

## Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 022/018 Entwicklungsstufe: 1

# Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf neurodegenerative oder neurometabolische Krankheit

## 1. Definition, Basisinformation

Neurodegenerative Prozesse verursachen langsam fortschreitende Schäden von Nervengewebe und befallen bevorzugt anatomische Strukturen, die in einem engen funktionellen Zusammenhang stehen ("funktionelle Systeme"). Als Systeme in diesem Sinn sind die Hirnrinde, die weiße Gehirnschubstanz, die Basalganglien, das Kleinhirn, das Rückenmark und das periphere neuromuskuläre System (Vorderhornzellen, periphere Nerven, Muskelendplatte und Muskel) anzusehen. Schäden an diesen Systemen führen zu charakteristischen neurologischen Erscheinungen, deren Erkennung am Beginn der Diagnostik steht. Beziehungen zwischen Symptomatik und betroffenen anatomisch-funktionellen Systemen zeigt [Tabelle 1](#). Neurologische Symptome, die gleichzeitig mehrere anatomisch-funktionelle Systeme zu betreffen scheinen, sind besonders verdächtig auf systematische zelldegenerative Prozesse.

Im folgenden wird die Diagnostik von neurodegenerativen Krankheiten im Kindes- und Jugendalter besprochen, bei denen der Schwerpunkt des Prozesses im Gehirn liegt. Für vorwiegend in Rückenmark oder im peripheren neuromuskulären System ablaufende Prozesse wird auf entsprechende Leitlinien verwiesen.

**Tabelle 1. Symptomatik und betroffene anatomisch-funktionelle Systeme bei neurodegenerativen Krankheiten im Kindes- und Jugendalter**

Leitsymptom	Betroffenes anatomisch-funktionelles System	Beispiele	ICD-Nummern
Demenz, Krämpfe	Hirnrinde	Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen	E75-76, F02
Spastische Lähmung	Weißer Gehirnschubstanz	Leukodystrophien	G35-37
Dystonie, Athetose	Basalganglien	M. Wilson, Glutarazidurie Typ I	G20-26
Ataxie	Kleinhirn, Rückenmark	Hereditäre Ataxien, M. Friedreich*	G11
Schlaffe Lähmung	Vorderhornzellen	Spinale Muskelatrophie	G12
Schlaffe Lähmung	Periphere Nerven	Neurale Muskelatrophie*	G60
Schlaffe Lähmung	Muskelendplatten	Myasthenie	
Muskelschwäche	Muskelgewebe	Myopathien*	

\*Zu diesen Krankheiten liegen besondere Leitlinien vor.

Die Ursachen neurodegenerativer Prozesse sind meist *genetisch* bedingt und gehen mit bekannten oder noch unbekanntem Stoffwechselfehlern einher. Betrifft der *Stoffwechselfehler* primär das Nervengewebe, wird von neurometabolischen Krankheiten gesprochen. Stoffwechselfehler außerhalb des Nervengewebes, z. B. durch Enzymdefekte in der Leber, können durch toxische Effekte das Nervensystem ebenfalls schädigen (s. hierzu die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselkrankheiten, ICD-Nr. E70-90). Neben endogenen oder exogenen metabolischen Störungen rufen auch *chronische entzündliche Prozesse im ZNS* ähnliche Krankheitsbilder hervor (vgl. Leitlinie "Multiple Sklerose im Kindesalter").

Die meisten neurodegenerativen Krankheiten sind unheilbar, doch gibt es im Einzelfall wichtige (wenn auch weitgehend experimentelle) Behandlungsoptionen. Die *Frühdiagnose* hat in jedem Falle große Bedeutung wegen der Möglichkeit *palliativer* Maßnahmen, wegen der von der Prognose abhängigen *Lebensplanung* und wegen der oft möglichen *genetischen Beratung* und *pränatalen Diagnostik*.

## 2. Allgemeine Kennzeichen neurodegenerativer Krankheiten

Charakteristisch für die Krankheitsgruppe ist der in den meisten Fällen langsam fortschreitende *Verlust bereits erworbener motorischer, mentaler oder sensorischer Fähigkeiten* bei einem Kind, das sich ursprünglich körperlich und geistig unauffällig entwickelt hatte. Für die Klassifikation wichtig ist das *Alter bei Beginn der Erkrankung* (infantiler, spät-infantiler, juveniler Beginn). Die Erkennung der Dynamik des Krankheitsverlaufs durch Anamnese (und ggfs. Verlaufsbeobachtung) ist von großer Bedeutung. Sie wird durch Auswertung objektiver Daten (wie Fotos und Videos der Familie) unterstützt.

Die Familienanamnese ist trotz genetischer Ursache oft negativ, doch sind Hinweise auf einen rezessiven Erbgang bei möglicher Blutsverwandtschaft der Eltern (wenn diese beispielsweise aus einer kleinen Ortschaft stammen) zu erfragen.

## 3. Leitsymptome

**Motorische Initialsymptome.** Die langsam fortschreitende Entwicklung einer *spastischen Bewegungsstörung* ist charakteristisch für degenerative Prozesse der weißen Gehirnssubstanz. Wenn es sich dabei um genetische Defekte innerhalb der Myelinmembran handelt, spricht man von Leukodystrophien, sonst besser von Leukoencephalopathien ([siehe Tabelle 2](#)).

*Extrapiramidale* Bewegungsstörungen (Dystonie, Athetose) deuten auf Prozesse mit Schwerpunkt in den Basalganglien des Gehirns ([Tabelle 3](#)). Die Erkennung derartiger Bewegungsstörungen ist besonders wichtig, weil sie teilweise wirkungsvoll medikamentös behandelt werden können.

**Sensorische Initialsymptome.** Schwerhörigkeit und Visusverlust kommen bei zahlreichen neurodegenerativen und neurometabolischen Leiden vor und sind ggfs. apparativ (auch elektrophysiologisch) zu überprüfen. Wenn der Visusverlust auf einer *Retinopathie* beruht, kommen differentialdiagnostisch zahlreiche Stoffwechselkrankheiten infrage ([Tabelle 4](#)). Initial lange führendes Symptom ist der Sehverlust bei der juvenilen neuronalen Ceroid-Lipofuszinose.

**Mentale Initialsymptome.** Jede Form von Oligophrenie oder mentaler Retardierung ist darauf zu prüfen, ob es sich um eine *Demenz* (Verlust vorhanden gewesener geistiger Fähigkeiten) handelt. Ihre Verbindung mit Visusverlust ("*amaurotische Demenz*") ist Leitsymptom von neuronalen Speicherkrankheiten ([Tabelle 4](#)). Im Falle einer gleichzeitig bestehenden Epilepsie ist darauf zu achten, ob eine durch inadäquate antiepileptische Therapie verursachte Pseudodemenz vorliegt. (Siehe auch Leitlinien "Mentale Retardierung".)

**Epilepsie als Initialsymptom.** Eine kindliche Epilepsie ohne leicht erkennbare und plausible Ursache und ohne klare Zuordnung zu einer idiopathischen Epilepsie ist verdächtig auf ein Stoffwechselfeiden, besonders dann, wenn die Anfälle schwer sind und das Kind vorher normal entwickelt war ([Tabelle 5](#)). Dies gilt zum Beispiel für spätinfantile neuronale Ceroid-Lipofuszinosen oder einige Formen von Mitochondriopathien.

**Multisystembefall.** Befall unterschiedlicher Systeme des Nervensystems ist verdächtig auf einen übergeordneten Mechanismus, wie etwa die gleichzeitige Schädigung des zentralen und peripheren Motoneurons bei der metachromatischen Leukodystrophie. Hier kann man die Kombination einer Spastik mit peripher bedingter Hyporeflexie antreffen, im Gegensatz zu dem viel häufigeren, rein zentralnervös bedingten Bild einer Spastik mit Hyperreflexie.

**Multiorganbefall.** Die Mitbeteiligung extraneuraler Gewebe (Muskel, Herz, Leber, Niere usw.) läßt an eine Störung ubiquitärer Organellen denken (mitochondriale, peroxisomale, lysosomale Krankheiten). Befall des Gehirns und der Leber ist charakteristisch für den M. Alpers und den M. Niemann-Pick Typ C.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

**Organomegalie.** Die Vergrößerung innerer Organe (Leber, Milz, Gehirn, Herz) lässt an Speicherkrankheiten denken (M. Gaucher, M. Niemann-Pick Typ A und C). Anfänglich weniger auffällig sind Speichererscheinungen in der Haut (dicke weiche Haut, Hernienneigung, grobes Haar), am Skelett ("Dysostosis multiplex") oder am Auge (Corneatrübung). Heimtückisch wegen sehr geringer Dysmorphien ist die Mukopolysaccharidose Typ III (M. Sanfilippo), die anfangs nur durch mentale Retardierung und Hyperaktivität auffällt.

**Tabelle 2. Leukodystrophien und Leukoenzephalopathien im Kindes- und Jugendalter (1)**

Krankheiten	Klinische Hinweise	Paraklinische Befunde*	Vererbung
Lysosomale Defekte			
Metachromatische Leukodystrophie	Langsam progrediente Bewegungsstörung	Nervenleitgeschwindigkeit verlangsamt, Liquoreiweiß erhöht, fehlende Aktivität der Arylsulfatase A, Sulfatide im Urin erhöht	ar
Morbus Krabbe	Meist im Säuglingsalter rasch progredient	Nervenleitgeschwindigkeit verlangsamt, Liquoreiweiß erhöht, fehlende Aktivität der Galaktocerebrosidase	ar
Peroxisomale Defekte			
Adrenoleukodystrophie	Meist Leistungsverluste im Schulalter, Addisonsymptome	Überlangkettige Fettsäuren im Plasma erhöht	xr
Zellweger-Spektrum	Dysmorphien, Leberbeteiligung	Überlangkettige Fettsäuren erhöht und andere peroxisomale Metabolite	ar
β-Oxidationsdefekte	Dysmorphien, Leberbeteiligung	Nur überlangkettige Fettsäuren erhöht	ar
Morbus Pelizaeus-Merzbacher	Frühsymptome Nystagmus, Stridor, Muskelhypotonie	Defekt im <i>PLP1</i> -Gen	xr
Morbus Alexander	Bei infantilen Fällen oft Makrozephalie	Defekt im <i>GFAP</i> -Gen	sp
Morbus Canavan	Bei infantilen Fällen oft Makrozephalie	N-Acetylaspartat erhöht (Urin, MRS)	ar
Vanishing white matter disease	Verschlechterung nach Stresseinwirkung	Defekt in den Genen für die Untereinheiten eines Translations-Initiations-Faktors	ar
Aicardi-Goutières-Syndrom	Postnatal schwere Enzephalopathie	Intrazerebrale Verkalkungen, Pleozytose, Interferon im Liquor, Defekte in den Genen <i>AGS1 - 4</i>	ar
"Neue" Leukodystrophien	Siehe Ref. (2)		
Sekundäre Leukoenzephalopathien			
Mitochondriale Defekte		Siehe Leitlinien Mitochondriopathien	mit, ar
Amino- und Organoazidopathien		Siehe Leitlinien Stoffwechselkrankheiten	
Mukopolysaccharidosen		Siehe Leitlinien Stoffwechselkrankheiten	

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

CDG-Syndrom		Siehe Leitlinien Stoffwechselkrankheiten	
-------------	--	---	--

\*Bei allen Leukodystrophien ist die MR-Tomographie sinnvoll, manchmal auch die MR-Spektroskopie (MRS), ar: autosomal-rezessiv, mit: mitochondrial, sp: sporadisch, XR: x-chromosomal rezessiv

**Tabelle 3. Extrapiramidalmotorische Bewegungsstörungen als Leitsymptom bei heredodegenerativen (3) und anderen metabolischen Erkrankungen\***

Krankheiten	Klinische Hinweise	Paraklinische Befunde	Vererbung
Morbus Huntington	bei frühem Beginn meist auch mentale Entwicklungsverzögerung, Verhaltensstörung, mehr Rigidität als Chorea	Molekulargenetik (CAG-Expansion). Atrophie des Ncl. caudatus, bei frühem Beginn Auffälligkeiten der Basalganglien	ad, extrem selten sp
Torsions-Dystonie	milde bis sehr schwere Symptome, Beginn oft fokal oder segmental	MRI in der Regel normal, Mutation im <i>DYT1</i> -Gen	ad
Segawa-Syndrom (DOPA-responsive Dystonie)	Dystonie, progredient, häufig asymmetrischer Beginn, tageszeitliche Schwankungen der Symptomatik	Neurotransmitter und Pterine im Liquor häufig auffällig, Mutationen im Gen für GTP-Cyclohydrolase I.	ad
Myoklonische Dystonie	Dystonie, Myoklonus. Alkohol kann Symptome manchmal deutlich bessern.	Mutationen im $\epsilon$ -Sarcoglycogen ( <i>DYT11</i> ), in <i>DRD2</i> oder <i>DYT1</i> .	ad, ar
Hallervorden-Spatz-Krankheit (Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration)	Dystonie, Pyramidenbahnzeichen, Myoklonien. Episodenhafte Verschlechterung möglich.	Pantothenatkinasemangel, MR-Befund ("Tigerauge"), Mutation im <i>PANK2</i> -Gen	ar
Juveniler M. Parkinson	Parkinson-Symptomatik	MR häufig unauffällig.	ar, ad
Familiäre infantile Striatumnekrose	Akutes schweres Krankheitsbild, teilweise Erholung möglich	MR-Befund, teils Lactaterhöhung	mit, ar
<i>Sekundär bei Stoffwechselstörungen</i>			
M. Wilson	Dysarthrie, Schluckstörungen, Kaiser-Fleischer-Ring der Kornea. Leberbeteiligung.	Coeruloplasmin im Serum niedrig, Kupferbestimmung in Serum, Urin, Lebergewebe	ar
Menkes Disease (Kinky hair syndrome)	Häufig therapierefraktäre Epilepsie (BNS). Pili torti	Kupfer im Serum niedrig. Kupferstudien an Fibroblasten	xr
M. Lesch-Nyhan	Automutilatives Verhalten	Harnsäure erhöht (auch im Urin, Harnsäurekristalle), Enzymstudien	xr
<i>Weitere Stoffwechselstörungen</i>		Siehe Leitlinien Stoffwechselkrankheiten	
Tetrahydrobiopterin-Mangel	"Atypische Phenylketonurie"	Verschiedene Enzymdefekte, ev. Phenylalanin erhöht (ggf. Belastungstest). Pterinanalytik wichtig.	
Homozystinurie	Gefäßkomplikationen	Homozystein im Blut erhöht	ar

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Zystinose	Nephropathie, Minderwuchs, Rachitis	Zystin in Leukozyten	ar
Kreatinmangelsyndrome	Komplexe Bewegungsstörung, Epilepsie häufig	MR-Spektroskopie, Guanidinoacetat bzw. Kreatinausscheidung im Urin	ar
Methylmalonazidämie	In der Regel milde Bewegungsstörung.	Organische Säuren im Urin	ar
Propionazidämie	In der Regel milde Bewegungsstörung.	Organische Säuren im Urin	ar
Glutarazidurie Typ I	Makrozephalie, akute Verschlechterungen	Organische Säuren im Urin	ar
Mucopolidose Typ IV	Retinopathie, Myoklonus	Gastrin im Blut erhöht	ar
Sialidose (M. Salla)	Ataxie und Spastik, geistige Behinderung	Freie Neuraminsäure im Urin	ar
juvenile GM1-Gangliosidose	Komplexe Bewegungsstörung, mentale Retardierung. Dysostosis nicht obligat, wenn vorhanden, mild.	β-Galaktosidase-Defekt	ar
GM2-Gangliosidose	Retinopathie, Demenz, Ataxie, Aktionsmyoklonus	Hexosaminidase-Defekt	ar
M. Niemann-Pick Typ C	Leberbeteiligung, Splenomegalie, vertikale Blicklähmung	Chitotriosidase-Aktivität, Speicherzellen im Knochenmark, Fibroblastenstudien, Filipintest, Mutationen in <i>NPC1</i> oder <i>NPC2</i>	ar
Mitochondriopathien	Extrapyramidale Symptome häufig	Siehe Leitlinien Mitochondriopathien	mit, ar

\*Basalganglien im MRT nicht immer sichtbar verändert, ar: autosomal-rezessiv, ad: autosomal dominant, mit: mitochondrial, sp: sporadisch, xr: x-chromosomal rezessiv

**Tabelle 4. Retinopathien bei neurodegenerativen und metabolischen Krankheiten (s. auch (4))**

Krankheiten	Klinische Hinweise	Paraklinische Befunde	Vererbung
Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen (NCL)		Übersicht s. (5)	ar
Infantile NCL	Beginn < 1 Jahr	Palmitoylproteinhoesterase-Mangel*, Defekt im <i>CLN1</i> -Gen	ar
Spätinfantile NCL	Beginn 2-4 Jahre, Entwicklungsstillstand, Anfälle	Mangel an Tripeptidylpeptidase* bei Defekt im <i>CLN2</i> -Gen; an Palmitoylproteinhoesterase* bei Defekt im <i>CLN1</i> -Gen; andere Defekte ohne Enzymmangel	ar
Juvenile NCL	Erblindung im Schulalter, später Demenz, Anfälle	Lymphozytenvakuolen bei Defekten im <i>CLN3</i> -Gen; <i>CLN1</i> - und <i>CLN2</i> -Defekt möglich*	ar
Adulte NCL	Beginn in 3. Dekade	<i>CLN1</i> -Defekt möglich*	ad, ar

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Gangliosidosen			
Generalisierte GM1-Gangliosidose Typ I und Typ II	Ev. Dismorphien, Fundusbefund variabel, ev. Organomegalie, Skelettveränderungen	Mangel an $\beta$ -Galaktosidase	ar
GM2-Gangliosidose Typ I (M. Tay-Sachs)	Schreckhaftigkeit, Dystonie, Krämpfe, ev. kirschröter Makulafleck	Mangel an Hexosaminidase A	ar
GM2-Gangliosidose Typ II (M. Sandhoff)		Mangel an Hexosaminidasen A und B	ar
GM2-Gangliosidose AB-Variante		Normale Hexosaminidasen-Aktivität, defektes Aktivatorprotein	ar
Weitere angeborene Stoffwechseldefekte		Siehe Leitlinien Stoffwechselkrankheiten	
Amino- und Organoazidopathien		Aminosäuren im Serum und organische Säuren im Urin	
Gyratus-Atrophie	Fundus: Girlandenbildung	Ornithin im Serum erhöht	ar
Hydroxybutyrazidurie			ar
Zystinose, Spät-Typ		Zystin in Leukozyten	ar
Oxalose Typ I	Urolithiasis	Oxalat und Glykolsäure im Urin erhöht	
Lipidstoffwechsel			
M. Refsum	Anosmie, periphere Neuropathie	Phytansäure im Serum erhöht	ar
Zellweger-Spektrum	Leberbeteiligung, Dismorphien	Überlangkettige Fettsäuren und andere peroxisomale Metabolite erhöht	ar
Abetalipoproteinämie	Gedeihstörung	Serumlipoproteine (6)	ar
LCHAD-Mangel	Hepatopathie, Kardiomyopathie, Myopathie	CK-Aktivität erhöht, Mangel an Long-Chain-hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase, Hydroxy-Dicarbonsäuren im Urin erhöht	ar
CDG-Syndrom		Transferrinmuster im Serum	
Mitochondriopathien		Siehe Leitlinien Mitochondriopathien	
Mukopolysaccharidose Typ II, IIIA, IIIB		Mukopolysaccharidie im Urin, Enzym-Defekte	ar, xr
Mukosulfatidose	Leukodystrophie	Multipler Sulfatasenmangel	ar
Mukolipidose Typ IV	Retinopathie, Myoklonus	Gastrin im Blut erhöht	ar
Muskeldystrophien		Siehe Leitlinien Muskeldystrophien	

\*Enzymatischer Suchtest in Trockenblutprobe (7), ar: autosomal-rezessiv, xr: x-chromosomal rezessiv, mit: mitochondrial

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

**Tabelle 5. Krampfanfälle als Leitsymptom bei neurodegenerativen und neurometabolischen Krankheiten (siehe auch (8))**

Krankheiten	Klinische Hinweise	Paraklinische Befunde	Vererbung
<i>(Teilweise) behandelbare Erkrankungen</i>			
Pyridoxinabhängige Anfälle	Meist Beginn in der Neonatalperiode, verschiedene Anfallstypen	Pipecolsäure im Liquor und Plasma, $\alpha$ -Aminoadipinsemialdehyd im Urin erhöht; Mutationen im Antiquitin-Gen möglich	ar
Pyridoxalphosphatabhängige Anfälle	Beginn in der Neonatalperiode, unbehandelt letal oder schwere Retardierung mit therapierefraktärer Epilepsie	Unterschiedliche biochemische Befunde; im Liquor ähnlich wie beim Mangel an AADC (aromatic aminoacid decarboxylase). Glycin und Threonin können erhöht sein.	ar
Folinsäureabhängige Anfälle	Beginn in der Neonatalperiode, unbehandelt letal	Unbekannter Metabolit im Liquor	
Biotinidasemangel	Epilepsiebeginn im Säuglingsalter, Alopezie, Dermatitis	Laktatazidose, erhöhte Ausscheidung verschiedener organischer Säuren	ar
Glukosetransporter-Defekt	Beginn einer therapierefraktären Epilepsie im Säuglings-/Kleinkindalter; Bewegungsstörungen	Liquor-Serum-Quotient für Glucose < 0.5; Mutationen im <i>GLUT1</i> -Gen.	sp, ad
Kreatinmangelsyndrome	Epileptische Enzephalopathie, häufig therapierefraktäre BNS-Epilepsie	Kreatinpeak fehlt in der MRS, bei GAMT-Mangel erhöhte Guanidinverbindungen	ar, xr
Serinbiosynthesedefekte	Epileptische Enzephalopathie, Mikrozephalie	Serin im Liquor erniedrigt. Behandlung pränatal erfolgreich	ar
<i>Nicht behandelbare Erkrankungen</i>			
Menkes Disease (Kinky hair syndrome)	Pili torti	Kupfer im Serum niedrig, Kupferstudien an Fibroblasten	XR
Mitochondriopathien	Sehr variabel, verschiedene Anfallstypen möglich. Epilepsia partialis continua häufig bei M. Alpers.	Siehe Leitlinien Mitochondriopathien. Laktat muss nicht erhöht sein.	mit, ar
Infantile NCL	Beginn < 1 Jahr, Anfälle (v.a. myoklonisch) im Verlauf häufig	Palmitoylproteinthioesterase-Mangel*, Defekt im <i>CLN1</i> -Gen	ar
Spätinfantile NCL	Beginn 2-4 Jahre, Entwicklungsstillstand, Anfälle als Initialsymptom möglich, Ataxie	Mangel an Tripeptidylpeptidase* bei Defekt im <i>CLN2</i> -Gen; an Palmitoylprotein-thioesterase* bei Defekt im <i>CLN1</i> -Gen; andere Defekte ohne Enzymmangel	ar

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Sulfitoxidase- und Molbydäncofaktormangel	Anfälle in der Neonatal- oder frühen Säuglingsperiode	Sulfittest in frischem Urin	ar
Nichtketotische Hyperglycinämie	Anfälle in den ersten Lebens-tagen (Apnoen, Singultus). Bei milderer Formen oft schwer therapierbare Epilepsie	Liquor-Plasma-Quotient für Glycin erhöht	ar
Sialidose	Progressive Myoklonusepilepsie	Kirschroter Fleck der Netzhaut	ar
Lafora-Erkrankung	Progressive Myoklonusepilepsie	Einschlusskörperchen in Biopsiematerial (Muskel, Schweißdrüsen)	
Unverricht-Lundborg-Erkrankung	Progressive Myoklonusepilepsie		ar
MERFF (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers)	Progressive Myoklonusepilepsie	Siehe Leitlinien Mitochondriopathien.	mit
MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes)	Progressive Myoklonusepilepsie	Siehe Leitlinien Mitochondriopathien.	mit

\* Enzymatischer Suchtest in Trockenblutprobe (7), ar: autosomal-rezessiv, xr: x-chromosomal rezessiv, mit: mitochondrial

## 4. Diagnostische Verfahren

**Elektrophysiologie.** Das EEG ist bei dieser Krankheitsgruppe meistens nicht hilfreich, doch gibt es im Einzelfall Hinweise. Ein nicht medikamentenbedingter  $\beta$ -Grundrhythmus oder eine  $\beta$ -Überlagerung kann auf eine toxisch-metabolische Enzephalopathie hindeuten und kommt z.B. bei der infantilen neuroaxonalen Dystrophie vor. Metabolisch bedingte Epilepsien zeigen häufig ein multifokales Muster oder eine ausgeprägte Reaktion auf Einzelblitze. Auditorisch evozierte Hirnstammpotentiale unterstützen die Prüfung des auditorischen Systems. Visuell und somatosensorisch evozierte Potentiale sind häufig bei Befall der weißen Gehirns substanz verändert. Ungewöhnlich hohe Potentiale werden bei spätinfantiler neuronaler Ceroid-Lipofuszinose gesehen. Durch Messung der Nervenleitgeschwindigkeit wird die Beteiligung des peripheren Nervensystems geklärt. Ein Elektroretinogramm zur Feststellung einer Retinopathie ist stets dann abzuleiten, wenn ein schlechter Visus nicht eindeutig auf andere okuläre oder auf zerebrale Schäden zurückführbar ist.

**Bildgebende Verfahren.** Dem kranialen CT ist ist meistens das MR-Tomogramm vorzuziehen (Ausnahme: Fragen nach Verkalkungen). Bei den bildgebenden Verfahren sollte nach bestimmten *Läsionsmustern* gesucht werden (9, 10). Am wichtigsten sind symmetrische Veränderungen der weißen Substanz (bei leukodystrophieartigen Krankheiten), der Basalganglien, frontotemporale Atrophien (u.a. bei Organoazidopathien). Meistens bestehen keine anatomischen Anomalien, doch können solche in charakteristischer Weise vorkommen, z. B. Migrationsstörungen bei peroxisomalen Stoffwechselstörungen oder bei Defekten der O-Glykosylierung wie dem Walker-Warburg-Syndrom. Besonders wichtig ist die Beurteilung des Hirnwachstums, das nicht an einzelnen Aufnahmen festgestellt werden kann, ebensowenig wie ein zu kleines oder zu großes Gehirnvolumen (Megalenzephalie). Bei Verdacht auf einen degenerativen Prozess kann eine wiederholte Bildgebung notwendig sein.

**Laboruntersuchungen.** Die in Frage kommenden Untersuchungen sind insgesamt zahlreich und oft außerordentlich aufwendig. Ihre kritiklose Veranlassung vor Einengung des diagnostisch anvisierten Spektrums ist nicht indiziert. Eingebürgert hat sich ein sog. *"selektives Stoffwechsel-Screening"* in Blut und Urin (Tabelle 6), das den wichtigsten Krankheiten Rechnung trägt und mit erträglichem Aufwand verbunden ist. Es schließt jedoch viele Krankheiten keineswegs aus und muß im Einzelfall durch hochspezielle, oft nur an wenigen Zentren zur Verfügung stehende Untersuchungen von Körperflüssigkeiten und Geweben ergänzt werden. Hierzu können gehören: Untersuchung des Liquor cerebrospinalis u.a. auf Aminosäuren, organische Säuren und Neurotransmittersubstanzen, die Entnahme einer Hautbiopsie zur mikroskopischen (einschließlich elektronenmikroskopischen) Untersuchung und Anzucht von Fibroblasten für biochemische Untersuchungen

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

sowie die Untersuchung von anderem Biospiematerial verschiedener Organe. Molekulargenetische Untersuchungen sind bei vielen neurodegenerativen Krankheiten möglich, sollten aber erst bei gut begründeter Verdachtsdiagnose veranlasst werden.

Bei Verdacht auf ein genetisches Stoffwechselleiden und Zuspitzung der Symptomatik (in extremis, auch kurz postmortal (13)) kann es angebracht sein, Blut für DNA-Asservierung sowie ein Muskel- und Hautbiopsat zu entnehmen. Ein steril entnommenes Hautbiopsat sollte außer für die histologische Untersuchung auch für die Anzucht von Fibroblasten verwendet werden.

**Tabelle 6. Gebräuchliche Laboruntersuchungen bei Verdacht auf Stoffwechselfehler ("selektives Stoffwechselscreening")**

Untersuchung	Material	Bemerkungen
Blut		
Vollständiges Blutbild		u.a. Anämie, Leukozytenvakuolen
Chemisches Routine-Profil	Serum	u.a. CK-Aktivität, Leber-, Nierenparameter
Aminosäuren	Plasma, Serum	
Homozystein	Plasma (frisch)	
Laktat	Blut (frisch)	evtl. wiederholte Bestimmung, evtl. nüchtern und postprandial
Ammoniak	Blut (frisch)	
Superlangkettige Fettsäuren	Plasma	
"Neugeborenen-Screening"	Trockenblut	(11) (12)
Acylcarnitinemuster*		
TSH*		
Biotinidase-Aktivität*		
Transferrinmuster	Serum	
Urin		
Urinstatus		Auch Mikroskopie (z.B. Zystinkristalle)
Sulfit	Urin (frisch)	
Organischen Säuren und verwandte Substanzen	Urin	
Mukopolysaccharide	Urin	

\*Diese Untersuchungen sind auch im Routine-Neugeborenen-Screening enthalten.

**Bewertung einzelner diagnostischer Verfahren.** In vielen Fällen ist eine optimale Bewertung einzelner Ergebnisse oder der gesamten diagnostischen Strategie nur konsiliarisch in Zusammenarbeit mit entsprechenden Spezialisten möglich.

**Ausschlußdiagnostik.** Ein genereller Ausschluß neurodegenerativer Krankheiten durch einfache Tests ist kaum möglich. Oft bringt nur die Verlaufsbeobachtung Klarheit, ob ein prinzipiell stationäres oder ein progredientes Leiden vorliegt.

**Nachweisdiagnostik.** Der Nachweis eines dieser Leiden kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen. Der Aufwand ist unterschiedlich, je nachdem ob nur die richtige Einordnung der Krankheit mit dem Ziel der adäquaten Behandlung angestrebt wird oder ob darüber hinaus alle Voraussetzungen für die genetische Beratung und eine pränatale Diagnostik bei einer weiteren Schwangerschaft geschaffen werden sollen.

**Zuständigkeit und Kompetenz.** Die diagnostischen Prozeduren sind zwar an fast allen größeren

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Krankenhäusern möglich, doch kann eine vollständige Diagnostik sehr zeitaufwendig und kostenintensiv sein. Probleme bestehen bei der adäquaten Verarbeitung und dem Versand von Patientenmaterial an Speziallabors, aber insbesondere in der Schwierigkeit einer ökonomischen Strategie auf einem Gebiet mit sehr vielen verschiedenartigen, im Einzelnen sehr seltenen Krankheiten. Prinzipiell muss ein seltenes Leiden überall erkannt werden können, doch ist es häufig empfehlenswert, eine zielgerichtete Diagnostik, Behandlung und Beratung der Familie in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Zentrum durchzuführen.

---

## Allgemeine Literatur

1. Kohlschütter A (2007) Neurolipidosen. In: Lentze M et al. (Hrsg.) Pädiatrie, Grundlagen und Praxis. Springer, Berlin.
2. Lyon G, Adams R, and Kolodny E (1996) Neurology of hereditary metabolic diseases of children. 2nd ed., New York, McGraw-Hill. 379 S.
3. Menkes JH, Sarnat HB, and Maria BL (2006) Child Neurology. 7th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 1186 S.
4. Saudubray J-M, Charpentier C (2001). Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. The metabolic and molecular basis of inherited disease. C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly and D. Valle. New York, McGraw-Hill: 1327-1403.

## Ausgewählte Literatur

1. Gärtner J and Kohlschütter A (2004) Leukodystrophien. In: Hoffmann GF and Grau A (eds) Stoffwechselkrankheiten. Thieme, Stuttgart. p. 81-89
2. Kohlschütter A. Some newly defined forms of leukodystrophies and leukoencephalopathies. 2006 29 Sept 2006 [cited; [www.leukonet.de/fileadmin/pdf/New\\_Leukodystrophies\\_2.pdf](http://www.leukonet.de/fileadmin/pdf/New_Leukodystrophies_2.pdf) ([externer Link](#))
3. Menkes JH (2006) Heredodegenerative Diseases. In: Menkes JH, Sarnat HB, and Maria BL (eds) Child Neurology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. p. 163-226
4. Poll-The BT, Maillette de Buy Wenniger-Prick LJ, Barth PG, and Duran M (2003) The eye as a window to inborn errors of metabolism. J Inher Metab Dis 26:229-44
5. Kohlschütter A, Goebel H, Schulz A, and Lukacs Z (2005) Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL-Krankheiten) - Demenzerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Dtsch Aertzbl 102:A 284-288
6. Kohlschütter A (2000) Abetalipoproteinemia. In: Klockgether T (ed) Neurological Ataxia. Marcel Dekker Inc, New York. p. 205-221
7. Lukacs Z, Santavuori P, Keil A, Steinfeld R, and Kohlschütter A (2003) Rapid and simple assay for the determination of tripeptidyl peptidase and palmitoyl protein thioesterase activities in dried blood spots. Clin Chem 49:509-11
8. Wolf NI, Bast T, and Surtees R (2005) Epilepsy in inborn errors of metabolism. Epileptic Disord 7:67-81
9. Barkovich A Pediatric Neuroimaging 4ed. 2005, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 976
10. Patay Z (2005) Metabolic Disorders, in Pediatric Neuroradiology - Brain, Tortori-Donati P, Editor Springer, Berlin. p. 543-721
11. Bundesvereinigung K (2005) Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings vom 21. Dezember 2004. Deutsches Ärzteblatt 102:A-1158-1163
12. Kohlschütter A (2007) Stoffwechselscreening. Untersuchung von Neugeborenen auf endokrine und metabolische Krankheiten. In: Lentze M et al. (eds) Pädiatrie, Grundlagen und Praxis. Springer, Berlin.
13. Konstantopoulou V, Stöckler-Ipsiroglu S, and Haslinger A (2006) Post-mortem-Protokoll zur Diagnostik von ungeklärten Stoffwechselerkrankungen. In: Paschke E and Plecko-Startinig B (eds) Angeborene Stoffwechselerkrankungen: Diagnostik und Management in Akutsituationen. SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn. p. 71-79

---

## Verfahren zur Konsensusbildung:

### Fassung 2000:

**Autor des Entwurfs dieser Leitlinie:** Prof. Dr. A. Kohlschütter, Universitätskinderklinik Hamburg

**Verfahren der Konsensbildung:** Delphikonferenz der Gesellschaft für Neuropädiatrie

**Koordination und Redaktion:** Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg, Abteilung für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitätskinderklinik, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg

### Überarbeitung 2007:

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

**Federführend:**

Alfried Kohlschütter [kohlschuetter@uke.uni-hamburg.de](mailto:kohlschuetter@uke.uni-hamburg.de)

**Mitarbeit:**

Jutta Gärtner [gaertnj@med.uni-goettingen.de](mailto:gaertnj@med.uni-goettingen.de)

Peter Huppke [phuppke@med.uni-goettingen.de](mailto:phuppke@med.uni-goettingen.de)

Jörg Klepper [joerg.klepper@medizin.uni-essen.de](mailto:joerg.klepper@medizin.uni-essen.de)

Barbara Plecko [barbara.plecko@meduni-graz.at](mailto:barbara.plecko@meduni-graz.at)

Jürgen Seeger [seeger.paed@dkd-wiesbaden.de](mailto:seeger.paed@dkd-wiesbaden.de)

Nicole Wolf [nicole.wolf@med.uni-heidelberg.de](mailto:nicole.wolf@med.uni-heidelberg.de)

**Erstellungsdatum:**

Frühjahr 1999

**Letzte Überarbeitung:**

02/2007

**Nächste Überprüfung geplant:**

k.A.

---

Zurück zum [Index Leitlinien Neuropädiatrie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 02/2007**

©: **Gesellschaft für Neuropädiatrie**

**Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)**

**HTML-Code aktualisiert: 22.03.2007; 13:21:03**

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.