

Maria-Dorothea Heidler

Demenzen im Kindes- und Jugendalter

Palliative Therapie von Anfang an

Einleitung

Obwohl demenzielle Syndrome vor allem im hohen Alter auftreten, können auch Kinder und Jugendliche daran erkranken. Die häufigste Ursache der sogenannten „Kinderdemenz“ ist die *Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL)*. Bislang wurden 14 verschiedene Unterformen entdeckt – 13 autosomal rezessiv und eine autosomal dominant vererbte Form. Sie treten in unterschiedlichen Altersstufen auf und zeigen ein jeweils etwas anderes klinisches Erscheinungsbild.

Allen Formen ist jedoch gemeinsam, dass sie (bislang) unheilbar sind und unweigerlich zum Tod führen. In Deutschland leiden etwa 400 bis 700 Kinder darunter, weltweit geschätzt 50.000 bis 70.000. Sie entwickeln sich zunächst völlig altersgerecht, bevor sich plötzlich Symptome wie Sehverlust, Epilepsie sowie kognitiver, sprachlicher und motorischer Abbau zeigen.

Was passiert bei NCL?

In gesundem Gewebe gibt es Organellen, die als „Recyclinghöfe“ der Zellen fungieren: Durch Autophagie bauen diese bspw. beschädigte und fehlgefaltete Proteine ab, um sie dann anschließend wiederzuverwerten. Zu diesen recycelnden Zellorganellen gehören die *Lysosome*. Kommt es durch einen genetischen Defekt zur Beeinträchtigung in der Funktion lysosomaler Enzyme oder Proteine, sammeln sich in den

Zellen toxisch wirkende wachsartige Ceroid-Lipofusazine an. Diese sind Fetten sehr ähnlich, können aus den Zellen nicht abtransportiert werden und führen durch ihre Anhäufung zum Zelltod (Müller-Jung 2008). NCLs werden daher auch als „lysosomale Speicherkrankheiten“ bezeichnet.

Bei einigen NCL-Formen kommt es in vielen viszerale Geweben des Körpers zu solchen Lipopigmenteinschlüssen (z.B. in Leber, Herz, Milz oder Niere), allerdings gehen nicht alle Gewebe gleichermaßen zugrunde (Reinberger 2015). Interessanterweise sind vor allem Nervenzellen der grauen Hirnsubstanz sowie Netzhaut- und Ganglienzellen der Augen vom Zelluntergang betroffen (Stehr & Faßbender 2020). Die jungen Patienten zeigen daher visuelle Beeinträchtigungen, epileptische Anfälle sowie eine sukzessive Verschlechterung motorischer, kognitiver und sprachlicher Fähigkeiten (Rosenberg et al. 2019).

Formen und Verlauf

Die klinischen Merkmale der NCL variieren und das Alter bei Krankheitsbeginn reicht von der Geburt bis über 30 Jahre (Schulz & Kohlschütter 2013). Traditionell wurden die Erkrankungen nach dem Alter ihrer Manifestation und ihren Erstbeschreibern eingeteilt. Aktuell werden NCLs nach den genetischen Defekten klassifiziert, wobei die Nummerierung der Krank-

heiten (CLN1, CLN2 etc.) die historische Reihenfolge der Entdeckung des entsprechenden Gendefekts widerspiegelt (Kohlschütter et al. 2005). Die Erkrankungen sind genetisch allerdings heterogener, als man anfangs dachte. So können Mutationen im gleichen Gen einen völlig anderen Krankheitsverlauf bedingen.

Vier NCL-Formen werden durch Defekte in lysosomalen Enzymen verursacht (CLN1, CLN2, CLN10, CLN13), andere Formen durch Störungen in Transmembranproteinen (CLN3, CLN6, CLN7, CLN8), wieder andere durch Mutationen in einem ATPase-Gen (CLN12), in einem Kaliumkanal-Gen (CLN14) oder in einem Eiweiß, das vermutlich bei synaptischen Funktionen eine Rolle spielt (CLN4). Je früher die Krankheit ausbricht, desto schneller verläuft sie und desto rascher führt sie zum Tod.

- Bei der **kongenitalen NCL** finden sich eine gestörte Hirnentwicklung sowie epileptische Anfälle bereits während der Schwangerschaft. Nach der Geburt haben die Kinder eine Lebenserwartung von nur wenigen Wochen.
- Bei der **infantilen NCL** (CLN1, Morbus Haggberg-Santavuori-Haltia) zeigen sich erste Symptome mit 8-19 Monaten, der Tod erfolgt im Kindesalter.
- Bei der **spätinfantilen NCL** (CLN2, Morbus Jansky-Bielschowsky) beginnt der Abbau im Kleinkindalter zwischen 2-3 Jahren. Die Lebenserwartung liegt bei 8-15 Jahren (Rosenberg et al. 2019).
- Bei der **juvenilen NCL** (CLN3, Morbus Spielmeier-Vogt, Morbus Batten) manifestiert sich die Erkrankung im frühen Schulalter, d.h. mit 5-10 Jahren. Die Betroffenen versterben meist vor dem 30. Lebensjahr.
- Bei der **adulten NCL** (CLN4, Morbus Kufs) beginnen Symptome um das 30. Lebensjahr herum und führen in der Regel 15 Jahre später zum Tod.

Die am häufigsten vorkommende Form ist die juvenile NCL, die hier beispielhaft für den Verlauf einer NCL beschrieben wird: Als erstes Symptom manifestiert sich eine progressive Sehschwäche aufgrund einer Retinopathie. Der

ZUSAMMENFASSUNG. Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen (NCL-Krankheiten) sind eine heterogene Gruppe genetisch bedingter degenerativer Stoffwechselerkrankungen des Gehirns und der Augen, die überwiegend im Kindesalter beginnen. Sie gehen einher mit Visusverlust und Demenz und werden verursacht durch eine pathologische Speicherung von Lipopigmenten in den Geweben. Die traditionelle Einteilung nach dem Erkrankungsalter wurde in den letzten Jahren durch eine Klassifikation nach den betroffenen Genen ersetzt. Alle Formen der NCL sind bislang unheilbar und erfordern eine palliativ-therapeutische Herangehensweise.

Schlüsselwörter: Kinderdemenz – Neuronale Ceroid-Lipofuszinose – Sehverlust – Epilepsie – palliative Logopädie

Sehverlust setzt meistens in der Mitte des Auges ein (Zentralskotom), sodass die Kinder den Kopf neigen, um Objekte oder Personen besser erkennen zu können, die sich direkt vor ihnen befinden. Infolge der Visusminderung nimmt die Auge-Hand-Koordination ab und der Blickkontakt ist eingeschränkt. Nach wenigen Jahren sind die Kinder meist komplett erblindet (früher nannte man diese Erkrankung deshalb auch amaurotische Demenz). Innerhalb weniger Jahre atrophiert die Hälfte der grauen Hirnsubstanz. Erinnerungs- und Konzentrationsfähigkeit nehmen ab. Manche Kinder entwickeln auffällige Rituale und fordern sich strenge Routinen ein (Stehr 2020).

Im Verlauf zeigen sich Angstzustände, Schlafstörungen und Epilepsie (meistens generalisierte tonisch-klonische Anfälle). Die Kinder zeigen Wortfindungsstörungen, Sprachverständnisdefizite, Myoklonien, eine nachlassende Artikulationsschärfe aufgrund geschwächter Muskelkontrolle und manchmal Stotter Symptome. Die nachlassende motorische Koordinationsfähigkeit beeinträchtigt auch Schluckfunktionen. Durch Koordinations- und Gleichgewichtsprobleme wird der Gang instabil. Die Kinder werden zunächst schlaff, dann spastisch und innerhalb einiger Jahre völlig steif und bewegungslos (Kohlschütter 2005), irgendwann kommt es zum Stillstand der Atmung (Abb. 1).

Eine Ausnahme hinsichtlich dieses Verlaufes bildet die adulte NCL, die als einzige Form dominant vererbt wird. Um das 30. Lebensjahr herum zeigen sich hier variable Erstsymptome, z.B. Wesensveränderungen, Myoklonien, eine progressive Epilepsie sowie ein teils drastischer Abbau kognitiver, sprachlicher und motorischer Fähigkeiten. Der für die anderen NCL-Formen typische Visusverlust tritt jedoch nicht auf (Rosenberg et al. 2019).

Therapeutische Möglichkeiten

Bislang existiert keine kausale Therapie der NCL, nichtsdestotrotz gibt es einige erfolgversprechende Ansätze, die sich aber zumeist noch im experimentellen Stadium befinden. So wurde 2017 für die spätinfantile CLN2-Form die *intraventriculäre Enzyersatztherapie* zugelassen, bei der ein künstlich hergestelltes Enzym in den Liquor der Kleinkinder gegeben wird, was möglicherweise die Erkrankung zum Stillstand bringen kann. Auch Gentherapie, Stammzell-

therapie und niedermolekulare Pharmakotherapie werden derzeit erprobt (Reinberger 2015, Rosenberg et al. 2019, Schulz et al. 2013). Allerdings ist die Entwicklung kausaler therapeutischer Ansätze dadurch erschwert, dass die Pathomechanismen einiger NCL-Unterformen bislang noch völlig unbekannt sind.

Im Vordergrund stehen daher palliative Therapieansätze, in die zahlreiche Berufsgruppen involviert sind (Ärzte, Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten etc.). Ziel ist der möglichst lange Erhalt von Selbstbestimmung, Teilhabe, Kompetenzen und natürlich von

Abb. 1: Typische Symptome einer juvenilen NCL-Erkrankung (Morbus Batten), die im frühen Schulalter beginnt



Lebensqualität (Winterholler 2021) – und zwar nicht nur Lebensqualität für die Betroffenen, sondern für alle Beteiligten, vor allem für die Eltern des Kindes, denen viel Raum für ihre Bedürfnisse und für entlastende Gespräche gegeben werden sollte.

Palliative Care umfasst dabei eine symptomatische Linderung, beispielsweise der Epilepsie durch Medikamente oder eine ketogene Diät mit Verzicht auf Kohlenhydrate. Das Schlafverhalten der Kinder kann durch einen strukturierten Tagesablauf mit festen Schlaf- und Wachzeiten, geregelter Nahrungsaufnahme sowie wechselnden Aktivitäts- und Ruhephasen verbessert werden, Bewegungsstörungen mittels Physio- und Hippotherapie oder durch Sportarten, die wenig Feinmotorik erfordern.

Im Rahmen der palliativen Logopädie können zu Beginn der Erkrankung oral-motorische Fähigkeiten (Kauen, Artikulation), aber auch Sprachverständnisleistungen über einen längeren Zeitraum kompetenzerhaltend trainiert werden. Alternative Kommunikationsmöglichkeiten sollten möglichst früh etabliert werden – solange die kognitiven Kapazitäten hierfür noch ausreichend sind. Aufgrund des nachlassenden Sehvermögens sollte der Schwerpunkt auf dem Hör- und Tastsinn liegen, z.B. durch das Erlernen der Blindenschrift. Umfangreiche Informationen und Austauschmöglichkeiten stellt hier die „Bundesvereinigung Eltern blinder und sehbehinderter Kinder e.V.“ unter www.besbsk.de bereit (Stehr 2020).

Beim Fortschreiten der Erkrankung werden oft schwere Dysphagien problematisch. Viele Kinder verweigern die Nahrung aus Angst vor dem Verschlucken. Palliative Logopädie kann hier Möglichkeiten bieten, Nahrung wieder zu genießen, z.B. durch die Gabe von Konsistenzen, die das Kind noch problemlos schlucken kann. Ein weiterer Baustein ist die Anleitung der Eltern zur Mundpflege und zur Anwendung adaptiver Verfahren (bspw. Ess- und Trinkhilfen). Oft müssen die Eltern im Verlauf eine Entscheidung darüber treffen, ob eine künstliche Ernährung mittels Nasensonde oder PEG erfolgen soll. Auch hierbei können Logopäden ihnen beratend zur Seite stehen.

Zusammenfassung und Ausblick

Bis auf die adulte Form haben alle NCL-Erkrankungen ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild: Die Kinder und Jugendlichen erblinden, entwickeln eine Epilepsie und erleiden einen fortschreitenden Rückgang ihrer kognitiven, sprachlichen und motorischen Fähigkeiten infolge neuronalen Zerfalls. Die verschiedenen NCL-Formen unterscheiden sich vor allem im Hinblick auf das Alter des Auftretens, die Art der Erstsymptome sowie die Erkrankungsprogression. Sie verlaufen jedoch alle tödlich und bisher gibt es keine kurative Therapie, sodass palliative Therapieansätze erforderlich sind.

Wie genau die genetischen Defekte zur Neurodegeneration führen, ist noch unbekannt (Schulz et al. 2013). Die Erforschung lysosomaler Dysfunktionen bei NCL könnte aber wichtige Hinweise darauf geben, wie auch im Erwachsenenalter neurodegenerative Erkrankungen entstehen (z.B. Alzheimer-Demenz, Parkinson-Demenz, Frontotemporale Demenz oder altersbedingte Makuladegeneration), bei denen es ebenfalls zu pathologischen Proteinablagerungen kommt (Stehr & Faßbender 2020).

: LITERATUR

- Kohlschütter, A., Goebel, H.-H., Schulz, A. & Lukacs, Z. (2005). Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen. Demenzerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. *Deutsches Ärzteblatt* 102 (5), A284-A288
- Müller-Jung, J. (2008). *NCL-Demenz bei Kindern. Eine gefräßige Leere im Kopf*. <https://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/ncl-demenz-bei-kindern-eine-gefressige-leere-im-kopf-1712526.html> (12.03.2021)
- Reinberger, S. (2015). *Kinderdemenz NCL: Tödlicher Zellabfall*. <https://www.dasgehirn.info/krankheiten/krankheiten-diverses/kinderdemenz-ncl-toedlicher-zellabfall> (12.03.2021)
- Rosenberg, J.B., Chen, A., Kaminsky, S.M., Crystal, R.G. & Sondhi, D. (2019). Advances in the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 7 (11), 473-500
- Schulz, A. & Kohlschütter, A. (2013). NCL disorders: Frequent causes of childhood dementia. *Iranian Journal of Child Neurology* 7 (1), 1-8
- Schulz, A., Kohlschütter, A., Mink, J., Simonati, A. & Williams, R. (2013). NCL diseases – clinical perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta* 1832 (11), 1801-1806
- Stehr, F. (2020). *Ratgeber für Eltern. Nach der Diagnose jNCL*. Hamburg: NCL-Stiftung. <http://www.ncl-stiftung.de> (13.03.2021)
- Stehr, F. & Faßbender, B. (2020). Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen. Wie die Erforschung einer seltenen Kinderdemenz auch Alzheimer-Patienten helfen könnte. *Pädiatrische Praxis* 94 (1), 1-9
- Winterholler, C. (2021). Palliative Logopädie. *forum: logopädie* 35 (2), 6-11



Dr. phil. Maria-Dorothea Heidler studierte Sprechwissenschaft an der Humboldt-Universität zu Berlin, promovierte über Kognitive Dysphasien und ist als Dozentin tätig sowie als akademische Sprachtherapeutin in der neurologischen Frührehabilitation der Brandenburg Klinik.

SUMMARY. Dementia in childhood and adolescence – palliative therapy right from the start

Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs) are a heterogeneous group of genetically caused degenerative metabolic diseases of the brain and eyes that usually begin in childhood. They are associated with loss of vision and dementia and are caused by a pathological storage of lipopigments in the tissues. The traditional classification according to the age of onset has been replaced in recent years by a classification according to the affected genes. All forms of NCL are so far incurable and require a palliative therapeutic approach.

KEY WORDS: Child dementia – neural ceroid lipofuscinosis – loss of vision – epilepsy – palliative speech therapy

DOI 10.2443/skv-s-2022-53020220108

KONTAKT

Dr. Maria-Dorothea Heidler
Brandenburg Klinik
Neurologisches Rehabilitationszentrum (N1)
Johann-Strauß-Str. 4
16321 Bernau
heidler@brandenburgklinik.de