

Nicht AD(H)S, sondern Morbus Niemann-Pick

Neurokognitive und neuropsychiatrische Störungen

Jeder psychischen Störung kann eine organische Krankheit zugrunde liegen: als deren Vorläufer, Ausdruck oder Folge. Psychische Symptome können dabei in komplexen, multifaktoriellen, interaktiven und kausal unklaren Bedingungsgefügen komorbid, überlappend, transient, subsequent, sub- oder prodromal, unspezifisch, atypisch oder reaktiv auftreten. Dies erfordert besondere Aufmerksamkeit, vor allem für schwer detektierbare und seltene Erkrankungen, die oft zu leidvollen Diagnose- und Behandlungsverzögerungen führen. Gezeigt werden soll dies am Beispiel einer prototypischen Speicherkrankheit mit besonders vielgestaltigem Erscheinungsbild.

F A L L B E I S P I E L

Zwei Brüder, zwei Krankheitsbilder, eine Krankheit

Der älteste von drei Brüdern war zwar motorisch ungeschickt und unkonzentriert, ansonsten zunächst aber weitgehend unauffällig. Bei der Vorsorgeuntersuchung (J1) wurden bei dem Zwölfjährigen dann eine fein- und grobmotorische Retardierung sowie sensorische Integrations-, Konzentrations- und Wahrnehmungsstörungen festgestellt und die Abklärung einer hirnrorganischen Störung mit Verdacht auf eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) empfohlen. Die Intelligenzleistung des Jungen lag im oberen Durchschnittsbereich bei grenzwertig inhomogenem Leistungsprofil. Das verordnete »Medikinet retard« blieb ohne Effekt. Im weiteren Verlauf kam es bei dem Jungen zu einer Gewichtszunahme, einer Milzvergrößerung und einer Fettleber.

Der mittlere der drei Brüder war völlig unauffällig, aber der jüngste zeigte ebenfalls Auffälligkeiten. Trotz gewisser Ähnlichkeiten erschienen diese jedoch so unterschiedlich, dass zunächst kein Zusammenhang mit den Problemen des ältesten Bruders vermutet wurde. Der Älteste war vor allem körperlich-motorisch betroffen, der Jüngste stärker neurokognitiv mit leichter Intelligenzminderung und ebenso Schul- und Konzentrationsproblemen. Er war dabei aber sportlich und spielte ein Musikinstrument. Die J1 empfahl bei ihm die Abklärung einer statomotorischen Retardierung, einer hirnrorganischen Störung und eines Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (ADS). Eine tief greifende Entwicklungsstörung wurde diagnostiziert und ebenfalls erfolglos »Medikinet retard« verordnet. Beide Brüder erhielten neben der medizinisch-medikamentösen umfangreiche weitere stationäre und ambulante Behandlungen: Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und Psychotherapie.

Erst als sich die Sprache des ältesten Bruders verschlechterte, Kataplexien¹ und in der Fahrschule

Reaktionsverzögerungen auftraten, erfolgte eine neurologische Abklärung. Ein hängendes Augenlid, Sakkaden² und eine Gangataxie³ ließen zunächst an Morbus Wilson denken. Als alle Befunde auf dem Tisch lagen, konnte, weil zufällig einer der anwesenden Ärzte das seltene Krankheitsbild kannte, dann nach einer zusätzlichen genetischen Untersuchung die auch für den Jüngsten zutreffende Diagnose »Morbus Niemann-Pick Typ C« (NP-C) gestellt werden.

Die Eltern konnten bei den großen Unterschieden zwischen ihren beiden Söhnen kaum an eine identische Krankheit glauben. In den langen Jahren der Diagnosesuche waren die familiären Belastungen enorm, und die Diagnose war letztendlich eine Erleichterung, obwohl damit auch bekannt wurde, dass NP-C stets progressiv und tödlich verläuft. Die Lebenserwartung beträgt null bis 60, im Mittel zehn bis 25 Jahre (Vanier, 2010).

Morbus Niemann-Pick

NP-C ist eine seltene⁴, autosomal rezessive, komplexe neurodegenerative Lipid-Stoffwechselstörung des zellulären Cholesterol-Fetttransports mit nachfolgender Fettspeicherung besonders in Gehirn, Leber und Milz und gilt damit als Multisystemerkrankung. Sie beruht auf NPC1- oder NPC2-Genmutationen, genetischen Defekten lipidtransportierender Proteine, die der interzellulären neuronalen Signaltransduktion dienen. NP-C zeigt große verlaufs- und stadienabhängige klinische Heterogenität (Grau et al., 2003), selbst bei eineiigen Zwillingen, die sich nur im Mitochondriengenom unterscheiden (Benussi et al., 2015). Die großen Unterschiede gehen auf eine große Anzahl unterschiedlicher Genotypen, Mutationen und Pathomechanismen zurück und hängen davon ab, wie und wo der intra-/interzelluläre Lipidstoffwechselprozess hauptsächlich gestört ist. Je später die Störungen im Stoffwechselprozess auftreten, desto milder ist die Verlaufsform (Millat et al., 2001). NP-C kann als modellhaft für andere angeborene neurodegenerative und seltene Stoffwechselerkrankungen angesehen werden (Hendriksz et al., 2017).

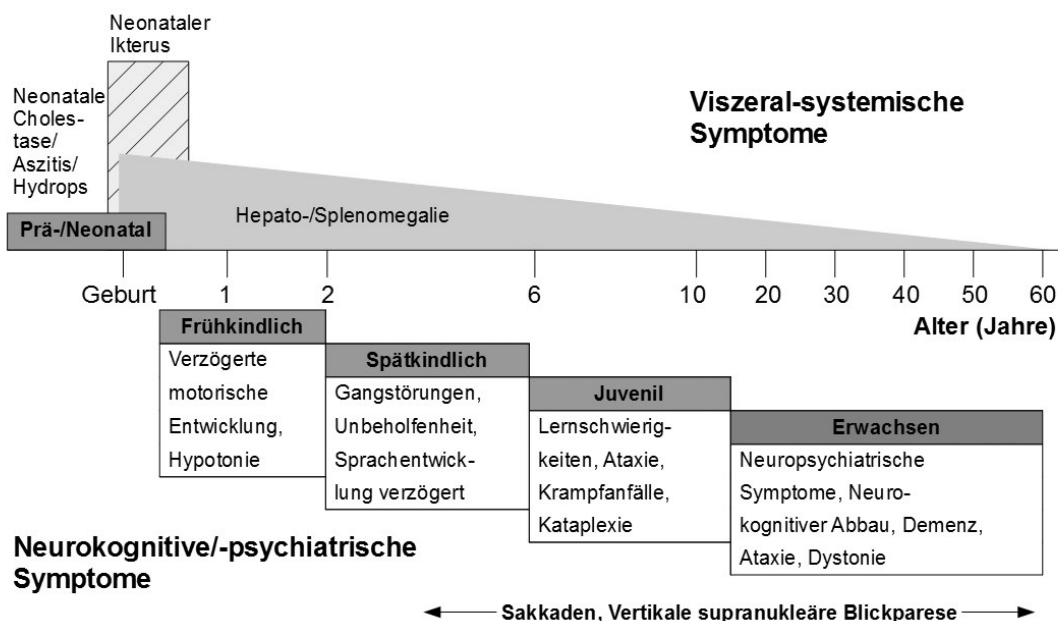
Die NP-C Guideline Working Group beschreibt in ihren Richtlinien (Wraith et al., 2009; Patterson et al., 2012; Patterson et al., 2017) neben den Subtypen NP-A, NP-B und NP-C fünf Subgruppen nach dem Erkrankungsalter mit typischen Kardinalsymptomen (viszeral-systemische, neurologische/neurokognitive und in den späten Verläufen insbesondere psychisch oder psychiatrisch anmutende (neuropsychiatrische) Auffälligkeiten): prä-/peri-/neonatal (< drei Monate), frühkindlich (drei Monate bis < zwei Jahre), spätkindlich (zwei bis < sechs Jahre),

1 kurzzeitiges Nachlassen des Muskeltonus ohne Bewusstseinsstörung, das im starken Affekt auftritt, etwa bei Schreck, Ärger, Erregung oder beim Lachen (»sich schlappmachen«)

2 schnelle, ruckartige Augenbewegungen beim Fixierungsversuch

3 Koordinationsstörung

4 ± 1 : 90.000



Verlaufsstadien NP-C mit Kardinalsymptomen (nach Vanier, 2010; Patterson et al., 2012)

Neonatale Cholestase (Gallenstau), Aszitis (Bauchwassersucht), Hydrops (generalisierte Flüssigkeitsansammlung), Ikterus (verlängerte Neugeborenenengelbsucht), Hepato-/Spleno-megalie (Leber-/Milzvergrößerung), Ataxie (Koordinationsstörung), Kataplexie (Lachschlag), Dystonie (Bewegungsstörungen durch unwillkürliche Muskelkontraktionen), Sakkaden, Vertikale supranukleäre Blickparese (Blickbewegungsstörungen)

juvenil (sechs bis 15 Jahre) und adolescent/erwachsen (> 15 Jahre) (siehe Abbildung).

Demnach zeigen frühe Manifestationen viszerale Symptome mit verlängerter Neugeborenenengelbsucht und Leber-/Milzvergrößerung. Sie verlaufen meist tödlich, können aber auch remittieren.

Bei infantil-juvenilen Formen überwiegen neurologische und neurokognitive Symptome. Die Betroffenen sind verzögert in ihrer intellektuellen und grob- oder feinmotorischen Entwicklung, sind ungeschickt, unbeholfen und stürzen häufig. Möglich sind zudem Ataxien, motorische Verlangsamung, Dystonien⁵, Augenbewegungsstörungen wie Sakkaden oder vertikale Blickparesen⁶, Epilepsien, Kataplexien, Dysphagien⁷ und Dysarthrien, also Sprach- und Sprechstörungen sowie ein Sprachabbau: Die Sprache wird verwaschen, undeutlich, unartikulierte, verzögert, verlangsamt, einsilbig, stotternd oder repetitiv. Beobachtet wird ferner ein neurokognitiver und intellektueller Abbau (Lern- und Aufmerksamkeitsstörungen) bis hin zu einer demenziellen Entwicklung. Bei juvenilen und adulten Spätmanifestationen der Erkrankung dominieren neben neurokognitiven neuropsychiatrische Symptome wie Persönlichkeitsveränderung, Ängste, uni- und bipolare Depressionen und psychotische Störungen mit akuten oder progredienten Psychosen mit Wahnvorstellungen, audiovisuellen Halluzinationen und imperativen Gedanken. Möglich sind auch Verhaltensstörungen, wie aggressives, unangepasstes, obsessiv-zwanghaftes, repetitives oder selbstverletzendes Verhalten, Impulskontrollstörungen und Hypersexualität, verbunden mit Schlafstörungen und

sozialem Rückzug (Vanier, 2010; Patterson et al., 2012; Lampe, 2016; Klünemann, 2017; Hendriksz et al., 2017).

Durch die teils nur diskreten, heterogenen und unspezifischen Symptome ist die Diagnose erschwert und nicht selten um Jahre verzögert. Im Schulalter zeigen sich oft nur Lern-, Schreib- und Aufmerksamkeitsprobleme (Vanier, 2010); 82 Prozent der Betroffenen haben kognitive oder Schulprobleme (Winstone et al., 2017). Bei jungen Erwachsenen treten zunächst oft nur neuropsychiatrische Probleme ohne viszerale und neurologische Symptome auf (Sévin et al., 2007): in Fallberichten als ADHS (Patterson et al., 2012), Psychose (Szakszon et al., 2014; Wouters et al., 2014), Schizophrenie (Nia et al., 2011; Tsao, 2014) mit Asperger-Autismus (Sandu et al., 2009), bipolare Störung (Walterfang et al., 2006) und Depressionen oder Verhaltensstörungen (Sévin et al., 2007). Bonnot et al. (2017) fanden 43 Prozent psychotische, 39 Prozent affektive und 18 Prozent Impulskontrollstörungen und empfehlen, bei psychiatrischen Symptomen, kombiniert mit kognitiven Beeinträchtigungen, neurologischen oder viszeralen Symptomen, auf NP-C zu screenen. Bewegungsstörungen unter Neuroleptika können extrapyramidale Nebenwirkungen oder neurologische Krankheitsprogression darstellen.

Diagnose der Erkrankung

Eine simple Screening-Methode nach der »Zwei-von-drei-Regel« (Ataxie plus zwei der drei Symptome »kognitiver Abbau«/»Blickparese«/»Dystonie«) detektiert NP-C mit neunzigprozentiger Sensitivität und Spezifität (Synofzik et al., 2016). Zum spezifischen Screening eignet sich der »NPC Suspicion Index« (NPC-SI; Hendriksz et al., 2015), für Kinder unter vier Jahren der »Early-Onset NPC-SI« (Pineda et al., 2016). Die neuropsychologische Testung ist diffizil (siehe Klärner et al., 2007), selbst für

Noch kein Mitglied der Sektion VPP?

Dann einfach eine E-Mail mit Beitrittswunsch und Mitgliedsnummer senden. Bitte die Regelungen zu Primär- und Sekundärsektion sowie den Sektionsbeitrag beachten.

E info@vpp.org
Informationen unter:
www.vpp.org/verband/intern/mitgliedschaft.shtml

⁵ Bewegungsstörungen durch unwillkürliche Muskelkontraktionen

⁶ Blickverlangsamung oder -lähmung meist nach oben; blinzeln wird der Kopf dabei mitgenommen

⁷ Schluckstörung, zunächst bei Flüssigkeiten

Kontakt

Annette Imann-Steinhauer
Psychologische Psychotherapeutin und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeutin (VT, PT, PA)
Alexander-Diehl-Str. 3
55130 Mainz
E praxis.imann-steinhauer@live.de

Literatur

Die Literaturliste kann beim Verlag per E-Mail angefordert werden:
E s.koch@bdp-verband.de

Spezialzentren; für die Erstabklärung wird das »Montreal Cognitive Assessment« (MoCA) empfohlen wegen seiner hundertprozentigen Sensitivität bei milder Symptomatik (Nasreddine et al., 2004), der einfachen Anwendung und der freien Verfügbarkeit (siehe Kasten). Hauptsächlich sind Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen beeinträchtigt (Heitz et al., 2017). Als medizinisch-diagnostischen Algorithmus empfiehlt die neueste Richtlinie (Patterson et al., 2017) nach klinischer Verdachtsdiagnose eine Stufendiagnostik mittels Biomarker- und Genmutationsnachweis.

Therapiemöglichkeiten

Eine Heilung ist derzeit nicht möglich, jedoch kann durch eine sogenannte Substratreduktionstherapie (Miglustat) die Symptomatik oft gemildert, der Progress verlangsamt (Nia et al., 2011; Lampe, 2016; Klünemann, 2017) und das Überleben verlängert werden. Vor allem junge und leichter Betroffene stabilisieren oder verbessern sich bei frühzeitigem Behandlungsbeginn (Patterson et al., 2015). Die irreversible neurologische Krankheitsmanifestation kann verlangsamt werden, wenn bei Einsetzen der neurologischen Symptomatik mit der Behandlung begonnen wird, was die Dringlichkeit frühzeitiger Diagnostik und Therapie verdeutlicht (Pineda et al., 2016). Fallberichte beschreiben auch, dass sich unter »Miglustat« zuvor therapieresistente neuropsychiatrische Symptome zurückbilden können. Zusätzlich kann symptomatisch behandelt werden. Weitere Behandlungsverfahren werden erprobt.

Psychosoziale Aspekte

Obwohl bei NP-C als seltener Krankheit mit dünner Datenlage nur wenige Angaben zu psychosozialen Aspekten vorliegen, sind die Krankheitsbelastungen und psychosozialen Probleme erkennbar groß, sowohl für Betroffene als auch für die Angehörigen. Die Krankheit wirkt sich nicht nur körperlich und kognitiv beeinträchtigend aus, sondern auch psychisch und sozial, besonders bei Teenagern und Erwachsenen (Aston et al., 2016). Wesentliche Stressoren sind körperliche Einschränkungen, Zurückweisung durch Gleichaltrige und soziale Isolation. Die frühe medizinische Krankheitserfahrung prägt das weitere Leben. Für die Krankheitsbewältigung ist die Familie von großer Bedeutung. Beklagt werden mangelnde Krankheitsinformation und Behandlungsmöglichkeiten (Henderson et al., 2009).

Auch die Krankheitsvarianten Niemann-Pick Typ A und B, die sich nur genetisch von NP-C unterscheiden, zusätzlich hämatologische, pulmonale und skelettale Symptome aufweisen und ebenfalls heterogen und selten sind, zeigen hohe psychosoziale Belastungen. Häufige Klinikaufenthalte führen zudem zu ökonomischen Problemen. Angehörige leiden oft selbst unter gesundheitlichen und emotionalen Beeinträchtigungen, fühlen sich erschöpft, sozial isoliert und in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (McGovern et al., 2017), ähnlich

wie Eltern anderer chronisch kranker Kinder (Nehring et al., 2015).

Bereits im diagnostischen Prozess und neben der medizinischen Behandlung benötigen Betroffene und ihre Familien informativen, edukativen, sozialen und psychologischen Support (Klünemann et al., 2011). Symptombezogene Mitbehandlungen wie Ergo-, Logo- und Physiotherapie sind je nach Fall ebenso notwendig wie Hilfs- und Beratungsmöglichkeiten. Auch besteht häufig Bedarf für ein (regelmäßig fehlendes) informiertes, qualifiziertes und individualisiertes psychotherapeutisches Angebot: zur Bewältigung des oft frustrierend langen diagnostischen Prozesses, zum Umgang mit Gram und Trauer über die dabei verlorene kostbare Behandlungs- und Lebenszeit, für die Krankheits- und Lebensbewältigung in der sich ständig verschlechternden Gesamtsituation, für die Bewältigung der organischen Krankheits- und medizinischen Behandlungsfolgen, für Coping, Compliance, Toleranz, Akzeptanz und Integration der Erkrankung, für die veränderten familiären und sozialen Beziehungen und schließlich den terminalen Abschied.

Disease Awareness

Es empfiehlt sich allgemein eine sorgfältige (Fremd-/Familien-)Anamnese unter aufmerksamer Berücksichtigung atypischer klinischer Erscheinungsbilder und Symptomkonstellationen vor dem Hintergrund der gesamten medizinischen Vorgeschichte. Es lohnt sich, genau zuzuhören und hinzusehen (»Blickdiagnosen«). Eine Kombination von (progressiven) psychischen/psychiatrischen, kognitiven, neurologischen, motorischen oder anderen organischen Störungszeichen bedarf einer interdisziplinären Abklärung. Bei Neigung zur Dissimulation mit gleichzeitig hoher Symptomlast, langer medizinischer Odyssee mit multiplen, aber unbefriedigenden Vorbehandlungen, jedoch eher »unauffälligen psychosozialen Umständen« und Gegenübertragungsgefühlen ist differenzialdiagnostisch auch das Vorliegen einer bislang undetektierten primär organischen Erkrankung zu bedenken.

Annette Imann-Steinhauer

Open-Access-Literatur: scholar.google.de; Google Scholar ist Pubmed möglicherweise überlegen (Heinzl, 2012).

Seltene Krankheiten: orpha.net; eurordis.org

MoCA-Test: mocatest.org

Videos zu NP-C-Bewegungs-/Blickstörungen und NPC-Suspicion-Index: npc-si.com

Selbsthilfegruppe/Spezialzentren: niemann-pick.de

Elternbuch: Hirschfeld, J. (2015). *Luisas Leben – Wunder fragen nicht*. Gelnhausen-Roth: Triga.

Youtube: Sabine Fornfeist über ihre betroffene Tochter Lili

Film über drei NP-C-Geschwister: npsuisse.ch