



Dr. Frank STEHR

Vorstand der NCL-Stiftung Hamburg



Prof. Dr. Dr. Robert STEINFELD

Übersicht der NCL-Hauptformen im deutschsprachigen Raum



Dr. Angela SCHULZ

Therapieerfolge bei CLN2-Krankheit und Ausblick

**Ärztefachzeitschrift für
Kinder- und
Jugendheilkunde**

Ausgabe 3/2024

PROMETUS
MEDIA MARKETING

Österreichische Post AG MZ 19Z041744 M
Prometus M. M. – 1230 Wien, Kaltenleutgebner Str. 24/6/1F

Arzt Kind

Kinderdemenz Das heimliche Vergessen





Dr. Frank STEHR

Vorstand der NCL-Stiftung Hamburg
Holstenwall 10, 20355 Hamburg
Deutschland

frank.stehr@ncl-stiftung.de
www.ncl-stiftung.de
www.ncl-foundation.com

Liebe Leserinnen und Leser!

Für eine Zukunft ohne Kinderdemenz

Auch Kinder können an Demenz erkranken. Im Gegensatz zur Altersdemenz gehören die Erkrankungen mit dem Symptom der Demenz bei Kindern zu den seltenen Erkrankungen – wie die Kinderdemenz NCL. NCL steht für Neuronale Ceroid Lipofuszinose und umfasst eine Gruppe genetisch bedingter neurodegenerativer Erkrankungen, die meist im ersten Lebensjahrzehnt auftreten. Die Kinder erblinden, entwickeln eine Epilepsie und es kommt durch das Absterben der Nervenzellen im Gehirn zu einem fortschreitenden Abbau der geistigen und motorischen Fähigkeiten. NCL ist bisher nicht heilbar und führt zu einem frühen Tod, meist noch vor dem 30. Lebensjahr. In Deutschland gibt es ca. 700 Betroffene, weltweit ca. 70.000. Aufgrund der Einwohnerzahl könnten bis zu 75 Kinder in Österreich an der Kinderdemenz NCL leiden.

Aufgrund der Seltenheit von NCL ist das Wissen über die Kinderdemenz NCL gering und es gibt nur wenige Experten auf diesem Gebiet. Auf dem Weg zur richtigen Diagnose erleben Familien daher zumeist eine langjährige Ärzte-Odyssee, verbunden mit viel persönlichem Leid, Zeit, Aufwand und Kosten.

Wenn die Diagnose gestellt ist, ist für die betroffenen Familien nichts mehr so wie es vorher war. Das komplette Leben muss neu geordnet und organisiert werden, um die bestmögliche Versorgung für das erkrankte Kind zu gewährleisten, das im Laufe der Erkrankung einer 24-Stunden-Pflege bedarf.

„Für eine Zukunft ohne Kinderdemenz“ ist die Mission unserer gemeinnützigen NCL-Stiftung. Wir setzen uns seit der Stiftungs-Gründung im Jahr 2002 für die nationale und internationale Forschungsförderung ein, um von NCL betroffenen Kindern eine Aussicht auf bisher fehlende Therapie- und Heilungsansätze zu geben. Aufgrund der Schnittmengen zu wesentlich häufiger vorkommenden Altersdemenzen könnten von dieser Forschung noch viel mehr Menschen profitieren. Zudem leisten wir Aufklärungsarbeit bei Ärztinnen und Ärzten, bieten Projekte für Schulklassen an und sensibilisieren die Öffentlichkeit für die Erkrankung.

Daher freut es uns sehr, Ihnen in diesem Heft von ausgewiesenen Experten einen tiefen Einblick in das Krankheitsbild NCL geben zu können – sei es zu den verschiedenen NCL-Formen, zum Stand der Forschung oder zur klinischen Diagnostik und Therapie.

Gegründet wurde unsere Stiftung von Dr. Frank Husemann, bei dessen Sohn Tim 2001 im Alter von 6 Jahren NCL diagnostiziert wurde. Als Vater eines an NCL erkrankten Sohnes konnte und wollte er nicht tatenlos zusehen, wie ihm durch diese Krankheit Tag für Tag ein wenig mehr von seinem Kind genommen wird. Er wollte sich engagieren – nicht nur für sein Kind, sondern auch für die anderen betroffenen Kinder mit ihren Familien.

Tim verstarb im Jahr 2022 im Alter von 27 Jahren an den Folgen seiner Erkrankung. Unsere Zuversicht ist jedoch groß, obwohl wir Tim nicht mehr helfen konnten, dass in naher Zukunft aufgrund vielversprechender Ergebnisse aus der Forschung zunehmend neue Therapiemöglichkeiten klinisch getestet werden können. Hiermit wäre ein nächster Schritt zu einer „Zukunft ohne Kinderdemenz“ getan.

*Ihr
Frank Stehr*

und das Team der NCL-Stiftung

**Petition:
SMS* mit
EIS
an 54554**

Die Arktis ist in Gefahr.
Retten wir die Heimat der Eisbären!

GREENPEACE

eis.greenpeace.at

*Mit Ihrer SMS erklären Sie sich einverstanden, dass Greenpeace Ihre Telefonnummer zum Zweck der Kampagnenkommunikation erheben, speichern & verarbeiten darf. Diese Einwilligung kann jederzeit per Nachricht an service@greenpeace.at oder Greenpeace, Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien widerrufen werden. SMS-Preis laut Tarif, keine Zusatzkosten.

Greenpeace dankt für die kostenlose Schaltung dieses Inserats.



Inhaltliche Gestaltung dieser Ausgabe:
NCL-Stiftung Hamburg
Dr. Frank STEHR



Editorial
Dr. Frank STEHR 3

Übersicht NCL-Hauptformen im deutschsprachigen Raum
Dr. Miriam NICKEL, Prof. Dr. Dr. Robert STEINFELD 6–12

Früherkennung der CLN3-Krankheit – das Auge im Mittelpunkt
Dr. Angela SCHULZ, Dr. Yevgeniya ATISKOVA, Dr. Miriam NICKEL 14–16

Therapieerfolge bei CLN2-Krankheit und Ausblick
Dr. Angela SCHULZ, Dr. Christoph SCHWERING 18–20

Ausblick Forschung und Therapie
Prof. Dr. Dr. Robert STEINFELD, Dr. Herman van der PUTTEN 22–25

Interview mit Dr. Frank HUSEMANN
Gründer der NCL-Stiftung 26–27

Pharmig News 29

So bleibt Ihr Kind bis ins hohe Alter gesund 30–31

Langzeitdaten zu Exagamglogene 34–35

Reise-Bericht 36–37

MedNews 38–39

DIE RICHTIGE DOSIS



Seit 1. Juni in
der Green Box

Besondere Tropfen für Kinder,
damit sie wirklich gesund bleiben.

Dekristolmin®

Fachkurzinformation Seite 31

PROMETUS

Impressum:

Verlag:
Prometus Media Marketing
Kaltenleutgebner Straße 24/6/1F, 1230 Wien
office@prometus.at

Projektleitung:
Karin Deflorian
k.deflorian@prometus.at

Redaktion:
redaktion@prometus.at

Grafik + Layout:
macgrafik@prometus.at

Druck: printfinish Direktwerbung und Versand GmbH

ABO-Verwaltung: office@prometus.at
Einzelpreis: € 16,00
Jahresabo: € 80,00 inkl. USt + Porto
Bankverbindung: Erste Bank
IBAN: AT57 2011 1826 5207 4000
Offenlegung nach § 25 Mediengesetz:
Medieninhaber: Prometus Media Marketing

Richtung der Zeitschrift:
Periodisches, medizinisch-pharmazeutische Journal für
Ärzte. Das Medium Arzt+Kind ist für den persönlichen
Nutzen des Lesers konzipiert. Es werden Informatio-
nen von Experten, von wissenschaftlichen Studien und
Kongressen weitergegeben. Geschützte Warennamen
werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Es
kann also aus dem Fehlen eines solchen Hinweises nicht
geschlossen werden, dass es sich um einen freien Waren-
namen handelt. Soweit in diesem Journal eine Applika-
tion oder Dosierung angegeben wird, kann vom Verlag
keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist
angehalten, die Beipackzettel der verwendeten Präparate
zu prüfen und gegebenenfalls einen Spezialisten zu kon-
sultieren oder anhand anderer Literaturstellen auf ihre
Richtigkeit zu prüfen. Alle namentlich gekennzeichneten
Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redak-
tion wieder. Alle Rechte liegen beim Verlag, und ohne
schriftliche Genehmigung dürfen weder Nachdruck noch
Vervielfältigung (auch nicht auszugsweise) erfolgen. Im
Sinne einer leichteren Lesbarkeit wird auf genderspezifi-
sche Unterscheidungen verzichtet.
Die mit RB gekennzeichneten Beiträge sind entgeltliche
Einschaltungen im Sinne § 26 Mediengesetz.
Druck- und Satzfehler vorbehalten.

Fotos, Abbildungen, Grafiken wurden teilweise von den Auto-
ren zur Verfügung gestellt.

Wissenschaftlicher Beirat des Verlags:

Univ.-Prof. Dr. Werner **ABERER**, Dr. Bettina **BALTACIS**, Prim. Univ.-Doz. Dr. Günther **BERNERT**, Prim. Univ.-Prof. Dr. Robert **BIRNBACHER**, Prim. Dr. Waltraud **EMMINGER**, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang **EMMINGER**, OÄ Dr. Elisabeth **FRIGO**, Univ.-Prof. Dr. Monika **FRITZER-SZEKERES**, Ass.-Prof. Dr. Brigitte **HACKENBERG**, Prim. Univ.-Doz. Dr. Beda **HARTMANN**, Prim. Univ.-Doz. Dr. Erwin **HAUSER**, Univ.-Prof. Dr. Gabriele **HÄUSLER**, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian **HUEMER**, OÄ Univ.-Doz. Dr. Leo **KAGER**, Prim. Univ.-Prof. Dr. Sybille **KOZEK-LANGENECKER**, Univ.-Prof. Dr. Michael **KUNZE**, OÄ Univ.-Prof. Dr. Harald **MANGGE**, Prim. Univ.-Prof. Dr. Milen **MINKOV**, Univ.-Prof. Dr. Ingomar **MUTZ**, Prim. Univ.-Doz. Dr. Claus **RIEDL**, Univ.-Doz. Dr. Olaf **RITTINGER**, Univ.-Prof. Dr. Alexander **ROKITANSKY**, Univ.-Prof. Dr. Ulrike **SALZER-MUHAR**, Prof. Dr. Christian **SEBESTA**, OÄ Dr. Nadja **SHNAWA-AMANN**, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang **SPERL**, Univ.-Prof. Dr. Thomas **SZEKERES**, OÄ Dr. Leonhard **THUN-HOHENSTEIN**, Dr. Gabriele **WASILEWICZ-STEPHANI**, OÄ Dr. Andreas **WEISS**, Univ.-Prof. Dr. Ursula **WIEDERMANN-SCHMIDT**, Univ.-Prof. Dr. Andrea **WILLFORT-EHRINGER**, Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhard **WINDHAGER**, Univ.-Doz. Dr. Claudia **WOJNAROWSKI**, OÄ Univ.-Doz. Dr. Angela **ZACHARASIEWICZ**, Univ.-Prof. Dr. Karl **ZWIAUER**

Baby-Bäuchlein können aufatmen:

HiPP BIO COMBIOTIK®
stärkt die Darm-Lungen-Achse



Mathilda, 7 Monate

Neue Daten zeigen: weniger Atemwegsinfekte!

- ✓ **23% weniger Infekte der unteren Atemwege** im ersten Lebensjahr, im Vergleich zur Kontrollgruppe¹
- ✓ **Unterstützung der Darmmikrobiota** durch *L. fermentum* und Galacto-Oligosaccharide²
- ✓ **Positive Effekte** auf Darmimmunsystem und Darmmilieu^{1,2}



Mehr Informationen zu HiPP BIO COMBIOTIK® finden Sie unter hipp-fachkreise.de/bio-combiotik ▶



Quellen:

¹ Piloquet et al. Efficacy and safety of a synbiotic infant formula for the prevention of respiratory and gastrointestinal infections: A randomized controlled trial (accepted for publication in AJCN) ² Lagkouvardos et al. Am J Clin Nutr 2023; 117 (2): 326–339.

Wichtiger Hinweis: Stillen ist die beste Ernährung für einen Säugling. Säuglingsanfangsnahrung sollte nur auf Rat von Kinder- und Jugendärzten, Hebammen oder anderen unabhängigen Fachleuten verwendet werden.

Übersicht NCL-Hauptformen im deutschsprachigen Raum



Dr. Miriam NICKEL

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20251 Hamburg
Deutschland
m.nickel@uke.de



Prof. Dr. Dr. Robert STEINFELD

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Deutschland
robert.steinfeld@med.uni-goettingen.de

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Deutschland
robert.steinfeld@charite.de

Erstmals beschrieb der deutsche Arzt Otto Christian Stengel 1826 ein Krankheitsbild, das bei vier Geschwistern jeweils nach dem 6. Lebensjahr auftrat und durch den Verlust von Sehkraft und Sprache sowie durch Demenz, zerebrale Krampfanfälle, Fortschreiten in ein vegetatives Stadium und frühzeitigen Tod gekennzeichnet ist. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts konnten diese Krankheits-symptome mit Veränderungen des Gehirns und des Augenhintergrundes sowie mit dem Auftreten von autofluoreszierenden Lipopigmenten in Neuronen in Beziehung gesetzt werden. Zur Abgrenzung von den Krankheits-bildern der «amaurotischen Idiotie» (u.a. Morbus Tay-Sachs), die nicht mit der Speicherung

von autofluoreszierendem Lipopigmenten einhergehen, wurde schließlich der Begriff „neuronal Ceroid-Lipofuszinose“ von Zeman und Dyken 1969 eingeführt.

Heute wissen wir, dass die Neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL) lysosomale Erbkrankheiten mit überwiegender Manifestation im Kindesalter sind und eine Gesamthäufigkeit von 1:15.000 Geburten aufweisen. Die klinischen Leitsymptome sind eine Kombination aus Demenz, Visusverlust, Epilepsie und motorischem Abbau. Hauptsymptome umfassen zusätzlich schwerwiegende Entwicklungsverzögerungen, progrediente Bewegungsstörungen, Verhaltensstörungen,

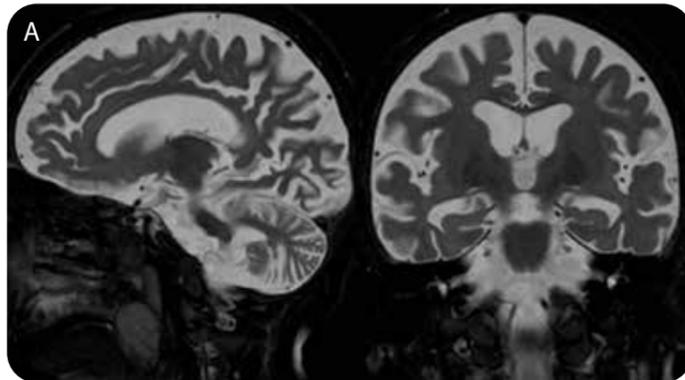


Abb. 1: Cerebrale Magnetresonanztomographie (T2-Wichtung) bei einer Patientin mit spät-infantiler CLN2-Krankheit. A: Alter 3.5 J. B: Alter 5 J. Eine progrediente Atrophie der cerebralen und cerebellären grauen Substanz ist sichtbar.

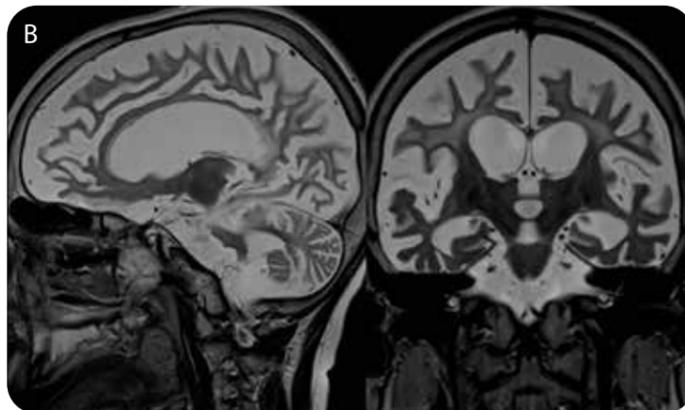


Tabelle 1 : Derzeit bekannte NCL-Typen und deren klinische Verlaufsformen.

| NCL-Typ | Gen ^x | Protein | Genotyp-Phänotyp Korrelation ^y | Krankheitsbeginn | Leitsymptome |
|---------|------------------|--|---|--|--|
| CLN1 | PPT1 | Palmitoyl-Protein-Thioesterase 1 | Infantil Spätinfantil Juvenil Adult | 6–18 Mo 2–4 J 5–7 J > 16 J | Stagnation / Rückschritte der psychomotorischen Entwicklung |
| CLN2 | TPP1 | Tripeptidyl-Peptidase 1 | Spätinfantil Juvenil Verzögert SCAR7 | 2–4 J 8 J >11 J | Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung, Epilepsie, Ataxie |
| CLN3 | CLN3 | CLN3 | Juvenil Verzögert „Autophagische vacuoläre Myopathie“ Retinitis pigmentosa Stäbchen-Zapfen Dystrophie | 4–7 J | Visusverlust |
| CLN4 | DNAJC5 | Cystein-string Protein alpha | Adult autosomal dominant (Parry Krankheit) | >20 J | Epilepsie, Ataxie, Verhaltensauffälligkeiten |
| CLN5 | CLN5 | Bis(Monoacylglycerol)Phosphat-Synthase, Depalmitoylase | Spätinfantil Juvenil Verzögert Adult | 4–5 J 5–7 J >16 J | Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung, Visusverlust |
| CLN6 | CLN6 | CLN6 | Spätinfantil Verzögert Adult Kufs Typ A Juvenile cerebelläre Ataxie | 18 Mo + >16 J | Epilepsie und motorischer Abbau |
| CLN7 | MFSD8 | MFSD8 | Spätinfantil Juvenil verzögert Makuladystrophie Stäbchen-Zapfen Dystrophie | 1,5–6 J >7 J | Epilepsie, psychomotorischer Abbau |
| CLN8 | CLN8 | CLN8 | Spätinfantil Verzögert EPMR/Northern epilepsy | 2–7 J 5–10 J | Epilepsie |
| CLN10 | CTSD | Cathepsin D | Kongenital Spätinfantil Juvenil Adult | Pre/perinatale 4 J 8–15 J >20 J | Mikrozephalie, Epilepsie, Spastik, zentrale Atemstörung |
| CLN11 | GRN | Progranulin | Adult Heterozygoten GRN-Mutationen Frontotemporale Demenz | >20 J | Schnell fortschreitender Visusverlust, Epilepsie |
| CLN13 | CLN13/C TSF | Cathepsin F | Adult Kufs Typ B | >20 J | Tremor, Ataxie, Epilepsie |
| CLN14 | KCTD7 | Kaliumkanal-Tetramerisierung Domäne-enthaltendes Protein 7 | Infantil Spätinfantil | >2 J | Psychomotorische Regression, Myoklonus-Epilepsie |

^xVarianten in weiteren Genen wurden vereinzelt mit NCL-ähnlichen Phänotypen verbunden: ATP13A2-Mutationen verursachen normalerweise Kufor-Rakeb Syndrom, wurden aber auch in Patienten mit juvenilem NCL-Phänotyp beschrieben, KCTD7-Mutationen verursachen auch eine progressive Myoklonus-Epilepsie Typ 3 (EPM3) oder ein „Opsoclonus-myoclonus- ataxia-like Syndrome“, aber werden auch mit infantiler und spät-infantiler NCL in Verbindung gebracht.
^yFett gedruckt = „klassischer“ häufigster Phänotyp.
Abkürzungen: PPT1 = Palmitoyl protein thioesterase 1; TPP1 = Tripeptidyl peptidase 1; DNAJC5 = DnaJ homolog subfamily C member 5 (auch cysteine string protein alpha oder CSPa); MFSD8 = Major facilitator superfamily domain-containing protein 8; CTSD = Cathepsin D; GRN = Granulin; CTSF = Cathepsin F; SCAR7 = Spinocerebellar Ataxia, Autosomal Recessive 7; EPMR = Epilepsy, Progressive, With Mental Retardation



Abb. 2: Retinale Funduskopie eines 9jährigen juvenilen CLN3-Patienten: Irreguläre Pigmentablagerungen und verdünnte Gefäße als klassische Hinweise für die Retinopathie.

Sprachstörungen und die Progredienz der Symptome bis zum frühzeitigen Tod. Hauptsächlich betroffen sind die graue Substanz des zerebralen Kortex (siehe Abb. 1) und die Retina (siehe Abb. 2). NCLs sind die häufigste Ursache der Kinderdemenz. Die historische Klassifikation der NCLs bezieht sich auf das Alter der Patienten zu Beginn der Erkrankung: bei der kongenitalen NCL handelt es sich um Neugeborene, die durch (zum Teil schon pränatale) Krampfanfälle auffallen, die infantile NCL beginnt im späten Säuglingsalter, d.h. im 1.–2. Lebensjahr. Die spät-infantile NCL manifestiert sich im frühen Kleinkindesalter,

d.h. im 2.–4. Lebensjahr. Die juvenile NCL tritt im frühen Schulalter auf, d.h. im 4.–7. Lebensjahr. Die adulte NCL (= M. Kufs) beginnt meist um das 30. Lebensjahr, seltener bereits in der Adoleszenz.

Mit dem Einzug der molekulargenetischen Diagnostik wurde klar, dass die klinischen NCL-Typen mit mehreren, unterschiedlichen Gendefekten assoziiert sind. So finden sich bei Patienten mit einem spätinfantilen Krankheitsverlauf nicht nur Mutationen im TPP1-Gen, sondern in mindestens vier weiteren Genen (CLN5, CLN6, MFSD8, CLN8). Darüber

hinaus führen Mutationen mit Erhalt einer Restfunktion des resultierenden Proteins zu mildereren Krankheitsverläufen. So sind z.B. Mutationen im CTSD-Gen mit kongenitalem, aber auch juvenilem und sogar adultem Krankheitsbeginn beschrieben worden. Die Einteilung der verschiedenen NCL-Formen erfolgt daher nach neuer Nomenklatur in erster Linie nach dem betroffenen Gen, sowie dem auftretenden klinischen Phänotyp (z.B. CLN2, spätinfantiler Verlauf). In der Spalte «Genotyp-Phänotyp Korrelation» der Tabelle 1 sind die für den jeweiligen NCL-Typ am häufigsten auftretenden Verlaufsformen fett gedruckt. Auch die Leitsymptome beziehen sich jeweils auf die häufigste Verlaufsform.

Kongenitaler Krankheitsbeginn:

Die Kinder zeigen bereits ab der Geburt deutliche Krankheitszeichen. Verdächtig sind das Auftreten von Krampfanfällen noch im Mutterleib oder unmittelbar nach der Geburt sowie eine angeborene Mikrozephalie. Die Krankheit schreitet rasch voran bis zum Tod.

Infantiler Krankheitsbeginn:

Die ersten Anzeichen der Erkrankung treten meist im Alter von 6 bis 18 Monaten auf und zeigen sich durch eine Entwicklungsverzögerung oder einen Entwicklungsstillstand. Es folgen rasch Rückschritte der psychomotorischen Entwicklung sowie epileptische Anfälle. Eine schnell fortschreitende Hirnatrophie führt zu zunehmender Mikrozephalie. Durch die Retinopathie geht der Blickkontakt früh verloren und der Tod tritt im frühen Kindesalter ein.

Spät-infantiler Krankheitsbeginn:

Erste klare Krankheitszeichen treten zumeist im Alter von 2–4 Jahren auf und umfassen Epilepsie, Ataxie und Entwicklungsrückschritte. Häufig besteht eine Anamnese einer Sprachentwicklungsverzögerung. Epileptische Anfälle sind oft therapieresistent, der Visusverlust wird aufgrund der schweren neurologischen Störungen oft erst spät bemerkt. Weitere Probleme sind eine Bewegungsstörung und nicht-epileptische Myoklonien. Die Kinder erreichen häufig nur ein Lebensalter von 10–15 Jahren.

Juveniler Krankheitsbeginn:

Diese Verlaufsformen beginnen im Vorschul-/Schulalter (4–7 Jahre), meist mit einem Visusverlust durch Degeneration der Retina. Als Symptome der Hirndegeneration treten demenzielle Veränderungen (unerwarteter Leistungsabfall in der Schule), Grand-Mal-Anfälle und motorische Störungen auf. Die Bewegungsabläufe werden im späteren Verlauf parkinsonartig, mit kleinschrittigem Gang und Rigor. Spastik und Myoklonien treten eher selten und spät auf. In der Pubertät kann ein psychoorganisches Syndrom mit Angst- und Panikzuständen, Halluzinationen sowie depressiven oder aggressiven Stimmungsschwankungen große Probleme bereiten – wenngleich nicht alle Patienten eine solche Symptomatik zeigen. Ältere Patienten haben häufig kühle, bläuliche Extremitäten bei Sinusbradykardie. Die Lebenserwartung hat sich aufgrund guter palliativer Versorgung in die jüngere Erwachsenenzeit verlängert (25–30 Jahre).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Spektrum der verschiedenen Phänotypen bei NCL-Erkrankungen (Tabelle 1) wächst. Bei NCLs, die durch lysosomale Enzymdefekte wie CLN1, CLN2 und CLN10 verursacht werden, reicht das Spektrum vom infantilen bis zum adulten Phänotyp. Zunehmendes Wissen über den natürlichen Krankheitsverlauf der verschiedenen NCL-Formen (z. B. durch das Sammeln solcher Daten in internationaler Zusammenarbeit wie in der internationalen DEM-CHILD-Datenbank, NCT04613089) hat gezeigt, dass für einige NCLs, wie z.B. die spät-infantile CLN2-Krankheit, eine hohe Korrelation zwischen spezifischer Genmutation und klinischem Phänotyp besteht. Bei anderen, wie der juvenilen CLN3-Krankheit, kann der Schweregrad des Phänotyps selbst bei Patienten mit identischem Mutationshintergrund signifikant variieren. Darüber hinaus können die Auswirkungen dieser Erkrankungen über das zentrale Nervensystem und die Retina hinausgehen.

Klinisch häufigste NCL-Form in Nordeuropa anhand der klinischen Verlaufsform:

CLN10-Krankheit mit kongenitalem Verlauf

Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 10

(CLN10-Krankheit) wird durch biallelische Mutationen im CTSD-Gen, das für die lysosomale Protease Cathepsin D kodiert, verursacht [1,2]. Mutationen, die mit einem kompletten Funktionsverlust einhergehen, führen zu einer pränatalen Symptomatik, die sich insbesondere durch Verlangsamung des Kopfwachstums und beginnender Hirnatrophie im letzten Trimester manifestiert. Oftmals werden auch ruckartige Kindsbewegungen im pränatalen Ultraschall gesehen, die myoklonischen Anfällen entsprechen können. Die Neugeborenen sind häufig hypotroph und zeigen eine respiratorische Insuffizienz. Die fast kontinuierlichen myoklonischen Anfälle sind meist therapierefraktär und die Mehrzahl der Patienten verstirbt bereits im Neugeborenenalter aufgrund der Ateminsuffizienz. In den postnatalen MR-Bildern fallen neben der cerebralen und cerebellären Hirnatrophie insbes. die mangelnde Gyrierung (Pachygyrie) und Corpus callosum-Hypoplasie auf. Neuropathologische Untersuchungen an Hautfibroblasten und Lymphozyten zeigen lysosomale und extralysosomale, granuläre, osmiophile Ablagerungen (englisch granular osmiophilic deposits = GRODS). Die Diagnose kann durch erniedrigte Aktivität von Cathepsin D in Fibroblasten gestellt und durch molekulargenetischen Nachweis von pathogenen Mutationen im CTSD-Gen bestätigt werden.

Im Falle von CTSD-Mutationen, die mit einer signifikanten proteolytischen Restaktivität einhergehen, zeigt sich ein milderer klinischer Verlauf. Die Symptomatik ähnelt dann den typischen juvenilen NCL-Krankheiten, d.h. mit initialer Sehstörung oder bei adulten Verläufen mit kognitiven Störungen und psychiatrischen Symptomen zu Beginn der Erkrankung.

CLN1-Krankheit mit infantilem Verlauf

Die CLN1-Krankheit, auch als neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 1 bekannt, wird durch homozygote oder compound-heterozygote pathogene Varianten im CLN1-Gen verursacht, das für das Enzym Palmitoyl-Protein-Thioesterase 1 (PPT1) kodiert. Dies führt zu einer unzureichenden Produktion des Enzyms [3]. Die Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt. Die Pathophysiologie der CLN1-Krankheit ist noch wenig verstanden, beinhaltet aber vermutlich verschiedene zelluläre Wege da PPT1 in Neuronen und anderen Zelltypen sowohl innerhalb

Tabelle 2:

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf NCL.

(adaptiert und Aktualisiert nach Schulz et al., 2012 Monatszeitschrift Kinderheilkunde)

| Klinische Eigenschaften | Notwendige Untersuchungen | Mögliche betroffene Gene |
|---|---|--|
| Neugeborenes mit Epilepsie und Mikrozephalie | Enzymtest für CtsD (Trockenblut oder Leukozyten oder Fibroblasten) | CtsD-defizient: CLN10 |
| Kleinkind (>6 Monate) mit Entwicklungsverzögerung oder Rückschritten und/oder Epilepsie unklarer Ursache | Enzymtest für PPT1, TPP1 (ggf. CtsD ^a) (Trockenblutproben oder Leukozyten oder Fibroblasten) | PPT1-defizient: CLN1 TPP1-defizient: CLN2 |
| | Falls PPT1 und TPP1 normal und klinischer Verdacht auf NCL: genetische Panel Diagnostik aller NCL-Gene | CtsD-defizient: CLN10 CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN14 (KCTD7) |
| | genetische Diagnostik des CLN3-Gens | CLN3 |
| Schulkind mit Visusverlust und/oder Demenz und/oder Epilepsie | Enzymtest für PPT1, TPP1 und CtsD (Trockenblut oder Leukozyten oder Fibroblasten) | PPT1-defizient: CLN1 TPP1-defizient: CLN2 CtsD-defizient: CLN10 |
| | Falls Enzyme normal: genetische Panel Diagnostik aller NCL-Gene ^b | CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN12 (ATP13A2) |
| | Enzymtest für PPT1, TPP1 und CtsD (Trockenblut oder Leukozyten oder Fibroblasten) | PPT1-defizient: CLN1 TPP1-defizient: CLN2 CtsD-defizient: CLN10 |
| Jugendliche/junge Erwachsene mit unspezifischen mentalen, motorischen oder Verhaltensauffälligkeiten und/oder Epilepsie | Falls Enzyme normal: genetische Panel Diagnostik aller NCL-Gene ^b | Dominanter Erbgang: CLN4 (DNAJC5) Rezessiver Erbgang: CLN6, CLN11 (GRN), CLN13 (CTSF) |

^a CLN bzw. NCL neuronale Ceroid-Lipofuszinose, CtsD Cathepsin D, PPT1 Palmitoylproteinthioesterase 1, TPP1 Tripeptidylpeptidase 1
^b Elektronenmikroskopische Untersuchungen werden in der Routinediagnostik heutzutage nicht mehr durchgeführt, haben jedoch einen Stellenwert bei genetischen Sequenzvarianten unklarer Pathogenität
^a Eine CLN10-Form mit Beginn bei Kleinkindern wurde bisher nicht beschrieben, ist aber denkbar
^b cave: große 1kb-Deletion bei CLN3 wird häufig nicht in Paneldiagnostik detektiert – v.a. bei CLN3 unbedingt gezielt nachtesten

der Lysosomen als auch extralysosomal exprimiert wird [4]. Das Enzym spielt eine entscheidende Rolle beim Abbau bestimmter Fettmoleküle, indem es Fettsäuren von Cysteinresten entfernt [5].

Klinisch gibt es bei der CLN1-Krankheit infantile, variant-spätinfantile, juvenile und adulte Verläufe. Hier in Nordeuropa ist der dominierende klinische Phänotyp die klassisch infantil verlaufende CLN1-Krankheit.

Bei der klassischen infantilen Form der CLN1-Krankheit beginnen erste Symptome zumeist im Säuglingsalter zwischen 6–18 Monaten. Es tritt zunächst eine generelle Entwicklungsverzögerung ein und die initial gesunden Kinder erreichen zumeist nur ein sehr niedriges maximales Entwicklungsniveau. Der Großteil der Kinder erlernt nicht das freie Laufen und die Sprachentwicklung stagniert meist auf dem Niveau von Silbenverdoppelungen oder wenigen gesprochenen Wörtern. Häufig zeigen die Kleinkinder auch repetitiv-drehende Handbewegungen. Zu einem ersten Regress von Fähigkeiten kommt es häufig zwischen

17–20 Monaten mit dem Verlust von sprachlichen, motorischen und Sehfähigkeiten. Erste Anfälle treten zumeist kurz nach dem 2. Geburtstag auf, dies ist auch häufig der Zeitpunkt, an welchem eine Diagnosestellung erfolgt. Patienten mit CLN1-Krankheit haben häufig ein buntes Bild an Anfallsarten, darunter fokale Anfälle (mit oder ohne Bewusstseinsstörung), und/oder primär generalisierte Anfälle (myoklonisch, myoklonisch-atone, tonisch-klonische, atone, tonische oder Absenzen). Generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind beim infantilen Phänotyp weniger häufig als im juvenilen Phänotyp. Die Anfallssemiologie- und Häufigkeit ändert sich typischerweise im Laufe der Zeit, mit zahlreichen täglichen Anfällen zu Beginn der Krankheit und wenigen, bis keinen Anfällen im späteren Krankheitsstadium. Der weitere Verlauf der abbauenden Krankheit mit dem Verlust sämtlicher Fähigkeiten erfolgt nach Einsetzen erster Symptome rapide. Die Kinder werden häufig mit 2,5 Jahren vollständig Rollstuhlpflichtig und verlieren im weiteren Verlauf auch die Fähigkeiten zu schlucken und müssen meist per Sonde ernährt werden.

Nach dem ersten rasanten Krankheitsverlauf tritt häufig eine stabile Krankheitsphase ein, in welcher leidvolle Symptome mit Anfällen, Agitiertheit und Unruhe häufig abnehmen und medikamentös kontrolliert werden können. Die Lebenserwartung bei dieser progredienten Grundkrankheit ist jedoch deutlich limitiert und die Kinder erleben selten das späte Teenageralter [6–8].

Der Verdacht auf eine infantile CLN1-Krankheit erfolgt bei Anamnese einer Entwicklungsverzögerung und erstem Verlust von Fähigkeiten im Alter von 6–24 Monaten bei Kleinkindern. Der Enzymdefekt der PPT1 kann sehr einfach und kostengünstig mittels einer Trockenblutkarte detektiert werden, die molekulargenetische Sicherung der zugrundeliegenden Mutationen im CLN1-Gen erfolgt in der Regel dann zur endgültigen Diagnosesicherung (Tabelle 2). Elektronenmikroskopisch kann das charakteristische Speichermaterial (granulär osmiophil, GRODS) ebenfalls nachgewiesen werden. Historisch wurde die Hautbiopsie zur Diagnosesicherung eingesetzt, in der heutigen Zeit ist dies

Tabelle 3 : **Übersicht zur häufigen medikamentös-symptomatischen Therapie bei NCL**
(adaptiert und Aktualisiert nach Schulz et al., 2012 Monatszeitschrift Kinderheilkunde)

| Symptom | Wirkstoff | Bemerkungen |
|------------------------------|------------------------------|--|
| Spastik, Dystonien | Baclofen | Häufig hohe Dosierung nötig |
| | Tizanidin | Sedierend in Eindosierung, wirksam auch gegen gleichzeitig bestehende Dyskinesien / Dystonien |
| | Phenobarbital | Vorteil: breit wirksam, auch Effekte auf Muskeltonus, Myoklonien und bei Epilepsie gut wirksam |
| | CBD | Add-on bei Dystonien, Myoklonien, Epilepsie |
| | Botulinustoxin | Lokale Anwendung, auch bei Sialorrhoe |
| Myoklonien | Pregabalin | Bei Myoklonien insbesondere bei spätinfantilen Formen, auch als add-on bei neuropathischen Schmerzen, Epilepsie und Angst/Unruhe/Agitation gut wirksam |
| | Phenobarbital | Vorteil: breit wirksam, auch Effekte auf Muskeltonus und bei Epilepsie gut wirksam |
| | Clobazam | Insbesondere bei spätinfantilen Formen gut wirksam |
| | CBD | Add-on bei Dystonien, Myoklonien, Epilepsie |
| Epilepsie | Valproat | Vorteil: Stimmungsstabilisierende Wirkung, positiv bei psychotischen Symptomen bei juvenilen Formen |
| | Phenobarbital | Vorteil: breit wirksam, auch Effekte auf Muskeltonus und bei Myoklonien gut wirksam |
| | Lamotrigin | Als add-on vor allem bei juvenilen Formen wirksam |
| | Clobazam | Insbesondere bei spätinfantilen Formen gut wirksam |
| | CBD | Add-on bei Dystonien, Myoklonien, Epilepsie |
| | Levetiracetam | Cave: Bei juvenilen Formen in Einzelfällen Unruhezustände als Nebenwirkung, bei spätinfantilen Formen in Einzelfällen negativer Effekt auf Motorik/Kraft |
| | Diazepam/Lorazepam/Midazolam | Akutbehandlung von prolongierten, nicht selbstlimitierenden Anfällen |
| Schlafstörung | Melatonin | 1. Wahl bei Schlafstörungen |
| | Chloralhydrat | Bei Unruhe, Angst und/oder Agitation sowie Schlafstörung zur Sedierung |
| Obstipation | Macrogol | Möglichst konstant einsetzen und nicht bedarfsweise |
| Psychopathologische Symptome | Pregabalin | Vor allem bei Angst/Unruhe/Agitation, auch als add-on bei neuropathischen Schmerzen, Epilepsie und Myoklonien gut wirksam |
| | Escitalopram / Citalopram | Linderung von Angst, Halluzinationen |
| | Fluvoxamin | Vor allem bei Zwängen wirksam |
| | Chloralhydrat | Bei Unruhe, Angst und/oder Agitation sowie Schlafstörung zur Sedierung gut wirksam |
| | Clozapin | Cave: strenge Indikationsstellung bei Agranulozytoserisiko, bei klarer Psychose und hohem Risiko für EPMS unter anderen Neuroleptika einzusetzen |

CLN bzw. NCL neuronale Ceroid-Lipofuszinose, EPMS extrapyramidale motorische Störungen
CAVE: Kontraindikation für Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin (Anfallsverschlechterung, Verschlechterung neurologischer Symptome), Neuroleptika (hohes Risiko für EPMS)

jedoch diagnostisch durch die breit verfügbare genetische Diagnostik abgelöst worden und hat vor allem ihren Platz in der Diagnostik bei unklaren Verläufen ohne genetische Diagnose oder genetischen Sequenzvarianten mit unklarer Pathogenität.

Es gibt derzeit noch keine kausale Therapie des zugrundeliegenden Enzymdefektes bei der CLN1-Krankheit. Die Therapie ist multimodal und symptomorientiert [9]. Sie zielt darauf ab die Lebensqualität der betroffenen Kinder zu verbessern und leidvolle Symptome zu mindern. Hierzu gehören vor allem Medikamente (Tabelle 3) zur antikonvulsiven Einstellung und Behandlung der Unruhe, Agitation und Bewegungsstörung als auch die

Anbindung an ein interdisziplinäres psychosoziales Therapeutenteam mit Physio- und Bewegungstherapien, Pädagogischer Betreuung und Förderung, psychologischer Anbindung der Familien (sofern gewünscht), kinderärztlicher Versorgung, einer ambulanten spezialisierten Palliativversorgung (SAPPV) sowie der spezialisierten Anbindung an neurologisch und NCL-erfahrene Ärzte.

Es wird aktuell intensiv an neuen Therapiemöglichkeiten geforscht, die darauf abzielen das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen. Hierzu gehören vor allem Enzyersatztherapien, Getherapien und andere innovative Ansätze.

Die CLN2-Krankheit mit spät-infantilem Verlauf

Das TPP1-Gen kodiert für eine lysosomale Tripeptidyl-Peptidase (TPP1). Mutationen im TPP1-Gen, die zu einem kompletten Ausfall der proteolytischen TPP1-Aktivität führen, sind mit der klassischen spät-infantilen NCL-Erkrankung assoziiert [10,11]. Bei der Mehrzahl CLN2-Patienten fällt die Erkrankung um das Ende des 3. Lebensjahrs durch Entwicklungsrückschritte der Sprache und Motorik auf. Oftmals wird die Diagnose aber erst durch das Auftreten von myoklonischen Anfällen etwa 1–2 Jahre nach der Entwicklungsstation gestellt. Die Sehstörung zeigt sich kli-

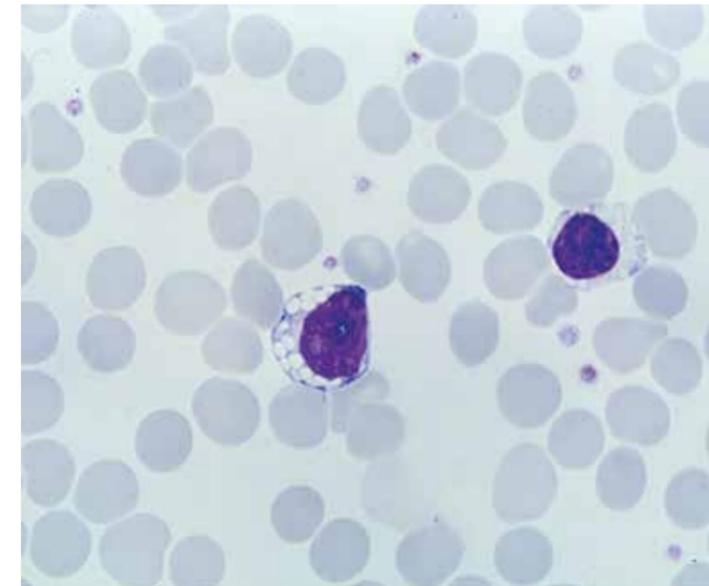


Abb. 3: Blutausstrich eines 9jährigen juvenilen CLN3-Patienten: Nachweis von charakteristischen Lymphozyten-Vakuolen.

nisch später und wird von den kognitiven und motorischen Einschränkungen überlagert. Diese Patienten versterben meist im frühen Teenager-Alter [12–14]. Im Frühstadium der Erkrankung lassen sich oft überschießende Potentialantworten auf visuelle Reize nachweisen. Im EEG finden sich dementsprechend okzipitale Polyspikes, die durch Einzelblitze ausgelöst werden. In den Blitzbrillen-VEPs fallen die Reizantworten frühzeitig und mit erhöhter Amplitude aus. Ähnlich überschießende Reizantworten können auch bei den SEP auftreten. Im biopsischen Material der Haut oder in Lymphozyten findet sich typischerweise kurvilineares Speicherprotein (englisch: curvilinear bodies). Die Diagnose kann durch den Verlust enzymatischer TPP1-Aktivität in Fibroblasten, Lymphozyten und Trockenblut gestellt werden und sollte immer molekulargenetisch durch die Identifizierung pathogener Mutationen im TPP1-Gen bestätigt werden [15].

Bei etwa 13% der Patienten beginnt die Erkrankung erst mit 7–8 Lebensjahren mit motorischen Symptomen und Sprachentwicklungsstörung; die Epilepsie ist häufig milder ausgeprägt oder kann sogar fehlen. Eine signifikante (ca. 10%) TPP1-Restaktivität wird bei Patienten mit autosomal rezessiver spinocerebellärer Ataxie Typ 7 (SCAR7) gefunden, die oft zu Beginn der zweiten Lebensdekade durch feinmotorische Bewegungsstörungen (Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus) und Hyperreflexie auffallen [16]. Der Krankheitsverlauf ist langsam fortschreitend und die Lebenserwartung ist bei diesen Patienten deutlich höher. Seit 2017 ist eine intraventrikuläre TPP1-

Enzyersatztherapie mit Cerliponase alfa für CLN2-Patienten verfügbar, die insbesondere bei frühzeitigem Therapiebeginn den Krankheitsverlauf deutlich verlangsamt [17].

Die CLN3-Krankheit mit juvenilem Verlauf

Die CLN3-Krankheit, auch als neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 3 bekannt, wird durch homozygote oder compound-heterozygote pathogene Varianten im CLN3-Gen verursacht, das für ein lysosomales Membranprotein kodiert. Die genaue Funktion des kodierten Proteins ist noch unbekannt, eine Rolle im Substrattransport, Autophagie und Apoptose wird angenommen [18,19]. Die Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt. Mehrere krankheitsverursachende Mutationen wurden beschrieben, jedoch tragen ca. 85% der Patienten eine homozygote 966 bp (1-kb) Deletion, die den Verlust der Exons 7 und 8 verursacht [20].

Klinisch dominiert weltweit die juvenile Verlaufsform, es sind jedoch variante Verläufe beschrieben mit Auftreten von ersten Symptomen in der frühen Kindheit, jedoch einem stark protrahierten Verlauf ohne weitere Symptome bis in das Erwachsenenalter, sowie einem isolierten retinalem Typ. Bei der klassisch juvenilen Form der CLN3-Krankheit, kommt es zunächst nach einer vollkommen regelrechten psychomotorischen Entwicklung isoliert zu einem rasch einsetzendem Sehverlust im Alter von 4–7

Jahren. Dies fällt typischerweise in die Einschulungszeit und initiiert erste augenärztliche Vorstellungen und den Nachweis einer Zapfen-Stäbchen Dystrophie [21,22]. In den ersten Schuljahren kommt es dann zumeist zu zunehmenden kognitiven Beeinträchtigungen und Lernschwierigkeiten (progressive Demenz). Im weiteren Verlauf erblinden die Kinder rasch, es treten häufig Verhaltensprobleme auf, eine Epilepsie wird manifest und eine erste Regression von Fähigkeiten im Rahmen von Sprach- und Bewegungsstörungen ist festzustellen. Im späteren Krankheitsverlauf kommt es bei Regress aller Fähigkeiten zur vollständigen Rollstuhlpflichtigkeit mit Verlust des Sprechvermögens, im späteren Krankheitsstadium kommt der Verlust der Schluckfähigkeit hinzu und es muss häufig die Ernährung über eine Sonde erfolgen. Die Lebenserwartung ist limitiert, es wird zumeist nur das junge Erwachsenenalter erreicht (23–26). Viele betroffene Patienten entwickeln im späteren Stadium der CLN3-Krankheit Herzprobleme [27–29].

Der Verdacht der juvenilen CLN3-Krankheit erfolgt bei klinischen Symptomen mit Visusverlust im Alter zwischen 4–7 Jahren (um die Einschulung herum) bei sonst gesunden Kindern und augenärztlichem Befund mit Retinopathie. Die Diagnose erfolgt in Kombination mit der klassischen Klinik und dem augenärztlichen Befund durch den molekulargenetischen Nachweis der zugrundeliegenden Mutationen im CLN3-Gen (Tabelle 2). CAVE: bei klinischem Verdacht auf eine CLN3-Krankheit muss bei durchgeführter unauffälliger Paneldiagnostik unbedingt gezielt auf CLN3-Mutationen nachgetestet werden, da die zumeist vorliegende große 1kb Deletion nicht sicher in der Paneldiagnostik detektiert wird. Lymphozytenvakuolen können häufig im Blutausstrich nachgewiesen werden (Abb. 3), in der Elektronenmikroskopie kann das charakteristische Speicherprotein (fingerabdruckartige Profile, FP) zumeist ebenfalls nachgewiesen werden. Historisch wurden diese Diagnostika zur Diagnosesicherung eingesetzt, in der heutigen Zeit ist dies jedoch durch die breit verfügbare genetische Diagnostik abgelöst worden und hat vor allem ihren Platz in der Diagnostik bei unklaren Verläufen ohne genetische Diagnose oder genetischen Sequenzvarianten mit unklarer Pathogenität.

Es gibt derzeit noch keine kausale Therapie des zugrundeliegenden Funktionsverlustes des Membranproteins bei der CLN3-

Krankheit. Die Therapie ist multimodal und symptomorientiert. Sie zielt darauf ab die Lebensqualität der betroffenen Kinder zu verbessern und leidvolle Symptome zu mindern. Hierzu gehören vor allem Medikamente (Tabelle 3) zur antikonvulsiven Einstellung und Behandlung der Unruhe, Agitation und Bewegungsstörung als auch die Anbindung an ein interdisziplinäres psychosoziales Therapeutenteam mit Physio- und Bewegungstherapien, Pädagogischer Betreuung und Förderung, psychologischer Anbindung der Familien (sofern gewünscht), kinderärztlicher Versorgung, einer ambulanten spezialisierten Palliativversorgung (SAPPV) sowie der spezialisierten Anbindung an neurologisch und NCL-erfahrene Ärzte [30, 31]. Es wird aktuell intensiv an neuen Therapiemöglichkeiten geforscht, die darauf abzielen das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen. Hierzu gehören vor allem Genterapien und andere innovative Ansätze.

„Take Home“

- NCL-Krankheiten sind eine Gruppe genetischer, degenerativer Hirnabbaukrankheiten die bei Kindern jeden Alters sowie jungen Erwachsenen auftreten können.
- Charakteristisch für alle NCL-Formen ist eine Kombination aus Demenz, Sehverlust, Epilepsie und motorischer Abbau in unterschiedlicher Reihenfolge des Auftretens.
- Ursachen der NCL-Krankheiten sind Mutationen in verschiedenen Genen (CLN1-CLN14). Neben der genetischen Vielfalt besteht auch eine erhebliche phänotypische Variabilität.
- Der Pathomechanismus umfasst die intrazelluläre Anhäufung von Speichermaterial, ist jedoch weitgehend unbekannt.
- Bei Verdacht auf eine NCL-Krankheit gibt es eine klare diagnostische Vorgehensweise.
- Die Häufigsten Formen in Nordeuropa sind die kongenitale CLN10, die infantile CLN1, die spät-infantile CLN2 und die juvenile CLN3 Krankheit.
- Die palliative Behandlung ist aufgrund eines bunten Symptomkomplexes herausfordernd und erfordert die Zusammenarbeit in einem multidisziplinären und spezialisierten Team.
- Die CLN2-Krankheit ist die derzeit einzige NCL-Form, für die eine zugelassene kausale Therapie (Enzymersatztherapie) existiert.

Literatur:

[1] Steinfeld R, Reinhardt K, Schreiber K, Hillebrand M, Kraetzner R, Bruck W, Saftig P, Gartner J. Cathepsin D deficiency is associated with a human neurodegenerative disorder. *Am J Hum Genet.* 2006;78:988-998.

[2] Siintola E, Partanen S, Stromme P, Haapanen A, Haltia M, Maehlen J, Lehesjoki A-E, Tyynela J. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain.* 2006;129:1438-1445.

[3] Vesa J, Hellsten E, Verkruyse LA, et al. Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature.* 1995;376:584e587.

[4] Shyng C, Macauley SL, Dearborn JT, Sands MS. Widespread Expression of a Membrane-Tethered Version of the Soluble Lysosomal Enzyme Palmitoyl Protein Thioesterase-1. *JIMD Rep.* 2017;36:85-92. doi: 10.1007/8904_2017_1. Epub 2017 Feb 18. PMID: 28213849; PMCID: PMC5680291.

[5] Bellizzi JJ 3rd, Widom J, Kemp C, Lu JY, Das AK, Hofmann SL, Clardy J. The crystal structure of palmitoyl protein thioesterase 1 and the molecular basis of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Apr 25;97(9):4573-8. doi: 10.1073/pnas.080508097. PMID: 10781062; PMCID: PMC18274.

[6] Mole S, Williams R. Neuronal ceroid-lipofuscinoses. in: Adam M.P, Ardinger H, Pagon R.A. *GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, WA 1993-2019*

[7] Haltia M, Goebel HH. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Nov;1832(11):1795-800. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.08.012. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22959893.

[8] Simonati A, Nickel M, Laine M, et al. Natural history of CLN1 disease: results from an International Collaborative Study. Presented at: 16th International Conference on Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL 2018); September 12-16, 2018; London, England.

[9] Augustine EF, Adams HR, de Los Reyes E, Drago K, Frazier M, Guelbert N, Laine M, Levin T, Mink JW, Nickel M, Peifer D, Schulz A, Simonati A, Topcu M, Turunen JA, Williams R, Wirrell EC, King S. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus. *Pediatr Neurol.* 2021 Jul;120:38-51. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.002. Epub 2021 Apr 9. PMID: 34000449.

[10] Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H, Liu CG, Sohar I, Pullarkat RK, Lobel P. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Science.* 1997;277:1802-1805.

[11] Sleat DE, Gin RM, Sohar I, Wisniewski K, Sklower-Brooks S, Pullarkat RK, Palmer DN, Lerner TJ, Boustany RM, Uldall P, Siakotos AN, Donnelly RJ, Lobel P. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1511-1523.

[12] Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, Kohlschütter A. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet.* 2002;112:347-354.

[13] Steinfeld R, Steinke HB, Isbrandt D, Kohlschütter A, Gartner J. Mutations in classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis disrupt transport of tripeptidyl-peptidase I to lysosomes. *Hum Mol Genet.* 2004;13:2483-2491.

[14] Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich OE, Kosofsky B, Yohay K, Downs M, Slasor P, Ajayi T, Crystal RG, Kohlschütter A, Sondhi D, Schulz A. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(8):582-590.

[15] Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, Gissen P, Guelbert N, Lourenco CM, Mason HL, Mink JW, Murphy N, Nickel M, Olaya JE, Scarpa M, Scheffer IE, Simonati A, Specchio N, Von Löbbecke I, Wang RY, Williams RE. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and

management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):185.

[16] Dy ME, Sims KB, Friedman J. TPP1 deficiency: rare cause of isolated childhood-onset progressive ataxia. *Neurology.* 2015;85:1259-1261.

[17] Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahhan H, Slasor P, Jacoby D, Kohlschütter A; CLN2 Study Group. Study of Intravenous Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1898-1907.

[18] Phillips SN, Benedict JW, Weimer JM, Pearce DA, CLN3, the protein associated with batten disease: structure, function and localization. *J. Neurosci. Res* 79 (2015) 573–583.

[19] Mirza M, Vainshtein A, DiRonza A, Chandrachud U, Haslett LJ, Palmieri M, Storch S, Groh J, Dobzinski N, Napolitano G, Schmidtko C, Kerkovich DM. The CLN3 gene and protein: What we know. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Dec;7(12):e859. doi: 10.1002/mgg3.859. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568712; PMCID: PMC6900386.

[20] Kousi M, Lehesjoki AE, Mole SE, Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Hum Mutat.* 2012 (33) 42–63.

[21] Ouseph MM, Kleinman ME, Wang QJ. Vision loss in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN3 disease). *Ann N Y Acad Sci.* 2016 May;1371(1):55-67. doi: 10.1111/nyas.12990. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26748992; PMCID: PMC5025599.

[22] Dulz S, Wagenfeld L, Nickel M, Richard G, Schwartz R, Bartsch U, Kohlschütter A, Schulz A. Novel morphological macular findings in juvenile CLN3 disease. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jun;100(6):824-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307320. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486417.

[23] Williams RE, Mole SE, New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 79 (2012) 183–191.

[24] Mole SE, Williams R, Goebel HH, *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease), second ed., Oxford University Press, Oxford, 2011, pp. 24–34.*

[25] Ostergaard JR. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease): current insights. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis* 6 (2016) 73–83.

[26] Schulz A, Kohlschütter A, Mink JW, Simonati A, Williams R, *NCL diseases-clinical perspectives, Biochim. Biophys Acta* 1832 (2013) 1801–1806.

[27] Ostergaard JR, Rasmussen TB, Mølgaard M. Cardiac involvement in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Neurology* 76 (2011) 1245–1251.

[28] Ostergaard JR, Paroxysmal sympathetic hyperactivity in Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Auton. Neurosci* 214 (2018) 15–18.

[29] Rietdorf K, Coode EE, Schulz A, Wibbeler E, Bootman MD, Ostergaard JR. Cardiac pathology in neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL): more than a mere comorbidity. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Mol. Basis Dis* 1866 (9) (2020) 165643.

[30] Kohlschütter A, Schulz A, Bley A, et al. Demenzerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. In: *pädiatrische praxis* 2015 83., S. 561-570.

[31] Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, et al. NCL diseases – clinical perspectives. In: *Biochim Biophys Acta* 2013, Vol. 1832 No. 11, S. 1801-1806.

n
eu
ner
haus

JEDE
KANN ES
EINMAL
AUF DIE
SCHNAUZE
HAUEN.

IHRE SPENDE HILFT OBdachlosen
MENSCHEN ZU EINEM NEUBEGINN.
NEUNERHAUS.AT/SPENDEN





Dr. Angela SCHULZ

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20251 Hamburg
Deutschland
a.schulz@uke.de



Dr. Yevgeniya ATISKOVA

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20251 Hamburg
Deutschland
y.atiskova@uke.de



Dr. Miriam NICKEL

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20251 Hamburg
Deutschland
m.nickel@uke.de

Früherkennung der CLN3-Krankheit – das Auge im Mittelpunkt

Die CLN3-Krankheit stellt eine der häufigsten Formen der Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen (NCL) dar. Die NCL-Krankheiten bilden eine Gruppe von vorwiegend autosomal rezessiv vererbten neurodegenerativen, lysosomalen Speicherkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen [1, 2]. Allen Krankheiten dieser Gruppe ist gemeinsam, dass es aufgrund der Fehlfunktion verschiedener Proteine zur Ablagerung von sogenanntem Ceroid-Lipofuszin in den Lysosomen der Zellen kommt. Auch wenn sich das Speicher-material in fast allen Zellen des Körpers nachweisen lässt, scheinen vor allem Nervenzellen von diesen Krankheiten betroffen zu sein. Dies erklärt, dass die Leitsymptome der NCL-Krankheiten Sehverlust, Epilepsie und Demenz im Sinne eines Verlustes psychomotorischer Fähigkeiten umfassen. Je nach Form der NCL-Krankheit können diese Leitsymptome in unterschiedlicher Kombination und Abfolge auftreten.

Die CLN3-Krankheit wird durch biallelische Mutationen im CLN3-Gen (OMIM 204200) verursacht und unterliegt autosomal rezessiver Vererbung [3].

Die juvenile CLN3-Krankheit beruht auf einem Gendefekt im CLN3-Gen, welches für ein lysosomales Transmembranprotein kodiert. Die Funktion des CLN3-Proteins ist noch nicht vollkommen verstanden und es gibt aktuell keine zugelassene krankheitsspezifische Therapie.

Das Alter bei Erstmanifestation der CLN3-Krankheit liegt zwischen vier und sieben Jahren und das klinische Erscheinungsbild ist durch einen schnell fortschreitenden Sehverlust gekennzeichnet. Der Verlust kognitiver Fähigkeiten beginnt kurz danach im Alter von sieben bis zehn Jahren, gefolgt von epileptischen Anfällen im Alter von zehn bis zwölf Jahren. Im zweiten Lebensjahrzehnt schreiten Verlust motorischer Fähigkeiten und Parkinsonismus fort. Die meisten Patienten erliegen der Krankheit im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt. Während die überwiegende Mehr-

heit der Personen mit CLN3-Erkrankung diesem Progressionsmuster folgt, gab es einige Einzelfälle mit atypischem Verlauf, darunter Patienten mit spät einsetzender Retinopathie (ohne andere Anzeichen oder Symptome) sowie einzelne Patienten mit stark protrahiertem Krankheitsverlauf.

Diagnose der CLN3-Krankheit

Obwohl die CLN3-Krankheit eine der häufigsten NCL-Krankheiten darstellt, erfolgt die Diagnose oft verzögert. Erste Symptome treten klassischerweise ab dem 4.–7. Lebensjahr auf. Die Kinder weisen eine progrediente zentrale Sehinderung auf, die nicht selten zufällig beim Sehtest der Schuleingangsuntersuchung auffällt und innerhalb weniger Monate bis Jahre zur Erblindung führt.

Neurologische Symptome treten meist erst nach Einsetzen der Sehinderung auf und umfassen kognitive und motorische Rückschritte bei zunächst normaler Entwicklung sowie epileptische Anfälle. Erste Anzeichen für kognitive Rückschritte sind zumeist Lernschwierigkeiten in den ersten Grundschuljahren, nach initial unauffälligem Lernverhalten. In seltenen Fällen kann ein Defekt im CLN3-Gen eine nicht-syndromale isolierte Makuladystrophie oder Zapfen-Stäbchen-Dystrophie hervorrufen, sodass das Ausbleiben der neurologischen Symptomatik möglich ist [4, 5].

Die primäre Vorstellung betroffener Kinder erfolgt daher meist beim niedergelassenen Augenarzt. Ursache der schnell progredienten Visusminderung ist die zentrifugal fortschreitende Degeneration der äußeren Netzhautschichten. Im Frühstadium ist eine Erkennung durch Funduskopie sehr schwierig. Es sollte daher bei unklarer fortschreitender Sehinderung im Kindesalter eine apparative Diagnostik mittels Schichtaufnahme der Netzhaut durch optische Kohärenztomographie (OCT),

Autofluoreszenzuntersuchung und ggf. Elektroretinographie erfolgen, um die retinale Degeneration im Rahmen der CLN3 frühzeitig nachzuweisen, von anderen juvenilen Netzhautdystrophien zu unterscheiden und eine genetische Diagnostik einzuleiten. Im OCT kann dabei die zentrale Degeneration der Photorezeptoren frühzeitig festgestellt werden. Elektrophysiologisch ist zu Beginn der Erkrankung im Elektroretinogramm eine Reduktion der b-Welle zu erkennen und im späteren Verlauf insgesamt ausgelöschte Amplituden [6, 7]. Die Vorstellung in einem auf Netzhautdegenerationen spezialisiertem Zentrum ist zu empfehlen.

Bei Verdacht auf eine CLN3-Krankheit sollte dann eine genetische Diagnostik erfolgen, um die zugrundeliegenden Mutationen im CLN3-Gen nachzuweisen. Hierbei muss unbedingt berücksichtigt werden, dass bei klinischem Verdacht auf eine CLN3-Krankheit und unauffälliger genetischer Paneldiagnostik gezielt auf CLN3-Mutationen nachgetestet werden sollte, da die zumeist vorliegende große 1kb Deletion mit Verlust der Exons 7 und 8 in genetischen Paneluntersuchungen nicht sicher detektiert wird [3].

Im weiteren Verlauf sollte dann eine weitere neurologische Abklärung in Betracht gezogen werden. Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, um die bestmögliche Betreuung und Unterstützung für das Kind und seine Familie zu gewährleisten.

Eine Zapfen-Stäbchen Dystrophie ist eine mögliche Differentialdiagnose.

Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich funduskopisch eine Optikusatrophie, rarefizierte retinale Gefäße, periphere Knochenkörperchen und zentrales Orange Pigment. Diese Zeichen erinnern an eine Retinopathie

pigmentosa. Bei dieser möglichen Differentialdiagnose ist das zentrale Sehen – ganz im Gegensatz zu den Symptomen der CLN3 assoziierten Retinopathie – im Anfangsstadium erhalten.

Zur Dokumentation und Quantifizierung des Verlaufs der okulären Befunde kann der Hamburg CLN3 ophthalmic rating scale genutzt werden [8]. Dieser beinhaltet die Bewertung der Sehschärfe, funduskopische Auffälligkeiten sowie Auffälligkeiten der Photorezeptoren im OCT.

Verlauf und Behandlung klinischer Probleme

Im Folgenden wird der Krankheitsverlauf in verschiedenen Stadien beschrieben.

Stadium 1: Isolierte Sehschwäche (4 bis 8 Jahre)

In den ersten Lebensjahren erscheinen betroffene Kinder völlig normal. Die Sehschwäche beginnt meist bei Erstklässlern (5 bis 6 Jahre), es dauert aber häufig mehrere Jahre, bis eine endgültige Diagnose gestellt wird. Wenn sich das Sehvermögen früh verschlechtert, zeigen die Kinder ein charakteristisches Verhalten, das sogenannte „Overlooking“. Während das Zentrum der Netzhaut bereits zerstört ist, ist mit der Peripherie der Netzhaut noch ein gewisses Sehen möglich. Wenn das Kind also aufgefordert wird, das Gegenüber anzusehen, wird es häufig auf einen Punkt über oder neben den Kopf des Gegenübers blicken.

Das Fortschreiten des Verlustes des Sehvermögens ist bei der Mehrzahl der Patienten gleichmäßig schnell und führt im Durch-

schnitt im Alter von 9 bis 10 Jahren zur vollkommene Blindheit.

Stadium 2: Beginnende intellektuelle Schwierigkeiten (6 bis 10 Jahre)

In dieser Phase zeigt sich, dass die Krankheit nicht auf die Augen beschränkt ist. Zunächst bemerkt ein Lehrer vielleicht, dass ein Kind noch normal aktiv ist und keine Probleme mit Aufgaben hat, die den Gebrauch von Sprache erfordern, aber unerwartete Schwierigkeiten in Mathematik entwickelt. Insbesondere abstraktes Denken scheint sich zu verändern, die Sprache kann etwas undeutlich werden. Eine Zeit lang können die neu beobachteten Schwierigkeiten auf Probleme bei der Bewältigung des Sehverlusts zurückgeführt werden und nicht als Vorboten des neurodegenerativen Prozesses angesehen werden, der zur Demenz führt. Bei manchen Kindern können Verhaltensänderungen (siehe später) parallel zum kognitiven Verfall einsetzen.

Stadium 3: Zunehmende neurologische Symptome (ab 10 bis 12 Jahren)

Während der Sehverlust bei der Mehrheit der Patienten gleichmäßig schnell und sehr ähnlich verläuft, ist das Auftreten und Fortschreiten des Verlustes der sprachlichen und motorischen Fähigkeiten sehr viel variabler und weist große Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten auf [9].

Epilepsie

Als Folge der Neurodegeneration des zentralen Nervensystems ist das Auftreten einer Epilepsie ein Hauptsymptom der CLN3-Krankheit. Der erste epileptische Anfall tritt normalerweise im Alter von etwa 10 bis 12 Jahren auf. Die häufigste Anfallsform stellen hierbei tonisch-klonische Anfälle dar. Andere Arten von Anfällen, wie Absence-Anfälle oder Partialanfälle sind seltener und können für die Eltern schwer zu erkennen sein, da sie nur Momente nicht ansprechbaren Verhaltens umfassen oder Tagträumen suggerieren können. Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine hilfreiche Methode, um das Vorhandensein subtiler Anfälle festzustellen und sie zu charakterisieren.



Abb. 1: Retinale Funduskopie eines 9-jährigen juvenilen CLN3-Patienten: Irreguläre Pigmentablagerungen und verdünnte Gefäße als klassische Hinweise auf eine Retinopathie.

Die Neigung eines einzelnen Patienten zu wiederholten epileptischen Anfällen ist sehr unterschiedlich. Sie kann durch Antiepileptika verringert werden, aber es sollte hierbei beachtet werden, dass das Gehirn von CLN3-Patienten einem Degenerationsprozess unterliegt und daher möglicherweise anders auf häufig verwendete Medikamente reagiert als bei Kindern mit anderen Erkrankungen. Einige Antiepileptika sind für CLN3-Patienten empfehlenswert (Valproat und Lamotrigin), andere können den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen und sollten vermieden werden (Carbamazepin, Phenytoin). Einige Medikamente neigen eher zu Nebenwirkungen wie Sprachstörungen (Topiramate) oder Unruhe (Levetiracetam und Topiramate). Im Allgemeinen lassen sich die epileptischen Anfälle im frühen Krankheitsverlauf gut therapieren, aber dennoch ist eine vollständige Anfallsfreiheit nicht immer möglich. Später im Krankheitsverlauf kann die Epilepsie sich zu einer therapieresistenten Epilepsie entwickeln.

Schlafstörungen

Eine auffällige Beobachtung ist der scheinbare Verlust eines normalen Tag-Nacht-Rhythmus bei Kindern mit CLN3-Krankheit. Therapieveruche mit Melatonin sind nicht immer erfolgreich. Alternativen sind Substanzen wie Chloralhydrat, allerdings sollten auch eine Änderung des Tagesablaufs sowie eine möglicherweise nicht optimale antiepileptische Behandlung und psychologische Faktoren (Angst) in Betracht gezogen werden. Schlafhygiene sollte gefördert werden. In einigen Fällen kann ein 24-Stunden-EEG hilfreich sein, um epileptische Aktivitäten während des Schlafs zu identifizieren, die zu den Schlafstörungen beitragen können. Eine Verbesserung der antikonvulsiven Behandlung kann in diesen Fällen zu einem besseren Schlaf führen.

Abnahme der motorischen Fähigkeiten

Etwa ab dem 10.–12. Lebensjahr können erste motorische Probleme erkennbar werden. Diese können sich als beginnende Ataxie und erste feinmotorische Schwierigkeiten zeigen. Häufig entwickeln Patienten im weiteren Verlauf auch extrapyramidale motorische Störungen, die der Parkinson-Krankheit ähneln. Symptome sind Hypokinesie, Rigor, gebückte Haltung, kleinschrittiger schlurfender Gang und Gleichgewichtsstörungen. Durch das Fortschreiten der motorischen Probleme sind Patienten im weiteren Krankheitsverlauf auf

den Rollstuhl angewiesen. Das Alter, ab wann dies der Fall ist, kann jedoch sehr unterschiedlich sein und von 11 bis 26 Jahren variieren.

Sprache

Die verbale Kommunikation wird aufgrund einer Kombination kognitiven und motorischen Abbaus zunehmend beeinträchtigt. Die Sprache wird undeutlicher und enthält viele repetitive Elemente. Das Alter, in dem Sprache kaum noch verständlich wird, ist wie die Rollstuhlpflichtigkeit sehr variabel. Das passive Sprachverständnis bleibt länger bestehen als die aktive Sprechfähigkeit, was zu Frustration und aggressivem Verhalten beitragen kann, da sich der Patient nicht verstanden fühlt.

Psychiatrische Probleme

Patienten mit CLN3-Krankheit können an einer Vielzahl psychiatrischer Symptome leiden. Parallel zum Auftreten erster epileptischer Anfälle zeigen Patienten häufig erste Anzeichen von Stimmungsschwankungen, emotionaler Instabilität, zwanghaftem oder aggressivem Verhalten und Depressionen. Eine schlechte medizinische Behandlung der Epilepsie kann diese Probleme verstärken und sollte daher sorgfältig optimiert werden. Im weiteren Krankheitsverlauf kann es zum Auftreten von Halluzinationen kommen. Zur Therapie dieser Symptome sollte ein Kinder- und Jugendpsychiater hinzugezogen werden. Bei einer etwaigen medikamentösen Therapie sollte beachtet werden, dass CLN3-Patienten auf Neuroleptika häufiger mit Nebenwirkungen reagieren.

Schlussfolgerungen

- Eine frühe Diagnose der Krankheit ist wichtig, um den frühen Beginn unterstützender und neuer experimenteller Therapien zu gewährleisten.
- Das Auftreten von Sehstörungen im frühen Schulalter kann ein erstes Zeichen einer CLN3-Krankheit sein und entsprechende augenärztliche Diagnostik sollte umgehend erfolgen.
- Da retinale Veränderung in der augenärztlichen Untersuchung (Verdünnung der Netzhautpigmentschicht, blasse Papille, Knochenkörperchen) erst in späteren Stadien auftreten können, sollte eine OCT-basierte Untersuchung der Netzhautdicke

bereits bei ersten Auffälligkeiten erfolgen.

- Kognitive Beeinträchtigungen (Lernschwierigkeiten, Demenz) in den ersten Grundschuljahren sind häufig frühe Anzeichen der neurologischen Grundkrankheit. Im weiteren Verlauf kommen epileptische Anfälle hinzu und es kommt zu Sprachstörungen, motorischen Abbau und psychiatrischen Problemen.
- Die Behandlung sollte multimodal und interdisziplinär erfolgen. Medikamentöse Therapien zur Kontrolle von epileptischen Anfällen, Logopädie bei Sprachstörungen und Bewegungstherapien zum Erhalt motorischer Funktionen sind von großer Bedeutung. Das vorrangige Ziel muss stets die Optimierung der Lebensqualität sein.

Literatur:

[1] Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases – clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(11):1801-6.

[2] Williams RE, Mole SE. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology*. 2012;79:183-91.

[3] Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(10):2237-41.

[4] Ku CA, Hull S, Arno G et al. Detailed Clinical Phenotype and Molecular Genetic Findings in CLN3-Associated Isolated Retinal Degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 749-760.

[5] Wang F, Wang H, Tuan HF et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet* 2014; 133: 331-345.

[6] Weleber RG. The dystrophic retina in multisystem disorders: the electroretinogram in neuronal ceroid lipofuscinoses. *Eye (Lond)* 1998; 12 (Pt 3b): 580-590.

[7] Weleber RG, Gupta N, Trzupke KM et al. Electroretinographic and clinicopathologic correlations of retinal dysfunction in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (infantile Batten disease). *Mol Genet Metab* 2004; 83: 128-137.

[8] Dulz S, Atiskova Y, Wibbeler E et al. An Ophthalmic Rating Scale to Assess Ocular Involvement in Juvenile CLN3 Disease. *Am J Ophthalmol* 2020; 220: 64-71.

[9] Lebrun AH, Moll-Khosrawi P, Pohl S, Makrypidi G, Storch S, Kilian D, Streichert T, Otto B, Mole SE, Ullrich K, Cotman S, Kohlschütter A, Braulke T, Schulz A. Identification of potential biomarkers and modifiers of CLN3-disease progression. *Mol Med* 2011, 17:1253-1261

Hochwertige pädiatrische Fachvorträge kostenlos



Der Pädiatrische Fortbildungskurs in Obergurgl ist mittlerweile eine Institution und hat dieses Jahr zum 56. Mal stattgefunden. Wie jedes Jahr werden dort aktuelle Themen aus der gesamten Pädiatrie von namhaften Referentinnen und Referenten vorgetragen.

HiPP bietet interessierten Pädiatern an, Aufzeichnungen dieser Vorträge kostenlos anzuschauen.

Unter www.hipp-fachkreise.de/vortraege sind diese verfügbar. Da es sich um einen nur für Fachkreise freigegebenen Auftritt handelt, ist zuvor eine kurze Registrierung erforderlich.

Das Themenprogramm des Kurses in Obergurgl 2024 kann unter www.kinder-obergurgl.at vorab abgerufen werden.

hipp-fachkreise.de



Therapieerfolge bei CLN2-Krankheit und Ausblick



Dr. Angela SCHULZ

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20251 Hamburg
Deutschland
an.schulz@uke.de



Dr. Christoph SCHWERING

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20251 Hamburg
Deutschland
c.schwering@uke.de

Ätiologie der CLN2-Krankheit

Die CLN2-Krankheit (MIM# 204500) ist eine Form der Neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL) und gehört zur Gruppe der vererbten lysosomalen Speicherkrankheiten [1]. Diese Krankheit ist eine rasch fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung, welche bei Kindern im Alter zwischen 2 und 4 Jahren auftritt und Krampfanfälle, Sprachverlust, Verlust psychomotorischer Funktionen, kognitiver Fähigkeiten, Blindheit und vorzeitigen Tod als Symptome hat [2].

Die Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) wird autosomal-rezessiv vererbt und durch pathogene Mutationen im TPP1/CLN2-Gen verursacht, was zu einer mangelhaften Aktivität des Enzyms Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1), einer lysosomalen Serinprotease, führt. Ein Mangel an TPP1-Enzymaktivität führt zur Ansammlung von abnormalem lysosomalem Speicher material in Neuronen und anderen Zellen und schließlich zum Verlust von Nervenzellen [3]. Das TPP1/CLN2-Gen befindet sich auf Chromosom 11p15. Es enthält 13 Exons und ist 6,7 kb lang. Mit Stand Juni 2024 verzeichnet die internationale NCL-Mutationsdatenbank des University College London, Großbritannien, 175 pathogene Veränderungen im TPP1/CLN2-Gen [4]. Trotz dieser erheblichen allelischen Heterogenität sind zwei CLN2-Mutationen häufig: c.509 1G>A, eine Spleißmutation, und c.622C>T (p.Arg208X), die zur Einführung eines vorzeitigen Stopcodons führt. Es wurden viele seltene CLN2-Mutationen gemeldet, deren Einfluss auf den Phänotyp und die verbleibende TPP1-Aktivität noch nicht gut verstanden

ist. Einige Mutationen führen vermutlich zu einem verzögerten Krankheitsausbruch oder einem längeren Krankheitsverlauf [5].

Klinik der CLN2-Krankheit

Bis heute weisen die meisten Patienten mit CLN2-Krankheit einen spät-infantilen Phänotyp auf. Dieser Phänotyp hat einen sehr homogenen klinischen Verlauf. Die häufigsten Erstsymptome sind Sprachentwicklungsverzögerung und Krampfanfälle, die sich im Alter zwischen 2 und 4 Jahren manifestieren. Bei vielen Patienten geht die Sprachentwicklungsverzögerung dem Beginn der Krampfanfälle voraus [6, 7]. Die ersten Krampfanfälle treten meist ohne spezifischen Auslöser auf, es wurden jedoch auch Krämpfe bei Fieber beschrieben. Krampfanfälle können polymorph sein (z. B. generalisiert tonisch-klonisch, myoklonisch, atonisch) und sind häufig medikamentenresistent [8, 9]. Nach dem Beginn der Krampfanfälle kommt es innerhalb von 2 bis 3 Jahren zu einem rasch fortschreitenden Rückgang der motorischen, sprachlichen und kognitiven Funktionen, was im Alter von 6 Jahren zum Verlust der Sprache und der willkürlichen Bewegung führt [6, 10]. Parallel zur Verschlechterung der motorischen Funktionen entwickeln sich Bewegungsstörungen, darunter Myoklonus, Dystonie und Spastik. Kinder verlieren zudem die Fähigkeit zu schlucken [9]. Anders als bei anderen NCL-Formen wie CLN3 tritt der Verlust des Sehvermögens erst in späteren Krankheitsstadien auf, und die Kinder erblinden schließlich im Alter von 7–10 Jahren [11]. Der Tod tritt normalerweise in der Mitte der



Abb. 1: Frühsymptome der CLN2-Krankheit

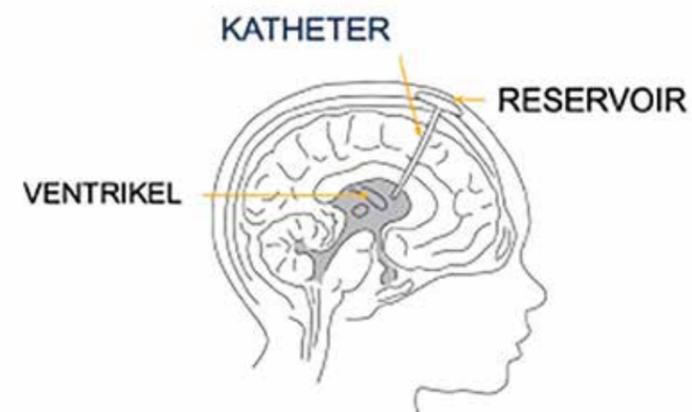


Abb. 2: Schematische Darstellung der intracerebroventrikulären Enzyersatztherapie

Adoleszenz ein [6]. Patienten mit atypischen CLN2-Phänotypen zeichnen sich durch einen späteren Krankheitsbeginn und einen milderen, weniger schnellen Krankheitsverlauf aus. Außerdem leiden Patienten mit atypischer CLN2-Krankheit seltener an Krampfanfällen und Sehverschlechterung. Bei Patienten mit dem spezifischen SCAR7-Phänotyp (spinoze-rebelläre Ataxie Typ 7) wurden keine Krampfanfälle beschrieben. Die meisten atypischen CLN2-Patienten weisen eine verlängerte Lebenserwartung auf [12–14].

Diagnose der CLN2-Krankheit

Eine frühe Diagnose der CLN2-Krankheit ist entscheidend für eine optimale klinische Versorgung, eine effektive Behandlung und die Möglichkeit einer genetischen Beratung für betroffene Familien. Wie bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen kann die Behandlung das Fortschreiten der Symptome nur stabilisieren oder verlangsamen, aber keine Symptome rückgängig machen. Die meisten Kinder entwickeln jedoch erst Symptome und können erst diagnostiziert werden, wenn bereits irreversible Hirnschäden aufgetreten sind [6]. Internationale Experten empfehlen, Kinder mit Sprachentwicklungsverzögerungen und neu auftretender Epilepsie auf CLN2-Krankheit zu testen. Der empfohlene Goldstandard für die Labordiagnose ist der Nachweis einer mangelhaften TPP1-Enzymaktivität (in Leukozyten, Fibroblasten oder getrockneten Blutflecken) und die Identifizierung ursächlicher Mutationen in jedem Allel des TPP1/CLN2-Gens [15–17]. Relevante Gen-Panels – wie NCL-Gen-Panels, Epilepsie-Gen-Panels oder lysosomale oder metabolische Gen-Panels – oder Exomsequenzierung können den Diagnoseprozess beschleunigen,

wenn kein spezifischer Verdacht auf CLN2-Erkrankung besteht, beispielsweise bei Kindern mit atypischen Phänotypen (5). Eine elektronenmikroskopische ultrastrukturelle Untersuchung auf lysosomales Speicher material in einer Hautbiopsie ist in sehr seltenen Fällen weiterhin nützlich, um eine NCL-Erkrankung zu bestätigen, insbesondere bei atypischen Formen, die keine genetische Diagnose erhalten haben und eine verbleibende TPP1-Enzymaktivität aufweisen.

Zugelassene und experimentelle Therapien der CLN2-Krankheit

Enzyersatztherapie (zugelassen)

Die intraventriculäre Enzyersatztherapie (ICV-ERT) mit Cerliponase alfa bei CLN2 stellt die erste zugelassene Behandlung für eine der NCL-Formen dar. Cerliponase alfa ist die rekombinante Form der humanen Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1), des lysosomalen Enzyms, das bei der CLN2-Erkrankung defizient ist. Aufgrund seiner großen Molekülgröße von 59 kDa kann es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Daher muss es direkt in einen der seitlichen Hirnventrikel injiziert werden, um die Blut-Hirn-Schranke zu umgehen und das zentrale Nervensystem zu erreichen, das am stärksten von der Krankheit betroffen ist. Diese Injektion erfolgt über ein Rickham- oder Ommaya-Reservoir. Die Standarddosis beträgt 300 mg Cerliponase alfa, die alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 4 Stunden als Infusion verabreicht wird [18, 19]. Um die therapeutische Wirksamkeit zu testen, wurden Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf der CLN2-Krankheit, die im Rahmen eines FP7-finanzierten europäischen Forschungskonsortiums DEM-CHILD

gesammelt wurden, als vergleichende Kontrolldaten verwendet [6, 18, 19]. Sicherheit und Wirksamkeit wurden in einer offenen Dosissteigerungsstudie an 24 Patienten mit CLN2-Erkrankung im Alter zwischen 3 und 8 Jahren (NCT01907087) sowie in einer offenen Verlängerungsstudie (NCT02485899) getestet. Die Hauptziele waren die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des intracerebroventrikulär verabreichten rekombinanten Enzyms und die Bewertung der Wirksamkeit anhand einer CLN2-krankheitsspezifischen Bewertungsskala im Vergleich zu diesen Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf. In der Primärstudie erlebten 87% aller behandelten Patienten entweder einen langsameren als erwarteten oder eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs, gemessen anhand der Bewertung der motorischen und sprachlichen Funktion nach 96 Behandlungswochen (18). Datenanalysen aus der Verlängerungsstudie zeigten, dass ICV-ERT mit Cerliponase alfa über einen durchschnittlichen Behandlungszeitraum von mehr als 5 Jahren zu einer klinisch bedeutsamen Verlangsamung des Rückgangs der motorischen und sprachlichen Funktion bei Kindern mit CLN2-Erkrankung führte [19]. Zu den Nebenwirkungen, die bei ICV-ERT mit Cerliponase alfa berichtet wurden, zählen Krämpfe, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen und Infektionen der oberen Atemwege. Um das Risiko einer allergischen Reaktion auf das Enzym zu verringern, erhalten die Patienten vor der ERT eine Behandlung mit einem Antihistaminikum [18]. Es besteht auch ein Infektionsrisiko des Reservoirs, das zur Entfernung und möglicherweise Implantation eines neuen Reservoirs führen kann [18]. Daher müssen strenge Maßnahmen zur Steriltechnik beim Anstechen des Reservoirs befolgt werden, um das Risiko einer Infektion zu minimieren [20].

Da die intracerebroventrikuläre Enzyersatztherapie hauptsächlich auf das Gehirn abzielt, kann das Medikament das Auge nicht erreichen, weshalb die Netzhautdegeneration davon unberührt bleibt [21].

Gentherapien (experimentell)

Klinische Studien mit intrazerebralen Injektionen eines AAV2-CLN2-Vektors (NCT00151216) und eines AAVrh.10-CLN2-Vektors (NCT01161576, NCT01414985) zur Behandlung der CLN2-Krankheit wurden ebenfalls in den letzten Jahren durchgeführt. Sie zeigten eine milde Verzögerung des Fortschreitens der klinischen Symptome [22, 23].

Stammzelltherapie (experimentell)

Die Behandlung mit einer allogenen, fetalen, menschlichen ZNS-Stammzelllinie wurde in einer klinischen Phase-I-Studie (NCT00337636) an vier Patienten mit CLN2 getestet. Die menschlichen ZNS-Stammzellen wurden in die Großhirnhemisphären und Seitenventrikel transplantiert. Obwohl mit der Operation, der Immunsuppression und der Zelltransplantation keine Nebenwirkungen verbunden waren, verlangsamte die Behandlung das Fortschreiten der Krankheit nicht, wie aus einem Vergleich der behandelten Patienten mit Kontrollpatienten mit natürlichem Krankheitsverlauf hervorgeht [24]. Andere Studien konzentrierten sich auf die Verwendung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation, und es wurde eine Phase 1 durchgeführt, in der die kombinierte Verwendung von aus der Plazenta stammenden Stammzellen und Nabelschnurblutzellen bei einer Reihe von Erkrankungen, darunter NCL, getestet wurde (NCT01586455). Die Ergebnisse stehen noch aus.

Augenbehandlung

Erste Behandlungsansätze, die sich auf die Netzhautdegeneration bei CLN2-Krankheit konzentrieren, werden derzeit untersucht. Sie sind von großer Bedeutung, da die ICV-ERT vorwiegend die Neurodegeneration im Gehirn behandelt. Die Netzhautdegeneration schreitet jedoch weiter voran [21]. Zwei Ansätze werden derzeit in klinischen Studien getestet: Intravitreale Enzymersatztherapie mit Cerliponase alfa (NCT05152914) und AAV9-vermittelte Gentherapie mit subretinalen Injektionen des Vektors (NCT05791864). Die Ergebnisse beider Studien stehen noch aus.

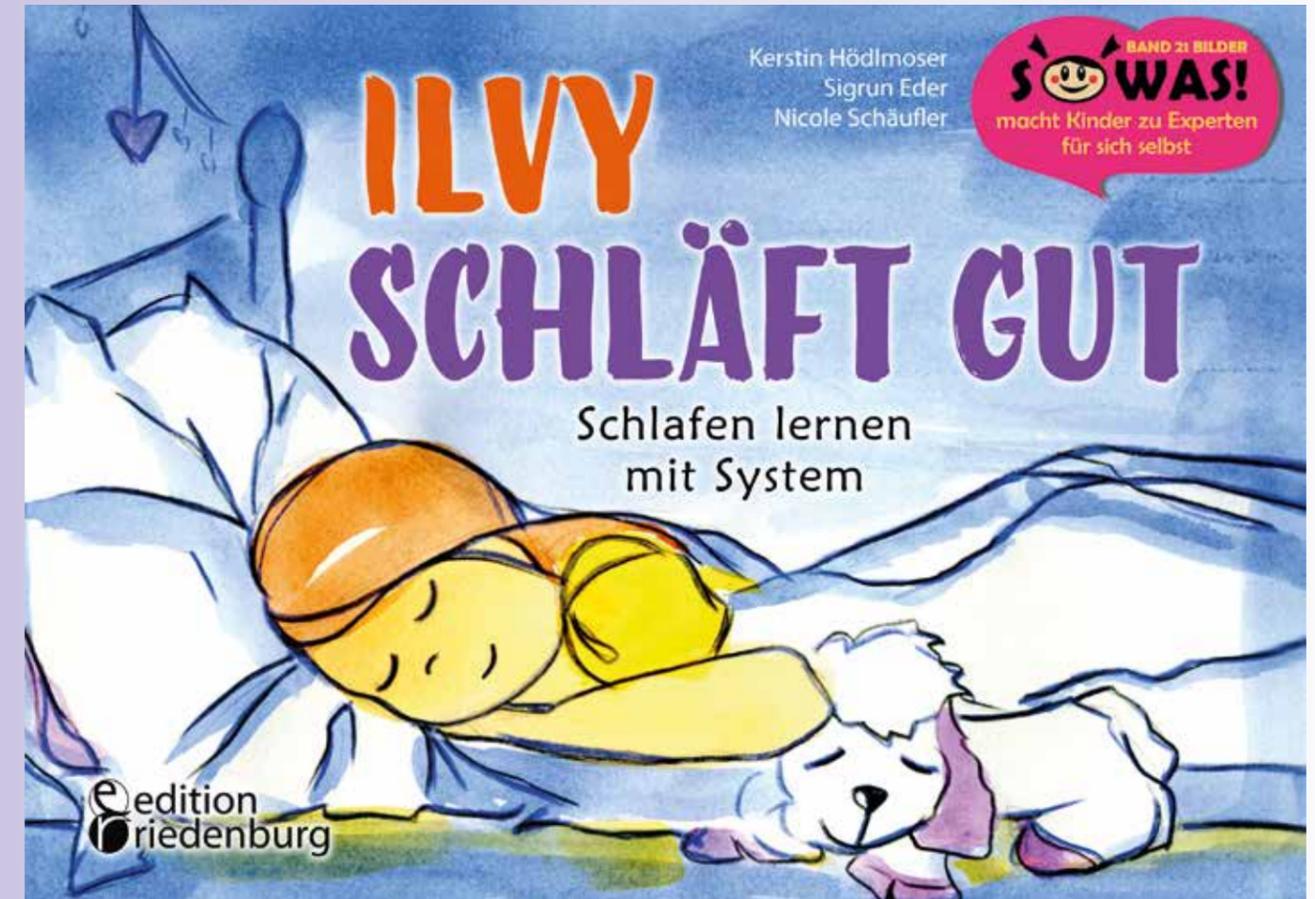
Schlussfolgerung

Die erfolgreiche und schnelle Entwicklung der ersten Behandlungsoption für die CLN2-Krankheit zeigt, dass unabhängig gesammelte Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf bei seltenen Erkrankungen als Kontrolldaten für klinische Studien dienen können. Dies hilft [1] das ethische Problem zu lösen, einen Teil der Studienpatienten mit Placebo behandeln zu müssen und durch die Nichtbehandlung ihrer verheerenden Krankheit ihren Tod zu riskieren und [2] die Entwicklung von Therapieoptionen für diese seltenen Erkrankungen zu beschleunigen.

Literatur:

- [1] Schulz A, Kohlschütter A. NCL - metabolische Demenzkrankheiten im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2012; 160: 734-741.
- [2] Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de los Reyes EC, Dulz S, Gissen P, Guelbert N, Lourenco CM, Mason HL, Mink JW, Murphy N, Nickel M, Olaya JE, Scarpa M, Scheffer IE, Simonati A, Specchio N, von Löbbecke I, Wang RY, Williams RE. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 185.
- [3] Sleat DE, Gin RM, Sohar I, Wisniewski K, Sklower-Brooks S, Pullarkat RK, et al. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. Am J Hum Genet 1999; 64(6): 1511-1523.
- [4] Mole SE (2024) NCL mutation and patient database. London, UK [online on the internet] URL: <http://www.ucl.ac.uk/ncl/mutation> (16/06/2024 01:00 p.m.)
- [5] Gardner E, Bailey M, Schulz A, Aristorena M, Miller N, Mole SE. Mutation update: Review of TPP1 gene variants associated with neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 disease. Hum Mutat 2019; 40(11): 1924-1938.
- [6] Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich OE, Kosofsky B, Yohay K, Downs M, Slasor P, Ajayi T, Crystal RG, Kohlschütter A, Sondhi D, Schulz A. Natural history of late infantile CLN2 disease: Quantitative prospective assessment of disease characteristics and rate of progression in an international cohort of 140 patients. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2: 582-590.
- [7] Nickel M, Gissen P, Greenaway R, Cappelletti S, Hamborg C, Ragni B, Ribitzki B, Schulz A, Tondo I, Specchio N. Language Delay in Patients with CLN2 Disease: Could It Support Earlier Diagnosis? Neuro-pediatrics 2023 54: 402-406.
- [8] Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic AF, de los Reyes E, Dulz S, Gissen P, Guelbert N, Lourenco C, Mason HL, Mink JW, Murphy N, Nickel M, Olaya JE, Scarpa M, Scheffer IE, Simonati A, Specchio N, von Löbbecke I, Wang RY, Williams RE. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 185.
- [9] Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de los Reyes E, Denecke J, Drago K, Fairhurst C, Frazier M, Guelbert N, Kiss S, Koffler A, Lawson JA, Lehwald L, Leung MA, Mikhaylova S, Mink JW, Nickel M, Shediak R, Sims K, Specchio N, Topcu M, von Löbbecke I, West A, Zernikow B, Schulz A. Management strategies for CLN2 disease. Ped Neurol 2017; 69: 102-112.
- [10] Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, Kohlschütter A. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. Am J Med Genet 2002; 112(4): 347-354
- [11] Orlin A, Sondhi D, Witmer MT, Wessel MM, Mezey JG, Kaminsky SM, Hackett NR, Yohay K, Kosofsky B, Souweidane MM, Kaplitt MG, D'Amico DJ, Crystal RG, Kiss S. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. PLoS One 2013; 8(8): e73128.
- [12] Elleder M, Dvoráková L, Stolnaja L, Vlášková H, Hůlková H, Druga R, Poupetová H, Kostálová E, Mikulástik J. Atypical CLN2 with later onset and prolonged course: a neuropathologic study showing different sensitivity of neuronal subpopulations to TPP1 deficiency. Acta Neuropathol. 2008;116(1): 119-124.
- [13] Lourenço CM, Pessoa A, Mendes CC, Rivera-Nieto C, Vergara D, Troncoso M, Gardner E, Mallorrens F, Tavera L, Lizcano LA, Atanacio N, Guelbert N, Specola N, Mancilla N, de Souza CFM, Mole SE. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. J Paediatr Child Health 2021; 57(4): 519-525.

- [14] Sun Y, Almomani R, Breedveld GJ, Santen GW, Aten E, Lefeber DJ, Hoff JJ, Brusse E, Verheijen FW, Verdijk RM, Kriek M, Oostra B, Breuning MH, Losekoot M, den Dunnen JT, van de Warrenburg BP, Maat-Kievit AJ. Autosomal recessive spinocerebellar ataxia 7 (SCAR7) is caused by variants in TPP1, the gene involved in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis 2 disease (CLN2 disease). Hum Mutat 2013; 34(5): 706-713.
- Lukacs Z, Santavuori P, Keil A, Steinfeld R, Kohl [1] schütter 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] Fietz M, Moenaldeen A, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvorakova L, Giugliani R, Izzo E, Jahnova H, Lukacs Z, Mole SE, Noher de Halac I, Pearce DA, Poupetova H, Schulz A, Specchio N, Xin W, Miller N. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. Mol Genet Metab 2016; 119: 160-167.
- [16] Lukacs Z, Nickel M, Murko S, Nieves Cobo P, Schulz A, Santer R, Kohlschütter A. Validity of a rapid and simple fluorometric tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) assay using dried blood specimens to diagnose CLN2 disease. Clin Chim Acta 2019; 492:69-71.
- [17] Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahan H, Slasor P, Jacoby D, and Kohlschütter A for the CLN2 study group. Study of Intravitreal Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. New Engl J Med 2018; 378: 1898-1907.
- [18] Schulz A, Specchio N, de los Reyes E, Gissen P, Nickel M, Trivisano M, Aylward AC, Chakrapani A, Schwering C, Wibbeler E, Westermann L, Ballon DJ, Dyke JP, Cherukuri A, Bondade S, Slasor P, Cohen-Pfeffer J. Safety and efficacy of cerliponase alfa in children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): an open-label extension study. Lancet Neurol 2024 23 :60-70.
- [19] Schwering C, Kammler G, Wibbeler E, Christner M, Knobloch JKM, Nickel M, Denecke J, Baehr M, Schulz A. Development of the „Hamburg Best Practice Guidelines for ICV-Enzyme Replacement therapy (ERT) in CLN2 disease“ based on 6 years treatment experience in 48 patients. J Child Neurol 2021; 36: 635-641.
- [20] Dulz S, Schwering C, Wildner J, Spartalis C, [1] Schuettauf F, Bartsch U, Wibbeler E, Nickel M, Spitzer MS, Atiskova Y, Schulz A. Ongoing retinal degeneration despite intravitreal enzyme replacement therapy with cerliponase alfa in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease). Br J Ophthalmol 2022; 107: 1478-1483.
- [21] Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, Dyke JP, Ballon D, Heier L, Greenwald BM, Christos P, Mazumdar M, Souweidane MM, Kaplitt MG, Crystal RG. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. Hum Gene Ther 2008; 19(5): 463-74.
- [22] Sondhi D, Kaminsky SM, Hackett NR, Pagovich OE, Rosenberg JB, De BP, Chen A, Van de Graaf B, Mezey JG, Mammen GW, Mancenido D, Xu F, Kosofsky B, Yohay K, Worgall S, Kaner RJ, Souweidane M, Greenwald BM, Kaplitt M, Dyke JP, Ballon DJ, Heier LA, Kiss S, Crystal RG. Slowing late infantile Batten disease by direct brain parenchymal administration of a rh.10 adeno-associated virus expressing CLN2. Sci Transl Med 2020; 12(572): eabb5413.
- [23] Selden NR, Al-Uzri A, Huhn SL, Koch TK, Sikora DM, Nguyen-Driver MD, Guillaume DJ, Koh JL, Gul-tekin SH, Anderson JC, Vogel H, Sutcliffe TL, Jacobs Y, Steiner RD. Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. J Neurosurg Pediatr 2013; 11(6): 643-52.



Ilvy geht in die Grundschule. Manchmal ist sie hundemüde und freut sich auf ihr kuscheliges Bett. An anderen Tagen ist sie viel zu aufgeregt, besorgt oder ängstlich, um einzuschlafen. Es kann auch vorkommen, dass Ilvy nachts von einem doofen Traum oder ihrer Katze Luna aufgeweckt wird. Dann ist es am aller-schwersten für sie, wieder einzuschlafen. Zum Glück hat Ilvy ihr Schlafschaf Lotti. Das hilft ihr beim Einschlafen. Und natürlich sind da noch Mama und Papa, wenn Lottis Einschlafhilfe nicht ausreicht.

Vorwort

Hallo du! Ich bin Ilvy. Obwohl Mama und Papa darauf achten, dass ich rechtzeitig ins Bett gehe, klappt das Einschlafen nicht immer. Wenn mir viel durch den Kopf geht, drehe ich mich im Bett von einer Seite auf die andere. Manchmal träume ich auch etwas Seltsames. Mein Herz klopft dann wie wild und beruhigt sich erst wieder, wenn ich mich an Lotti kuschle. Lotti ist mein weiches Schlafschaf und hilft mir, dass ich besser einschlafen kann. Reicht das Kuscheln mit Lotti nicht aus, brauche ich Mama oder Papa. Vielleicht haben wir etwas gemeinsam? Lies meine Geschichte und finde es heraus. Die Mit-Mach-Seiten helfen dir, mehr über deinen Schlaf zu erfahren. Sie zeigen dir, wie du das Einschlafen und Durchschlafen gezielt verbessern kannst. Außerdem bekommst du gute Ideen, wie du nach einem doofen Traum recht einfach weiterschlafen kannst. Am Ende des Buches wartet noch dein Schlafprotokoll auf dich. Damit kannst du deinen Schlaf drei Wochen lang beobachten. Fang gleich an zu lesen und hol dir meine Tipps für gutes Schlafen und bessere Träume! Gute Nächte wünscht dir Ilvy

Ausblick Forschung und Therapie



Prof. Dr. Dr. Robert STEINFELD

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Deutschland
robert.steinfeld@med.uni-goettingen.de

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
robert.steinfeld@charite.de

Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCLs) wurden historisch gesehen aufgrund von klinischen und neuropathologischen Gesichtspunkten als miteinander verwandte Krankheitsentitäten beschrieben [1]. Dabei spielte neben den ähnlichen klinischen Verläufen vor allem die charakteristischen, intrazellulären Speicherphänomene eine entscheidende Rolle (s. Abschnitt 1). Über die letzten 30 Jahre wurden die einzelnen insgesamt 13 Krankheitsgene molekulargenetisch identifiziert [2] und damit wurde deutlich, dass diese Krankheitsgene sehr verschiedene Proteine mit unterschiedlicher intrazellulärer Lokalisation und Funktion kodieren (s. Tabelle).

Durch die molekularbiologische Forschung auf diesem Gebiet konnte in den letzten Jahren die Funktion vieler NCL-Proteine und zum Teil deren Wechselwirkungen untereinander erkannt werden.

Einige NCL-Proteine konnten als lysosomale Enzyme identifiziert werden: Cathepsin D, Tripeptidyl-Peptidase 1, Cathepsin F stellen Proteasen dar, die insbesondere Proteine abbauen, welche via Endozytose und Autophagie ins Lysosom transportiert werden. Weitere NCL-Proteine mit enzymatischer Funktion sind die Palmitoyl-Protein-Thioesterase 1, eine Serin-basierende S-Depalmitoylase die Fettsäuren von Proteinen abspaltet sowie das CLN5-Protein, das als Cystein-basierende S-Acyltransferase/Depalmitoylase fungiert [3]. Die Tatsache, dass der schwerste bisher bekannte Phänotyp (kongenitale NCL-Erkrankung) durch den funktionellen Cathepsin D-Defekt verursacht wird, spricht für eine wichtige Rolle von Cathepsin D in der Pathophysiologie der NCL-Erkrankungen [4]. Cathepsin D wird von Progranulin (CLN11) aktiviert [5,6], und beide regulieren die Prozessierung von Prosaposin zu den Saposinen A-D, die wiederum entscheidend für die Aktivität lysosomaler Lipasen sind [7]. Ebenso entscheidend für die Aktivität zahlreicher lysosomaler Lipid-Hydrolasen ist Bis(Monoacylglycerol)Phosphat (BMP), das ein für intralysosomale Vesikel charakteristisches Phospholipid darstellt [8]. Die besonderen strukturellen Eigenschaften von BMP erleichtern die Aktivierung von Lipid Hydrolasen und die Rekrutierung von deren Cofaktoren an die Oberfläche von intralysosomalen Vesikeln (Abbildung 1).

BMP wird aus zwei Lysophosphatidylglycerol-Molekülen unter Katalyse des CLN5-Proteins gebildet [9]. Ein CLN5-Defekt führt zu einer gestörten BMP-Synthese und stark erniedrigten intralysosomalen BMP-Mengen, und damit zu einer Störung des lysosomalen Abbaus von Sphingolipiden. Erniedrigte, intralysosomale Konzentrationen an BMP können auch bei pathogenen Mutationen im GRN-Gen auftreten [10,11], sowohl bei der CLN11-Erkrankung (bialellische GRN-Mutation mit völligem Verlust von Progranulin) als auch bei der Frontotemporalen Demenz (heterozygote GRN-Mutation, Progranulin-Defizienz von ~50%). In zellbiologischen Experimenten konnte gezeigt werden, dass man durch Zugabe von BMP zu Progranulin-defizienten Zellen, deren lysosomalen

Glycosphingolipid Ablagerungen auflösen kann [10]. Möglicherweise werden pharmakologische Aktivator der BMP-Synthese, oder Substanzen, die den Abbau von BMP verhindern können, zukünftig bei lysosomalen Erkrankungen mit gestörtem Lipidabbau eine klinische Anwendung finden [8]. Auch bei der CLN3-Erkrankung, der häufigsten NCL-Form, die mit dem Funktionsverlust des CLN3-Proteins einhergeht, hat man eine Verminderung von BMP in Lipid Extrakten vom Gehirn und von Lysosomen festgestellt [12]. Weiterhin findet sich bei CLN3 im Lysosom eine Anreicherung von Glycerophosphodiestern (GPDs) und deren Vorläufermoleküle, Lysophosphatidylglycerole (LPGs). Sowohl GPDs als LPGs sind Abbauprodukte von Glycerophospholipiden (GPLs). In CLN3-defizienten Lysosomen ist demnach der Abbau von GPLs gestört (Abbildung 2).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bei CLN3 mehrere intralysosomale Veränderungen bezüglich der Metaboliten (GPDs, LPGs, BMP) und des lysosomalen Proteoms gibt. Diese Veränderungen führen zu primären Störungen im Glycerophospholipid Katabolismus, und zu sekundären Schäden im Abbau von (Glyco)Sphingolipiden [14].

Im Lysosom sind keine Glycerophosphodiesterasen vorhanden. GPDs können somit im Lysosom nicht abgebaut werden. CLN3 ist möglicherweise für deren Transport aus den Lysosomen notwendig. In CLN3 Lysosomen führt die Akkumulation von GPDs einerseits zu einer Depletion von Bausteinen für die Erneuerung von Membranlipiden [12,15], und andererseits zu einer kompetitiven Hemmung von lysosomalen Phospholipasen [13] durch GPDs (Abbildung 2), was wiederum die Akkumulation von Lysophosphatidylglycerol-Molekülen erklärt. Solche Lysophospholipide weisen neurotoxische Eigenschaften auf. Hierzu gehören neben den Lysoglycerophospholipiden auch Lysosphingolipide, deren Abbau insbesondere bei den Sphingolipidosen gestört ist [16]. Aus diesem Grunde werden auch Therapieversuche mit Substratreduzierenden Inhibitoren, wie Miglustat, einem Iminozucker, der die Glucosylceramid-synthase (GCS) und damit die Synthese von Glycosphingolipiden hemmt, durchgeführt. Dementsprechend sollten zukünftige Therapieansätze für CLN3, CLN5, CLN11 und möglicherweise auch andere NCLs und neurodegenerative Erkrankungen wie Niemann-Pick Typ C vor allem darauf abzielen, den lysosomalen Lipid-Metabolismus zu normalisieren.



Dr. Herman van der Putten

NCL-Stiftung
Holstenwall 10, 20355 Hamburg
Deutschland
herman.vanderputten@ncl-stiftung.de

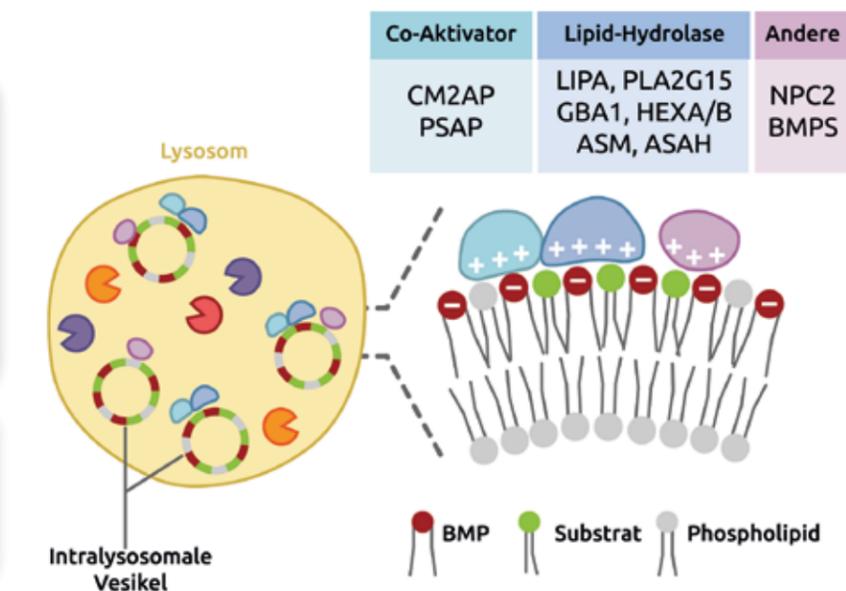


Abb. 1: Funktion von BMP. Lysosomaler Lipid Katabolismus findet auf BMP-geladenen intralysosomalen Vesikeln (ILVs) statt. Hydrolasen, Co-Aktivatoren und andere an der Lipidhomöostase beteiligte Proteine assoziieren sich mittels elektrostatischer Interaktionen mit BMP an ILVs und erleichtern so den Lipid-Abbau. (Modifiziert nach Medo und Abu-Remaileh, 2024 [8])

Abkürzungen zu Abb. 1:
ASAH, Acid Ceramidase; Saure Ceramidase
ASM, Acid Sphingomyelinase; Saure Spingomyelinase
BMP, Bis(monoacylglycerol)phosphate
BMPS, BMP Synthase
GBA1, Glucocerebrosidase 1
GM2AP, GM2 Aktivator Protein
HEXA/B, Hexosaminidase A/B
LIPA, Acid Lipase (Saure Lipase)
NPC2, Niemann-Pick Typ C intracellulärer Cholesterin Transporter 2
PLA2G15, Phospholipase A2 Gruppe 15
PSAP, Prosaposin

| Tabelle NCL-Subtypen, die mit verschiedenen Gendefekten assoziiert sind sowie die Lokalisationen und molekularen Funktionen der von diesen Genen kodierten Proteine. | | | | |
|--|---------|---|--|--|
| NCL-Typ | Gen | Protein | Intrazelluläre Lokalisation | Funktion |
| CLN1 | PPT1 | Palmitoyl-Protein-Thioesterase 1 | Lysosomales Lumen, synaptische Vesikel | Serin-basierende S-Depalmitoylase |
| CLN2 | TPP1 | Tripeptidyl-Peptidase 1 | Lysosomales Lumen | Serine Protease |
| CLN3 | CLN3 | CLN3 | Endolysosomale Membran | Reguliert intralysosomale Phosphodiester |
| CLN4 | DNAJC5 | Cystein-string Protein alpha | Zytosol, endolysosomale Membran | Co-Chaperon, fördert Mikroautophagie und Sekretion von fehlgefalteten Proteinen |
| CLN5 | CLN5 | Bis(Monoacylglycerol)Phosphat-Synthase, Depalmitoylase | Endolysosomales Lumen | Synthese von Bis(Monoacylglycerol)Phosphat, Cystein-basierende S-Depalmitoylase |
| CLN6 | CLN6 | CLN6 | Membran des Endoplasmatischen Retikulums | Beteiligt am anterograden Transport lysosomaler Proteine |
| CLN7 | MFSD8 | MFSD8 | Endolysosomale Membran | Endolysosomaler Chloridionen Kanal |
| CLN8 | CLN8 | CLN8 | Endoplasmatisches Retikulum Golgi Zwischenkompartiment (ERGIC) Membran | Beteiligt am anterograden Transport lysosomaler Proteine |
| CLN10 | CTSD | Cathepsin D | Lysosomales Lumen | Aspartyl-Endoprotease |
| CLN11 | GRN | Progranulin | Lysosomales Lumen, sekretorischer Pathway | Regulation von Cathepsin D und lysosomalen Lipasen, Ligand für Zelloberflächenrezeptoren |
| CLN12 | ATP13A2 | ATP13A2, Park9 | Endolysosomale Membran | Polyamin-Transporter |
| CLN13 | CTSF | Cathepsin F | Lysosomales Lumen | Cystein Protease |
| CLN14 | KCTD7 | Kaliumkanal-Tetramerisierung Domäne-enhaltendes Protein 7 | Zytosol | Zytosolischer Adaptor, der am Transport und Ubiquitin-Proteasom-Abbau beteiligt ist |

Um einen genauen Fingerabdruck vom lysosomalen Metabolom zu bekommen, wurde die sogenannte lysolP Methode entwickelt. Diese Methode basiert auf der Immunpräzipitation (IP) von Lysosomen, die mit Hilfe des anti-TMEM192-Antikörpers funktioniert, der an magnetische Partikel gekoppelt ist [12]. Da TMEM192 ein lysosomales Transmembranprotein ist, können durch Isolation der magnetischen Partikel intakte Lysosomen aus Zellen und Geweben in kurzer Zeit aufgereinigt werden. Diese Technik ermöglicht die massenspektrometrische Analyse der Metabolite und Proteine von metabolisch aktiven Lysosomen. Somit konnte man zeigen, dass auch periphere Blutzellen von CLN3 Patienten stark erhöhte GPD Mengen besitzen [17]. Erhöhte Mengen an GPDs wurden auch in der Rückenmarkflüssigkeit von CLN3 Patienten nachgewiesen [12]. Insgesamt besteht also Hoffnung, dass GPDs und BMP als klinisch anwendbare Biomarker genutzt werden können, um zukünftige Therapien zu monitoren [18]. Dazu gehören auch Therapien, wie z.B. Genterapie oder Antisense Oligonukleotide (ASO), die hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem abzielen. Über 80% der CLN3 Patienten sind Träger einer häufigen CLN3 Mutation, die eine Deletion von Exon 7 und 8 im CLN3 Gen aufweist. Im Mausmodell wurde ein ASO erprobt [19], das zusätzlich Exon 5 überspringt und somit die Herstellung eines verkürzten CLN3 Proteins ermöglicht. Ein endgültiger Beweis, dass diese Strategie funktionieren kann, steht noch aus.

In den letzten Jahren wurden verschiedene genterapeutische Behandlungsversuche mit Adeno-assoziierten viralen (AAV-) Vektoren durchgeführt. Bisherige Ergebnisse deuten darauf hin, dass dieser Therapieansatz insbesondere für lösliche Enzyme wie CLN1, CLN2 und CLN5 und Proteine wie Progranulin [11] vielversprechend ist, da nicht alle Hirnzellen transfiziert werden müssen, sondern teils die sezernierten Proteine von nicht korrigierten Zellen aufgenommen werden. Dieser Vorgang nennt sich «cross correction». Weitere Informationen zu NCL-Behandlungsstudien finden sich unter <https://bdsrafoundation.org/research/clinical-studies/> bzw. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Batten%20Disease>.

Zusammenfassend lassen sich nach dem aktuellen Stand der Forschung wesentliche Mechanismen der NCL-Pathogenese erkennen. Störungen im lysosomalen Proteinabbau (CLN2, CLN10 und CLN13), im lysosomalen Lipidstoffwechsel (CLN1, CLN5), bezüglich

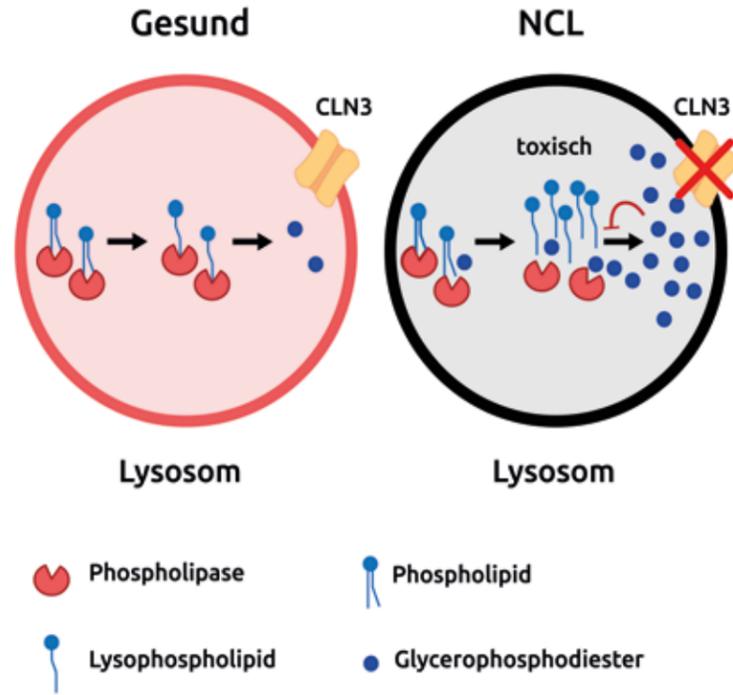


Abb. 2: Kompetitive Hemmung der lysosomalen Phospholipase-Aktivität durch GPDs. Die Akkumulation von GPDs in CLN3-defizienten Lysosomen führt zu einer Bindung von GPDs an Phospholipasen, wodurch deren Aktivität gehemmt wird [13]. (Modifiziert nach Nyame et al., 2024 [13])

des Transports von lysosomalen Enzymen zum Lysosom (CLN6, CLN8; 22), im lysosomalen, transmembranen Transport (CLN3, CLN7, CLN12 und CLN14) sowie der Regulation lysosomaler Enzyme (CLN11). Derzeit ist nur die intraventrikuläre Enzymersatztherapie für die spät-infantile NCL-Erkrankung (Typ CLN2) als kausale Behandlung verfügbar. Weitere therapeutische Ansätze fokussieren sich darauf, mittels hirngängiger Substanzen [20,21], Proteine [23], oder ASOs [19], die lysosomale Lipidhomöostase wiederherzustellen oder durch Genterapie einen signifikanten Anteil an Hirnzellen zu korrigieren.

Literatur

[1] Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen: Demenzerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen Kohl-Schütter A, Goebel HH, Schulz A, Lukacs Z. Dtsch Arztebl 2005; 102(5): A-284 / B-232 / C-219.
 [2] Converging links between adult-onset neurodegenerative Alzheimer's disease and early life neurodegenerative neuronal ceroid lipofuscinosis? Klein M, Hermeijer G. Neural Regen Res. 2023; 18(7): 1463-1471. Doi: 10.4103/1673-5374.361544.
 [3] CLN5 represents a new type cysteine-based S-depalmitoylase linked to neurodegeneration. Luebben AV, Bender D, Becker S, Crowther LM, Erven I, Hofmann K, Söding J, Klomp H, Bellotti C, Stäuble A, Qiu T, Kathayat RS, Dickinson BC, Gärtner J, Sheldrick GM, Krätzner R, Steinfeld R. Sci Adv 2022; 8(15): eabj8633. Doi: 10.1126/sciadv.abj8633.
 [4] Steinfeld R, Reinhardt K, et al. Cathepsin D deficiency is associated with a human neurodegenerative disorder. Am J Hum Genet. 2006; 78(6):988-98.

[5] Regulation of cathepsin D activity by the FTL protein progranulin. Zhou X, Paushter DH, Feng T, Pardon CM, Mendoza CS, Hu F. Acta Neuropathol. 2017; 134(1):151-153. Doi: 10.1007/s00401-017-1719-5.
 [6] Progranulin stimulates the in vitro maturation of pro-cathepsin D at acidic pH. Butleer VJ, Cortopassi WA, Argouarch AR, Ivry SL, Craik CS, Jacobson MP, Kao AW. J Mol Biol. 2019; 431(5):1038-1047.
 [7] Pro-cathepsin D, Prosaposin, and Progranulin: Lysosomal networks in Parkinsonism. Tayebi N, Lopez G, Do J, Sidransky E. Trends Mol Med. 2020; 26(10): 913-923.
 [8] The Bis(monoacylglycero)-phosphate Hypothesis: From Lysosomal Function to Therapeutic Avenues. Medo UN, Abu-Remaileh M. Annu Rev Biochem. 2024; 93:15.1-15.23.
 [9] The Batten disease gene product CLN5 is the lysosomal bis(monoacylglycero)phosphate synthase. Medo UN, Hims A, Chen JY, Ghoochani A, Nyame K, Dong W, Abu-Remaileh M. 2023 Science 381: 1182-1189. doi: 10.1126/science.adg9288.
 [10] Deficiency of the frontotemporal dementia gene GRN results in gangliosidosis. Boland S, Swarup S, Ambaw YA, Malia PC, Richards RC, Fischer AW, Singh S, Aggarwal G, Spina S, Nana AL, Grinberg LT, Seeley WW, Surma MA, Klöse C, Paulo JA, Nguyen AD, Harper JW, Walther TC, Farese RV Jr. Nature Communications (2022) 13:5924 https://doi.org/10.1038/s41467-022-33500-9.
 [11] Progranulin AAV gene therapy for frontotemporal dementia: translational studies and phase 1/2 trial interim results. Seigny J, Uspenskaya O, Heckman LD, Wong LC, Hatch DA, Tewari A, Vandenberghe R, Irwin DJ, Saracino D, Le Ver I, Ahmed R, Rohrer JD, Boxer AL, Boland S, Sheehan P, Brandes A, Burstein SR, Shykind BM, Kamalakaran S, Daniels CW, Litwack ED, Mahoney E, Velaga J, McNamara I, Sondergaard P, Sajjad SA, Kobayashi YM, Abeliovich A, Hefti F. Nat Med. 2024; 30(5): 1406-1415. doi: 10.1038/s41591-024-02973-0.
 [12] CLN3 is required for the clearance of glycerophosphodiester from lysosomes. Laqtom NN,

Dong W, Medoh UN, Cangelosi AL, Dharamdasani V, Chan SH, Kunchook T, Lewis CA, Heinze I, Tang R, Grimm C, Dang Do AN, Porter FD, Ori A, Sabatini DM, Abu-Remaileh M. Nature. 2022 Sep; 609(7929): 1005-1011. doi: 10.1038/s41586-022-05221-y.
 [13] Glycerophosphodiester inhibit lysosomal phospholipid catabolism in Batten disease. Nyame K, Hims A, Aburouss A, Laqto NN, Dong W, Medoh UN, Heiby JC, Xiong J, Ori A, Abu-Remaileh M. 2024 Mol Cell 84: 1-11. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.02.006.
 [14] Soldati C, Lopez-Fabuel I, Wanderlingh LG, Garcia-Macia M, Monfregola J, Esposito A, Napolitano G, Guevara-Ferrer M, Scotti Rosato A, Krogsaeter EK, Paquet D, Grimm CM, Montefusco S, Braulke T, Storch S, Mole SE, De Matteis MA, Ballabio A, Sampaio JL, McKay T, Johannes L, Bolanos JP, Medina DL. 2021. EMBO Mol Med 13: e13742. doi: 10.15252/emmm.202013742.
 [15] Lessons from metabolic perturbations in lysosomal storage diseases. Medoh UN, Chen JY, Abu-Remaileh M. 2022. Curr Opin Systems Biology 29:100408. Doi: https://doi.org/10.1016/j.coisb.2021.100408.
 [16] The expanding boundaries of sphingolipid lysosomal storage diseases; insights from Niemann-Pick disease type C. Platt FM. 2023. Biochemical Society Transactions (2023) 51 1777-1787. https://doi.org/10.1042/BST20220711.
 [17] Tagless LysolP method for molecular profiling of lysosomal content in clinical samples. Saarela D, Lis P, Gomes S, Nirujogi R, Dong W, Rawat E, Glendinning S, Zeneviciute K, Bagnoli E, Fasimoye R, Lin C, Nyame K, Boros FA, Zunke F, Lamoliatte F, Elshani S, Jaconelli M, Jans JJM, Huisman MA, Posern C, Westermann LM, Schulz A, van Hasselt PM, Alessi DR, Abu-Remaileh M, Sammler EM. 2024. bioRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2024.05.17.594681.

[18] Glycerophosphoinositol is elevated in blood samples from CLN3Dex7-8 pigs, CLN3Dex7-8 mice, and CLN3 affected individuals. Brudvig JJ, Swier VJ, Johnson TB, Cain JC, Pratt M, Reetz M, Leppert H, Dang Do AN, Porter FD, Weimer JM. 2022. Biomark Insights 17: 11772719221107765. doi: 10.1177/11772719221107765.
 [19] Therapeutic efficacy of antisense oligonucleotides in mouse models of CLN3 Batten disease. Centa JL, Fodelka FM, Hinrich AJ, Johnson TB, Ochaba J, Jackson M, Duelli DM, Weimer JM, Rigo F, Hastings ML. 2020. Nat Med 26(9):1444-1451. Doi:10.1038/s41591-020-0986-1.
 [20] Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for targeted therapy. Specchio N, Rossi P, Curatolo P, Vigeveno F. 2021. Drugs 81(1): 101-123.
 [21] Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. 2019. Nat Rev Neurol 15(3): 161-178.
 [22] A CLN6-CLN8 complex recruits lysosomal enzymes at the ER for Golgi transfer. Bajaj L, Sharma J, di Ronza A, Zhang P, Eblimit A, Pal R, Roman D, Collette JR, Booth C, Chang KT, Sifers RN, Jung SY, Weimer JM, Chen R, Schekman RW, Sardiello M. 2020. J Clin Invest 130(8): 4118-4132.
 [23] Progranulin as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. Rhinn H, Tatton N, McCaughey S, Kurnellas M, Rosenthal A. 2022. Trends Pharmacol Sci 43(8): 641-652.



34. Jahrestagung der Beckenboden – quo vadis ?

Der Beckenboden im Laufe des Lebens. Funktionen und Dysfunktionen. Herausforderungen rund um die Geburt. Beckenboden und Sport. Therapeutische Interventionen und präventive Optionen. Diskussion quer über alle Fachdisziplinen.

Information: www.kontinenzgesellschaft.at/jahrestagung

Medizinische Kontinenzgesellschaft Österreich

Linz
11. – 12. Oktober 2024
Seminarhaus Auf der Gugl

MKÖ

VERANSTALTER
Medizinische Kontinenzgesellschaft Österreich – MKÖ
www.kontinenzgesellschaft.at

TAGUNGSPRÄSIDIUM
OÄ Dr. Tu-Mai Thies
FÄ für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Klinik Floridsdorf, Wien

Monika Siller
Physiotherapeutin, Freiberufliche und Lehrende,
Köstendorf, Salzburg

Interview mit Dr. Frank HUSEMANN Gründer der NCL-Stiftung

Herr Dr. Husemann, Sie gründeten 2002 die gemeinnützige NCL-Stiftung mit Sitz in Hamburg, nachdem im Jahr zuvor bei ihrem Sohn Tim NCL diagnostiziert wurde. Was wollten sie damals erreichen? Was waren ihre Ziele? Wo steht ihre Arbeit heute?

Als Vater eines an NCL erkrankten Kindes konnte und wollte ich nicht tatenlos zusehen, wie mir durch diese Krankheit Tag für Tag ein wenig mehr von meinem Sohn genommen wird. Ich wollte mich engagieren, und zwar nicht nur für mein Kind, sondern auch für die anderen betroffenen Kinder mit ihren Familien in Deutschland und weltweit, die bislang keine Lobby hatten. Mit Hilfe einer Vielzahl an Unterstützern hat die Stiftung so eine wichtige Plattform für die Erforschung von NCL geschaffen, die einen globalen Austausch zwischen Wissenschaft und Klinik ermöglicht, um von NCL betroffenen Kindern eine Aussicht auf bisher fehlende Therapie- und Heilungsansätze zu geben.

Wie wichtig sind Stiftungen für Patienten von seltenen Krankheiten?

Stiftungen und Selbsthilfegruppen, die sich auf seltene Krankheiten spezialisiert haben, sind von großer Bedeutung, sie sind das Sprachrohr von etwa 4 Millionen betroffenen Patienten allein in Deutschland. Diese Stiftungen ermöglichen Forschung, Netzwerkarbeit und Öffentlichkeitsarbeit, um wirksame Behandlungsansätze und Medikamente für Menschen mit seltenen Erkrankungen zu entwickeln. Nicht selten kommt es vor, dass Ärzt:innen die Erkrankung nicht kennen. Die Folgen sind zahlreiche Fehldiagnosen und lange Diagnosezeiten. Insofern hat die Aufklärung von Mediziner:innen und Studierenden eine entscheidende Funktion. Neben dieser Tätigkeit innerhalb der Medizin und der Forschung, fungieren wir aber auch als ein wichtiger Anker für die betroffenen Familien, für die unsere Arbeit und Unterstützung vor allem Hoffnung schaffen.

Wie sieht die Arbeit ihrer Stiftung konkret aus?

Seit Gründung setzt sich die gemeinnützige NCL-Stiftung aktiv für die nationale und internationale Forschungsförderung ein, um den von NCL betroffenen Kindern (ca. 700 in Deutschland und etwa 70.000 weltweit) eine Aussicht auf bislang fehlende Therapie- und Heilungsansätze zu geben. Dieses Vorhaben wird durch die Initiierung, Finanzierung und Unterstützung von weltweiten Forschungsprojekten, Forschungs Kooperationen und gezielte Vernetzungsstrategien für die Bildung eines umfangreichen NCL-Netzwerkes vorangebracht.

Die Stiftung leistet darüber hinaus wichtige Aufklärungsarbeit bei Ärzt:innen und sensibilisiert die Öffentlichkeit für die Krankheit. Dass Forschung ein langwieriger und kostspieliger Prozess ist, ist hinreichend bekannt. Es vergehen Jahrzehnte, bis der Durchbruch geschafft ist. Um die notwendigen Gelder hierfür zusammenzubekommen, sorgt das Stiftungsteam mit zahlreichen Charity-Veranstaltungen, wie z.B. Kunstauktionen, Oldtimerfesten und Golfturnieren dafür, dass Spenden und sich Engagieren Spaß machen.

Seltene Krankheiten können für Ärzte tatsächlich eine Herausforderung darstellen, die Krankheitsbilder sind oftmals komplex, die Symptome unspezifisch. Wie können Sie dem entgegenwirken?

Ärzte aufzuklären, ist ein wichtiger Aspekt unserer Stiftungsarbeit. Denn das Problem der Diagnosestellung kommt in der Praxis leider häufiger vor, in Deutschland dauert es mindestens zwei bis vier Jahre, bis die Eltern wissen, dass ihr Kind NCL hat.

Die Zeit, die die Familien in Wartezimmern von Arztpraxen verbringen, bis es endlich zur Diagnosestellung kommt, sollten sie lieber intensiv mit dem Kind nutzen können.

Außerdem ist es für den behandelnden Arzt wichtig zu wissen, dass es sich um NCL handelt, da bestimmte Antiepileptika den Krankheitsverlauf sogar verschlechtern können. Hinzu kommt, dass die Kinderdemenz vererbt

wird. Besteht also ein weiterer Kinderwunsch, existiert ein Risiko von 25 Prozent, dass auch das nächste Kind NCL hat. Hier ist also eine angemessene humangenetische Beratung von Nöten. Um Abhilfe zu schaffen, organisieren wir gemeinsam mit NCL-Experten Symposien und halten Vorträge an Kliniken und in Fachkreisen. Zudem steht auf der medizinischen Lernplattform MedLearning eine zertifizierte Online-Fortbildung zur Verfügung.

Eine weitere bedeutsame Säule der wissenschaftlichen Stiftungsarbeit ist der Austausch und die Zusammenarbeit mit der Forschung. Wo liegen hier ihre Schwerpunkte?

Wir vernetzen Forscher national und international und haben so seit Gründung der Stiftung mehr als 65 Forschungs Kooperationen mit universitären Gruppen, forschenden Unternehmen und Instituten initiiert. Außerdem haben wir mit unserem regelmäßig stattfindenden NCL-Kongress eine Plattform geschaffen, die das Entstehen neuer Kooperationen fördert und Forschungslücken schließt. Beim Kongress tauschen sich die NCL-Wissenschaftler über innovative Forschungsideen und die neusten Erkenntnisse aus. Dieser Kongress ist eine bedeutende Grundlage des Fortschritts in der NCL-

Forschung. Ohne diesen Kongress wären wir heute nicht da, wo wir sind.

Ein erheblicher Teil der eingenommenen Stiftungsgelder fließt in die Forschung. Wie genau unterstützt die NCL-Stiftung die Forschung?

In den letzten 21 Jahren hat die NCL-Stiftung insgesamt über 7 Millionen EUR an Forschungsgeldern bewegt. Eine beachtliche Zahl, auf die wir stolz sind. Auf der einen Seite ist es für die Forschung von großer Bedeutung, die Ursachen der Krankheit zu verstehen und auf der anderen Seite Therapien zu entwickeln, um die an NCL erkrankten Kinder zukünftig zu heilen. Hierfür loben wir jährlich unseren Forschungspreis aus, der mit einem Preisgeld von 50.000 EUR Projekte fördert, die zur Heilung von NCL beitragen. Zudem investieren wir in Doktorandenstipendien – hier sind wir weltweit der größte Einzelförderer.

Was waren ihre bislang größten Erfolge in Forschung und Medizin?

Die Ergebnisse eines von uns mitfinanzierten Projekts sind just in unserem Jubiläumsjahr 2022 in „Nature“ veröffentlicht worden, einem der weltweit renommiertesten Wis-

senschaftsmagazine. Sie stellen einen Meilenstein dar! Erstmals in der Geschichte der Forschung an der CLN3-Erkrankung, also der juvenilen NCL, konnte die Gruppe um Prof. Monther Abu-Remaileh von der Stanford University, USA, zeigen, dass der Verlust des CLN3-Gens die metabolischen Eigenschaften von Lysosomen in den Zellen verändert. Auch identifizierten sie einen Metaboliten, der möglicherweise als Biomarker geeignet ist. Insgesamt bieten diese Ergebnisse ganz neue Ansätze für eine Therapie und eine frühe Diagnose und bilden den Rahmen für weitere bahnbrechende Studien.

Was wünschen Sie sich für die Zukunft, was sind die größten Meilensteine, die die NCL-Stiftung zukünftig erreichen möchte?

Gemeinsam mit der Forschung und dank der Mithilfe der betroffenen Familien haben wir in den letzten Jahren sehr viel erreicht. Das erlangte Wissen über die tödliche Krankheit, die deutlichen Fortschritte und die Erkenntnis, das NCL im klinischen Setting angekommen ist, all das macht mich und das gesamte Team stolz. Aber natürlich steht über allem Handeln ein großes Ziel: Wir wünschen uns eine Zukunft ohne Kinderdemenz!



Tim und Frank Husemann

So bleibt das Kind bis ins hohe Alter gesund

mit diesen 5 Tipps können Eltern die Weichen stellen!

Die Weichen für gesunde Gefäße und ein gesundes Herz werden in der Kindheit gelegt. Eltern können aktiv darauf Einfluss nehmen, die aktuelle Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter gibt fünf konkrete Empfehlungen an die Hand. Die Deutsche Hochdruckliga begrüßt die Leitlinie, denn auch Bluthochdruck wird einem nicht als unabwendbares Schicksal in die Wiege gelegt, sondern lässt sich abwenden. Die Prävention sollte so früh wie möglich beginnen, denn die bluthochdruckbedingten Schäden an den Gefäßen addieren sich, außerdem fallen im höheren Alter Lebensstilumstellungen schwer.

Im Jahr 2021 waren Herz-Kreislaufkrankungen – vor allem ischämische Herzkrankheiten und Herzinfarkte – mit rund 340.000 Toten für mehr als ein Drittel aller Todesfälle verantwortlich. Ein Risikofaktor für diese Erkrankungen ist Bluthochdruck. Er geht Erkrankungen wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen Jahre und Jahrzehnte voraus und sollte nicht nur Alarmsignal sein (das übrigens immer noch viel zu viele Betroffene ignorieren) und behandelt werden, sondern bestenfalls überhaupt nicht erst entstehen. Denn jeder Tag, an dem die Gefäße unter Druck stehen, führt zu Schäden an den Gefäßen und erhöht das Lebenszeit-Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder auch Nierenversagen.



Die Leitlinie gibt im Wesentlichen fünf Empfehlungen:

1. **Ausreichend körperliche Bewegung:** Empfohlen werden 60 Minuten pro Tag moderate bis intensive Aktivität und mindestens an drei Tagen intensive Aktivitäten inklusive Stärkung der Muskulatur.
2. **Genügend Schlaf:** Neun bis zwölf Stunden ununterbrochener Schlaf pro Nacht mit festen Schlaf- und Aufwachzeiten.
3. **Gesunde Ernährung:** Zwei bis drei Portionen Obst und Gemüse pro Tag sowie wenig Zucker, Salz und ungesättigte Fettsäuren.
4. **Reduzierter Medienkonsum:** Die Bildschirmzeit sollte maximal 30 bis 60 Minuten pro Tag betragen. Selbst ab dem Teenageralter sollten zwei Stunden täglich nicht überschritten werden.
5. **Stressreduktion:** Einbindung von Meditations- und Atemübungen ab dem Kindergartenalter.

Verhindern lässt sich Bluthochdruck durch einen gesunden Lebensstil, konkret: durch mehr Bewegung, gesündere Ernährung und der Reduktion von Übergewicht, aber auch durch die Stressreduktion und Achtsamkeit. Die Weichen dafür werden, so Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz, Leiterin des Lehrstuhls für Präventive Pädiatrie an der TUM School of Medicine and Health, München, bereits in der frühen Kindheit gestellt. „Die Eltern können den Grundstein für die Gesundheit ihrer Kinder bis ins hohe Lebensalter legen, indem sie positiv Einfluss nehmen, gesunde Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten fest im Alltag verankern und ihren Kindern ein gesundes Leben auch vorleben.“

Wie in der Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter [1], an der die Expertin mitgearbeitet hat, nachzulesen ist, gibt es dafür auch wissenschaftliche Evidenz: Verschiedene Studien zeigten, dass atherosklerotische Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf das spätere Risikoprofil des Erwachsenen

haben [2], im Umkehrschluss konnten zahlreiche Erhebungen den positiven Effekt von frühen Interventionen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren belegen [3, 4]. Der bei weitem gewichtigste und gleichzeitig noch immer weiter zunehmende Risikofaktor ist dabei Übergewicht und Fettleibigkeit (Adipositas). Eine Analyse der Daten der Kaufmännischen Krankenkasse [5] (KKH) brachte Ende 2022 das beunruhigende Ergebnis, dass innerhalb von zehn Jahren die Zahl der adipösen Kinder um 27% gestiegen ist, ab 2020 noch einmal besonders dynamisch durch Corona. „Es schien uns daher dringend erforderlich, die Leitlinie auszuarbeiten und damit ein Bewusstsein für die Möglichkeiten der Prävention von frühster Kindheit an in die Breite zu tragen und letztlich auch Eltern ganz konkrete Tipps an die Hand zu geben, wie sie die Voraussetzungen schaffen, dass ihr Kind bis ins hohe Alter herz- und gefäßgesund bleibt.“

Relativ neu sind die Empfehlungen zum Medienkonsum und zur Stressreduktion. Bildschirmzeiten beeinflussen die Gesundheit



indirekt – Kinder, die lange vor dem Rechner oder dem Handy sitzen, bewegen sich weniger. Darüber hinaus kann ein hoher Medienkonsum das Stresslevel erhöhen: Die ständige Erreichbarkeit, der „Druck“, auf eingehende Nachrichten in den sozialen Medien sofort zu reagieren oder sich dort auch „perfekt“ zu präsentieren bzw. inszenieren zu müssen, auch die Sorge, etwas zu verpassen, führen zu Stress, der durchaus auch gesundheitliche Folgen haben kann. „Ein anhaltendes erhöhtes Stressniveau in der frühen Kindheit kann eine spätere psychologische Symptomatik aber auch atherosklerotische Veränderungen auslösen“, erklärt die Expertin.

Doch wie lassen sich die Empfehlungen im Alltag umsetzen in einer Zeit, in der Kinder und Jugendliche nahezu permanent aufs Handy schauen? „Wie bei der Ernährung oder der Bewegung ist es wichtig, dass Eltern den Kindern das richtige Verhalten, also einen bewussten Medienkonsum, vorleben. Wenn eine Mutter, die ihr Baby im Kinderwagen spazieren fährt, eigentlich die ganze Zeit auf das Handy schaut und kaum noch Augenkontakt zum Kind hält, läuft etwas falsch“, so Fr. Prof. Oberhoffer-Fritz. „Auch sollten Eltern die neuen Medien nicht nutzen, um das Kind ruhig zu stellen, oder Bildschirmzeiten als ‚Belohnung‘ einsetzen. Denn das erhöht den Reiz.“ Des Weiteren rät die Expertin, den Kindern frühzeitig attraktive Alternativen aufzuzeigen. Gemeinsam in der Gruppe Sport zu treiben, etwas zu basteln oder zu spielen, lassen die Kinder das Handy oder den Fernseher vergessen. „Es ist wichtig, sich mit den Kindern aktiv zu beschäftigen. Das hält sie nicht nur psychisch und körperlich gesund, sondern stärkt die Familienbande und tut auch den Eltern gut – insofern ein sinnvoller Neujahrsvorsatz für alle Eltern.“

Prof. Dr. Markus van der Giet, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Hochdruckliga, begrüßt die Präventionsleitlinie für Kinder und schließt sich den Empfehlungen an. „Jeder dritte Mensch in Deutschland hat derzeit zu hohe Blutdruckwerte und die Ursachen liegen meistens im ungesunden Lebensstil. Wie jeder weiß, ist dieser im Erwachsenenalter schwer umzustellen. Je früher also ein gesundes Leben zur Gewohnheit wird, desto besser. Perspektivisch können dadurch die hohe blutdruckbedingte Morbidität und Mortalität nachhaltig gesenkt werden.“

Literatur:

- [1] S2k-Leitlinie 023-049. „Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“. Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/praevention-kardiovaskulaerer-erkranku...>
- [2] Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric Markers of Adult Cardiovascular Disease. *Curr Pediatr Res* 2017;13(4):255-259
- [3] Abrignani MG, Lucà F, Favilli S et al. Lifestyles and Cardiovascular Prevention in Childhood and Adolescence. *Pediatr Cardiol* 2019; 40 (6): 1113-1125
- [4] Cooper DM, Radom-Aizik S. Exercise-associated prevention of adult cardiovascular disease in children and adolescents: monocytes, molecular mechanisms, and a call for discovery. *Pediatr Res* 2020; 87 (2): 309-318
- [5] Pressemeldung der KKH vom 03.11.2022: „Immer mehr Kinder bringen zu viele Kilos auf die Waage“. Abrufbar unter: <https://www.kkh.de/presse/pressemeldungen/fettleibigkeit>

Originalpublikation:

S2k-Leitlinie „Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/praevention-kardiovaskulaerer-erkrankungen-im-kindes-und-jugendalter>
 Weitere Informationen: <http://www.hochdruckliga.de/betroffene/bluthochdruck-bei-kindern> Hier finden Sie mehr Informationen rund um das Thema Kinder und Bluthochdruck (Erklärvideo, Podcast, Broschüre)

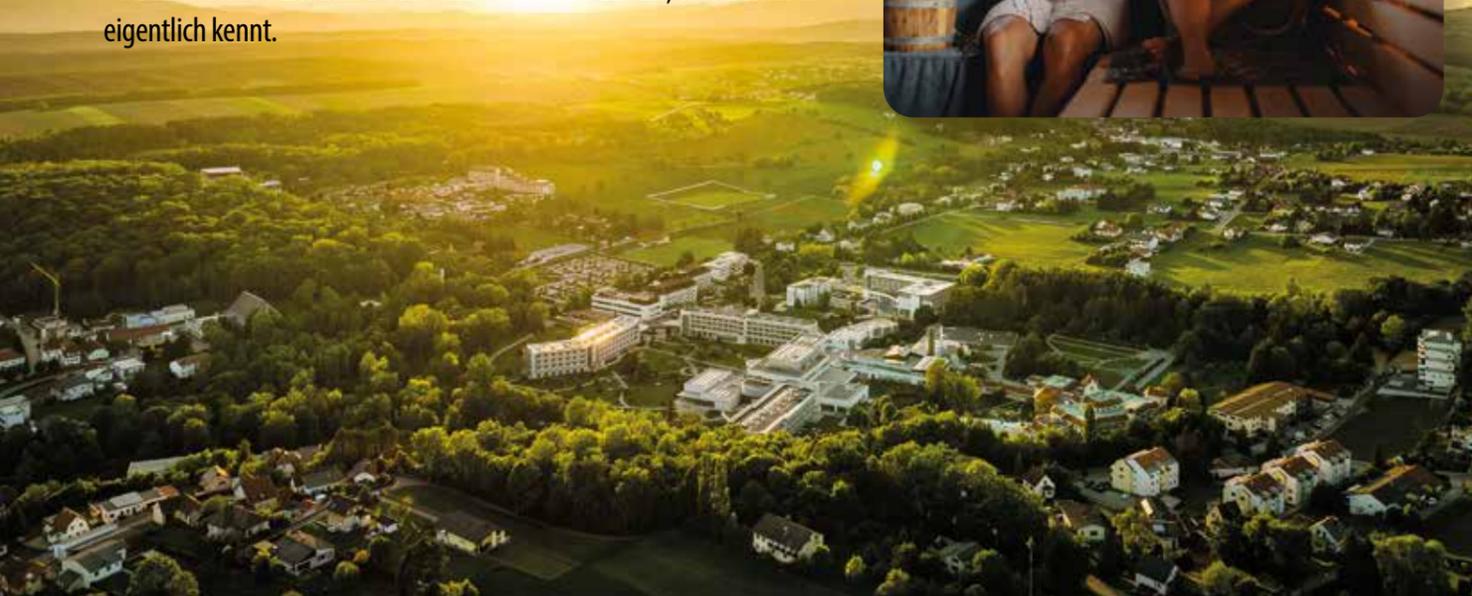
Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention

Dekristolmin® 20.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Zusammensetzung: 1 ml Lösung (40 Tropfen) enthält 0,5 mg Colecalciferol (Vitamin D3, entsprechend 20.000 I.E.). (1 Tropfen enthält ca. 500 I.E. Vitamin D3.)
Sonstige Bestandteile: Mittelkettige Triglyceride, Butylhydroxytoluol.
Anwendungsgebiete: Vorbeugung von ernährungsbedingter Rachitis bei Säuglingen und Kleinkindern, Neugeborenen und Frühgeborenen, Vorbeugung eines Vitamin-D-Mangels bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit bekanntem Risiko, Behandlung eines Vitamin-D-Mangels bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, als Ergänzung zu einer spezifischen Osteoporosetherapie bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel oder Risiko eines Vitamin-D-Mangels.
Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Hypervitaminose D, Nephrolithiasis (Nierensteine), stark eingeschränkte Nierenfunktion.
Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin D und Analoga, Colecalciferol. **ATC-Code:** A11CC05. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Dermatopharm GmbH, 1010 Wien. **Stand:** 06/2020
Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.

Das Leben spüren

Sich wohlfühlen. Energie tanken. Das Glück mit allen Sinnen spüren. In der Kombination aus kraftspendender Natur und vielfältiger Kultur bietet Bad Tatzmannsdorf noch so viel mehr als das, wofür man es eigentlich kennt.



Sein Ruf eilt Bad Tatzmannsdorf voraus: Vom klassischen Kurort zur führenden Gesundheits- und Wellnessdestination des Burgenlandes herangewachsen, wird der traditionsreiche Ort seit jeher für seine natürlichen Heilvorkommen geschätzt. Heilmoor, Kohlendismineral- und Thermalwasser ermöglichen verbesserte Gesundheit und Lebensqualität. Und werden durch ein hochwertiges ganzheitliches Angebot an Zusatztherapien, Anwendungen und gezielten Workshops ergänzt. Das macht den Ort zu einem Unikat in Österreich. Und es stimmt: Die Kraft der Natur ist hier wahrlich einzigartig spür- und erlebbar. Was viele aber nicht wissen: Bad Tatzmannsdorf hat noch viel mehr zu bieten.

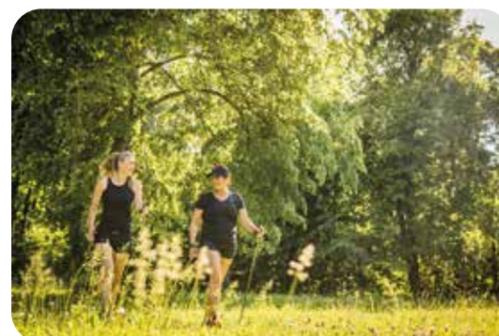
Kultur. Aktiv. Genuss. Aus der Kraft der Natur.

Die Faszination Bad Tatzmannsdorf beginnt schon beim milden pannonischen Klima, das vor allem Wärme liebende Menschen anzieht. Das ganze Jahr über kann man dadurch draußen aktiv sein. Traumhafte Walking- und Radwege führen zu echten Energieplätzen. Wer mag, geht dem Golfsport auf den Fairways der 27-Loch-Golfanlage nach oder entdeckt die bunten Ausflugsziele der Umgebung. Die perfekte Abwechslung bietet der Ort mit den kulinarischen Erlebnissen der heimischen Gastronomiebetriebe. Und einem umfangreichen Veranstaltungs- und Kulturprogramm: Neben Kabaretts und Ballon-Ausflügen bietet der umfangreiche Eventkalender der Region auch ganze Festivals im Zeichen der Klassik, des Humors und der Satire. Ein Highlight folgt dem nächsten.

Kontaktdaten:
Bad Tatzmannsdorf Tourismus
Joseph Haydn-Platz 3
A-7431 Bad Tatzmannsdorf
Tel.: +43 (0) 3353 7015
info@bad.tatzmannsdorf.at
www.bad.tatzmannsdorf.at

Auszeit erleben. Geborgenheit spüren...

... unter diesem Motto begleiten schließlich auch die Gastgeber ihre Gäste durch die Urlaubszeit. Dabei gibt es im Ort viele wunderbare Möglichkeiten, sich niederzulassen: Besonderheiten und Geheimnisse sind im täglichen Bestreben, das Beste zu geben in den renommierten Top-Wellness Hotels und in bezaubernden privaten Gastgeberbetrieben zu finden. Für alle Ansprüche und für viele Glücksmomente – für jeden Geschmack und jedes Budget. Und Familien fühlen sich ebenso willkommen wie Pärchen oder Alleinreisende. Denn die wohlverdiente Auszeit lässt sich in dieser Region eben auf vielfältige und individuelle Art gestalten. Schöne Entdeckungen, gemütliche Unterhaltung, bezaubernde Emotionen. So präsentiert sich dieses besonders schöne Fleckchen des Südburgenlandes.



Golden Hill – Charity Kochevent

6. Juli 2024 – Jetzt Ticket sichern!

„7 Köche und James Bond 007“ in guter Mission



DIE SPITZENKÖCHE JAN AIGNER, ADI BITTERMANN, HARALD IRKA, STEFAN LASTIN, MANUEL LIEPERT, BERNHARD ZIMMERL SOWIE FLEISCHSOMMELIER ROBERT BUCHBERGER KOCHEN GEMEINSAM FÜR DEN GUTEN ZWECK. DER ERLÖS KOMMT SOS-KINDERDORF ZUGUTE.



Moderation: Johanna Setzer

Special Guest „James Bond“: Daniel Craig Lookalike Max Fraisl

Delikater Gaumenreigen, unterhaltsame Englische & Amerikanische Auktion mit einzigartigen Erlebnissen & Produkten. Exklusives Netzwerken ...

Einlass: 13.00 Uhr Beginn: 14.00 Uhr
Auktionen: 14.00 bis 15.30 Uhr Ende: 22.00 Uhr

Location: Golden Hill Country Chalets & Suites
A-8505 St. Nikolai im Sausal, Steinfuchsweg 2

Genussticket: 275 € pro Person – all in

Limitierte Teilnehmeranzahl!

Rasch anmelden unter welcome@golden-hill.at und Ticket sichern!



Genussticket schnell sichern
www.golden-hill.at/angebot/golden-hill-charity-event/

Vertex präsentiert positive Langzeitdaten zu Exagamglogene autotemcel (CASGEVY®) auf dem Jahreskongress der European Hematology Association (EHA) 2024

Die Ergebnisse der Studien CLIMB-111, -121 und -131 wurden als mündliche Präsentationen angenommen.

Die Langzeitdaten dieser Studien, die bei einem Studienteilnehmer mit TDT bereits einen Nachbeobachtungszeitraum von mehr als fünf Jahren umfassen, belegen den transformativen und dauerhaften Nutzen von Exagamglogene autotemcel.

Das Sicherheitsprofil zeigte sich im Allgemeinen konsistent mit dem einer Busulfan-Konditionierung und autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT)

Vertex Pharmaceuticals gab kürzlich Langzeitdaten zu Exagamglogene autotemcel (kurz: Exa-cel, Handelsname: CASGEVY®) aus weltweiten klinischen Studien bei Menschen mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) oder transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) bekannt. Die Ergebnisse, die auf dem Jahreskongress der European Hematology Association (EHA) vorgestellt wurden, bestätigen den transformativen und dauerhaften klinischen Nutzen von Exa-cel im zeitlichen Verlauf. Exa-cel ist die erste und einzige zugelassene, auf CRISPR/Cas9 basierende Geneditierungs-Therapie.

Die vorgestellten Daten stammen von mehr als 100 Patientinnen und Patienten (46 SCD; 56 TDT), die in klinischen Studien mit Exa-cel behandelt wurden, wobei die längste Nachbeobachtungszeit bei einem Studienteilnehmer mit TDT mehr als fünf Jahre beträgt. Die Wirksamkeitsergebnisse sind konsistent mit den zuvor berichteten Auswertungen der primären und relevanten sekundären Endpunkte aus diesen Exa-cel-Studien. Sie zeigen weiterhin einen transformativen klinischen Nutzen mit dauerhaften und stabilen Werten von fetalem Hämoglobin (HbF) und bei der Allel-Editierung.

„Der transformative Nutzen, der in der Studie bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung beobachtet wurde, ist angesichts der erheblichen und im Verlauf zunehmenden Krankheitslast, mit der Menschen

mit dieser Blutkrankheit konfrontiert sind, beeindruckend“, sagte Dr. Haydar Frangoul, M.D., M.S., medizinischer Leiter der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie am Sarah Cannon Research Institute und dem TriStar Centennial Children's Hospital von HCA Healthcare, USA.

„Die heute vorgestellten, umfassenden Daten für erwachsene und adoleszente TDT-Patientinnen und -Patienten erweitern die wachsende Evidenz für Exa-cel. Jetzt ist es wichtig, diese innovative Behandlung so schnell wie möglich Patientinnen und Patienten in der breiten klinischen Versorgung zur Verfügung zu stellen“, sagte Prof. Franco Locatelli, M.D., Ph.D., Professor für Pädiatrie an der Katholischen Universität des Heiligen Herzens von Rom und Direktor der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Bambino Gesù Kinderkrankenhaus. „Angesichts der nun berichteten längsten Nachbeobachtungszeit von mehr als fünf Jahren, des stabilen Effekts der Gen-Editierung und der dauerhaft stabilen fetalen Hämoglobinwerte bin ich vom anhaltenden Nutzen von Exa-cel für die behandelten Patientinnen und Patienten überzeugt.“

Neu gezeigte Daten aus Exa-cel-Zulassungsstudien:

- 92,3 % (36/39) der SCD-Patientinnen und -Patienten mit mindestens 16 Monaten Nachbeobachtungszeit waren mindestens 12 Monate in Folge (VF12) frei von vasookklusiven Krisen (VOC). Diese Daten waren konsistent mit den zuvor berichteten Ergebnissen zum primären Endpunkt. Die durchschnittliche Dauer der VOC-Freiheit betrug 27,9 Monate, mit einem Maximum von 54,8 Monaten.

- o 97,4 % (38/39) der SCD-Patientinnen und -Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 16 Monaten waren mindestens 12 aufeinander folgende Monate frei von VOC-bedingten

Krankenhausaufenthalten (HF12). Diese Daten waren konsistent mit den zuvor berichteten Ergebnissen zu wichtigen sekundären Endpunkten.

- 94,2 % (49/52) der TDT-Patientinnen und -Patienten mit mindestens 16 Monaten Nachbeobachtungszeit waren mindestens 12 Monate in Folge transfusionsunabhängig bei einem mittleren gewichteten Hämoglobin von mindestens 9 g/l (T112). Diese Daten waren konsistent mit den zuvor berichteten Ergebnissen zum primären Endpunkt. Die durchschnittliche Dauer der Transfusionsunabhängigkeit betrug 31,0 Monate, mit einem Maximum von 59,4 Monaten.
- Alle TDT-Patientinnen und -Patienten, die unter Therapie mindestens 16 Monate lang nachverfolgt wurden, blieben transfusionsfrei.
 - o Zwei der drei Patientinnen und Patienten, die in CLIMB-111 T112 nicht erreichten, erlangten T112 in der Langzeit-Follow-up-Studie CLIMB-131. Dabei sind zwei seit über einem Jahr transfusionsfrei. Der dritte Patient ist seit 3,4 Monaten transfusionsfrei.
- Sowohl SCD- als auch TDT-Patientinnen und -Patienten berichteten über anhaltende und klinisch bedeutsame Verbesserungen ihrer Lebensqualität, einschließlich des körperlichen, emotionalen, sozialen/familiären und arbeitsbezogenen Wohlbefindens sowie des allgemeinen Gesundheitszustands.

Sowohl bei SCD- als auch TDT-Patientinnen und -Patienten zeigten sich die Geneditierten BCL11A-Allele im Knochenmark und im peripheren Blut über die Zeit stabil, was ein Hinweis auf die erfolgreiche Editierung in hämatopoetischen Stammzellen ist. Bei allen Patientinnen und Patienten zeigte sich nach der Exa-cel-Infusion eine Knochenmark-vermittelte Bildung von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten. Das Sicherheitsprofil von Exa-cel war dabei im Allgemeinen mit jenem bei myeloablativer Konditionierung mit Busulfan und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) konsistent.

Diese Langzeitdaten für Exa-cel aus den klinischen CLIMB-Studien wurden präsentiert:

- Mündliche Präsentation der Abstracts S273 und S274 „Exagamglogene autotemcel for Severe Sickle Cell Disease“ und „Exagamglogene autotemcel for Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia“.
- Posterpräsentation der Abstracts P1493 und P1525 „Health-Related Quality Of Life Improvements After Exagamglogene autotemcel In Patients With Severe Sickle Cell Disease“ und „Health-Related Quality Of Life Improvements After Exagamglogene autotemcel In Patients With Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia“.
- Diese Präsentationen enthalten aktualisierte Daten der Zulassungsstudien mit Patientinnen und Patienten, die in CLIMB-111 und CLIMB-121 mit Exa-cel behandelt und in CLIMB-131 nachbeobachtet wurden.

Vertex hat zudem fünf gesundheitsökonomische Abstracts vorgestellt:

1. Abstract P1483: „Adherence, Treatment Use, and Clinical Outcomes in Patients with Sickle Cell Disease With Recurrent Vaso-Occlusive Crises Treated With L-Glutamine, Voxelator, or Crizanlizumab in the United States“.
2. Abstract P1506: „Mortality and Clinical Complications Among Patients with Sickle Cell Disease With Recurrent VOCs in Canada“.
3. Abstract P1507: „Treatment Utilization and Clinical Complications in Patients with Sickle Cell Disease Receiving Frequent Red Blood Cell Transfusions in the United States“.
4. Abstract P2191: „Clinical Complications and Treatment Use Among Patients With Sickle Cell Disease With Recurrent Vaso-Occlusive Crises in the Netherlands“.
5. Abstract PB3248: „Clinical Complications and Treatment Use Among Patients With Sickle Cell Disease With Recurrent Vaso-Occlusive Crises in the Netherlands“.

Über Sichelzellerkrankung (SCD)

SCD ist eine schwerwiegende, fortschreitende und lebensverkürzende Erbkrankheit. SCD-Patientinnen und -Patienten berichten von einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die weit unter der der Allgemeinbevölkerung liegt, und von einer erheblichen Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen. SCD

betrifft die roten Blutzellen, die für den Sauerstofftransport zu allen Organen und Geweben des Körpers unerlässlich sind. SCD verursacht starke Schmerzen, Organschäden und eine verkürzte Lebenserwartung aufgrund von fehlgeformten oder „gesichelten“ roten Blutkörperchen. Das klinische Kennzeichen der SCD sind vasookklusive Krisen (VOC), die durch Verstopfung der Blutgefäße durch sichelförmige rote Blutzellen verursacht werden und zu starken und lähmenden Schmerzen führen, die überall im Körper und jederzeit auftreten können. SCD erfordert eine lebenslange Behandlung und einen beträchtlichen Einsatz von Gesundheitsressourcen und führt letztlich zu einer verringerten Lebenserwartung, einer verminderten Lebensqualität sowie einem geringeren Lebenserwerb und einer geringeren Produktivität. In Europa liegt die durchschnittliche Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit SCD bei etwa 40 Jahren.

Über transfusionsabhängige Beta-Thalassämie (TDT)

TDT ist eine ernste, lebensbedrohliche genetische Erkrankung. TDT-Patientinnen und -Patienten berichten von einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die unter der der Allgemeinbevölkerung liegt, und von einer erheblichen Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen. TDT erfordert häufige Bluttransfusionen und eine Eisenchelattherapie während des gesamten Lebens der betroffenen Person. Aufgrund der Anämie können Patientinnen und Patienten mit TDT unter Müdigkeit und Kurzatmigkeit leiden, und bei Säuglingen kann es zu Gedeihstörungen, Gelbsucht und Ernährungsproblemen kommen. Zu den Komplikationen der TDT können auch eine vergrößerte Milz, Leber und/oder ein vergrößertes Herz, missgebildete Knochen und eine verzögerte Pubertät gehören. TDT erfordert eine lebenslange Behandlung und einen beträchtlichen Einsatz von Gesundheitsressourcen und führt letztlich zu einer verringerten Lebenserwartung, einer verminderten Lebensqualität sowie einem geringeren Lebenserwerb und einer geringeren Produktivität. In Europa liegt die durchschnittliche Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit TDT zwischen 50 bis 55 Jahren.

Über CASGEVY®

(Exagamglogene autotemcel; Exa-cel) CASGEVY® ist eine nicht-virale, ex vivo CRISPR/Cas9 geneditierte Zelltherapie für geeignete Patientinnen und Patienten mit SCD oder TDT, bei der die eigenen hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen in der erythroiden-spezifischen Enhancer-Region des BCL11A-Gens durch einen präzisen Doppelstrangbruch editiert werden. Dieser Schnitt führt mit den folgenden körpereigenen DNA-Reparaturmechanismen zu einer hohen Produktion von fetalem Hämoglobin (HbF; Hämoglobin F) in den roten Blutkörperchen. HbF ist die Form des sauerstofftragenden Hämoglobins, die während der fetalen Entwicklung natürlich vorhanden ist und nach der Geburt in die Erwachsenenform des Hämoglobins übergeht. CASGEVY® reduziert oder eliminiert nachweislich VOC bei Patientinnen und Patienten mit SCD und den Transfusionsbedarf bei Patientinnen und Patienten mit TDT. CASGEVY® ist für bestimmte Indikationen in mehreren Ländern für geeignete Patientinnen und Patienten zugelassen.

Über die CLIMB-Studien

Die laufenden offenen Studien der Phase I, II und III, CLIMB-111 und CLIMB-121, untersuchen die Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmaldosis von Exa-cel bei TDT- bzw. SCD-Patientinnen und -Patienten im Alter von 12 bis 35 Jahren (SCD gekennzeichnet durch rezidivierende VOC). Die Rekrutierung für die Studien ist abgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten werden nach der Exa-cel-Infusion etwa zwei Jahre lang nachbeobachtet. Jedem Studienteilnehmer wird angeboten, an der laufenden, offenen Langzeitstudie CLIMB-131 teilzunehmen. CLIMB-131 dient der Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-cel bei Patientinnen und Patienten, die Exa-cel in anderen CLIMB-Studien erhalten haben. Das Studiendesign sieht eine Nachbeobachtung von Exa-cel-Patientinnen und -Patienten von 15 Jahren vor.

Königreich Bhutan ... ein bisschen Österreich in Asien

Ein Reisebericht von Matthias & Thomas Tippl

Am Flughafen von Kathmandu, fliegen wir weiter mit Bhutan Airlines nach Paro/Bhutan. Dieser Flughafen in Bhutan gilt als einer der am gefährlichsten anzusteuern auf der ganzen Welt. Nur wenige Piloten rund um den Globus besitzen eine offizielle Lizenz, um hier starten und landen zu dürfen. Wir starten 20 Minuten vor Abflugzeit, da man wettertechnisch vor 16 Uhr in Paro landen sollte. Bei schlechtem Wetter wird dieser Flughafen gar nicht angefliegen.

Vorbei am Himalaya-Massiv, fliegen wir plötzlich zwischen 5.000er Bergen, mit einem wahrlich steilen Anflug auf Paro. Der Empfang ist sensationell, freundliches Flughafenpersonal auch unser Guide und Fahrer sind sofort zur Stelle.

Nach einem kleinen Stopp am Strassenmarkt, geht es weiter in die Hauptstadt Thimphu.

Bhutan ist ein Königreich mit ca. 760.000 Einwohnern und erstreckt sich vom Süden her als Dschungel in ca. 300 Metern Seehöhe bis hin zum Himalaya-Massiv mit 7.500 Metern im Norden. 80% des Landes liegen ca. auf 2.000 Metern.

Das Nationaltier ist der Takin, ein plump wirkendes Tier mit schafähnlichen Hörnern. Im Norden gibt es den Schneeleoparden im Süden den Königstiger und Panzernashörner, dazwischen Moschushirsche, Yaks und den kleinen Panda. Die Pflanzenwelt ist sehr beeindruckend. Über 300 Nadelbaumarten, riesige Rhododendronbäume, Aaleen von Weihnachtssternen und eine Vielzahl von Orchideen. Ja auch Sonnenblumen, Steinobst, Apfel- und Birnbäume, Reis, Mais und das Edelweiß sind anzutreffen.

Die Gärten wirken fast so wie in Österreich. Der Raupenpilz ist der teuerste Pilz der Welt – ein Kilo kostet ca. 22.000 USD – wächst hier.

Die Architektur in diesem Land ist einzigartig. Dzongs – buddhistische Klosterburgen, verteilt im ganzen Land – sind äußerst sehenswert. Die neu errichteten Bauernhöfe, Familienhäuser oder Stadthäuser müssen im alten

traditionellen Stil erbaut werden. Hunderte Jahre alte Dörfer sind nach wie vor gut erhalten und man kann in eine vergangene Zeit eintauchen.

Unsere Reise beginnt in der Hauptstadt Thimphu und führt durch Kaldschungelwälder auf einen Pass in knapp 4.000 Meter Seehöhe mit einem unvergleichlichen Blick nach Tibet. Weiter geht es in Richtung einer Berglodge im Dorf Haa. Auf ca. 3.000 Metern Seehöhe ist nicht nur die Landschaft sondern auch die Gastfreundschaft unbeschreiblich. Danach geht es zum berühmten Tigernest-Kloster auf ca. 3.200 Metern Seehöhe, wo man mit einem Pferd den Aufstieg meistern kann, das ist nichts für Menschen mit Höhenangst. Es ist extrem steil und nur mit einem einheimischen Guide – das sind meistens Kinder und Jugendliche – zu bezwingen. Nach dem Abstieg kommen wir zum Punatha-Dzong und zum angrenzenden Markt. Dieser ist der bekannteste Dzong im Bhutan und auch auf einer Geldnote abgebildet. Am Markt sehr beliebt ist getrockneter Takin-Käse auf kleinen Schnüren zu erstehen, schmeckt herrlich. Jetzt geht es wieder in die Richtung Thimphu, vorbei an einer atemberaubenden Landschaft, kleinen Dörfern wo die Nationalsportart Bogenschießen verbreitet ist, Arbeiterdörfern der Nord- und grossen Reisfeldern.

Fruchtbarkeitssymbole an Dorfhäusern sind hier üblich und in der bhutanischen Kultur sehr verbreitet.

Nach langer Fahrt, endlich in Thimphu gelan-

det, gibt es gleich ein grosses Stadtfest zu bestaunen, am Abend hat unser Fahrer Jimmy und Guide Jacki eine Überraschung für den Geburtstag von meinem Sohn Matthias organisiert. In einem sehr kleinen einheimischen Lokal gibt es Torte und Geburtstagsfeier mit bestem Essen. Wir tragen einen „Gho“, die traditionelle Kleidung der Männer in Bhutan, den Jimmy uns geschenkt hat, und somit war dies ein perfekter Geburtstag.

Der nächste Tag in und um Thimphu ist mit der neuen riesigen Buddha-Statue, dem Königspalast, diverser Dzongs und dem sehenswerten Frauenkloster ein sehr interessanter Tagesplan.

Bevor wir wieder in Richtung Paro fahren, wo der Flughafen von Bhutan liegt, geht es noch zur Bhutanischen Post, wo man mit einem Bild persönliche Briefmarken inklusive Nennwert in sehr kurzer Zeit erstellen lassen kann.

Nach sieben Tagen Aufenthalt in Bhutan, fliegen wir von Paro wieder nach Kathmandu, vorbei am Himalaya und wunderschönen Tälern.

Bhutan ist noch immer ein absoluter Geheimtipp, so gut wie keine Touristen, unberührte Landschaften, angenehme Temperaturen mit 25 Grad, klares Wasser, gutes Essen und extrem freundliche Menschen.

Neugierig geworden?



Thomas und Matthias Tippl

Der nächste Reisebericht in Arzt+Kind führt uns nach Nepal, dann folgt Bangladesh, Westindien, Usbekistan und Südkorea.



Druck auf junge Übergewichtige macht krank

Junge Übergewichtige, die von Familienmitgliedern und/oder den sozialen Medien unter Druck gesetzt werden abzunehmen, leiden Jahrzehnte später noch unter mangelndem Selbstwertgefühl. Frauen, Menschen, die nicht heterosexuell sind, und jene mit sozioökonomischer Benachteiligung sind am stärksten gefährdet, zeigt eine Studie von Forschern der University of Bristol. Eine solche „verinnerlichte Gewichtsstigmatisierung“ liegt vor, wenn Betroffene glauben, sie seien aufgrund ihres Gewichts weniger attraktiv, weniger kompetent oder als Person weniger wertvoll.



In Großbritannien leidet jeder Vierte unter Fettleibigkeit. Gleichzeitig sind negative Stereotypen über Fettleibigkeit und Diskriminierung aufgrund des Gewichts in der Gesellschaft weitverbreitet. Daraus ergibt sich ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit. Menschen, die von der Stigmatisierung betroffen sind, leiden eher an einer schlechten psychischen Gesundheit und an Essstörungen und scheuen sich, Hilfe von Fachleuten im medizinischen Bereich zu suchen.

Die Untersuchung zeigt, dass das Gefühl, von der Familie unter Druck gesetzt zu werden, Gewicht zu verlieren, gewichtsbezogene Hänseleien durch Familienmitglieder und das Gefühl, von den Medien unter Druck gesetzt zu werden, als Teenager Gewicht zu verlieren, mit einem höheren Grad an verinnerlichter Gewichtsstigmatisierung im Alter von 31 Jahren verbunden ist.

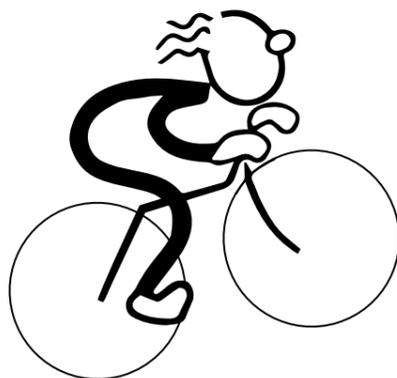
„Wir haben die Möglichkeit, die Gewichtsstigmatisierung und ihre Folgen zu ver-

ringern, indem wir die Art und Weise ändern, wie wir in den Medien, im öffentlichen Raum und in den Familien über das Gewicht diskutieren und wie wir in Schulen, am Arbeitsplatz und in anderen Bereichen auf Mobbing reagieren. Das ist von entscheidender Bedeutung, wenn man bedenkt, wie verbreitet der Druck, Gewicht zu verlieren, und das gewichtsbezogene Mobbing, die Stigmatisierung und Diskriminierung in vielen Kulturen der Welt sind“, so Studienautorin Amanda Hughes.

Mehr Sport, weniger Infektionen – stimmt das wirklich?

Der Kardiologe Dr. Pascal Bauer an der Uniklinik Gießen: „Es kommt auf die Regelmäßigkeit und die Intensität an. Einerseits gibt es Studien, die zeigen, dass regelmäßige Bewegung wie z. B. Walking das Risiko für Infektionen signifikant senkt. Andererseits zeigen Untersuchungen zu den akuten Auswirkungen des Marathonlaufs negative Effekte auf das Immunsystem.“ Grundsätzlich deuten die Daten jedoch darauf hin, dass regelmäßiges moderates Training eine signifikante Verringerung der Dauer und Schwere eines Atemwegsinfekts bewirkt. Was passiert im Körper nach intensiver Belastung? Es gibt einen Effekt, der unser Immunsystem unmittelbar nach einer hochintensiven Belastung schwächt. Dieses Phänomen nennt sich Open-Window-Effekt und bringt eine höhere Infektanfälligkeit mit sich. Die größte Anfällig-

keit für Infekte besteht unmittelbar nach intensiven Trainingseinheiten und reduziert sich dann wieder. Eine Studie in Los Angeles zeigte, dass Marathon-Läufer nach dem Rennen ein stark erhöhtes Risiko für Infektionen aufwiesen, insbesondere die oberen Atemwege betreffend. Das Infektionsrisiko der Läufer war 6-fach erhöht im Vergleich zu den Personen der Kontrollgruppe.



Bessere Ernährung bei Reflux

GERD tritt auf, wenn der Mageninhalt, insbesondere Säure, in die Speiseröhre zurückfließt und es dadurch zu Symptomen oder Läsionen der Speiseröhrenschleimhaut kommt. Neben PPIs werden verschiedene hygienisch-diätetische Regeln in die therapeutische Behandlung von GERD einbezogen. Einige davon, wie z. B. das Erhöhen des Kopfteils des Bettes und ein Abstand von 2 bis 3 Stunden zwischen Mahlzeit und Schlafenszeit, haben sich als wirksam erwiesen.

Kalorienreiche Mahlzeiten, die reich an Fetten oder Kohlenhydraten sind, fördern das Auftreten von Refluxepisodes und deren Wahrnehmung. Eine fett- und kohlenhydratarme Ernährung sollte empfohlen werden. Eine Verbesserung der Symptome zeigte sich bei allen, die den Zuckerkonsum reduzierten.

Bauchweh bei Babys Blähungen vorbeugen

Die Checkliste für junge Eltern:

- **Luft schlucken vermeiden:** Im Sauger des Fläschchens sollte möglichst wenig Luft sein. Es gibt auch speziell entwickelte Saugaufsätze.
- **Zeitpunkt der Mahlzeiten:** Statt üppiger Mahlzeiten mehrere, kleine Portionen einnehmen. Die letzte (Still)Mahlzeit vor dem Schlafengehen könnte etwas vorverlegt werden.
- **Trinkposition:** Beim Fläschchengeben darauf achten, dass das Baby möglichst aufrecht dabei ist.
- **Bäuerchen:** Sanft auf den Rücken klopfen oder das Baby bäuchlings auf den Schoß legen und seinen Rücken massieren, kann das Aufstoßen fördern.
- **Speiseplan:** Fürs Essen selbst sollten sich die Kinder ausreichend Zeit nehmen, um in Ruhe gut zu kauen. Kohlensäurehaltige Getränke sollten auf ein Minimum reduziert werden.
- **Heilpflanzen gegen Bauchweh:** Die Phytotherapie kennt Kümmel, Pfefferminze und Kamille zur Unterstützung.



William-A. Bouguereau

Dysbiose ist eine Volkskrankheit

Eine Fehlbesiedelung von Mikroorganismen im Darm kann zu einer Vielzahl von Beschwerden führen. Der Zustand des Mikrobioms wirkt auf den Darm, auf das Verdauungssystem im Allgemeinen und unser Immunsystem. Vieles deutet darauf hin, dass das Mikrobiom auch auf die Psyche wirkt und das Entstehen von Depressionen beeinflusst (Darm-Hirn-Achse). Das Mikrobiom steht sogar im Verdacht, an der Entstehung von chronischen Krankheiten beteiligt zu sein. Hauptsächlich spricht man von der Dysbiose im Bereich der Darmgesundheit, grundsätzlich kann sie auch an anderen Stellen im Körper auftreten. Bei der Bakteriellen Vaginose handelt es sich um eine Dysbiose der Scheidenflora.

Anzeichen, dass sich schlechte Bakterien im Darm ausgebreitet haben, könnten verschiedenen Symptome sein: Blähungen, Krämpfe, Übelkeit, Diarrhö u. A.

Ursachen der Dysbiose können mehrfach sein:

- **Ungünstige Ernährung:** übermäßiger Zuckerkonsum, zu fettreiche Ernährung und Ernährung mit einem übermäßigen Proteingehalt, generell stark einseitige Ernährungsformen
- **Körperliche Ursachen:** Zu wenig Magensäure oder Enzymmangel
- **Stress:** Dauerhafter chronischer Stress
- **Medikamente:** Vor allem Antibiotika zerstören die Darmflora.

Säuglingskoliken: Die Muttermilch spielt eine wesentliche Rolle bei der Besiedelung mit Lactobacilli und Bifidobakterien. Wenn diese guten Bakterien fehlen, steigt das Risiko für Koliken. Die Substitution mit Lactobacillus Casei Rhamnosus (LCR35) hilft das Gleichgewicht wieder herzustellen. Antibiohilus-Pulver ist für alle Altersgruppen kassenfrei. Die häufigen Infektionen im Kindergarten sind fast durchwegs von Viren verursacht. Antibiotika sind deshalb nicht die erste Wahl.

Immunsystem

Wenn man bedenkt, dass in Europa über viele hundert Jahre nur die Hälfte der Kinder das Erwachsenenalter erreicht hat, sieht man, welche zentrale Rolle die Immunabwehr spielt. Prof. Jörg Spitz schreibt dazu: „In keinem Pharnalabor der Welt wurde in den vergangenen Jahren und wird in den nächsten Jahren eine Substanz entwickelt, die auch nur annähernd die vielfältigen positiven gesundheitlichen Eigenschaften von Vitamin D hat, das in Wirklichkeit kein Vitamin ist, sondern ein Hormon.“ Von der Geburt an sollte das Sonnenhormon zumindest mit einem Vitamin-D-Spiegel von 30 ng/ml für gesunde Knochen und Muskeln vorliegen. Für das Immunsystem und das Nervensystem beträgt der optimale Spiegel 40-60 ng/ml zum Schutz vor der Ausbreitung von Viren. Vitamin D verhindert den fatalen Sturm entzündungsfördernder Zytokine in der Lunge, indem entzündungshemmende Botenstoffe gebildet werden. Über die richtige Dosierung entscheidet der Blutbefund, meistens sind Dekristolmin-Tropfen indiziert.

SIE BEHANDELN IHRE KLEINEN PATIENTEN, WIR UNTERSTÜTZEN MIT DEN PASSENDEN PRODUKTEN.

Vertrauen Sie der Nr. 1 bei Fieber und Schmerzen im Kinderschmerzmittelmarkt.*



* IQVIA, Marktanteil Nureflex, Kinderschmerzmittelmarkt Österreich, MAT 12/2020

Nureflex 20 mg/ml orale Suspension für Kinder | Nureflex Junior Orange 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen | Nureflex Junior Erdbeer 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen | Nureflex 60 mg – Zäpfchen für Kinder | Nureflex 125 mg – Zäpfchen für Kinder

Zusammensetzung: Suspension: 1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg (entsprechend 2%, 20 mg/ml) bzw. 40 mg (entsprechend 4%, 40 mg/ml) Ibuprofen. **Nureflex Zäpfchen:** 1 Zäpfchen enthält 60 mg bzw. 125 mg Ibuprofen. **Sonstige Bestandteile:** **Nureflex 20 mg/ml:** Maltitol-Lösung 2,226 g/5 ml, Polysorbat 80, Glycerol, Xanthangummi, Saccharin-Natrium, Citronensäure, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Orangenaroma, Domiphenbromid, gereinigtes Wasser, (Natrium 9,25 mg/5 ml). **Nureflex Junior Orange/Erdbeer 40 mg/ml:** Maltitol-Lösung 0,442 g/ml, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumchlorid (Natrium 1,87 mg/ml), Saccharin-Natrium, Polysorbat 80, Domiphenbromid, Glycerol, Xanthangummi, gereinigtes Wasser, Orangenaroma (enthält Weizenstärke 3,1 mg/ml) bzw. Erdbeeraroma (enthält Propylenglykol). **Nureflex 60 mg/125 mg – Zäpfchen für Kinder:** Hartfett. **Anwendungsgebiete:** **Suspension/ Zäpfchen:** Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber. Die Verabreichung von Nureflex Zäpfchen für Kinder wird empfohlen, wenn eine orale Verabreichung nicht ratsam ist, z. B. im Fall von Erbrechen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ibuprofen, andere NSAR oder einen der sonstigen Bestandteile, Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria im Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder anderen NSAR in der Anamnese, ungeklärte Blutgerinnungsstörungen, zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen, gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie, bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 nachgewiesene unterschiedliche Episoden), schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz, schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV), schwere Dehydratation, letztes Trimenon der Schwangerschaft, sowie bei Nurofen 60 mg Zäpfchen: Kinder unter 6 kg (3 Monate), bei Nurofen 125 mg Zäpfchen: Kinder unter 12,5 kg (2 Jahre). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Propionsäure-Derivate. **ATC-Code:** M01AE01. **Inhaber der Zulassung:** Reckitt Benckiser Deutschland GmbH, Darwinstrasse 2-4, 69115 Heidelberg, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Nureflex: Rezept- und apothekenpflichtig. **Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand der Information: 07/2018 (Nureflex 20 mg/ml orale Suspension für Kinder), 07/2018 (Nureflex Junior Erdbeer/Orange 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen), 07/2018 (Zäpfchen 60 mg/125 mg). **NURF071**

NUREFLEX®

Effektiv bei Fieber und Schmerzen.