

Morbus Niemann-Pick – Energieschub für ausgelaugte Nervenzellen

Mediziner des LMU Klinikums um Prof. Dr. Michael Strupp haben zusammen mit Kollegen der Universitäten Oxford und Bern und anderen Zentren eine wirksame neue Therapie entwickelt. In einer hochwertigen klinischen Studie konnten sie zeigen: Das Medikament N-Acetyl-L-Leucin, kurz NALL genannt, „verbessert deutlich die Symptome der Erkrankung Morbus Niemann-Pick Typ C bei ausgezeichneter Verträglichkeit“, sagt Strupp. Die Ergebnisse - bisheriger Höhepunkt zwölfjähriger systematischer Forschungsarbeit - wurden im weltweit renommiertesten medizinischen Fachjournal, dem „New England Journal of Medicine“, am 1. Februar 2024 veröffentlicht.

Gangunsicherheit, verwaschene Sprache, Ungeschicklichkeit der Arme und Hände, Augenbewegungsstörungen, epileptische Anfälle, Einschränkung des Denkvermögens bis hin zu Psychosen – alles Symptome einer seltenen Stoffwechselerkrankung namens Niemann-Pick Typ C. Nervenzellen und andere Zellen können beispielsweise Cholesterin und andere Lipide nicht abbauen. Grund ist ein angeborener genetischer Defekt, durch den sich diese Fette in den „Lysosomen“ von Zellen anreichern, was den Zellstoffwechsel fundamental beeinträchtigt. Nun könnte das Medikament N-Acetyl-L-Leucin, kurz NALL genannt, den Betroffenen helfen.

NALL ist Bestandteil eines Präparats (sog. Racemat), das vor allem in Frankreich jahrzehntelang zur Therapie von Schwindel eingesetzt wurde. Prinzipiell sagt Prof. Michael Strupp, Oberarzt an der Neurologischen Klinik des LMU Klinikums und international ausgewiesener Schwindelexperte, „dass effektive Medikamente gegen Schwindel meist am Kleinhirn ansetzen.“ Warum also, so Strupps Gedanke, „sollte man ein solches Medikament nicht therapeutisch für Erkrankungen testen, an denen das Kleinhirn primär beteiligt ist?“

Auch ein großer Teil der Symptome beim Morbus Niemann-Pick Typ C wird durch Störungen der Nervenzellen im Kleinhirn verursacht. Deshalb lag es nahe, in Studien den Patienten NALL zu geben – NALL deshalb, weil sich in den Tiermodellen der Erkrankung herausgestellt hatte, dass diese spiegelbildliche Molekül-Variante die wirksame Komponente ist. So rekrutierten die Mediziner binnen drei Monaten 60 Niemann-Pick-Patienten im Alter von fünf bis 67 Jahren aus Australien, Europa und den USA. Strupp: „Das war bei einer derart seltenen Erkrankung eine große Herausforderung.“ Die Teilnehmenden erhielten dann entweder zwölf Wochen lang NALL und anschließend zwölf Wochen lang Placebo oder umgekehrt.

Wie wirkt NALL?

Ergebnis: „Auf einer validierten Skala der Symptomatik verbesserten sich die Patienten unter der neuen Medikation um zwei Punkte, was funktionell sehr relevant ist“, wie Michael Strupp betont. Nebenwirkungen: bislang keine. Sobald die Patienten, die das Medikament anfangs zwölf Wochen lang nahmen, NALL wieder absetzten und stattdessen das Placebo bekamen, verschlechterte sich ihr Zustand. „Außerdem haben wir Hinweise darauf, dass das Medikament das Fortschreiten der Erkrankung verzögert“, sagt der Neurologe. Das bedeutet: Je früher im Leben die Erkrankung erkannt wird und die Therapie beginnt, umso besser. Typischerweise beginnt das Leiden schon im frühen Kindesalter.

Mit ihren Kollegen der Universität Oxford haben die Wissenschaftler des LMU Klinikums auch den Grund für die deutliche Verbesserung der Symptomatik und den zellschützenden Effekt aufgeklärt. NALL - anders als die normale Aminosäure Leucin - wird über einen speziellen Transporter mit hoher Kapazität durch Zellmembranen geschleust und erreicht so hohe Konzentrationen in allen Zellen einschließlich Nervenzellen. In Zellen beeinflusst es den Glukosestoff- und Energiestoffwechsel positiv. Resultat: Es wird mehr „ATP“ aus jedem Glukosemolekül produziert. ATP ist der universelle Energielieferant unserer Zellen, sozusagen unser Benzin. Dieser Energieschub „bringt Nervenzellen und andere Zellen in eine deutlich robustere Verfassung“, sagt Strupp, „und dann funktionieren die Lysosomen auch besser“. Lysosomen sind die „Organellen“ der Zellen, die diese von Abbauprodukten reinigen. Überdies stellt NALL die normale Erregbarkeit der Nervenzellen wieder her, die ebenfalls gestört ist.

Auch bei anderen Erkrankungen ist diese Erregbarkeit von Nervenzellen nicht in Ordnung. Kleinere Studien der Münchner Mediziner deuten an, dass NALL auch hier einen positiven Effekt hat. Last but not least, wer weiß: Vielleicht kann NALL eines Tages auch bei weiteren Erkrankungen, vor allem solchen mit einem vorzeitigen Altern von Nervenzellen, wirksam sein.

Originalpublikation:

Trial of N-Acetyl-L-Leucine in Niemann-Pick Disease Type C

T. Bremova Ertl, U. Ramaswami, M. Brands, T. Foltan, M. Gautschi, P. Gissen, F. Gowing, A. Hahn, S. Jones, R. Kay, M. Kolnikova, L. Arash Kaps, T. Marquardt, E. Mengel, J.H. Park, S. Reichmannová, S.A. Schneider, S. Sivananthan, M. Walterfang, P. Wibawa, M. Strupp, and K. Martakis;

N Engl J Med 2024; 390:421-31. DOI:

10.1056/NEJMoa2310151; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2310151>