



# 2018/47 Wissenschaft

<https://shop.jungle.world/artikel/2018/47/enzyme-gegen-das-vergessen>

**Sogenannte Kinderdemenz kann am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit einer kostspieligen Therapie behandelt werden**

## Enzyme gegen das Vergessen

Von **Guido Sprügel**

**Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf werden Kinder mit NCL-Erkrankungen, sogenannter Kinderdemenz, behandelt. Eine neue Therapie für eine der NCL-Formen kann die Erkrankung aufhalten, aber nicht heilen. Die Therapie ist allerdings sehr teuer und wird in den meisten europäischen Ländern nicht von der Krankenkasse übernommen.**

Bei Demenz denken die meisten Menschen wohl unwillkürlich an alte Menschen. Weniger bekannt ist, dass es auch Formen der Demenzerkrankung im Kindesalter gibt. Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen (NCL) sind Erkrankungen, die umgangssprachlich auch als »Kinderdemenz« bezeichnet werden. Ein beschönigender Begriff, denn im Gegensatz zur »Altersvergesslichkeit« oder dem relativ langsamen Verlauf einer Alzheimererkrankung eint die unterschiedlichen NCL-Formen eines: Der Abbau der Hirnfunktion erfolgt rasant.

Innerhalb kürzester Zeit verlieren die Kinder ihre bis dahin erworbenen kognitiven Fähigkeiten, verlieren förmlich die Sprache, entwickeln Bewegungsstörungen, erblinden und bekommen epileptische Anfälle. Wenige Jahre nach Auftreten der ersten Symptome sterben die Kinder; je nach NCL-Form zwischen der Einschulung und dem Eintritt ins Jugendalter. Bei einigen Formen der NCL jedoch werden die Patienten bis zu 25 Jahre alt.

Bislang sind 13 Unterformen bekannt. Sie treten in unterschiedlichen Lebensjahren auf. Während die NCL1 bereits mit einem Jahr beginnt, erkranken die Patienten der spätinfantilen NCL2 erst mit drei Jahren. Allen NCL-Formen gemeinsam ist eine Speicherung von wachsartigem Ceroid-Lipofuszin vornehmlich in den Nervenzellen des Gehirns. »Den Patienten fehlt ein bestimmtes Enzym, um die Abfallprodukte der Zelle abzubauen. Die Zellen vermüllen sprichwörtlich und sterben schließlich ab«, erläutert Christoph Schwering, der als Kinderarzt am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) arbeitet und unter anderem die NCL-Sprechstunde betreut.

Während der Auslöser für die NCL-Erkrankungen – ein Genfehler – bekannt und klar diagnostizierbar ist, gibt es bis heute keine Therapie für die Erkrankung, die zur Heilung führt. Da es sich zudem um eine seltene Erkrankung handelt, die statistisch nur bei einem von 30 000 Kindern auftritt, gab es lange wenig Anstrengungen, um die Krankheit näher zu erforschen oder zu behandeln. Eine Ausnahme bildet seit Jahrzehnten das UKE. Seit über 15 Jahren betreut die

Arbeitsgruppe für Kinder mit Hirnabbaukrankheiten unter der Leitung von Angela Schulz bundesweit Patienten mit einer NCL-Erkrankung, sammelt Daten zum Krankheitsverlauf und begleitet die Erkrankten palliativ. »Durch diese Arbeit des Kinderdemenz-Teams ist die NCL-Sprechstunde ein fester Begriff in ganz Deutschland. Familien aus dem gesamten Bundesgebiet wenden sich an uns mit ihren Fragen. Und wir stehen auch den behandelnden Ärzten vor Ort mit Rat zur Seite«, erklärt Schwering, der zum Team gehört.

Die in Eppendorf behandelten Kinder kamen aus der ganzen Welt. Familien zogen extra nach Hamburg, um an der Studie teilnehmen zu können.

Die Hamburger Ärzte entwickelten während der Jahre des Bestehens der Sprechstunde ein Scoring, um den rapiden Krankheitsverlauf gut zu dokumentieren. »Es basiert auf einem einfachen Punktesystem. Beispielsweise erhält der Patient für normale Gehfähigkeit drei Punkte. Da sich die Bewegungsstörungen sehr schnell und umfassend entwickeln, verliert er rasch die Gehfähigkeit. Ein wankender Gang bedeutet dann zwei Punkte und schließlich sind es null Punkte, wenn die Fähigkeit gänzlich verloren geht«, sagt Schwering.

In den vergangenen zehn Jahren ist durch den medizinischen Fortschritt auch im Bereich der NCL-Erkrankungen Bewegung in die Forschung gekommen. Es gelang, das bei NCL-Patienten fehlende Enzym TPP 1 künstlich herzustellen. Es gilt quasi als die fehlende Schere in den Zellen, um die Abbauprodukte zu zerschneiden. Das Patent auf das im Labor gebaute Enzym sicherte sich der Konzern Biomarin, der sich auf die Behandlung und Erforschung von seltenen Krankheiten spezialisiert hat. In Tierversuchen mit Dachshunden, bei denen die NCL2-Krankheit in ähnlicher Form auftritt, zeigten sich recht schnell Erfolge in der Behandlung. Doch der Behandlungsansatz fußte auf der direkten Injektion des Enzyms in das Hirn.

»Es stellte sich nun die spannende Frage, wie man den Therapieansatz zur Marktreife beim Menschen in der Behandlung der NCL2 bringen kann«, sagt der 39jährige Schwering. Dazu benötigte man eine klinische Vier-Phasen-Studie, die doppelt verblindet ausgeführt werden muss. Vereinfacht gesagt hätte dies bedeutet, dass man zwei Patientengruppen bildet, von der eine nur ein Placebo verabreicht bekommt. Da es sich aber nicht um einfache Tabletten handelt, sondern um ein direktes Einbringen des Medikaments in das Hirnwasser, entwickelte das Team am UKE einen eigenen Studienansatz: Die akribisch gesammelten Daten der NCL-Patienten sollten als natural history, also als Gruppe der Nichtbehandelten (Placebo-Gruppe) dienen, um keinem Kind nur Kochsalzlösung ins Hirn träufeln zu müssen. Da die Erkrankung mit Sicherheit in kürzester Zeit tödlich verläuft und weil sie der Ansicht der Ärzte aus dem UKE folgte, - genehmigte die Ethikkommission schließlich den Studienansatz.

Im September 2013 begann die Studie am UKE mit dem ersten Patienten. Fortan wurde Patienten das künstlich hergestellte Enzym TPP 1 durch einen Zugang auf der Schädeldecke (Rickham-Reservoir) direkt ins Hirnwasser geträufelt. »Wir wussten, dass dieses Enzym fehlt und für ein ›Zerschneiden‹ der Abbauprodukte in den Zellen unabdingbar ist. Doch ob es durch das einfache Einbringen in das Hirnwasser wirklich an die richtige Stelle in die Zellen gelangte und wie genau es im menschlichen Körper laufen würde, davon hatten wir noch keine Ahnung. Im Tierversuch hatte es funktioniert und die Krankheit des Dachshunds aufhalten können«, so Schwering. Die Studie begann mit der Injektion von 30 Milligramm des Enzyms. Da dies sich als gut verträglich erwies, wurde die Dosis in Stufen auf 300 Milligramm gesteigert, dem Wert, der auch beim Dachshund in äquivalenter Dosis erfolgreich wirkte.

Die behandelten Kinder am UKE kamen aus der ganzen Welt. Familien zogen extra nach Hamburg, um an der Studie teilnehmen zu können. Alle zwei Wochen wurde den erkrankten Kindern in einer vierstündigen Sitzung das Medikament verabreicht. Erfolgreich. »Die Studie verlief sehr hoffnungsvoll. Zwar können wir die an NCL2 Erkrankten nicht heilen, aber bei allen Patienten wurde der Status quo gehalten. Kein Studienteilnehmer ist verstorben, was beim natürlichen Verlauf der Krankheit leider längst der Fall gewesen wäre«, erläutert Schwering, der die gesamte Studie begleitet hat.

2017 folgte dann nach Abschluss der Studie die Zulassung. Seitdem ist das Medikament Brineura des Konzerns Biomarin in der EU und den USA zugelassen. Die Krankenkassen in Deutschland übernehmen die jährlich bis zu 750 000 Euro teure Behandlung. Eine Dosis von 300 Milligramm des Medikaments Brineura kostet 25 000 Euro. Es kann auch über Online-Apotheken bezogen werden. In vielen europäischen Ländern übernehmen die Krankenkassen die Kosten allerdings nicht.

Nach Abschluss der Studie kamen die Patienten aus ganz Europa ans UKE. Einige Familien hatten in ihrem Herkunftsland alles verkauft, um nach Hamburg zu ziehen und ihre erkrankten Kinder dort behandeln zu lassen. Rund 30 Patienten werden derzeit behandelt.

Die sehr intensive Betreuung der betroffenen Familien mit ihren Kindern am UKE benötigt private Zusatzfinanzierung. Über die »Freunde der Kinderklinik des UKE« werden seit Jahren über Spenden zusätzlich eine Arzt- und eine Schwesternstelle finanziert, die der NCL-Sprechstunde eine zeitintensive und patientenorientierte Arbeit ermöglichen. Auf den Fluren der Kinderklinik geht es für die NCL-Patienten weitaus ruhiger zu als im alltäglichen Betrieb der Klinik.

So erleichternd es für die Eltern der NCL2-Patienten ist, dass bei ihren Kindern zumindest der Status quo nun endlich gehalten werden kann, so ernüchternd ist die Situation bei alle anderen Formen der NCL. Denn für sie gibt es nach wie vor keinen Therapieansatz.