

Eine Kinderkrankheit wird erwachsen

Das Krankheitsbild von Niemann-Pick Typ C bei pädiatrischen und erwachsenen Patient_innen

Susanne A. Schneider¹, Thomas Duning² , Ina Buchholz³, Matthias P. Schönermark³ und Stefan A. Kolb⁴

¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum München, Deutschland

² Klinik für Neurologie, Gesundheit Nord, Klinikverbund Bremen, Klinikum Bremen-Ost, Deutschland

³ SKC Beratungsgesellschaft mbH, Hannover, Deutschland

⁴ KemPharm, Kopenhagen, Dänemark

Zusammenfassung: Die Untersuchung von seltenen Erkrankungen ist aufgrund der geringen Anzahl an Patient_innen sowie einem häufig heterogenen, multisymptomatischen Erscheinungsbild deutlich erschwert. Als Beispiel für eine solche seltene Krankheit dient im Folgenden die progrediente, neurodegenerative Erbkrankheit Niemann-Pick Typ C (NPC), die lange Zeit als „Kinderkrankheit“ galt. Im Verlauf des letzten Jahrzehnts wurde jedoch auch ein substanzieller Anteil an erwachsenen NPC-Patient_innen diagnostiziert. Da zum klinischen Erscheinungsbild von erwachsenen NPC-Patient_innen wenig Umfassendes bekannt ist, widmet sich der Artikel diesem Thema und zeigt, inwieweit die Erkenntnisse zu Manifestationen sowie zur Krankheitsentwicklung von pädiatrischen auf erwachsene NPC-Patient_innen übertragbar sind. Die Darstellung von Erkrankungsmerkmalen der Subpopulationen pädiatrischer gegenüber jugendlicher bzw. erwachsener NPC-Patient_innen basiert auf der verfügbaren Literatur sowie Expertenmeinungen hinsichtlich der Epidemiologie, des genetischen Mutationsmusters, des klinischen Bildes einschließlich der Prodromalsymptome, der Progressionsrate, dem allgemeinen Behandlungsregime und den Therapieeffekten. Insgesamt erweist sich NPC als ein Krankheitskontinuum, basierend auf weitestgehend ähnlichen genetischen Mutationsmustern sowie einer sich in den Altersgruppen entsprechenden Pathophysiologie. Pädiatrische und jugendliche bzw. erwachsene Patient_innen sind durch diverse Facetten fortschreitender neuropsychologischer Manifestationen wie bspw. kognitive Defizite und deutliche Einschränkungen ihrer motorischen Fähigkeiten (einschließlich der Berücksichtigung von prodromalen Symptomen) gekennzeichnet. NPC verläuft bei Kindern sowie bei jugendlichen bzw. erwachsenen Patient_innen auf die ähnliche Weise – jedoch mit einer beschleunigten Progressionsrate und einer somit verkürzten Lebenserwartung, je jünger die Patient_innen bei erstmaligem Auftreten neurologischer Symptome sind. Jedoch weist die hohe Krankheitslast aller NPC-Patient_innen auf die Schwere dieser seltenen Stoffwechselkrankheit hin. Die Behandlung von NPC erfolgt altersunabhängig interdisziplinär. Es besteht bisher keine kausale Therapieoption.

Schlüsselwörter: Niemann-Pick Typ C, Subpopulation, klinisches Bild, Prodromalsymptome, Progression (Progredienz), Krankheitskontinuum

The Pathology of Niemann-Pick Type C in Pediatric and Adult Patients

Abstract: The investigation of rare diseases is challenging because of the small number of patients and a frequently heterogeneous, multi-symptomatic clinical presentation. Niemann-Pick type C (NPC), a progressive, neurodegenerative hereditary disorder, was long considered a pediatric disease. However, in the past decade, this view changed, given that a substantial number of adult NPC patients were diagnosed. Yet, we still know little about the clinical spectrum of adult NPC. This article sheds further light on this topic. For this purpose, we based the disease characteristics of the subpopulations of pediatric versus adolescent and adult NPC patients on the available literature as well as expert opinions regarding epidemiology, genetic mutation pattern, pathology including prodromal symptoms, progression rate, general treatment regime, and treatment effects. As outlined, NPC emerges as a disease continuum based on broadly similar genetic mutation patterns and pathophysiology across age groups. Pediatric and adolescent/adult patients are characterized by diverse facets of progressive neuropsychological manifestations, such as cognitive deficits and marked limitations in their motor abilities (including consideration of prodromal symptoms). NPC progresses similarly in pediatric and adolescent/adult patients, albeit with an accelerated rate of progression and thus a shortened life expectancy the younger the patients are when neurological symptoms first appear. However, the high disease burden of all NPC patients indicates the severity of this metabolic disorder. The treatment of NPC is interdisciplinary, regardless of age. To date, there is no causal therapy option.

Keywords: Niemann Pick type, metabolic disease, rare disease, natural history, pediatric form, late-onset form

Einleitung

Eine Erkrankung gilt in der Europäischen Union als selten (engl. *orphan disease*), wenn weniger als 5 von 10 000 Menschen von ihr betroffen sind. Trotz dieser Seltenheit der einzelnen Erkrankungen ist ihre Gesamtzahl hoch – gibt es doch mehr als 6000 unterschiedliche seltene Erkrankungen. Allein in Deutschland wird die Zahl der von einer seltenen Erkrankung Betroffenen auf etwa 4 Millionen Menschen geschätzt (Bundesministerium für Gesundheit, 2021). Dennoch sind seltene Krankheiten weiterhin unzureichend untersucht. Dies liegt neben der geringen Patientenzahl auch an dem häufig komplexen, multisymptomatischen Erkrankungsbild, welches die Diagnosestellung oft erschwert. Häufig existieren nur wenige Behandlungsoptionen. Bestehen zudem innerhalb einer Patientenpopulation verschiedene Subgruppen, muss genau betrachtet werden, ob sich die Betroffenen bzgl. ihres klinischen Bildes entsprechen und auf dieselbe Art therapiert werden können.

Bei erblich bedingten Krankheiten kann sich der Krankheitsverlauf selbst bei Patient_innen mit derselben genetischen Mutation außerordentlich heterogen gestalten. Als Beispiel für eine solche progrediente seltene Krankheit dient im Folgenden die neurodegenerative, rezessive Erbkrankheit Niemann-Pick Typ C (NPC), bei der entsprechende Überlegungen bzgl. potenzieller Subgruppenunterteilungen angestellt werden (Geberhiwot et al., 2018; Vanier, 2010). NPC wird klinisch durch neurologische, neuropsychologische bzw. psychiatrische und viszerale Symptome charakterisiert, wobei bei Kleinkindern unter 2 Jahren viszerale Symptome wie eine Hepato- oder Splenomegalie vorherrschen. Bei älteren pädiatrischen Patient_innen kommen neurologische Symptome wie eine Ataxie oder eine vertikale supranukleäre Blickparese (VSGP), aber auch neuropsychologische Manifestationen wie kognitive Beeinträchtigungen hinzu, welche Lernschwäche sowie mentale Entwicklungsdefizite verursachen. Im jugendlichen/erwachsenen Alter treten neben den neurologischen Störungen vermehrt psychiatrische Symptome wie Demenz, Psychosen oder affektive Störungen auf. Dabei handelt es sich bei NPC um eine lysosomale Speicherkrankheit, welche pathophysiologisch sowie klinisch mit verschiedenen anderen Stoffwechselerkrankungen wie den Leukodystrophien verwandt ist (Schöls et al., 2017; Walterfang, Bonnot, Mocellin & Velakoulis, 2013): Es besteht zumeist eine genetische Komponente; die Erkrankungen haben einen fortschreitenden Charakter, welcher zu zunehmenden neurodegenerativen Einschränkungen führt; auch bei den Leukodystrophien kann zwischen verschiedenen Altersgruppen bzgl. der Krankheitsmanifestation unterschieden werden. Ähnlich zu NPC sind häufig Kinder und Jugendliche betroffen, es existiert aber auch eine adulte Form.

NPC ist eine genetisch bedingte Krankheit, die durch Genmutationen von *NPC1* und *NPC2* verursacht wird (Davidson & Walkley, 2010). Die Proteine NPC1 und NPC2 sind am intrazellulären Lipidtransport beteiligt. Der komplette oder teilweise Verlust der Aktivität dieser Lipidtransportproteine bedingt einen gestörten Lipidstoffwechsel, welcher eine zunehmende Akkumulation von Lipiden wie Cholesterin in den Lysosomen auslöst. Die Folge ist eine Zellapoptose, vorwiegend in den Nervenzellen. Dies führt zu einer progressiven neuronalen Zerstörung, gefolgt von schwerwiegenden funktionalen Beeinträchtigungen der Patient_innen. Die Pathophysiologie dieser Krankheit ist bei allen NPC-Patient_innen vergleichbar und beginnt sehr früh vor der Geburt, wobei sich NPC je nach Art der Genmutationen in unterschiedlichem Alter der Patient_innen manifestiert.

Das Durchschnittsalter beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome, wie es nach aktuellem Stand bekannt ist, liegt bei 10 bis 12 Jahren (Patterson et al., 2013; Patterson, Garver et al., 2020). Dementsprechend war NPC lange Zeit als pädiatrisches Krankheitsbild („Kinderkrankheit“) bekannt. Diese Sichtweise hat sich im letzten Jahrzehnt geändert: Heute weiß man, dass sich NPC in allen Altersgruppen, d.h. vom frühen Säuglings- oder sogar pränatalen Alter bis zum hohen Erwachsenenalter manifestieren kann, wobei ein früheres Auftreten erster Symptome in der Regel zu einem verstärkt progredienten Krankheitsverlauf und einer geringeren Lebenserwartung führt. In der Vergangenheit wurden erwachsene NPC-Patient_innen aufgrund eines mildereren, atypischen oder teilweise zu Beginn subklinischen und langwierigen Krankheitsverlaufs meist nicht erkannt. Im letzten Jahrzehnt haben sich die diagnostischen Möglichkeiten dank spezifischer Biomarker-Bluttests und genetischer Sequenzierung erheblich verbessert. Sie stehen in größerem Umfang zur Verfügung und werden auch bei unspezifischen, milden Verdachtsfällen von NPC vermehrt proaktiv und regelhaft eingesetzt (Patterson et al., 2017). Dies hatte zur Folge, dass auch erwachsene Patient_innen identifiziert wurden und inzwischen einen wesentlichen Teil der Gruppe von NPC-Betroffenen ausmachen. Auch die Verfügbarkeit von Miglustat seit 2009 als erste spezifische Therapie für NPC führte zu einem erhöhten Bewusstsein für diese Krankheit.

Obwohl NPC inzwischen bei Patient_innen aller Altersklassen diagnostiziert wird, ist das klinische Bild erwachsener NPC-Patient_innen weniger umfassend bekannt als das von pädiatrischen Patient_innen. Entsprechend ist unklar, ob die Erkenntnisse zur Krankheitsentwicklung von der pädiatrischen auf die adulte Form von NPC übertragen werden können.

Methoden

Ziel dieses Reviewartikels, basierend auf verfügbarer Literatur sowie Expertenmeinung, ist es, pädiatrische gegenüber jugendlichen bzw. erwachsenen NPC-Patient_innen hinsichtlich der Epidemiologie, des genetischen Mutationsmusters, des klinischen Bildes einschließlich Prodromalsymptomen, der Progressionsrate, dem allgemeinen Behandlungsregime und Therapieeffekten miteinander zu vergleichen. Die Arbeit fokussiert auf den europäischen Kontext von NPC; da jedoch nur wenige Daten verfügbar sind, werden für einige Aspekte auch Quellen aus den USA und Australien herangezogen.

Dafür wird erstens die Punktprävalenz von NPC in Deutschland anhand der Geburtenprävalenz und der durchschnittlichen Lebenserwartung dargestellt. Zur Schätzung der Punktprävalenz dient eine wissenschaftlich etablierte Methode, bei der die Geburtenprävalenz mit dem Quotienten aus der durchschnittlichen Lebenserwartung von NPC-Patient_innen und der durchschnittlichen Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung multipliziert wird (orpha.net, 2021).

Zweitens wird eine Betrachtung der Genotypen, der Pathophysiologie sowie des Krankheitsbildes von NPC vorgenommen. Das klinische Bild wird auf Grundlage der wenigen verfügbaren Studien (mit Ausnahme von Einzelfallstudien und Fallserien) mit Daten von mindestens drei Patient_innen je Subgruppe entsprechend ihres Alters bei erstmaligem Auftreten neurologischer Symptome bzgl. pädiatrischer NPC-Patient_innen (etwa 4 bis 15 Jahre, je nach Quelle) gegenüber jugendlichen bzw. adulten NPC-Patient_innen (etwa ab 15 Jahre, je nach Quelle) vergleichend zusammengefasst. Die prodromalen Anzeichen von NPC sowie die Progression der Erkrankung in Abhängigkeit vom Alter der Patientin oder des Patienten bei Beginn neurologischer Symptome sind geschildert.

Drittens werden auch die Krankheitslast sowie aktuelle Therapieoptionen von Kindern mit der von Jugendlichen bzw. Erwachsenen mit NPC verglichen.

Ergebnisse und Diskussion

Die Punktprävalenz von NPC beträgt etwa 1.2 bis 2.5 Fälle pro Million Personen

Die Neugeborenenprävalenz bzw. -inzidenz von NPC wird in der Literatur mit 4.8 bis 9.1 Fällen pro Million Personen berichtet (Hult, Darin, von Dobeln & Mansson, 2014; Vanier, 2010; Vanier & Millat, 2003). Um einen Eindruck der Anzahl der derzeit in Deutschland lebenden NPC-Patient_innen erhalten zu können, sollte hingegen die Punkt-

prävalenz abgeschätzt werden, welche sich aufgrund der drastisch verkürzten Lebenserwartung von der Inzidenz und Prävalenz direkt nach der Geburt unterscheidet. Die durchschnittliche Lebenserwartung von NPC-Patient_innen, wie aus Registerdaten entnommen, beträgt 20.3 Jahre (Imrie, Heptinstall, Knight & Strong, 2015). Daraus ergibt sich rechnerisch eine Punktprävalenz von 1.2 bis 2.5 NPC-Patient_innen pro Million Personen. Diese entspricht einer geschätzten Anzahl von 97 bis 202 Personen mit NPC in Deutschland. Eine Differenzierung der Epidemiologie von NPC nach alters- oder geschlechtsspezifischen Aspekten ist anhand dieser Daten nicht möglich.

Die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung von NPC-Patient_innen hängt zu einem großen Teil mit dem Alter beim erstmaligen Auftreten neurologischer, in seltenen Fällen auch neuropsychologischer Symptome und nicht mit dem Alter beim Auftreten der allgemeinen ersten, meist viszerale Krankheitsmanifestationen zusammen. Daraus resultierte die etablierte Klassifizierung in vier NPC-Hauptformen: früh-infantile Patient_innen (< 2 Jahre), spät-infantile (2 bis < 6 Jahre) bzw. juvenile Patient_innen (6 bis 15 Jahre), welche zu pädiatrischen Patient_innen zusammengefasst werden, und jugendliche bzw. erwachsene Patient_innen (> 15 Jahre; Geberhiwot et al., 2018; Vanier, 2010). Hinzu kommt eine weitere perinatale, systemische und rasch tödlich verlaufende Form von NPC, die jedoch selten auftritt. Darüber hinaus gibt es Patient_innen jeden Alters, welche seit dem frühen Kindesalter viszerale Symptome aufweisen, jedoch noch keine neurologischen Symptome entwickelt haben und somit nicht den typischen neurologischen Formen zuzuordnen sind (Vanier, 2010).

In europäischen Ländern liegt der Anteil der Patient_innen, bei denen neurologische Symptome erstmalig zu Krankheitsbeginn im Kindesalter (2 bis 15 Jahre) oder aber im Jugend-/Erwachsenenalter auftreten, bei etwa 62% bzw. 27% (Geberhiwot et al., 2018; Patterson et al., 2013). Da aber ein Teil der pädiatrischen NPC-Patient_innen das Erwachsenenalter erreicht, beträgt der Anteil erwachsener Patient_innen (> 18 Jahre) in einzelnen Ländern bis zu etwa der Hälfte der gesamten NPC-Population (Patterson, Mengel et al., 2020).

Nur wenige Genotypen können eindeutig einer Erstmanifestation von NPC im Erwachsenenalter zugeordnet werden

Es gibt nur wenige häufige und eine Reihe wiederkehrender *NPC1*- und *NPC2*-Genmutationen, wodurch das sehr heterogene Krankheitsbild von NPC bedingt ist. In einigen Studien wurde berichtet, dass bestimmte heterozygote Mutationen mit einer jugendlichen/erwachsenen neurolo-

gischen Form von NPC assoziiert sind. Diesen Genmutationen gemeinsam ist das Vorliegen einer Punktmutation, sodass vermutlich eine funktionelle Restaktivität des NPC-Moleküls erhalten bleibt und eine mildere Ausprägung von NPC mit verlangsamer Progression verursacht wird (Nadjar et al., 2018; Wassif et al., 2016). Die begrenzte Patientenpopulation zusammen mit der Komplexität der NPC-Genmutationen erschwert jedoch die Analyse möglicher Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. Darüber hinaus kann aufgrund der phänotypischen Variation bei NPC1-Patient_innen darauf geschlossen werden, dass zusätzliche Modifikatoren zur Variabilität der klinischen Präsentation beitragen (Rodriguez-Gil et al., 2020).

Eine Assoziation der Genotypen zum Patientenalter bei neurologischer Erstmanifestation der Krankheit konnte bisher nicht festgestellt werden. Es ist möglich, dass sich die Genotypen bei Patient_innen mit früh-infantiler Form deutlich von denen der anderen neurologischen Subtypen abheben. So werden funktionelle Nullmutationen ohne Restaktivität des NPC-Proteins eher bei sehr jungen Patient_innen beobachtet, insbesondere wenn beide NPC-Allele von dieser Mutation betroffen sind (sog. doppelt funktionelle Nullmutationen). Die Genotypen der pädiatrischen und der jugendlichen/erwachsenen Form weisen hingegen auffallende globale Ähnlichkeiten auf. Inwieweit heterozygote Mutationen, also solche, die nur ein Allel betreffen, einen Risikofaktor für milde Phänotypen wie einen spät beginnenden neurodegenerativen Krankheitsverlauf darstellen, ist derzeit Inhalt wissenschaftlicher Untersuchungen (Bremova-Ertl et al., 2020). Die meisten Genmutationen können somit weder klassifiziert noch eindeutig pädiatrischen oder jugendlichen/erwachsenen NPC-Patient_innen zugeordnet werden.

NPC stellt ein Krankheitskontinuum dar

Bei Vorhandensein von mild-pathogenen Mutationen bleiben trotz der Krankheitsprogression auf zellulärer Ebene klinische Manifestationen insbesondere im Kindes- und Jugendalter aus, da sie durch Regenerationsprozesse der Organe kompensiert werden können, sodass neurologische Symptome erst Jahre später erkennbar werden.

Wie auch andere Erbkrankheiten kann NPC deshalb als Krankheitskontinuum betrachtet werden. Basierend auf den Genmutationen, welche generell zu einer beeinträchtigten Funktion der Proteine NPC1 und NPC2 führen, unterscheidet sich die molekulare Pathophysiologie verschiedener Altersgruppen der NPC-Patient_innen kaum voneinander. Es sei darauf hingewiesen, dass die neuronale Zerstörung und somit die Progressionsrate von NPC in Abhängigkeit des Alters bei erstmaligem Auftreten neurologischer Symptome jedoch voneinander abweicht,

da verschiedene Mutationen die Funktion der Proteine NPC1 und NPC2 vermutlich in unterschiedlich starker Form beeinträchtigen. Unabhängig vom Zeitpunkt der Erstmanifestation zeigt sich NPC jedoch in jedem Lebensalter als kontinuierlich fortschreitende Krankheit.

Das klinische Bild pädiatrischer bzw. jugendlicher/erwachsener NPC-Patient_innen weist viele Gemeinsamkeiten auf

Bei NPC handelt es sich um eine fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung, welche von progredienten kognitiven Störungen und diskreten Funktionseinschränkungen der Patient_innen gekennzeichnet ist. Das klinische Bild von NPC wird als sehr heterogen beschrieben, mit einer oft multisymptomatischen Präsentation neuropsychologischer bzw. psychiatrischer, neurologischer und viszeraler Symptome (Patterson et al., 2012; Vanier, 2010). Folglich variieren die Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Manifestationen zwischen den Quellen erheblich. Zudem basiert die Berechnung der Symptommhäufigkeit der Patient_innen in den Studien auf unterschiedlichen Zeitpunkten ihres progredienten Zustandes. Veröffentlichungen von Mengel et al. (2017) und Wraith et al. (2014) bieten einen umfassenden Überblick über die Erscheinungsformen von NPC in Abhängigkeit vom Alter des erstmaligen Auftretens neurologischer Symptome. Während das klinische Bild der pädiatrischen und der jugendlichen/erwachsenen Form von NPC eine große Bandbreite an Erscheinungsformen aufweist, ergeben sich in beiden Altersklassen vergleichende Symptomcluster (Mengel et al., 2017), was die einheitliche Pathophysiologie widerspiegelt.

Wie in Abbildung 1A dargestellt, werden innerhalb der Klasse der neuropsychologischen bzw. psychiatrischen Symptome progressive kognitive Defizite bei bis zu 100 % sowohl der jugendlichen/erwachsenen als auch der pädiatrischen NPC-Patient_innen beobachtet. Ein kognitiver Verfall manifestiert sich dabei in der Kindheit eher als geistige Retardierung mit zunehmendem Verlust der erworbenen Fähigkeiten und Lernschwierigkeiten, während im Erwachsenenalter das gleiche Symptom als progressive kognitive Defizite oder Demenz wahrgenommen wird. Bei jungen erwachsenen NPC-Patient_innen manifestieren sich neuropsychologische Symptome häufiger auch in Form von Psychosen (Mengel et al., 2017), bipolaren Störungen oder Depressionen (Gburek-Augustat et al., 2020; Josephs, Van Gerpen & Van Gerpen, 2003; Sullivan, Walterfang & Velakoulis, 2005; Trendelenburg et al., 2006; Walterfang et al., 2013; Wraith et al., 2014). Diese neuropsychologischen Symptome führen zu einer immensen Beeinträchtigung der Lebensqualität betroffener Patient_innen. Die Störung psychosozialer Fähigkeiten ist häufig

die Folge, da die Patient_innen in Zusammenspiel mit den im Folgenden beschriebenen neurologischen Symptomen nicht mehr an alltäglichen Aktivitäten teilnehmen können (Bonnot, Klunemann, Velten, Torres Martin & Walterfang, 2019).

Die häufigsten auftretenden neurologischen Manifestationen für beide Altersgruppen sind eine zerebelläre Ataxie und Dysarthrie/Dysphagie (30 bis 90% der Kinder bzw. 50 bis 100% der Jugendlichen/Erwachsenen sind davon betroffen; Abbildung 1B). Dystone Bewegungsstörungen sowie vertikale supranukleäre Blickparese (VSGP) sind ebenfalls bei sowohl der pädiatrischen als auch der jugendlichen/erwachsenen Form von NPC zu finden, treten aber etwas häufiger in höherem Alter auf. Die (gelastische) Kataplexie tritt in beiden Gruppen weniger häufig auf (Bauer et al., 2013; Cupidi et al., 2017; Imrie et al., 2019; Kandt, Emerson, Singer, Valle & Moser, 1982; Mengel et al., 2017; Oyama et al., 2006; Smit, Lammers & Catsman-Berrevoets, 2006; Vanier, 2010; Wraith et al., 2014). Epileptische Anfälle sind innerhalb der Subgruppe der jugendlichen/erwachsenen Patient_innen seltener als in der Subgruppe der pädiatrischen Patient_innen (Sévin et al., 2007), wobei Kataplexien und Epilepsien hauptsächlich bei NPC-Patient_innen im Alter zwischen 10 und 20 Jahren beobachtet werden (Mengel et al., 2017). Die Erkrankung besitzt ein hohes Maß an Dynamik: Bei umfassender und längerfristiger Betrachtung von Patient_innen einer Altersgruppe entsprechend ihrem erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome können viele Manifestationen schließlich bei nahezu allen Patient_innen eines Kollektivs beobachtet werden. Die Heterogenität der Symptome innerhalb einer Gruppe scheint dabei oft ebenso groß zu sein wie zwischen den Altersgruppen.

Viszerale Symptome gelten als typisch für pädiatrische NPC-Patient_innen und tragen regelmäßig zu ihrer Diagnose bei, doch auch jugendliche bzw. erwachsene Patient_innen können betroffen sein (siehe Abbildung 1C). Splenomegalie ist hierunter das häufigste viszerale Symptom, welches bei 65 bis 91% der pädiatrischen Patient_innen, aber auch bei 30 bis 70% der jugendlichen/erwachsenen NPC-Patient_innen beobachtet wird (Iturriaga, Pineda, Fernandez-Valero, Vanier & Coll, 2006; Mengel et al., 2017; Wraith et al., 2014). Allerdings wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass eine Splenomegalie häufig asymptomatisch ist und erst durch eine abdominelle Ultraschalluntersuchung entdeckt wird, sodass diese Angaben zur Häufigkeit womöglich unterschätzt sind (Sévin et al., 2007). Weniger häufig in beiden Altersgruppen ist die Hepatomegalie (Anheim et al., 2014; Imrie et al., 2019; Iturriaga et al., 2006; Sévin et al., 2007). Eine verlängerte Neugeborenenengelbsucht wurde rückwirkend bei deutlich weniger jugendlichen/erwachsenen Patient_innen gegenüber den pädiatrischen Patient_innen festgestellt (Gburek-

Augustat et al., 2020; Imrie et al., 2019; Iturriaga et al., 2006; Kelly, Portmann, Mowat, Sherlock & Lake, 1993; Mengel et al., 2017; Pineda et al., 2019; Wraith et al., 2014). Die Darstellung der viszeralen Symptomatik von erwachsenen NPC-Patient_innen ist allerdings möglicherweise unvollständig, da eine retrospektive Erfassung häufig nicht gelingt. Retrospektiv erhobene viszerale Manifestationen oder prodromale Zeichen von NPC vor Beginn der neurologischen Störungen werden häufig nicht adäquat dokumentiert. Somit sind die systemischen Manifestationen zwischen den beiden Altersgruppen nicht direkt vergleichbar.

Vor dem Auftreten neurologischer Symptome zeigen sich häufig Prodromalzeichen von NPC

Um das klinische Bild erwachsener NPC-Patient_innen vollständig zu verstehen, müssen die ersten präsymptomatischen Anzeichen oder sog. Prodromalsymptome von NPC berücksichtigt werden. Prodrome können als frühe Symptome definiert werden, welche sich von denen der akuten klinischen Phase unterscheiden, die mit dem Auftreten ausgeprägter neurologischer Symptome beginnt (Fava & Kellner, 1991).

Die meisten Patient_innen sowie deren Angehörige berichten, dass sie schon lange vor ihrer NPC-Diagnose bzw. der NPC-Diagnose ihres Kindes Symptome dieser Krankheit wahrgenommen haben. Die frühesten Anzeichen waren hierbei kognitive Beeinträchtigungen oder leichte Lernbehinderungen, Beeinträchtigungen der Feinmotorik mit Ungeschicklichkeit (isolierte Ataxie), Augenbewegungsstörungen sowie weitere neuropsychologische Manifestationen (Nadjar et al., 2018; Stampfer et al., 2013). Solche Symptome gelten als wenig spezifische, aber häufige Frühindikatoren für eine NPC-Erkrankung. Prodromale Symptome können sehr subtil und in ihrem Verlauf stabil sein oder im Kindes- und Jugendalter über Jahre hinweg aufgrund der hohen neuronalen Plastizität fluktuieren. Darüber hinaus wurden bei Patient_innen mit Beginn der Erkrankung im Erwachsenenalter retrospektiv teilweise schlechte Schulleistungen, Verhaltensstörungen, emotionales Fehlverhalten oder Instabilität sowie Migräne erkannt (Iturriaga et al., 2006; Pineda et al., 2019; Vanier, 2010; Wraith et al., 2014). Die beschriebenen Symptome werden jedoch ohne tiefgreifenden Krankheitswert wahrgenommen und führen daher nicht zu einer möglichen Verdachtsdiagnose NPC. Dies ändert sich, sobald ein NPC-typisches neurologisches Symptom wie Epilepsie auftritt.

Die Identifizierung von Prodromalzeichen wird ebenfalls dadurch erschwert, dass in Einzelfällen ein Zusammentreffen mit anderen Erkrankungen in der Kindheit,

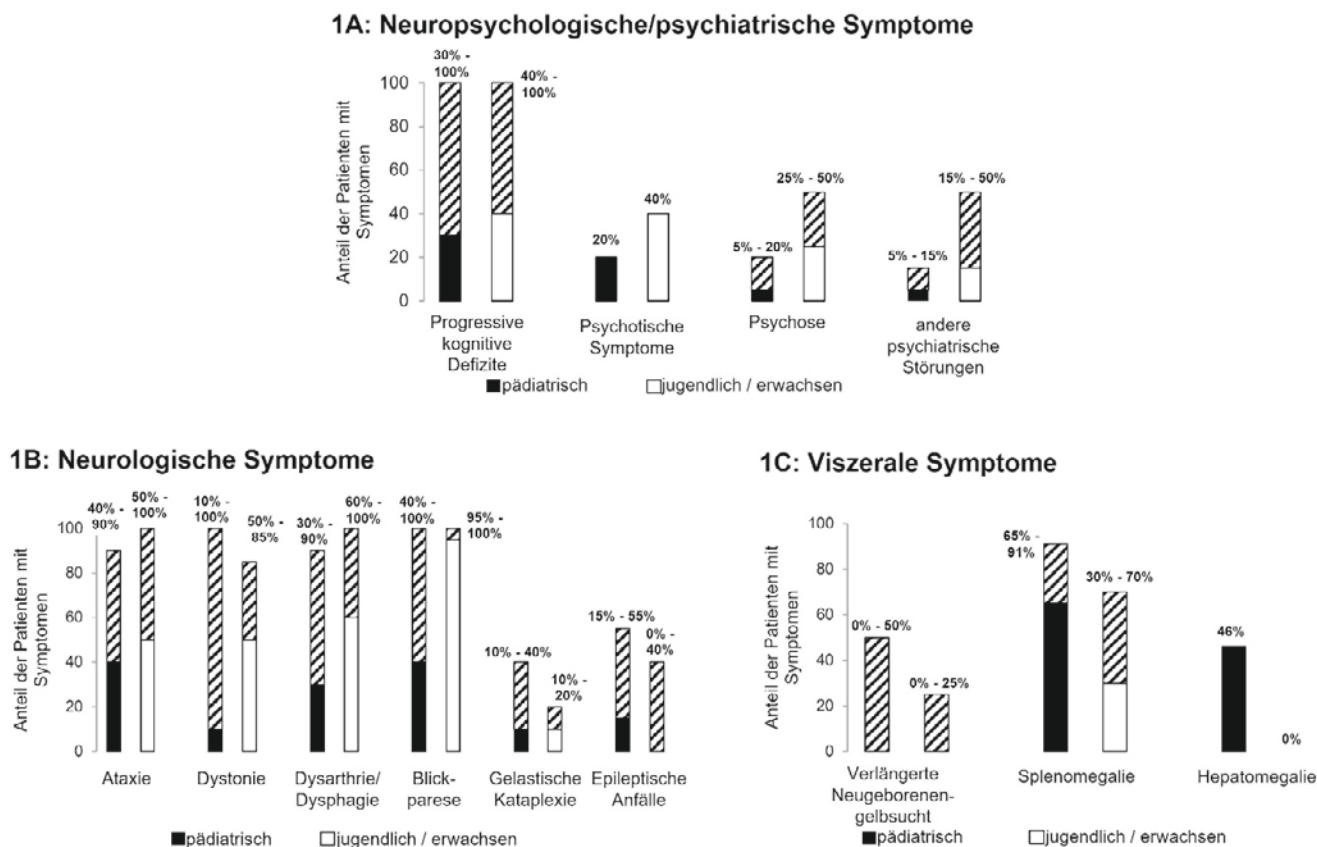


Abbildung 1. Manifestationen von Niemann-Pick Typ C bei pädiatrischen Patient_innen (schwarze Balken) im Vergleich zu jugendlichen/erwachsenen Patient_innen (weiße Balken). Der schraffierte Bereich bezieht sich auf die in der Literatur angegebene Spanne der Patientenanteile für jedes Symptom. Eigene Darstellung nach Gburek-Augustat et al. (2020; $N = 10$), Iturriaga et al. (2006; $N = 14$), Koens et al. (2016; $N = 8$), Mengel et al. (2017; $N = 46$), und Wraith et al. (2014; $N = 48$).

die diese Zeichen verursacht haben könnten, nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Außerdem überschneidet sich der Beginn einer ausgeprägten Neurodegeneration manchmal mit den Prodromalsymptomen der Krankheit (Nadjar et al., 2018). Daher ist eine eindeutige Angabe des Alters bei Krankheitsbeginn bzw. das Alter der Patientin oder des Patienten bei erstmaligem Auftreten neurologischer Symptome kaum möglich. Eine detaillierte Erhebung zur Zusammenstellung und Quantifizierung von Informationen über Prodromalzeichen in einer größeren Kohorte wäre erforderlich, um konkrete Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Progressionsrate und Lebenserwartung von NPC-Patient_innen unterscheiden sich zwischen den Altersgruppen

Die Geschwindigkeit des neurodegenerativen Krankheitsverlaufs und die Lebenserwartung unterscheiden sich erheblich zwischen pädiatrischen und erwachsenen NPC-

Patient_innen. Bei Betroffenen, deren erste neurologische Symptome im Kindesalter auftreten, schreitet die Krankheit schneller voran, sodass diese Patient_innen eine frühere Sterblichkeit aufweisen als Patient_innen mit später einsetzenden neurologischen Manifestationen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die jährliche Progression bei unbehandelten Patient_innen mit neurologischer Erstmanifestation im Säuglings- oder Kindesalter am höchsten und bei erwachsenen Patient_innen am niedrigsten ist (Iturriaga et al., 2006; Patterson et al., 2015; Pineda et al., 2009; Vanier, 2010; Wraith et al., 2009). Die Progressionsrate nimmt daher mit zunehmendem Alter beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome ab.

Eine Abnahme der Progression der Symptome von NPC geht mit einer Zunahme der Lebenserwartung der Patient_innen einher (Geberhiwot et al., 2018; Imrie et al., 2015; Vanier, 2010). Eine Klassifizierung nach dem Alter des erstmaligen Auftretens der neurologischen Symptome wurde herkömmlich gewählt, um die unterschiedlichen Sterblichkeitsraten von NPC-Patient_innen im klinischen Kontext auszulegen: Neugeborene und früh-infantile Pati-

ent_innen haben eine sehr kurze Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten bis etwa 5 Jahren. Pädiatrische Patient_innen erreichen ein durchschnittliches Alter von unter 12 Jahren (spät-infantile Patient_innen) bis etwa 30 Jahren (juvenile Patient_innen). Daher ist es wahrscheinlich, dass vor allem juvenile Patient_innen ins Erwachsenenalter gelangen. Bei jugendlichen/erwachsenen Patient_innen verläuft die Krankheitsprogression noch langsamer und die Lebenserwartung ist im Vergleich zur gesunden Bevölkerung weniger stark beeinträchtigt.

Obwohl die Progressionsrate innerhalb einer Altersgruppe als weitestgehend stabil eingestuft wurde (Cortina-Borja et al., 2018; Stampfer et al., 2013), konnten bei detaillierter Betrachtung des Krankheitsverlaufs unabhängig vom Alter patientenindividuell mehrere Verlaufsmuster identifiziert werden: Die Progression kann sich kontinuierlich verschlechtern, sie kann in einzelnen Funktionsbereichen innerhalb einer dynamischen Krankheitsentwicklung fluktuieren oder sie verläuft mit langen Pausen als vorübergehend stabile Krankheit (Cortina-Borja et al., 2018). Kurzfristig erschwert diese potenzielle Dynamik oft die Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung NPC.

Jugendliche und erwachsene NPC-Patient_innen haben eine ausgeprägte Krankheitslast

Betroffene von NPC sind einer hohen Krankheitslast ausgesetzt, wobei diese zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patient_innen durchaus unterschiedlich bedingt ist. Neben den motorischen Einschränkungen sind vor allem Kinder von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen sowie Lernschwächen betroffen. Erwachsene Patient_innen fallen dadurch auf, dass sie eine Ungeschicklichkeit zeigen, sich nur schwer anpassen und ihren Beruf nicht produktiv oder effizient ausüben können und in einem späteren Stadium häufig arbeitsunfähig werden. In allen Altersgruppen leiden die Patient_innen und ihre Angehörigen zudem unter psychosozialen Belastungsfaktoren wie sozialer Ausgrenzung, dem Bedarf an sozialer Unterstützung und dem fortschreitenden Verlust der Selbstständigkeit bei alltäglichen Aktivitäten, bspw. bedingt durch Sprachstörungen oder den Rollstuhl. Mit zunehmender Krankheitsschwere ist NPC im Alltag ohne Pflege nicht mehr zu bewältigen. Die Belastung durch die Krankheit ist insbesondere im palliativen Spätstadium hoch.

Hinzu kommt, dass erwachsene NPC-Patient_innen unter dem Bewusstsein ihrer Situation leiden: Sie sind sich des bevorstehenden, fortschreitenden Leidensweges bis zum unvermeidlich fatalen Ende bewusst. Dieses Bewusstsein könnte die typischen neuropsychologischen Symptome von NPC wie Psychosen, manische Episoden

und Depressionen verstärken, die womöglich auch daher im Vergleich zu pädiatrischen Patient_innen häufiger auftreten (Klünemann, Santosh & Sedel, 2012).

Das Behandlungsregime für erwachsene und pädiatrische Patient_innen ist nahezu identisch

Geberhiwot et al. (2018) geben einen umfassenden Überblick über das klinische Management von NPC-Patient_innen. Dieses Management ist bei pädiatrischen und erwachsenen NPC-Patient_innen mit wenigen Ausnahmen nahezu identisch. Zur spezifischen Behandlung von NPC wurde innerhalb der Europäischen Union 2009 Miglustat zugelassen. Mithilfe einer kontinuierlichen Miglustatbehandlung begleitet von supportiven Maßnahmen konnte bei NPC-Patient_innen eine Verlangsamung der Krankheitsprogression bis hin zu einer Stabilisierung in den Funktionalitätsbereichen Gehfähigkeit, Feinmotorik, Sprache und Schlucken demonstriert werden (Patterson et al., 2015). In der Gruppe der erwachsenen NPC-Patient_innen konnte sowohl eine weitere Verschlechterung der Bewegungsstörungen als auch der Dysphagie verhindert werden, wobei Miglustat hier sogar wirksamer war als bei pädiatrischen Patient_innen (Patterson, Vecchio, Prady, Abel & Wraith, 2007).

Aufgrund der heterogenen Erscheinungsformen dieser neurodegenerativen Erkrankung wird NPC des Weiteren interdisziplinär, sehr patientenindividuell und mit einer Vielzahl von symptomatischen Therapien behandelt. So dienen bspw. anticholinerge Wirkstoffe zur Behandlung dystoner Bewegungsstörungen, antikonvulsive Medikamente zur Therapie der Kataplexien und Antidepressiva, Sedativa oder neuroleptische Medikamente zur Behandlung psychiatrischer Symptome. Bei Kindern kommen gegenüber Erwachsenen häufiger Antikonvulsiva zum Einsatz, da epileptische Anfälle bei erwachsenen Patient_innen sehr selten auftreten (Geberhiwot et al., 2018; Rego et al., 2019). Angepasst an den Schweregrad von NPC bzw. den mentalen Status der Patientin oder des Patienten sollte eine neuropsychologische (psychotherapeutische) Intervention einschließlich verhaltenstherapeutischer Ansätze zum gezielten Training der jeweiligen Störungen zur Verfügung gestellt werden. In beiden Altersgruppen spielen zudem supportive Therapien wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie zum Erhalt und Aufbau der Funktionalität eine bedeutende Rolle. Darüber hinaus ist die sozialtherapeutische (psychosoziale) Betreuung eine wichtige Säule in der Gesundheitsversorgung von NPC. Im Fokus stehen dabei die Krankheitsbewältigung mit Beratung und Unterstützung von Patient_innen und Angehörigen in dieser anhaltenden Belastungssituation und die Begleitung in akuten Krisen-

situationen sowie die Palliativbegleitung. Patient_innen mit ausgeprägten neuropsychologischen Symptomen sollen dadurch ambulant betreut eine Unterstützung bei der Selbstständigkeit erfahren und es soll ein Erhalt der Lebensqualität aller Beteiligten erreicht werden (Schröder et al., 2019).

NPC ist eine neurodegenerative Störung mit einer kontinuierlichen Krankheitsentwicklung

Beide hier betrachteten NPC-Subpopulationen der pädiatrischen bzw. der jugendlichen/erwachsenen Patient_innen weisen zahlreiche Facetten fortschreitender kognitiver Defizite und deutliche Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten auf, welche für diese neurodegenerative Krankheit in allen Altersgruppen kennzeichnend sind. Demnach verläuft NPC bei Kindern sowie bei jugendlichen/erwachsenen Patient_innen auf die gleiche Weise, aber mit einer unterschiedlichen Progressionsrate. Eine kausale und zielführende Behandlung der seltenen Erkrankung NPC ist bis heute nicht möglich, was die Belastung für die NPC-Patient_innen verstärkt. Die Behandlung richtet sich nach den individuellen Symptomen und ist entsprechend vielfältig.

Wie viele andere Erbkrankheiten stellt NPC ein Krankheitskontinuum dar. Der multisymptomatische und kontinuierliche Verlauf der Krankheit weist darauf hin, dass eine definierte Zuordnung der Symptome nach Unterteilung in das Alter bei erstmaligem Auftreten neurologischer Manifestationen nicht abzubilden ist. Zudem kann die hier dargestellte Auswahl an biochemischen und klinischen Merkmalen wie Genotyp, Pathophysiologie, prodromalen sowie klinischen Zeichen und Progressionsverlauf zum Vergleich heterogener Subpopulationen auf andere Erkrankungen übertragen werden. Insbesondere in der Auswahl der Therapiestrategie kann eine solche Betrachtung der Ähnlichkeit von Subpopulationen von großer Bedeutung sein, um den Patient_innen eine optimale medizinische Versorgung zu ermöglichen.

Literatur

Anheim, M., Lagha-Boukbiza, O., Fleury-Lesaunier, M.C., Valenti-Hirsch, M.P., Hirsch, E., Gervais-Bernard, H. et al. (2014). Heterogeneity and frequency of movement disorders in juvenile and adult-onset Niemann-Pick C disease. *Journal of Neurology*, 261, 174–179.

Bauer, P., Balding, D.J., Klunemann, H.H., Linden, D.E., Ory, D.S., Pineda, M. et al. (2013). Genetic screening for Niemann-Pick disease type C in adults with neurological and psychiatric sym-

ptoms: Findings from the ZOOM study. *Human Molecular Genetics*, 22, 4349–4356.

Bonnot, O., Klunemann, H.H., Velten, C., Torres Martin, J.V. & Walterfang, M. (2019). Systematic review of psychiatric signs in Niemann-Pick disease type C. *World Journal of Biological Psychiatry*, 20, 320–332.

Bremova-Ertl, T., Sztatecsny, C., Brendel, M., Moser, M., Moller, B., Clevert, D.A. et al. (2020). Clinical, ocular motor, and imaging profile of Niemann-Pick type C heterozygosity. *Neurology*, 94, e1702–e1715.

Bundesministerium für Gesundheit. (2021). *Seltene Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>

Cortina-Borja, M., Te Vrugte, D., Mengel, E., Amraoui, Y., Imrie, J., Jones, S.A. et al. (2018). Annual severity increment score as a tool for stratifying patients with Niemann-Pick disease type C and for recruitment to clinical trials. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 143.

Cupidi, C., Frangipane, F., Gallo, M., Clodomiro, A., Colao, R., Bernardi, L. et al. (2017). Role of Niemann-Pick type C disease mutations in dementia. *Journal of Alzheimer's disease*, 55, 1249–1259.

Davidson, C.D. & Walkley, S.U. (2010). Niemann-Pick type C disease – Pathophysiology and future perspectives for treatment. *US Neurology*, 6, 88–94.

Fava, G.A. & Kellner, R. (1991). Prodromal symptoms in affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148 823–830.

Gburek-Augustat, J., Groeschel, S., Kern, J., Beck-Woedl, S., Just, J., Harzer, K. et al. (2020). Comparative analysis of cerebral magnetic resonance imaging changes in nontreated infantile, juvenile and adult patients with Niemann-Pick disease type C. *Neuropediatrics*, 51, 37–44.

Geberhiwot, T., Moro, A., Dardis, A., Ramaswami, U., Sirrs, S., Marfa, M.P. et al. (2018). Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 50.

Hult, M., Darin, N., von Döbeln, U. & Mansson, J.E. (2014). Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta paediatrica*, 103, 1258–1263.

Imrie, J., Dasgupta, S., Besley, G.T., Harris, C., Heptinstall, L., Knight, S. et al. (2019). The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30, 51–59.

Imrie, J., Heptinstall, L., Knight, S. & Strong, K. (2015). Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: A 5-year update from the UK clinical database. *BMC Neurology*, 15, 257.

Iturriga, C., Pineda, M., Fernandez-Valero, E.M., Vanier, M.T. & Coll, M.J. (2006). Niemann-Pick C disease in Spain: Clinical spectrum and development of a disability scale. *Journal of the Neurological Sciences*, 249, 1–6.

Josephs, K.A., Van Gerpen, M.W. & Van Gerpen, J.A. (2003). Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74, 528–529.

Kandt, R.S., Emerson, R.G., Singer, H.S., Valle, D.L. & Moser, H.W. (1982). Cataplexy in variant forms of Niemann-Pick disease. *Annals of Neurology*, 12, 284–288.

Kelly, D., Portmann, B., Mowat, A.P., Sherlock, S. & Lake, B.D. (1993). Niemann-Pick disease type C: Diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *Journal of Pediatrics*, 123, 242.

Klunemann, H.-H., Santosh, P.J. & Sedel, F. (2012). Treatable metabolic psychoses that go undetected: What Niemann-Pick type C can teach us. *International Journal of Psychiatry in Clinical Pediatrics*, 16, 162–169.

- Koens, L.H., Kuiper, A., Coenen, M.A., Elting, J.W., de Vries, J.J., Engelen, M. et al. (2016). Ataxia, dystonia and myoclonus in adult patients with Niemann-Pick type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11, 121.
- Mengel, E., Pineda, M., Hendriksz, C.J., Walterfang, M., Torres, J.V. & Kolb, S.A. (2017). Differences in Niemann-Pick disease Type C symptomatology observed in patients of different ages. *Molecular Genetics and Metabolism*, 120, 180–189.
- Nadjar, Y., Hutter-Moncada, A.L., Latour, P., Ayrignac, X., Kaphan, E., Tranchant, C. et al. (2018). Adult Niemann-Pick disease type C in France: Clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 175.
- orpha.net. (2021). *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data* (Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2021, Number 1: Diseases listed in alphabetical order). Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- Oyama, K., Takahashi, T., Shoji, Y., Oyamada, M., Noguchi, A., Tamura, H. et al. (2006). Niemann-Pick disease type C: Cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 209, 263–267.
- Patterson, M.C., Clayton, P., Gissen, P., Anheim, M., Bauer, P., Bonnot, O. et al. (2017). Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C – An update. *Neurology. Clinical Practice*, 7, 499–511.
- Patterson, M.C., Garver, W.S., Giugliani, R., Imrie, J., Jahnova, H., Meaney, F.J. et al. (2020). Long-term survival outcomes of patients with Niemann-Pick disease type C receiving miglustat treatment: A large retrospective observational study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43, 1060–1069.
- Patterson, M.C., Hendriksz, C.J., Walterfang, M., Sedel, F., Vanier, M.T., Wijburg, F. et al. (2012). Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: An update. *Molecular Genetics and Metabolism*, 106, 330–344.
- Patterson, M.C., Mengel, E., Vanier, M.T., Moneuse, P., Rosenberg, D. & Pineda, M. (2020). Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann-Pick disease Type C: A final report of the NPC Registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 104.
- Patterson, M.C., Mengel, E., Vanier, M.T., Schwierin, B., Muller, A., Cornelisse, P. et al. (2015). Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: An observational cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 65.
- Patterson, M.C., Mengel, E., Wijburg, F.A., Muller, A., Schwierin, B., Drevon, H. et al. (2013). Disease and patient characteristics in NP-C patients: Findings from an international disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 12.
- Patterson, M.C., Vecchio, D., Prady, H., Abel, L. & Wraith, J.E. (2007). Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: A randomised controlled study. *Lancet. Neurology*, 6, 765–772.
- Pineda, M., Jurickova, K., Karimzadeh, P., Kolnikova, M., Malinova, V., Insua, J.L. et al. (2019). Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: An international, multicenter, retrospective chart review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 32.
- Pineda, M., Wraith, J.E., Mengel, E., Sedel, F., Hwu, W.L., Rohrbach, M. et al. (2009). Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): A multicenter observational retrospective cohort study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 98, 243–249.
- Rego, T., Farrand, S., Goh, A.M.Y., Eratne, D., Kelso, W., Mangelsdorf, S. et al. (2019). Psychiatric and cognitive symptoms associated with Niemann-Pick type C disease: Neurobiology and management. *CNS Drugs*, 33, 125–142.
- Rodriguez-Gil, J.L., Watkins-Chow, D.E., Baxter, L.L., Elliot, G., Harper, U.L., Wincovitch, S.M. et al. (2020). Genetic background modifies phenotypic severity and longevity in a mouse model of Niemann-Pick disease type C1. *Disease Models & Mechanisms*, 13, dmm042614.
- Schöls, L. et al. (2017). S1-Leitlinie Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
- Schröder, H.M., Lilienthal, S., Schreiber-Gollwitzer, B.M., Griebmeier, B., Hesselbarth, B., Lein-Köhler, I. et al. (2019). S3-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ (AWMF-Leitlinie Register Nr. 025/002).
- Sévin, M., Lesca, G., Baumann, N., Millat, G., Lyon-Caen, O., Vanier, M.T. et al. (2007). The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain*, 130, 120–133.
- Smit, L.S., Lammers, G.J. & Catsman-Berrevvoets, C.E. (2006). Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Pediatric Neurology*, 35, 82–84.
- Stamper, M., Theiss, S., Amraoui, Y., Jiang, X., Keller, S., Ory, D.S. et al. (2013). Niemann-Pick disease type C clinical database: Cognitive and coordination deficits are early disease indicators. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 35.
- Sullivan, D., Walterfang, M. & Velakoulis, D. (2005). Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1021–1022.
- Trendelenburg, G., Vanier, M.T., Maza, S., Millat, G., Bohner, G., Munz, D.L. et al. (2006). Niemann-Pick type C disease in a 68-year-old patient. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 996–997.
- Vanier, M.T. (2010). Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 16.
- Vanier, M.T. & Millat, G. (2003). Niemann-Pick disease type C. *Clinical Genetics*, 64, 269–281.
- Walterfang, M., Bonnot, O., Mocellin, R. & Velakoulis, D. (2013). The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36, 687–702.
- Wassif, C.A., Cross, J.L., Iben, J., Sanchez-Pulido, L., Cougnoux, A., Platt, F.M. et al. (2016). High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genetics in Medicine*, 18, 41–48.
- Wraith, J.E., Guffon, N., Rohrbach, M., Hwu, W.L., Korenke, G.C., Bembi, B. et al. (2009). Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 98, 250–254.
- Wraith, J.E., Sedel, F., Pineda, M., Wijburg, F.A., Hendriksz, C.J., Fahey, M. et al. (2014). Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: Analyses by age and association of manifestations. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37, 93–101.

Historie

Eingereicht: 1. März 2022

Akzeptiert: 30. August 2022

Danksagung

Die Autor_innen bedanken sich herzlich bei den NPC-Expert_innen für die wertvollen Diskussionen und Erfahrungsbeiträge bzgl. der Inhalte dieses Artikels (alphabetische Reihenfolge): Jordi Gascón Bayarri (Barcelona, Spanien), Hans Klünemann (Wenzelnbach), Eugen Mengel (Hochheim), Matthias Synofzik (Tübingen) und Marie Vanier (Lyon, Frankreich).

Förderung

Open-Access-Veröffentlichung ermöglicht durch Ludwig-Maximilians-Universität München.

ORCID

Thomas Duning

 <https://orcid.org/0000-0003-3942-0697>

Prof. Dr. med. Susanne A. Schneider

Abteilung für Neurologie

Ludwig-Maximilians-Universität München

Marchioninistr. 15

81377 München

Deutschland

susanne.schneider@med.uni-muenchen.de