

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Psychiatrische Symptome als
Frühzeichen der adulten Form der
lysosomalen Speicherkrankheit**

Niemann-Pick Typ C

Nia S, Geiblinger S, Gruber C

Gallmetzer P, Gerschlager W

Baumgartner C

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2011; 12 (1), 94-95

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*
L A N D



www.waldweihrauch.at

Psychiatrische Symptome als Frühzeichen der adulten Form der lysosomalen Speicherkrankheit Niemann-Pick Typ C

S. Nia, S. Geiblinger, C. Gruber, P. Gallmetzer, W. Gerschlagner, C. Baumgartner

Aus dem Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie und der 2. Neurologischen Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

■ Einleitung

Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC) ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 1:120.000 autosomal rezessiv vererbt [1]. Das klinische Erscheinungsbild ist durch ein großes Spektrum an unterschiedlichen psychiatrischen und neurologischen Symptomen charakterisiert, wodurch eine frühe Diagnosestellung erschwert wird. Neben der klassischen späten infantilen bis juvenilen Verlaufsform existiert auch eine schwer verlaufende perinatale bis frühinfantile Form sowie eine adulte Form, die etwa 10 % der Fälle ausmacht. Bei der Spätmanifestation zeigt sich eine partielle Ausprägung des Phänotyps. Dadurch können Jugendliche und Erwachsene diskret ausgebildete neurologische Symptome in Verbindung mit manifesten psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Depressionen, Psychosen und auch schizophrenieähnliche Erkrankungen) aufweisen. Die neurologischen Defizite treten häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung in den Vordergrund, wodurch es zu Beginn häufig zu psychiatrischen Fehldiagnosen kommen kann.

In einer Metaanalyse untersuchten Sévin et al. [2] 67 publizierte Fälle von adultem NPC (Tab. 1). Kortikale Symptome wie Epilepsie, kognitive Beeinträchtigungen und psychiatrische Störungen waren die häufigsten Symptome im frühen Erwachsenenalter, aber seltene Komplikationen bei späterer Krankheitsmanifestation. Subkortikale Symptome wie Bewegungsstörungen (Dystonie, Chorea, Parkinson-Syndrom), zerebelläre Ataxie und Hirnstammsymptome (vertikale supranukleäre Blickparese, Dysarthrie, Dysphagie, Kataplexie) traten im Verlauf fast immer hinzu und waren die häu-

figste Todesursache. Asymptomatische viszerale Symptome wie Hepato- und Splenomegalie waren oft schon in der Kindheit vorhanden und remittierten teilweise im weiteren Verlauf. Bei entsprechendem klinischem Verdacht erfolgt die Diagnosestellung durch Bestimmung der Chitotriosidaseaktivität im Plasma, durch eine Filipinfärbung von Fibroblasten und durch eine molekulargenetische Untersuchung des NPC-Gens.

Obwohl für NPC bislang keine kausale Therapie existiert, kommen einerseits rein symptomatische Therapiemaßnahmen zum Einsatz, andererseits kann eine medikamentöse Behandlung den Krankheitsverlauf modulieren. Seit Anfang 2009 ist die so genannte Substratreduktionstherapie mit Miglustat zur Behandlung von NPC in Deutschland und Österreich zugelassen. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Glukosylceramidsynthese, die den ersten Schritt der Glykosphingolipidsynthese katalysiert. Miglustat passiert die Blut-Hirn-Schranke und hemmt so die bei NPC beobachtete intraneuronale Akkumulation verschiedener Glykosphingolipide. Erste Daten klinischer Langzeitstudien [3] versprechen eine Stabilisierung bis Verbesserung der neurologischen Symptomatik für die meisten Patienten. Andere Therapieansätze mit Allopregnanolon und Cyclodextrin lieferten bisher vielversprechende Ergebnisse im Tiermodell [4].

■ Fallbericht

Anamnese

Wir berichten von einem 27-jährigen Patienten, der aufgrund einer progredienten kognitiven Beeinträchtigung erstmalig stationär an einer neurologischen Abteilung aufgenommen wurde. Im Vorfeld hatte eine Aufnahme an einer psychiatrischen Abteilung stattgefunden, wo aufgrund einer massiven Antriebslosigkeit und Affektverflachung die Verdachtsdiagnose einer hebephrenen Schizophrenie gestellt wurde. Die in den Jahren zuvor beobachtete Einschränkung der Konzentration und Merkfähigkeit, wie auch eine progrediente Leistungsabnahme schienen im Rahmen einer Prodromalsymptomatik ebenfalls passend. Ein Behandlungsversuch mit Risperidon führte zu keiner wesentlichen Verbesserung. Im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung lag bereits ein unauffälliger kranialer MRT-Befund vor. Eine EEG-Untersuchung zeigte eine generalisierte intermittierende Verlangsamung. Leicht erhöhte Leberparameter wurden mittels einer Abdomensonographie auf eine Hepatosplenomegalie unklarer Genese zurückgeführt. Aus der Kindheitsanamnese waren bis auf eine prolongierte Geburt mit Fruchtwasser-aspiration keine Auffälligkeiten bekannt. Eine ärztliche Untersuchung

Tabelle 1: Klinik der adulten Form des NPC (n = 67). Nach [2].

Symptom	%
Ataxie	76
Vertikale supranukleäre Blickparese	75
Dysarthrie	63
Kognitive Beeinträchtigung	61
Bewegungsstörungen	58
Splenomegalie	54
Psychiatrische Symptomatik	45
Dysphagie	37
Spastische Paresen	19
Hepatomegalie	19
Epilepsie	16
Perzeptive Schwerhörigkeit	4
Kataplexie	4

im Rahmen der Eignung für das Bundesheer im jungen Erwachsenenalter sei ebenfalls unauffällig gewesen. Eine Alkohol- und Drogenanamnese bestand nicht.

Untersuchung und Diagnose

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung an unserer Abteilung zeigten sich eine Wortfindungsstörung, eine leichte Dysarthrie, eine sakkadierte Blickfolge und eine vertikale Blickparese nach unten. Zusätzlich fanden sich Zeichen einer Apraxie (pathologische Luria-Sequenz), eine bradykinetische Feinmotilitätsstörung sowie eine diskrete Ataxie in den Zeigeversuchen. Die Bewegungsabläufe, insbesondere das Gangbild, waren verlangsamt. Im Pull-Test zeigten sich mehrere Ausgleichsschritte.

In einer ausführlichen neuropsychologischen Testung ergab sich ein „Mini Mental State Examination“- (MMSE-) Wert von 19 von 30 Punkten. Der Patient war situativ, zur Person und örtlich-geographisch vollständig orientiert, die zeitlich-kalendarische Orientierung war nicht vollständig gegeben. Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und -flexibilität erwiesen sich als reduziert. Die mnestischen Leistungen, die sowohl außenanamnestisch als auch vom Patienten subjektiv beschrieben am stärksten betroffen waren, erwiesen sich in ihrer Gesamtheit als auffällig. Verbale Lern-, Speicher- und Abrufleistungen zeigten sich defizitär, des Weiteren bestanden Beeinträchtigungen die bildhafte, sprachfreie Lern- und Gedächtnisleistung betreffend. Perseverations- und Intrusionsneigung wiesen ebenso wie die reduzierte Wiedererkennensleistung auf eine Speicherproblematik hin. Sowohl figurale als auch verbale Flüssigkeit erwiesen sich als reduziert. Eine Benennstörung war fassbar. Im Kontakt wirkte der Patient sorglos, zum Teil parathym. Eine adäquate Affektresonanz war nicht vorhanden.

Im EEG waren eine generalisierte intermittierende Verlangsamung sowie Zeichen einer erhöhten Erregungsbereitschaft beidseits temporal zu sehen. Eine cMRT-Verlaufskontrolle zeigte eine geringe Akzentuierung der supratentoriellen äußeren Liquorräume. Im Liquor fanden sich stark erhöhte Gesamt- und Phospho-Tau-Konzentrationen als Zeichen eines neuronalen Zelluntergangs. Eine Apolipoprotein-E-Typisierung und die Bestimmung des 14-3-3-Proteins im Liquor lieferten keinen Hinweis für das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ bzw. der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Im Rahmen der Ausschlussdiagnostik infrage kommender angeborener Stoffwechselstörungen wurde die Chitotriosidaseaktivität im Serum (Screeningparameter für lysosomale Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher und NPC) bestimmt. Aufgrund erhöhter Werte erfolgte eine molekulargenetische Untersuchung, die eine homozygote Mutation in Exon 13 des NPC1-Gens nachwies.

Zusammenfassend bestanden einerseits eine kortikale Beteiligung (demenzielle Entwicklung, Antriebsstörung, Affektverflachung), eine sukortikale Beteiligung (Bradykinese), eine Hirnstammeteiligung (vertikale Blickparese) sowie eine viszerale Beteiligung (Hepatosplenomegalie).

Die Eltern des Patienten sowie auch die jüngere Schwester wurden ebenfalls neurologisch untersucht. Es zeigte sich

beim Vater eine diskrete linksbetonte Bradykinese, wie auch eine bereits seit Jahren bekannte Hepatomegalie unklarer Genese. Die Mutter leidet an einem dystonen Haltetremor des Kopfes. Die Schwester ist unauffällig. Eine im weiteren Verlauf durchgeführte molekulargenetische Untersuchung konnte bei den Eltern, wie auch der Schwester, eine heterozygote Mutation im Exon 13 des NPC1-Gens nachweisen.

Therapie

Im Sommer 2010 wurde eine medikamentöse Therapie mit Miglustat mit einer Tagesdosis von 300 mg begonnen. Hierunter kam es bereits innerhalb von 4 Wochen zu einer deutlichen Verbesserung des Antriebs und des Gangbilds. Es traten keine Nebenwirkungen auf (insbesondere keine gastrointestinalen Nebenwirkungen), sodass die Therapie auf die empfohlene Tagesdosis von 600 mg erhöht werden konnte. Fünf Monate nach Beginn der Therapie zeigten sich auch eine Verbesserung der Ataxie und eine Gangbildnormalisierung. Im Pull-Test weist der Patient keine Ausgleichsschritte mehr auf. Die vertikale Blickparese ist ebenfalls nicht mehr nachweisbar. Die vor Beginn der Therapie beschriebene parathyme Stimmungslage ist im Vergleich nun leicht gedrückt. Ob dies nun auf die Wirkung bzw. Nebenwirkung der Medikation zurückzuführen ist oder eher einem Merkmal einer Anpassungsstörung entspricht (die hinsichtlich der ihm nun bekannten Prognose und Progredienz der Grunderkrankung durchaus denkbar wäre), kann derzeit nicht klar differenziert werden.

■ Diskussion

Eine frühzeitig eingeleitete Substraktionstherapie mit Miglustat kann den neurologisch progredienten Verlauf der Erkrankung NPC verzögern. In Zukunft sind interdisziplinäre Fortbildungen vor allem in den Bereichen Psychiatrie und Neurologie wünschenswert, um trotz der heterogenen Symptome eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung zu erreichen. Auch wenn die zurzeit bestehenden Behandlungsoptionen nur zu einer Verzögerung der Krankheitsprogredienz führen, ist bei Fällen mit vor allem unklarer Kombination von psychiatrischen und neurologischen Symptomen eine weitere Abklärung in einem auf NPC spezialisierten Zentrum sinnvoll.

Literatur:

1. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16.
2. Sevin M, Lesca G, Baumann N, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 2007; 130: 120–33.
3. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 351–7.
4. Davidson CD, Ali NF, Micsenyi MC, et al. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann-Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression. *PLoS One* 2009; 4: e6951.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Saba Nia
Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung
und Kognitive Neurologie
2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit
Neurologischem Zentrum Rosenhügel
A-1130 Wien, Riedelgasse 5
E-Mail: saba.nia@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)