mit Gen-Therapie ebenfalls meßbare Effekte erzielt. Bei dieser Krankheit fehlt wegen des genetischen Defektes das Enzym Tri-Peptidyl-Peptidase (TPP), dessen eigentliche Bedeutung noch unklar ist. Eine von Crystal an der Cornell-Universität in New York geleitete Gruppe hat bei CLN2-kranken Mäusen und Affen ein Virus, in das gesundes CLN2-Gen-Material eingebaut war, an mehreren Stellen ins Gehirn gespritzt. In der Umgebung der Einspritzstellen war dann eine

Weile lang die Aktivität des PPT-Enzyms nachweisbar, und die Tiere schienen auch in ihrer Bewegungsfähigkeit besser als nicht behandelte Tiere (Sondhi und Mitarbeiter 2005). Bei diesen eindrucksvollen Versuchen sind noch wichtige Fragen zu klären, nämlich, wie lange nach den Injektionen ins Gehirn die Enzymaktivität bestehen bleibt, ob sich die Enzymaktivität von den Einspritzstellen aus genügend in das ganze Gehirn verteilt und ob die biochemisch nachgewiesene Besserung auch zu einer Besserung der Krankheitserscheinungen führt. Auch eine Gruppe an der Universität von Iowa (B. Davidson) arbeitet an einem derartigen Behandlungsmodell. Trotz der noch bestehenden Unklarheiten über die Erfolgsaussichten wurden vor kurzem einige CLN2-kranken Kinder auf gleichartige Weise behandelt.

CLN3. Bei dieser Jugendlichen-Form der NCL besteht der Defekt in einem Eiweißstoff, der Bestandteil einer Zellmembran ist und dessen Funktion immer noch unklar ist.

Beobachtungen über das Auftreten von Antikörpern im Blut gegen chemische Bestandteile des Gehirns (Glutamat-Dekarboxylase) hatten zur Überlegung geführt, daß entzündlich-immunologische Vorgänge am Krankheitsverlauf beteiligt sein könnten. Über Versuche einer Behandlung durch entzündungshemmende Medikamente (Cortisonpräparate) wurde auf dem NCL-Kongreß in Helsinki 2005 berichtet, doch waren sie ohne überzeugenden Gewinn.

Während wir auf eine ursächliche Behandelbarkeit weiter warten, hat die Linderung von Beschwerden bei den NCL-Krankheiten umso größere Bedeutung. Besondere Aufmerksamkeit verdienen bei den betroffenen Jugendlichen neben den bekannten epileptischen und motorischen Problemen die seelischen Veränderungen wie Aggressivität, Frustration, Depressivität, Angstgefühle und Halluzinationen, die sich zu einem charakteristischen Komplex verbinden. Hierauf wurde seit Jahrzehnten von Betreuern und Ärzten der Patienten hingewiesen, doch eine fachpsychiatrische Aufarbeitung der seelischen Problematik ist immer noch sehr unvollkommen (Backman und Mitarbeiter 2005). Wir visieren derzeit eine Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München an.

In Vorbereitung auf eine wirksame Behandelbarkeit der CLN3-Krankheit wurden Methoden der quantitativen Beschreibung des Krankheitsverlaufs, die von uns entwickelt worden waren, in Rochester (Staat New York, USA) zu einem komplexeren Instrument erweitert (Unified Batten Disease Rating Scale; Marshall und Mitarbeiter 2005). Mit dieser Arbeitsgruppe haben wir eine Zusammenarbeit vereinbart. Wir verfolgen bei den von uns betreuten NCL-Patienten den Krankheitsverlauf mittels solcher quantitativer Verfahren, die auf Angaben der Eltern und klinischer Untersuchung beruhen und die durch neueste quantitative neuroradiologische Meßverfahren (MR-Bildgebung und MR-Spektren) ergänzt werden. Die genaue Kenntnis der Spielbreite des Krankheitsverlaufs (vgl. auch den Beitrag von Dr. Steinfeld) ist sehr wichtig für die Beurteilung von derzeit in Entwicklung befindlichen Behandlungsverfahren.

Zitierte Literatur

- Backman, M. L., P. R. Santavuori, L. E. Aberg and E. T. Aronen (2005). "Psychiatric symptoms of children and adolescents with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis." *J Intellect Disabil Res* 49(Pt 1): 25-32
- Griffey, M., S. L. Macauley, J. M. Ogilvie and M. S. Sands (2005). "AAV2-mediated ocular gene therapy for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis." *Mol Ther* 12: 413-21
- Marshall, F. J., E. A. de Bleeck, J. W. Mink et al. (2005). "A clinical rating scale for Batten disease: reliable and relevant for clinical trials." *Neurology* 65: 275-9
- Sondhi, D., D. A. Peterson, E. L. Giannaris et al. (2005). "AAV2-mediated CLN2 gene transfer to rodent and non-human primate brain results in long-term TPP-I expression compatible with therapy for LINCL." *Gene Ther*

