

## Brief von Prof. Kohlschütter auf eine Anfrage zu CLN3-Netzhautstudien

... natürlich ist dieser Forschungsartikel für den Außenstehenden so gut wie unverständlich! Über die Bedeutung des Artikels hatte ich schon einmal kurz im NCL-Verein berichtet. Ihre Anmerkung nehme ich als willkommenen Anlass, nochmals über die verschlungenen Wege der Forschung auf diesem schwierigen Gebiet zu berichten.

Das hauptsächliche Hindernis für die Entwicklung einer Behandlung der CLN3-Krankheit besteht darin, dass man den Mechanismus der Krankheit in den betroffenen Zellen des Gehirns und der Augen immer noch nicht kennt.

Wesentlich in diesem Mechanismus ist die Rolle des so genannten CLN3-Proteins, das speziellen Eiweißstoffes, der bei den betroffenen Kindern nicht oder nicht ausreichend gebildet werden kann.

Mit der Frage, welches die Aufgaben des CLN3-Proteins sind, haben sich Scharen von Forschern während Jahrzehnten auseinandergesetzt. Geklärt werden konnte die genaue chemische Zusammensetzung des CLN3-Proteins, doch die eigentliche Funktion des Proteins ist immer noch im Dunkeln und bindet viele Kräfte. In den achtziger Jahren gab es aus einem renommierten Augen-Forschungsinstitut in Frankfurt Hinweise, dass auch die gesunden Überträger der Krankheit gewisse Anomalien der Funktion ihrer Netzhaut hätten. Man sah dies in Zusammenhang mit der begründeten Annahme, dass Überträger der Krankheit nur 50% des Proteins haben im Vergleich zu nicht von der Krankheit irgendwie betroffenen Personen. Diese Hinweise wurden als bedeutungsvoll angesehen, da man vom Überträgern anderer Stoffwechselkrankheiten wusste, dass man an ihnen die Funktion eines speziellen Proteins oft besser studieren kann als bei daran schwer erkrankten Menschen. Die frühen Beobachtungen an den Augen der Familienangehörigen von NCL-kranken Menschen haben daher zu einer Reihe von Hypothesen und Forschungsaktivitäten geführt.

In den achtziger Jahren gab es jedoch noch keine molekulargenetischen Erkenntnisse über die CLN3-Krankheit, und so konnte man damals bei den Familienangehörigen nicht immer genau wissen, wer davon nun wirklich ein Überträger war. Die Folge dieser Unsicherheit war, dass bei den interessierten Forschergruppen Unruhe und Ungewissheit darüber bestand, welche möglichen Pfade der Erkundung der Funktion des CLN3-Proteins mit welchem Gewicht verfolgt werden sollten.

In dieser Situation haben wir versucht, reinen Tisch zu machen durch Untersuchung von nur eindeutigen und molekulargenetisch nachgewiesenen Überträgern sowie durch die Anwendung inzwischen weiterentwickelter Methoden der Untersuchung der Netzhautfunktion. Durch die Mitarbeit von geeigneten Personen wie Ihnen ist dies nun in überzeugender Weise gelungen: Überträger der CLN3-Krankheit sind hinsichtlich ihrer Netzhautfunktion vollkommen gesund, und die jahrzehntelang mitgeschleppten Hypothesen nebst damit in Zusammenhang stehenden Forschungsarbeiten haben sich als Irrweg erwiesen. Dieses mit großem Aufwand erzeugte Ergebnis mag Manchem gering erscheinen, doch hat es, wenn man die Forschungslandschaft auf dem NCL-Gebiet insgesamt betrachtet, eine große Be-

deutung, weil es für die Arbeit einiger der „Pfadfinder“ eine Richtungsänderung und Ökonomisierung für das weitere Vorgehen bedeutet.

Die Situation in der bisher so unbefriedigend Erforschung des CLN3-Proteins könnte man mit derjenigen der halb verhungerten „Trekker“ vergleichen, die im 19. Jahrhundert aus dem Osten der USA nach Kalifornien aufgebrochen waren und im „Death Valley“ nicht wussten, wo es weiterging. Man schickte Kundschafter in die verschiedenen Schluchten der Sierra Nevada, um einen Passübergang zu finden. Diejenigen Kundschafter, die auf der falschen Fährte waren, wären dankbar gewesen für Hinweise, welche Richtung lohnender sei.

Ich hoffe, hiermit etwas erläutert zu haben, wie mühsam und langwierig die Wege der Krankheitsforschung sein können; es ist die Begegnung mit betroffenen Familien, die Wissenschaftler auf diesem Gebiet immer wieder motiviert. Wir sind allen Beteiligten für die Unterstützung auf diesem schwierigen Weg dankbar.

Mit freundlichem Gruß

Ihr

Prof. Dr. med. Alfried Kohlschütter

Arzt für Kinder- und Jugendmedizin  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Eppendorf

Martinistr. 52

D-20246 Hamburg

Arbeitsgruppe und Sprechstunde für degenerative Gehirnkrankheiten

Anmeldung:

Tel +49-(0)40-74105-6391

Fax +49-(0)40-74105-5137

[www.leukonet.de](http://www.leukonet.de)

[www.leukotreat.eu](http://www.leukotreat.eu)

[www.ncl-netz.de](http://www.ncl-netz.de)

[www.dem-child.eu](http://www.dem-child.eu)

[www.uke.de/kliniken/kinderklinik/index\\_64074.php](http://www.uke.de/kliniken/kinderklinik/index_64074.php)

## Phenotyping heterozygous carriers of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis with CLN3 mutations