

# Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen

Wie die Erforschung einer seltenen Kinderdemenz auch Alzheimer-Patienten helfen könnte

---

F. Stehr, B. Faßbender

NCL-Stiftung, Hamburg

*Kinderdemenz – Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen – lysosomale Speicherkrankheiten – neurodegenerative Erkrankungen – Alzheimer – Demenz*

---

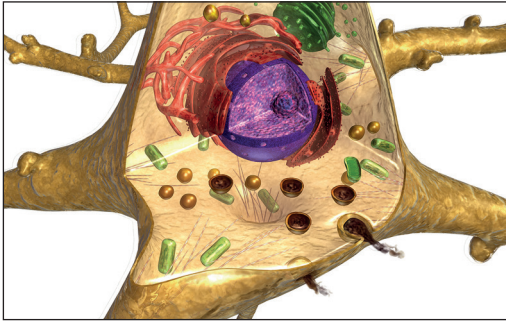
pädiatrische praxis 94, 1–9 (2020)  
Mediengruppe Oberfranken –  
Fachverlage GmbH & Co. KG

## ■ Einleitung

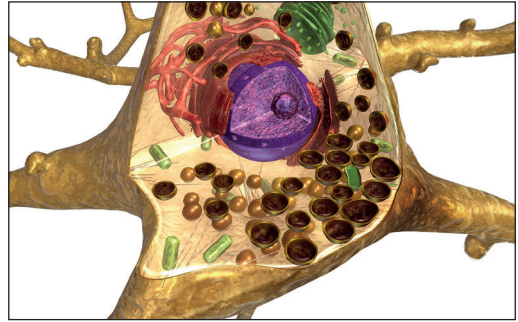
Die Neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL), auch vereinfacht »Kinderdemenz« genannt, zählen zu den sogenannten lysosomalen Speicherkrankheiten. Mittlerweile kennt man über 60 verschiedene solcher Speicherkrankheiten, die die Lysosomen – die Recyclinghöfe der Zellen – betreffen [1]. In der Regel sind aufgrund eines genetischen Defekts lysosomale Enzyme oder Membranproteine in Mitleidenschaft gezogen, was häufig zu einer Neurodegeneration führen kann. ►Abbildung 1 zeigt eine vergleichende grafische Darstellung zwischen einer gesunden Nervenzelle (►Abb. 1a) und einer von der Speicherkrankheit betroffenen Nervenzelle (►Abb. 1b). Diese Speicherkrankheiten haben alle gemeinsam, dass es sich um seltene Erkrankungen handelt. Die offizielle Definition in Europa lautet, dass eine Krankheit als selten gilt, wenn fünf oder weniger Menschen von 10.000 an ihr leiden [2]. Nur den wenigsten ist bewusst, dass weltweit ca. 400 Millionen Menschen an einer der 8.000 verschiedenen seltenen Erkrankungen leiden [3].

### **NCL-Stiftung**

*Die NCL-Stiftung setzt sich seit ihrer Gründung im Jahr 2002 aktiv für die nationale und internationale Forschungsförderung ein, um den von NCL betroffenen Kindern eine Aussicht auf bislang fehlende Therapie- und Heilungsansätze zu geben. Dieses Vorhaben wird durch die Initiierung, Finanzierung und Unterstützung von weltweiten Forschungsprojekten, Forschungskooperationen und gezielte Vernetzungsstrategien für die Bildung eines umfangreichen NCL-Netzwerkes intensiviert. Die Stiftung leistet darüber hinaus wichtige Aufklärungsarbeit bei Ärzten und sensibilisiert die Öffentlichkeit für die Krankheit. Als Nachweis für einen verantwortungsvollen Umgang mit Spendengeldern darf die NCL-Stiftung das DZI-Spendensiegel führen. Weitere Infos unter [www.ncl-stiftung.de](http://www.ncl-stiftung.de).*



**Abb. 1a** | Darstellung einer gesunden Nervenzelle (Zellkern in lila, Endoplasmatisches Retikulum in rot, Golgi-Apparat in dunkelgrün, Mitochondrien in hellgrün, Lysosomen in gelb)



**Abb. 1b** | Darstellung einer Nervenzelle eines Patienten mit einer lysosomalen Speicherkrankheit. Es werden vermehrt (funktionsunfähige) Lysosomen gebildet

Die NCLs sind die häufigsten genetisch bedingten neurodegenerativen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters, etwa eines von 30.000 Kindern ist betroffen. Beschrieben sind 13 verschiedene NCL-Formen, bei denen eine Mutation jeweils in einem anderen Gen liegt (CLN1–8, CLN10–14) [4]. Sie treten meist im ersten Lebensjahrzehnt auf und verlaufen immer tödlich. Ein besseres Verständnis der zellspezifischen Pathomechanismen bei der Kinderdemenz kann dazu beitragen, neue Zielstrukturen für eine Therapie zu identifizieren, die auch bei anderen häufig vorkommenden neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz und Frontotemporaler Demenz von Relevanz sind. Weiterhin wird es gerade die Nutzung von Big Data künftig verstärkt ermöglichen, Korrelationen zwischen dem Auftreten seltener monogenetisch bedingter Erkrankungen und der Resistenz gegenüber anderen Erkrankungen herzustellen, was vertieftes Verständnis grundlegender biochemischer Prozesse ermöglicht. Das Forschungspotenzial, welches seltene Erkrankungen bieten, ist weitestgehend jedoch noch nicht gehoben, obwohl die »Volkskrankheiten« hiervon profitieren könnten (►Abb. 2). Umgekehrt wäre es sehr hilfreich für Patienten, die an einer seltenen Krankheit leiden, wenn bereits zugelassene Medikamente auch für ihre Indikation getestet werden könnten (Repurposing of drugs).

### ■ Pathogenese, Diagnose und Therapieansätze der Kinderdemenz

Gemeinsam ist den NCL-Erkrankungen ein weitestgehend ähnliches klinisches Erscheinungsbild: Die Kinder und Jugendlichen erblinden, entwickeln eine Epilepsie und erleiden einen fortschreitenden Rückgang der geistigen und motorischen Fähigkeiten aufgrund des progressiven neuronalen Zerfalls. Die verschiedenen NCL-Formen unterscheiden sich vor allem im Alter des Auftretens, bei der Art der Erstsymptome sowie im Fortschreiten der Erkrankung. Sie verlaufen jedoch alle tödlich und bisher gibt es keine kurative Therapie (►Abb. 3). Für die Diagnose bringt ein Gentest die Gewissheit, ob eine krankheitsauslösende Mutation im jeweiligen NCL-Gen vorliegt. Weiterhin können manche NCL-Formen über einen einfachen Enzymtest oder Blutuntersuchungen nachgewiesen werden [5]. Auch ein Pränatal-Test ist verfügbar [6].

Eine erste zugelassene Therapie ist eine Enzymersatztherapie für eine der spezifischen Formen der NCL, die CLN2. Weitere Möglichkeiten für eine effektive Behandlung, wie neue Wirkstoffe, eine Stammzell- oder eine Gentherapie, befinden sich zurzeit in der Erprobungsphase. Für diese potenziellen Therapien ist zu erwarten, dass eine Behandlung am effektivsten sein wird, wenn sie

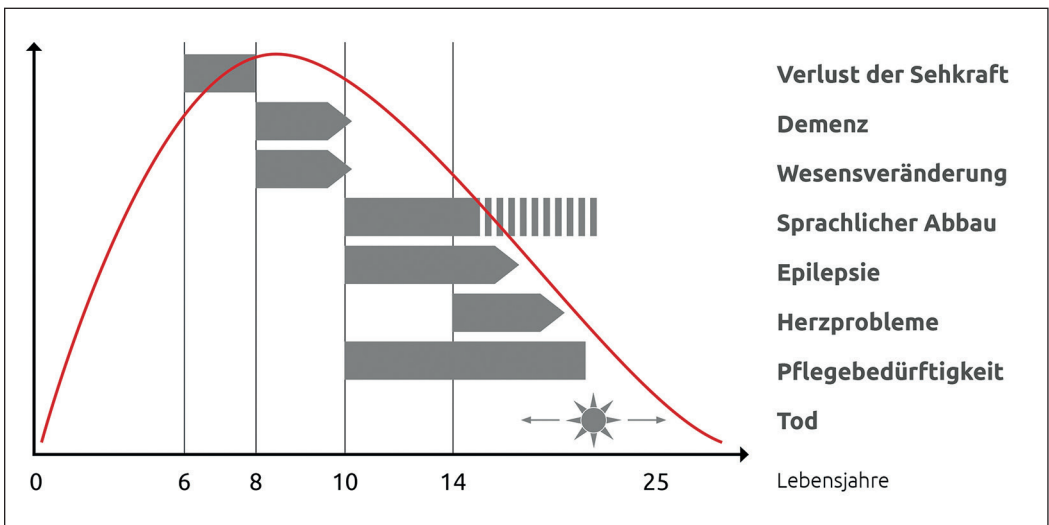


**Abb. 2** | Die Seltenen Erkrankungen bergen ein hohes Forschungspotenzial, von welchem die sog. Volkskrankheiten profitieren könnten. Umgekehrt könnten bereits für Volkskrankheiten zugelassene Medikamente möglicherweise auch den Patienten helfen, die an einer seltenen Erkrankung leiden (Repurposing of drugs)

im frühesten Stadium der Erkrankung eingeleitet wird, noch bevor es zu einer umfassenden neuronalen Schädigung gekommen ist und Fähigkeiten der Bewegung und der Verständigung unwiederbringlich verloren gegangen sind. Dies zeigt sich auch bei der vorhandenen Enzymersatztherapie, die das Fortschreiten der Erkrankung am wirkungsvollsten bei frühestmöglichem Einsatz aufhalten kann [7]. Für einen langfristigen klinischen Nutzen müsste eine Behandlung idealerweise sogar vor Auftreten der ersten Symptome beginnen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, ein geeignetes Neugeborenen-Screening zu entwickeln und einzuführen.

**■ Pathophysiologische Gemeinsamkeiten der Kinderdemenz mit anderen neurodegenerativen Funktionsstörungen**

Lysosomale Speicherkrankheiten (LSDs) – wie die NCLs – sind eine Gruppe von Erbkrankheiten. Die meisten von ihnen verursachen typischerweise schon früh im Leben eine Neurodegeneration.



**Abb. 3** | Krankheitsverlauf bei der juvenilen NCL-Form (CLN3). Nach einer unauffälligen Entwicklung treten im Einschulalter Sehprobleme auf. Innerhalb kürzester Zeit erblinden die Kinder. Aufgrund der voranschreitenden Neurodegeneration treten ein demenzieller Abbau, epileptische Anfälle, sprachlicher Verlust und motorische Probleme auf. Die jungen Patienten werden schwere Pflegefälle

Gemeinsamkeiten der Kinderdemenz mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen des Erwachsenenalters, besonders auch der Alzheimer-Demenz (AD), sind offensichtlich: Im Verlauf der Erkrankungen kommt es zu einem Verlust von Nervenzellen, es zeigt sich eine Demenz und weitere neurologische Symptome treten auf. Auffallend sind die pathologischen Ablagerungen von Proteinen, die bei den einzelnen Erkrankungen zu beobachten sind. Diese Ablagerungen können sowohl intra- als auch extrazellulär auftreten. Bei der Kinderdemenz tritt die namensgebende Ablagerung des Ceroid-Lipofusins innerhalb des Lysosoms auf [8]. In der Zeit, in der noch keine Genanalysen durchgeführt werden konnten, dienten diese charakteristischen Einschlüsse der Diagnostik. So besitzen z. B. die Einschlüsse bei der CLN3-Erkrankung eine auffällige, fingerabdruckähnliche Erscheinung, die man unter dem Elektronenmikroskop erkennen kann [9]. Die Hauptprotein Komponente der lysosomalen Ablagerungen ist die c-Untereinheit der mitochondrialen ATPase [10]. Bei Parkinson (PD) hingegen bestehen die extrazellulären Lewy-Körperchen v. a. aus dem Protein Synuclein [11]. Das mutierte Huntington-Protein sammelt sich in Inklusionen bei der Huntington-Krankheit [12]. Bei Alzheimer und bei der Frontotemporalen Demenz können sog. Fibrillen oder »Neurofibrilläre Tangles« nachgewiesen werden, die aus dem tau-Protein bestehen [13].

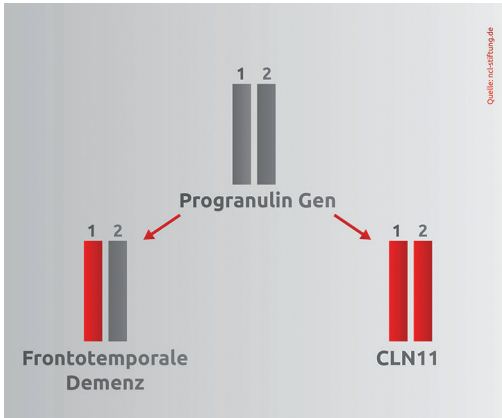
Diese Befunde legen nahe, dass in allen Fällen die Autophagie, also das »Recyclingprogramm« der Zelle, gestört ist. Die Autophagie ermöglicht es einer Zelle, beschädigte und fehlgefaltete Proteine oder sogar ganze Organellen abzubauen und anschließend wieder zu verwerten. Eine fehlregulierte autophagische Aktivität führt u. a. zu einem gestörten intrazellulären Proteinabbau und zur Ansammlung zelltoxischer Plaques. Somit könnte die lysosomale Dysfunktion und Störung der Autophagie eine primäre und frühe Ursache für eine neurodegenerative Erkrankung und deren Progression sein und damit ein grundsätzliches Merkmal der Neurodegeneration [14–17].

Für eine intakte Funktion lysosomaler Enzyme ist u. a. das Protein Progranulin entscheidend.

In Untersuchungen zur Progranulin-Funktion konnte eine Korrelation zwischen der Frontotemporalen Demenz (FTD) und der NCL-Form CLN11 gezeigt werden [18, 19]: Eine heterozygote Loss-of-function-Mutation im Progranulin-(GRN-)Gen mit reduzierten GRN-Spiegeln führt zum Krankheitsbild der FTD. Hierbei liegt das Erkrankungsalter zwischen dem 35. und 75. Lebensjahr. Die häufigste klinische Manifestation ist geprägt durch eine frühe Veränderung der Personalität und des Sozialverhaltens sowie durch eine Sprachstörung. Eine homozygote Mutation mit kompletter GRN-Abwesenheit führt zum Krankheitsbild der CLN11 (►Abb. 4). Die Krankheit beginnt im Alter von 20 bis 30 Jahren mit einer progressiven myoklonischen Epilepsie und/oder Verhaltensanomalien, mit Demenz und extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Die Erkrankung nimmt einen progredienten Verlauf, die Patienten können höchstens das fünfte Lebensjahrzehnt erreichen. Die Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass die lysosomale Speicherkrankheit NCL und die FTD gemeinsame Pathomechanismen teilen und zwei Ausprägungen ein und desselben Krankheitsspektrums sind [19].

Auch bei einer weiteren NCL-Form (der CLN12) gibt es Überschneidungen zu einer anderen Erkrankung. In diesem Fall handelt es sich um eine juvenile Parkinson-Form, dem Kufor-Rakeb-Syndrom [20].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass genetische Varianten, die die Gaucher-Krankheit (ebenfalls eine LSD) verursachen, als Risikofaktor für die Entwicklung der Parkinson-Krankheit fungieren können [21]. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass Gene, die weitere LSDs verursachen, als Risikofaktoren für andere, spät einsetzende neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere auch die AD, fungieren könnten. So stellen Studien zu NCL eine Verbindung von CLN5-Mutanten zu AD her, indem sie zeigen, dass eine CLN5-Mutante die Retromer-Funktion in den Mikrogliazellen beeinträchtigt [22]. Genomische und zellbiologische Erkenntnisse haben die Retromer-Dysfunktion mit der AD-Pathogenese in Verbindung gebracht [23, 24].



**Abb. 4** | Falls krankheitsauslösende Mutationen in nur einem Allel des Progranulin-Gens vorliegen, kommt es in der Regel zu einer Frontotemporalen Demenz. Wenn beide Allele betroffen sind, tritt eine Form der NCL auf (CLN11)



- PD: Parkinson-Demenz
- FTD: Frontotemporale Demenz
- NPC: Niemann-Pick Typ C
- AMD: altersbedingte Makuladegeneration
- AD: Alzheimer-Demenz
- NCL: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose

**Abb. 5** | Die Kinderdemenz NCL weist Schnittmengen zu folgenden Krankheiten auf: Alzheimer-Demenz (AD), Parkinson-Demenz (PD), Frontotemporale Demenz (FTD), Niemann-Pick Typ C (NPC) und altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Mikrogliazellen erfüllen im Gehirn komplexe Aufgaben, u.a. sind sie die Immunzellen des Gehirns. Sie werden auch bei Beschädigungen des Nervensystems aktiviert und phagozytieren schädliche Substanzen oder abgestorbene Zellreste. Somit ist die Aktivierung von Mikrogliazellen ein charakteristischer Indikator für eine Neurodegeneration.

Die aktuelle Forschung konzentriert sich auf die mikrogliale Dysfunktion und die Veränderungen neuronaler und glialer Signale, die zur Pathogenese neurodegenerativer Funktionsstörungen wie der AD, Niemann-Pick Typ C (NPC) und der FTD beitragen [25].

Bei dieser Schnittmengenforschung sollte beim zentralen Nervensystem die Netzhaut nicht vergessen werden. Denn möglicherweise könnte die juvenile NCL (CLN3) als Modell für die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) dienen (►Abb. 5).

### ■ Neue Therapieansätze mit bekannten Wirkstoffe

Von klinischer Relevanz könnte eine Phase-I-Studie mit dem Tyrosinkinasehemmer Nilotinib sein, die 2015 erstmals vorgestellt wurde. Das Leukämiemedikament hatte in der Pilotstudie Kognition, Motorik und nicht-motorische Funktionen von Patienten mit PD und eine Demenz mit Lewy-Körperchen verbessert. Am Studienende fanden die Forscher in der Cerebrospinalflüssigkeit positive Veränderungen der relevanten Biomarker  $\alpha$ -Synuclein, Amyloid- $\beta$  40/42 sowie tau-Proteine. Dies deutet möglicherweise auf eine Beseitigung toxischer Proteine im Gehirn hin. Entscheidend hierfür könnte die »richtige« Dosierung sein: Zur Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie wird eine hohe Dosis eingesetzt, die Krebszellen zur Autophagie zwingt und deren Zelltod bewirkt. In niedriger Dosierung scheint der Wirkstoff die Autophagie dagegen lediglich für einen begrenzten Zeitraum zu aktivieren und so die Zellen von schädlichem Ballast zu befreien, ohne sie zu töten [26, 27]. Dieser Ansatz erscheint vielversprechend und

klinische Studien zur Demenz mit Lewy-Körperchen [28], AD [29], PD [30] und der Huntington-Krankheit [31] werden aktuell durchgeführt.

### ■ Seltene Erkrankungen helfen bei der Aufklärung grundlegender biochemischer Prozesse

Die Erforschung seltener Erkrankungen trägt oftmals dazu bei, grundlegende biochemische Prozesse und Pathomechanismen aufzuklären. Als Beispiele seien der Angeborene Leptinmangel sowie die lysosomale Speicherkrankheit Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC) genannt. Der Angeborene Leptinmangel ist eine Form von monogen vererbter Adipositas, bei der eine Hyperphagie bereits im Säuglingsalter beginnt [32]. Untersuchungen zeigten, dass Leptin im ZNS das Sättigungsgefühl beziehungsweise die Nahrungsaufnahme steuert und sich Leptin und Insulin im adipoinsulären Regelkreis gegenseitig regulieren [33]. Vor dem Hintergrund, dass Adipositas und Übergewicht zu einer Volkskrankheit geworden sind, ist dies eine essenzielle Erkenntnis. Der kongenitale Leptinmangel kann erfolgreich durch tägliche subkutane Injektionen von rekombinantem Leptin behandelt werden.

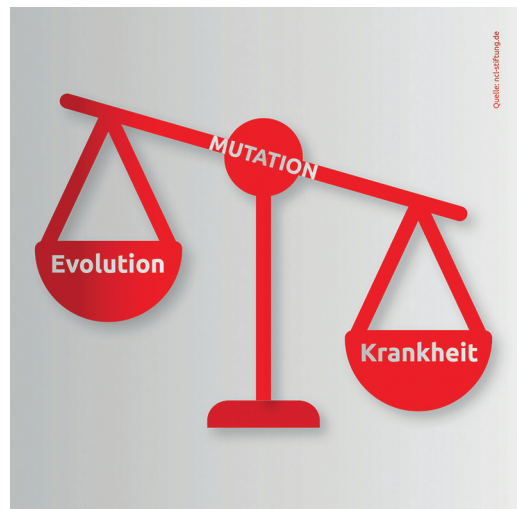
NPC ist eine seltene, rezessiv vererbte, progrediente neurodegenerative Erkrankung, bei der es zu einer pathologischen Anreicherung von Lipiden kommt. Sie wird in den überwiegenden Fällen durch Mutationen im *NPC1*-Gen verursacht, das für das NPC1-Membranprotein kodiert. Ergebnisse von Studien zeigen, dass NPC-Patienten oder Menschen mit einem mutierten *NPC1*-Allel eine Resistenz gegen eine Ebola-Infektion aufweisen. Der Grund ist, dass das Ebola-Virus und, wie weitere Studien zeigen, auch andere Filoviren wie das Marburg-Virus menschliche Zellen über das (intakte) NPC1-Membranprotein als Eintrittspforte befallen [34, 35]. Weitere bekanntere Beispiele sind die monogenetischen Erkrankungen  $\alpha$ -Thalassämie und Sichelzellenanämie mit Resistenzen gegen Malaria.

Gerade die Nutzung von »Big Data« wird es künftig verstärkt ermöglichen, Korrelationen

zwischen dem Auftreten seltener monogenetisch bedingter Erkrankungen und der Resistenz gegen andere Erkrankungen herzustellen. So bietet sich die Möglichkeit zur Aufklärung grundlegender biochemischer und pathologischer Prozesse [36], denn Mutationen können nicht nur Krankheiten verursachen, sondern stellen in manchen Fällen auch einen Selektionsvorteil dar (► Abb. 6).

### ■ Fazit für die Praxis

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung NCL und der eher unspezifischen Art der initialen Symptome, kommt es meist zu einer sehr verzögert gestellten Diagnose. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist jedoch von entscheidender Bedeutung, um eine optimale Versorgung von NCL-Patienten und auch von deren Familien zu gewährleisten. Eine NCL-Erkrankung sollte also bei Kindern und Jugendlichen immer dann in Betracht gezogen werden, wenn diese sich zunächst normal entwi-



**Abb. 6** | Mutationen sind ein wichtiger Evolutionsfaktor und können zu einer erhöhten Fitness eines Individuums führen. Sie können jedoch auch Erbkrankheiten verursachen. Bei stillen Mutationen hält sich die Waage im Gleichgewicht und es kommt weder zu positiven noch negativen Folgen

ckelt haben, dann aber unerklärliche fortschreitende neurologische Störung aufweisen.

Ein vertieftes Verständnis des Krankheitsbildes Kinderdemenz ist zudem von hoher Bedeutung, da es aufgrund gemeinsamer Pathomechanismen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz zur Aufklärung und damit zu neuen Therapieansätzen beitragen kann. Ebenso tragen Untersuchungen von seltenen monogenetisch bedingten Erkrankungen dazu bei, grundlegende biochemische Prozesse aufzuklären und neue Erkenntnisse über Pathomechanismen zu erwerben. Eine Forschungstätigkeit im Bereich seltener Erkrankungen bei Kindern, hier speziell der Kinderdemenz, leistet somit einen hohen Beitrag zur Aufklärung und dem Finden neuer therapeutischer Ansätze bei einem weiten Spektrum an Erkrankungen.

## ■ Zusammenfassung

Lysosomale Speicherkrankheiten wie NCL (»Kinderdemenz«) sind eine Gruppe von Erbkrankheiten, die typischerweise schon früh im Leben eine Neurodegeneration verursachen. Gemeinsamkeiten der tödlich verlaufenden Kinderdemenz mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen des Erwachsenenalters, wie der Alzheimer-Demenz, sind ein Verlust von Nervenzellen, Zeichen eines demenziellen Abbaus sowie weitere neurologische Symptome. Zudem ist das Auftreten pathologischer Protein-Ablagerungen charakteristisch. Eine lysosomale Dysfunktion und die Störung der Autophagie sowie der mikroglialen Funktion im Gehirn könnten primäre und frühe Ursachen für neurodegenerative Erkrankungen und deren Progression darstellen und somit grundsätzliche Merkmale der Neurodegeneration sein. Die Erforschung der pathologischen Prozesse bei NCL tragen wertvolle Erkenntnisse zur Aufklärung des Spektrums neurodegenerativer Erkrankungen und dem Auffinden neuer therapeutischer Optionen bei. Darüber hinaus bieten Untersuchungen zu seltenen monogenetischen Erkrankungen – gerade mit »Big Data«-Ansätzen – die Möglichkeit, neue Erkenntnisse über grundlegende biochemische Prozesse und Pathomechanismen zu gewinnen.

---

Stehr F, Faßbender B:  
NCL – How research into a rare childhood dementia could help Alzheimer patients

**Summary:** Lysosomal storage disorders such as NCL (»childhood dementia«) are a group of hereditary diseases that typically cause neurodegeneration early in life. Common features of fatal childhood dementia with other neurodegenerative diseases of adulthood such as Alzheimer's dementia are loss of nerve cells, signs of dementia and other neurological symptoms. The occurrence of pathological protein deposits is characteristic as well. Lysosomal dysfunction and the disruption of autophagy and microglial function could be primary and early causes of neurodegenerative disorders and their progression and thus are a fundamental feature of neurodegeneration. The study of the pathological processes in NCL will provide valuable insights for elucidating the spectrum of neurodegenerative diseases and finding new therapeutic options. In addition, studies on rare monogenetic diseases – especially with big-data approaches – offer the opportunity to gain new insights into basic biochemical processes and pathomechanisms.

*Keywords: childhood dementia – neuronal ceroid lipofuscinosis – lysosomal storage diseases – neurodegenerative diseases – Alzheimer's dementia*

---

## Literatur

1. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4, 27.
2. Gesundheitsgefahren – Seltene Erkrankungen. Bundesministerium für Gesundheit. ([www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html)). Zugegriffen: 12.03.2020.
3. Global Genes – RARE Facts. ([www.globalgenes.org/rare-facts/](http://www.globalgenes.org/rare-facts/)). Zugegriffen: 12.03.2020.

4. Mole SE, Cotman SL. Genetics of the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(10 Pt B): 2237–2241.
5. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonatic A, Williams R. NCL diseases – clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1801–1806.
6. orphanet. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs, Ceroid-Lipofuszinose, neuronale. ([www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=DE&Expert=216](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=216)). Gutachter: Alfried Kohlschütter; Letzte Aktualisierung Februar 2010. Zugegriffen: 12.03.2020.
7. Schulz A, Nickel M. Neurodegenerative Erkrankungen des Kindesalters. *medgen* 2018; 30: 231–237.
8. Santavuori P, Haltia M, Rapola J, Raitta C. Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. Part 1. A clinical study of 15 patients. *J Neurol Sci* 1973; 18(3): 257–267.
9. Zeman W, Donahue S. Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy. *Acta Neuropathol* 1963; 3: 144–149.
10. Palmer DN, Fearnley IM, Walker JE, Hall NA, Lake BD, et al. Mitochondrial ATP synthase subunit c storage in the ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Am J Med Genet* 1992; 42(4): 561–567.
11. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388(6645): 839–840.
12. Sieradzan KA, Mehan AO, Jones L, Wanker EE, Nukina N, Mann DM. Huntington's disease intranuclear inclusions contain truncated, ubiquitinated huntingtin protein. *Exp Neurol* 1999; 156(1): 92–99.
13. Wood JG, Mirra SS, Pollock NJ, Binder LI. Neurofibrillary tangles of Alzheimer disease share antigenic determinants with the axonal microtubule-associated protein tau (tau). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(11): 4040–4043.
14. Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, McLean PJ. Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing. *Acta Neuropathol* 2012; 124(2): 153–172.
15. Harris H, Rubinsztein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(2): 108–117.
16. Nixon RA, Yang DS. Autophagy failure in Alzheimer's disease-locating the primary defect. *Neurobiol Dis* 2011; 43(1): 38–45.
17. Tofaris GK. Lysosome-dependent pathways as a unifying theme in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(11): 1364–1369.
18. Götzl JK, Mori K, Damme M, Fellerer K, Tahirovic S, Kleinberger G, et al. Common pathobiochemical hallmarks of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration and neuronal ceroid lipofuscinosis. *Acta Neuropathologica* 2014; 127(6): 845–860.
19. Arrant A, Vincent C, Onyilo VC, Daniel E, Unger DE, Roberson ED. Progranulin Gene Therapy Improves Lysosomal Dysfunction and Microglial Pathology Associated with Frontotemporal Dementia and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *J Neurosci* 2018; 38(9): 2341–2358.
20. Bras J, Verloes A, Schneider SA, Mole SE, Guerreiro RJ. Mutation of the parkinsonism gene *ATP13A2* causes neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Hum Mol Genet* 2012; 21(12): 2646–2650.
21. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E441.
22. Qureshi YH, Patel VM, Berman DE, Kothiya MJ, Neufeld JL, et al. An Alzheimer's Disease-Linked Loss-of-Function CLN5 Variant Impairs Cathepsin D Maturation, Consistent with a Retromer Trafficking Defect. *Mol Cell Biol* 2018; 38(20): e00011–e00018.
23. Small SA, Petsko GA. Retromer in Alzheimer disease, Parkinson disease and other neurological disorders. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 126–132.
24. Muhammad A, Flores I, Zhang H, Yu R, Staniszewski A, et al. Retromer deficiency observed in Alzheimer's disease causes hippocampal dysfunction, neurodegeneration, and Abeta accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 7327–7332.
25. Tahirovic S. DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz-Gemeinschaft. Forschungsschwerpunkte. (<https://www.dzne.de/forschung/forschungsbereiche/grundlagenforschung/forschungsgruppen/tahirovic/forschungsschwerpunkte/>). Zugegriffen am: 12.03.2020.
26. Pagan F, Hebron M, Valadez EH, Torres-Yaghi Y, Huang X, et al. Nilotinib Effects in Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. *J Parkinsons Dis* 2016; 6(3): 503–517.
27. Lenzen-Schulte M, Zylka-Menhorn V. Autophagie: „Selbstverstümmelung“ als Überlebensstrategie. *Dtsch Arztebl* 2016; 113(40): A–1740.
28. Impact of Nilotinib on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Biomarkers in Dementia With Lewy Bodies. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04002674>). Zugegriffen am: 16.04.2020.
29. National Institute on Aging. Nilotinib for Mild to Moderate Alzheimer's Disease. (<https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/nilotinib-mild-moderate-alzheimers-disease>). Zugegriffen am: 16.04.2020
30. Nilotinib in Parkinson's Disease (NILO-PD). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205488>). Zugegriffen am 16.04.2020
31. Nilotinib in Huntington's Disease (Tasigna HD). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03764215>). Zugegriffen am 16.04.2020



32. orphanet, Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs, Adipositas durch angeborenen Leptinmangel. ([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=66628](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=66628)). Zugegriffen: 12.03.2020.
33. Martin M, Gröber U, Ploss O. Hrsg. Komplementäre Verfahren in der Diabetologie. 1. Aufl. Hippokrates; 2007, S. 14–15.
34. Carette JE, Raaben M, Wong AC, Herbert AS, Obernosterer G, et al. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature* 2011; 477(7364): 340–343.
35. Lu F, Liang Q, Abi-Mosleh L, Das A, De Brabander JK, et al. Identification of NPC1 as the target of U18666A, an inhibitor of lysosomal cholesterol export and Ebola infection. *Elife* 2015; 4: pii: e12177.
36. Metzl J. Hrsg. Der designte Mensch: Wie die Gentechnik Darwin überlistet. 1. Aufl. Edition Körber; 2020. Kapitel 6.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.



Dr. Frank Stehr  
NCL-Stiftung  
Holstenwall 10  
20355 Hamburg

[frank.stehr@ncl-stiftung.de](mailto:frank.stehr@ncl-stiftung.de)

Dr. Birgit Faßbender  
NCL-Stiftung  
Holstenwall 10  
20355 Hamburg

[birgit.fassbender@ncl-stiftung.de](mailto:birgit.fassbender@ncl-stiftung.de)