



AWMF-Register Nr.	022/027	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Differentialdiagnose der hereditären und erworbenen Neuropathien im Kindes- und Jugendalter

Autoren: Rudolf Korinthenberg, Sabine Rudnik-Schöneborn, Wolfgang Müller-Felber

Beteiligte Fachgesellschaften: Gesellschaft für Neuropädiatrie (Rudolf Korinthenberg, Wolfgang Müller-Felber), Gesellschaft für Humangenetik (Sabine Rudnik-Schöneborn), Gesellschaft für Neurologie (Wolfgang Müller-Felber, Peter Berlit). Die Konsensusfindung innerhalb der repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe der Fachgesellschaften erfolgte per Email mit mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten und der Vorstände der Fachgesellschaften.

Definition und Klassifikation

Die Krankheiten der peripheren Nerven folgen bei Kindern wie bei Erwachsenen sehr unterschiedlichen Entstehungsmechanismen. Hereditäre, entzündliche und metabolische Ursachen können zu einer Schädigung der Myelinscheide, des Axons oder von beiden führen. Sie können alle Nerven symmetrisch betreffen (Polyneuropathie) oder sich nur an einzelnen Nerven manifestieren (Mononeuropathie, Mononeuropathia multiplex).

Die **hereditären Neuropathien** sind klinisch, genetisch, pathologisch und elektrophysiologisch heterogen. In der von Dyck et al. (1975) vorgeschlagenen Klassifikation als Hereditäre Motorisch-Sensible Neuropathie (HMSN) Typ I bis VI wurden klinische und formalgenetische Parameter berücksichtigt, da zu dieser Zeit keine Gendefekte bekannt waren. Heutzutage werden diese Neuropathien in der Regel der OMIM-Systematik folgend nach genetischen Ursachen und im Rückgriff auf die Namen der Erstbeschreiber als **Charcot-Marie-Tooth (CMT)-Neuropathien** klassifiziert. Neben diesen Krankheitsbildern, bei denen die isolierte Neuropathie im Vordergrund steht, finden sich Neuropathien aber auch häufig als **Begleitbefund bei neurometabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen** mit vordergründig zentralnervöser Symptomatik (Yiu und Ryan 2012 a, b).

Im Kindes- und Jugendalter kommen **nicht-genetisch bedingte metabolische Polyneuropathien** v. a. bei der chronischen Niereninsuffizienz und beim Diabetes mellitus vor (Blankenburg et al 2012, Louraki et al 2012). Vitaminmangelneuropathien resultieren aus Fehlernährung, Resorptionsstörungen und parenteraler Ernährung durch Mangel des Vitamin-B-Komplexes (B₁, -₂, -₆, -₁₂) und von Vitamin E (Royden Jones Jr et al 2003). Die Ursache der *critical-illness-neuromyopathy*, die gelegentlich bei intensivmedizinisch behandelten Patienten auftritt, ist nicht geklärt (Williams et al 2007). **Toxische Neuropathien** werden durch Medikamente, Schwermetalle, organische Lösungsmittel und organische Phosphorsäureester verursacht (Royden Jones Jr et al 2003, Gilchrist 2012). **Entzündliche Neuropathien** finden sich bei Kindern in erster Linie als klassische periphere Fazialisparese („idiopathisch“ oder infektiös: Borrelien, VZV) und in generalisierter Form als Guillain-Barré Syndrom oder CIDP, Begleitneuropathien bei Kollagenosen oder Vaskulitiden sind extrem selten.

Nervenverletzungen kommen durch scharfe oder stumpfe mechanische Einwirkungen oder Zerrung zustande. Eine Leitungsstörung ohne Durchtrennung des Axons bezeichnet man als Neurapraxie, die Erholung erfolgt hier relativ rasch. Von einer Axonotmesis spricht man bei einer Durchtrennung des Axons, nicht jedoch der begleitenden Strukturen. Hier ist eine Erholung durch Aussprossung des proximalen Axonstumpfes zu erwarten. Bei der Neurotmesis ist die Kontinuität des ganzen Nervs durchtrennt, hieraus resultiert häufig ein Narbennurom (Pazian et al 2000).

Tabelle 1: Übersicht der Neuropathien im Kindes- und Jugendalter

Hereditäre Neuropathien	Erworbene Neuropathien
<ul style="list-style-type: none"> • Hereditäre motorisch-sensible Neuropathien (HMSN)/Charcot-Marie-Tooth (CMT)-Neuropathien <ul style="list-style-type: none"> ○ CMT1 (demyelinisierend, AD) ○ CMT2 (axonal, AD oder AR) ○ CMT3 (historisch: frühinfantile Form, Déjérine-Sottas-Syndrom, AD oder AR) ○ CMT4 (demyelinisierend, AR) ○ CMTX (demyelinisierend, axonal, XD, XR) • Hereditäre sensible und autonome Neuropathien (HSAN) <ul style="list-style-type: none"> ○ HSAN1(AD) ○ HSAN2-7 (AR) • Hereditäre motorische Neuropathien (HMN) <ul style="list-style-type: none"> ○ HMN1-7 (AD) ○ DSMA1-5 (AR) ○ DSMAX (XD) • Neuropathien im Rahmen von neurometabolischen Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ M. Krabbe, Metachromatische Leukodystrophie, M. Fabry, Mitochondriopathie u. andere • Neuropathien im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyneuropathien <ul style="list-style-type: none"> ○ Entzündlich ○ Toxisch und metabolisch • Mononeuritis multiplex <ul style="list-style-type: none"> ○ Entzündlich • Mononeuropathien <ul style="list-style-type: none"> ○ Entzündlich ○ Traumatisch

AD=autosomal-dominant, AR=autosomal-rezessiv, XD=X-chromosomal-dominant, XR=X-chromosomal rezessiv

Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie

Ein Drittel der Neuropathien im Kindesalter verlaufen chronisch; davon sind mehr als 3/4 hereditär bedingt und nur 1/4 erworben. Die hereditären Neuropathien gehören mit einer Prävalenz von 20–40/100.000 zu den häufigsten neuromuskulären Erbkrankheiten. Unter neuropathologischen Gesichtspunkten können dabei Krankheiten mit primärer Schädigung des Axons von solchen mit primären Veränderungen der Myelinscheide unterschieden werden. Bei den Neuropathien im Rahmen neurometabolischer Grundkrankheiten können oft krankheitsspezifische Einschlüsse nachgewiesen werden.

Akute para- und postinfektiöse Neuritiden machen jeweils etwa 1/3 der Gesamtzahl der Neuropathien im Kindesalter aus. Pathogenetisch werden sie durch direkte Erregerinvasion mit entzündlichen Infiltraten in Nerven und Spinalganglien (Herpes zoster, Herpes simplex, lepromatöse und tuberkuloide Form der Lepra, verschiedene Parasitosen), vaskulitische Veränderungen (Borreliose, fröhsymptomatische HIV-Infektion) oder fokale Demyelinisierung (Diphtherie) verursacht. Die Akute Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP) mit Makrophageninvasion ist die häufigste Manifestationsform des Guillain-Barré Syndroms (siehe LL GBS).

Im Rahmen entzündlicher Systemkrankheiten auftretende Neuropathien sind pathologisch durch segmentale perivaskuläre Infiltrate und axonale Läsionen charakterisiert. Die Pathophysiologie der toxischen Neuropathien ist in aller Regel die einer axonalen Schädigung mit unterschiedlichen zellulären Angriffspunkten (Royden Jones Jr et al 2003, Gilchrist 2012).

Tabelle 2: Ursachen toxisch ausgelöster Polyneuropathien (Auswahl)

Medikamente	Schwermetalle und Lösungsmittel
<ul style="list-style-type: none">• Vincristin, cis-Platin• Taxane, Epothilone• Bortezomib• Thalidomid• Nitrofurantoin, Isoniazid (INH)• Hydantoine• Chloramphenicol, Metronidazol• Amphotericin	<ul style="list-style-type: none">• Blei• Gold• Thallium• Arsen• Quecksilber• n-Hexan• Methyl-n-Butylketon• Triorthocresylphosphat

Diagnostik

Die differenzialdiagnostische Aufarbeitung erfordert zunächst in jedem Fall eine detaillierte Anamnese inklusive Familienanamnese (ggf. gezielte Untersuchung weiterer Familienmitglieder) und Toxinbelastung, sowie adäquate klinische und elektrophysiologische Untersuchung. Darüber hinausgehende Diagnostik (Biopsie, Liquor, Metabolismus, Toxikologie, Genetik) wird nach diesen Befunden indiziert und nicht schematisch durchgeführt.

Anamnese und klinischer Befund

Klinisch manifestieren sich periphere Neuropathien meist mit Muskelschwäche, Verlust der Muskeleigenreflexe und Muskelatrophie. Fußfehlstellungen (Ballenhohlfuß, „Friedreich-Fuß“) und andere Kontrakturen resultieren aus der muskulären Imbalance. Sensibilitätsstörungen können hinzutreten, wobei die Funktion der großen sensiblen Fasern (Berührung, Tiefensensibilität) meist mehr betroffen ist als die der kleinen (Schmerz, Temperatur). Gegebenenfalls kann eine neuropathische Ataxie auftreten. Vegetative Funktionsstörungen im Bereich der Haut (Kälte, Hypohidrose, Hyperhidrose), aber auch autonome Regulationsstörungen durch Beeinträchtigung von vegetativen Steuerfunktionen (z.B. Blasenentleerungsstörungen) können hinzutreten. Bei Polyneuropathien ist die Symptomatik überwiegend symmetrisch ausgebildet und distal im Bereich der unteren Extremitäten betont. Mit Fortschreiten der Krankheit werden die oberen Extremitäten und rumpfnahen Muskelgruppen einbezogen. Aber auch eine primäre Manifestation an den oberen Extremitäten, der Gliedergürtelmuskulatur oder den Hirnnerven ist möglich. Demgegenüber beschränkt sich die Symptomatik bei fokalen Neuropathien, Plexusneuritiden und der Mononeuropathia multiplex auf den Versorgungsbereich der betroffenen Nerven. Die topographische Verteilung der Befunde und deren zeitliche Entwicklung lassen meist Rückschlüsse auf die wahrscheinliche Ursache zu (Anamnese!) (Royden Jones Jr et al 2003, Kiefer 2011).

Hereditäre Motorisch-Sensible Neuropathien (HMSN), Charcot-Marie-Tooth (CMT)-Neuropathie

Während im deutschen Sprachraum der Begriff „hereditäre motorisch-sensible Neuropathie“ noch gebräuchlicher ist, wird im internationalen Sprachgebrauch eher der Begriff Charcot-Marie-Tooth (CMT)-Neuropathie verwendet. Die Klinik der **klassischen HMSN/ CMT-Neuropathie** besteht in symmetrischer Schwäche und Atrophie der distalen Beinmuskeln, Abschwächung der Muskeleigenreflexe und neurogenem Hohlfuß. Frühsymptom ist häufig eine vermehrte Vorfußbelastung beim Gehen. Distale Sensibilitätsstörungen sind in der Regel

gering ausgeprägt. Die Expression der Krankheit ist außerordentlich variabel. Meist manifestiert sie sich in den ersten zwei Jahrzehnten mit Fußfehlstellung und Fußheberschwäche, selten Schmerzen im Bereich der Waden. Die Progredienz ist bei den meisten Unterformen gering, die Patienten werden meist nicht gehunfähig. Nach vielen Jahren kann sich die Symptomatik auf die Hand- und Oberschenkelmuskulatur ausdehnen. Viele Betroffene bleiben bis ins höhere Alter nahezu symptomlos und werden erst im Rahmen einer Familienuntersuchung entdeckt. In der gleichen Familie können aber auch einzelne Patienten mit früher generalisierter Schwäche und sehr schwerem Verlauf erkranken. Am häufigsten liegt eine **demyelinisierende Form** (CMT1) vor, worauf elektrophysiologisch eine homogen auf < 38 m/sec reduzierte motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) der Armnerven (N. medianus als Referenznerv) hinweist. Die **axonale Variante** der CMT-Neuropathie (CMT2) ist klinisch von der demyelinisierenden Gruppe nicht zu unterscheiden, Übergänge und Mischformen erschweren häufig eine eindeutige Zuordnung. Ähnliches gilt auch für die X-chromosomal dominante Variante (CMTX), die bei Männern eher als CMT1 und bei Frauen häufig als axonale oder gemischt demyelinisierend-axonale Neuropathie einzuordnen ist. **Zusätzliche Symptome** wie Hörstörung, Optikusatrophie, Stimmbandlähmung, auffallend rasche Progredienz, Skoliose, Nierensinsuffizienz, mentale Retardierung oder Dysmorphien finden sich im Rahmen seltener CMT-Varianten. Ihre Erfassung ist bedeutsam für die gezielte genetische Diagnostik (Tabelle 3 und 4) (Wilmshurst und Ouvrier 2011).

Tabelle 3: Genetische Klassifikation der autosomal dominanten und X-chromosomalen HMSN/CMT-Neuropathien, bei denen Gendefekte bekannt sind (Stand Oktober 2014). Einteilung in Spalte 1 nach Eintrag in der Datenbank OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

CMT-Typ	Lokalisation	Gen	OMIM-Nr.	Klinischer Typ/Merkmale
CMT1A (CMT1E) HNPP	17p11.2	PMP22 (Duplikation oder Punktmutation) (Deletion oder Punktmutation)	601097	Dem. (Typ 1E mit Hörstörung) Episodische Neuropathie
CMT1B	1q22-23	MPZ/P0	159440	Dem.- ax. (auch CMTDID)
CMT1C	16p13.13	LITAF/SIMPLE	603795	Dem.

CMT1D	10q21.3	EGR2/KROX20	129010	Dem.
CMT1F (CMT2E)	8q21	NEFL	162280	Ax., dem.
CMTDIC	1p34-p35	YARS	603623	Dem.-ax.
CMTDIE	14q32.33	INF2	610982	Dem.-ax., Nierenbeteiligung (Glomerulopathie)
CMTDIF	3q26.3	GNB4	610863	Dem.-ax.
CMT2A	1p36.2	MFN2	608507	Optikusatrophie
CMT2B	3q21.3	RAB7	602298	Sensible Neuropathie
CMT2C	12q24.11	TRPV4	605427	Stimmbandparese, Gelenkkontrakturen, kongenitale distale SMA
CMT2D	7p14.3	GARS	600287	Arme>Beine, distale SMA (HMN5A)
CMT2F	7q11.23	HSPB1/HSP27	602195	Distale SMA (HMN2B)
CMT2H	8q21.11	GDAP1	606598	Stimmband. –Zwerchfellparesen
CMT2L	12q24.23	HSPB8/HSP22	608014	Distale SMA (HMN2A)
CMT2M	19p13.2	DNM2	126375	Dem.-ax. (DI-CMTB)
CMT2N	16q22.1	AARS	601065	Ax.
CMT2O	14q32	DYNC1H1	600112	Distale SMA, mentale Retardierung
CMT2P	9q33.3	LRSAM1	610933	Ax.
CMT2Q	10p14	DHTKD1	614984	Ax.
X-chromosomal				
CMTX1	Xq13.1	GJB1/Cx32	304040	Ax., dem. (XD)
CMTX4	Xq26.1	AJF/AJFM1	300169	Ax., Cowchock-Syndrom (XR)
CMTX5	Xq22.3	PRPS1	311850	Ax., Optikusatrophie, Hörstörung (XR)
CMTX6	Xp22.11	PDK3	300906	Ax., (XD)

Dem. =demyelinisierend, Ax.= axonal, XD=X-chromosomal dominant, XR=X-chromosomal rezessiv. Die für die Routinediagnostik wichtigsten Gene sind in **Fettdruck** hervorgehoben.

Sehr selten, für den Neuropädiater aber dennoch relevant und möglicherweise auch häufiger übersehen, sind HMSN/CMT-Neuropathien **mit kongenitalem Symptombeginn oder Manifestation im ersten Lebensjahr**. Historisch wurden diese Verläufe aufgrund der klinisch-neurophysiologisch-pathologischen Symptomkonstellation als **kongenitale hypomyelinisierende Polyneuropathie** und **Déjerine-Sottas-Syndrom** (früher CMT3) mit schon im Säuglingsalter beginnender demyelinisierender und hypertropher Neuropathie, ausgeprägten Sensibilitätsstörungen, Liquoreiweißerhöhung und sehr schwerem Verlauf klassifiziert. Molekulargenetische Befunde haben aber gezeigt, dass es sich dabei nicht um eigenständige genetische Entitäten, sondern um die klinisch schwerste Manifestation bereits bekannter, phänotypisch sehr variabler CMT-Mutationen handelt. Klinisch ist dabei weiterhin ein **kongenitaler Typ** mit schwerer konnataler Hypotonie und Paresen, Schluck- und Atemstörungen sowie gelegentlich angeborenen Kontrakturen von einer **infantilen Manifestation** mit verzögerter motorischer Entwicklung, Areflexie und gelegentlichen Fußdeformität zu unterscheiden. In einer großen Gruppe von 77 solcher Kinder fanden sich 45 mit demyelinisierender, 15 mit axonaler und 17 mit unbestimmbarer Neurophysiologie. Die NLG war in den demyelinisierenden Fällen in der Regel massiv vermindert (< 12 m/sec). Zehn Fälle folgten einem dominanten und 6 einem rezessiven Erbgang, 61 Fälle waren sporadisch (Baetz et al 2011). Yiu und Ryan (2012 a, b) haben in zwei aktuellen Arbeiten die klinischen Charakteristika dieser Mutationen detailliert beschrieben. Differenzialdiagnostisch muss selbst bei den kongenitalen Fällen auch eine behandelbare chronisch entzündliche Polyneuropathie erwogen werden (Pearce et al 2005).

Tabelle 4: Genetische (OMIM) Klassifikation der autosomal rezessiven HMSN/CMT-Neuropathien, bei denen Gendefekte bekannt sind (Stand Oktober 2014)

CMT-Typ	Lokalisation	Gen	OMIM-Nr.	Klinischer Typ/Kommentar
CMT4A	8q21.11	GDAP1	606598	Dem., ax.
CMT4B1	11q21	MTMR2	603557	Dem., fokal gefaltetes Myelin (FFM)
CMT4B2	11p15.4	SBF2	607697	Dem., FFM, frühes Glaukom
CMT4B3	22q13	SBF1/MTMR5	603560	Dem., FFM, Korea
CMT4C	5q23-q33	SH3TC2	608206	Dem., Skoliose, prox. Paresen
CMT4D	8q24	NDRG1	605262	Dem., HSMN Typ Lom, frühe Hörstörung, Roma
CMT4E	10q21.3	EGR2/KROX20	129010	Dem., Hypomyelinisierung
CMT4F	19q13.2	PRX	605725	Dem., sensible Neuropathie
CMT4G	10q22.1	HK1	142600	Dem., HMSN Typ Russe, Roma
CMT4H	12p11.21	FGD4	611104	Dem., Founder Türkei, Nordafrika
CMT4J	6q21	FIG4	609390	Dem., rasche Progredienz, Yunis-Varon-Syndrom
-*	9q34.2	SURF1	185620	Dem., Laktatacidose, Mitochondriopathie
RI-CMTB	16q23.1	KARS	601421	Dem.-ax., mentale Retardierung
RI-CMTC	1p36.31	PLEKHG5	611101	Dem.-ax.
ARCMT2B1	1q21	LMNA	150330	Ax., Nordafrika
ARCMT2B2	19q13.33	MED25	610197	Ax., Costa Rica
CMT2R	4q31.3	TRIM2	614141	Ax., Finnland
-*	5q31.1	HINT1	601314	Ax., mit Neuromyotonie

Dem. = demyelinisierend, Ax.= axonal. * zum Zeitpunkt dieser Manuskripterstellung noch keine Typ-Zuweisung in OMIM. Die beiden wichtigsten Formen sind in **Fettdruck** markiert.

Hereditäre Sensible und Autonome Neuropathien (HSAN, HSN)

Als HSAN oder HSN wird eine Gruppe von extrem seltenen (2–3% der chronischen Neuropathien im Kindesalter) hereditären Polyneuropathien klassifiziert, die in erster Linie durch distal betonte sensible Funktionsstörungen und evtl. autonome Symptome und nur durch geringe motorische Störungen charakterisiert ist. Die Unterteilung in aktuell 7 Typen richtet sich nach Genetik, Klinik und bioptischen Befunden (Tabelle 5). Die autosomal-dominant vererbten **HSAN1-Typen** beginnen meist erst im 2. Lebensjahrzehnt und sind zu Beginn durch Störungen des Schmerz- und Temperatursinns charakterisiert. Später treten der Ausfall anderer sensibler Qualitäten und spontane Schmerzen hinzu. Die herabgesetzte sensible Innervation führt zu schlechter Wundheilung, trophischen Störungen und Ulzerationen an Händen und Füßen, nicht selten auch nachfolgend zu einer Knochenbeteiligung (Osteomyelitis, Osteolyse). Autonome Funktionsstörungen sind variabel und klinisch von untergeordneter Bedeutung (gestörte Schweißbildung), deshalb ist die Unterscheidung zwischen HSN und HSAN nicht sinnvoll. Die **HSAN2-7** werden autosomal-rezessiv vererbt und manifestieren sich bereits im Säuglingsalter. Beim Typ II führt die Einschränkung sämtlicher sensibler Qualitäten früh zu schmerzlosen Verletzungen, Akrodystrophie und Gelenkdegeneration. Die **HSAN3** ist auch als Riley-Day-Syndrom bekannt und tritt vorzugsweise bei osteuropäischen Juden auf. Hier stehen autonome Regulationsstörungen, Erbrechen und eine mentale Retardierung im Vordergrund, Sensibilitätsstörungen sind aber ebenfalls nachweisbar. Auf der Zunge fehlen die fungiformen Papillen. Die Diagnose kann durch einen negativen Histamintest erhärtet werden. Klinisch ähnlich ist die **HSAN6**. Bei der **HSAN4** dominiert eine generalisierte Anhidrose mit episodischen Fieberschüben schon im Säuglingsalter, begleitet von Verlust der Schmerzempfindung und mentaler Retardierung. Die **HSAN5** ist ebenfalls durch einen Verlust der Schmerzempfindung und Anhidrose bei normaler Berührungs- und Lageempfindung charakterisiert. Patienten mit einer **HSAN7** zeigen ebenfalls neonatale Anpassungsstörungen und eine Indifferenz gegenüber Schmerzreizen, wobei durch normale elektrodiagnostische Befunde und eine normale Suralisbiopsie eine morphologisch fassbare Neuropathie ausgeschlossen ist.

Tabelle 5: Genetische (OMIM) Klassifikation der hereditären sensiblen (und autonomen) Neuropathien (HSAN) (Stand Oktober 2014).

OMIM	Lokalisation	Gen	OMIM-Nr.	Beginn	Klinische Merkmale
Autosomal dominant					
HSAN1A	9q22.31	SPTLC1	605712	2.-5.Dekade	Distale Muskelatrophie
HSAN1B	3p22-24	Unbekannt		Erwachsenenalter	Husten, gastro-ösophagealer Reflux
HSAN1C	14q24.3	SPTLC2	605713	Erwachsenenalter	
HSAN1D	14q22.1	ATL1	606439	Erwachsenenalter	Distale Muskelatrophie
HSAN1E	19p13	DNMT1	614116	Erwachsenenalter	Hörverlust, Demenz
HSAN1F	11q13	ATL3	609369	2.-4. Dekade	
Autosomal rezessiv					
HSAN2A	12p13.33	WNK1	603557	Kindheit	
HSAN2B	5p15	FAM134B	613114	Kindheit	
HSAN2C	2q37.3	KIF1A	601255	Kindheit, Jugend	Muskelatrophie möglich
HSAN2	9q31.3	IKBKAP	603722	Neonatal	Anpassungsstörungen, Erbrechen, Zungenatrophie, Alakrimie, Hyperhidrose
HSAN4/ CIPA	1q21	NTRK1	191315	Neonatal	Anhidrose, episodisches Fieber, Intelligenzminderung, schwerer Verlauf
HSAN5	1p13	NGFB	162030	Neonatal	Hypohidrose, schwerer Verlauf
HSAN6	6q12	DST	113810	Neonatal	Klinisch wie HSAN III
HSAN7	3p22	SCN11A	604385	Neonatal	Anpassungsstörungen

Hereditäre Motorische Neuropathien (HMN)

Bei dieser seltenen und genetisch ausgesprochen heterogenen Gruppe lassen sich ausschließlich motorische Symptome nachweisen, die sich an distalen Muskelgruppen manifestieren. Mehrheitlich stehen Muskelatrophien und Paresen an der unteren Extremität im Vordergrund, es gibt jedoch auch Formen, die bevorzugt die Arm- bzw. Handmuskeln betreffen. Klinisch und genetisch gibt es Übergänge zu den distalen spinalen Muskelatrophien, die definitionsgemäß bei elektrophysiologischen oder histologischen Untersuchungen keine Pathologie

im peripheren Nervensystem und neurogene Umbauvorgänge in der betroffenen Muskulatur zeigen.

Nach der ursprünglichen (klinisch-genetischen) Klassifikation von Harding (1993) wurden unter HMN I und II autosomal dominante Formen mit Beginn im Kindes- bzw. Jugendalter (HMN I) und im Erwachsenenalter (HMN II) eingeteilt. Die autosomal rezessiven Formen wurden in ähnlicher Weise nach Erkrankungsbeginn unterschieden und unter HMN III und IV subsumiert. HMN V bezeichnete eine bevorzugt in der oberen Extremität beginnende Form. Nach der OMIM-Klassifikation werden inzwischen unter HMN die autosomal dominanten Formen benannt, während die autosomal rezessiven unter der Bezeichnung distale spinale Muskelatrophie (DSMA) geführt werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Genetische (OMIM) Klassifikation der hereditären motorischen Neuropathien (HMN) bzw. distalen spinalen Muskelatrophien (DSMA) (Stand Oktober 2014).

HMN-Typ	Lokalisation	Gen	OMIM-Nr.	Klinische Merkmale
Autosomal dominant				
HMN1	7q34-q36	unbekannt	182960	Beginn Kindheit und Jugend
HMN2A	12q24.23	HSPB8/HSP22	608014	Beginn Erwachsenenalter, CMT2L
HMN2B	7q11.23	HSPB1/HSP27	608634	Beginn Erwachsenenalter, CMT2F
HMN2C	5q11.2	HSPB3	604624	Beginn Erwachsenenalter
HMN2D	5q33.1	FBXO38	608533	Beginn Erwachsenenalter
HMN5A	7p14.3	GARS	600287	Arme > Beine, CMT2D
HMN5A	11q12.3	BSCL2	606158	Silver-Syndrom, z. T. mit Zeichen des 1. Motoneurons (SPG17)
HMN5B	2p11.2	REEP1	609139	Beginn Kindheit und Jugend, z.T. mit Zeichen des 1. Motoneurons (SPG31)
HMN7A	2q12.3	SLC5A7	608761	Beginn Jugendalter, Stimmbandparesen
HMN7B	2p13.1	DCTN1	601143	Beginn Erwachsenenalter, Arme>Beine, Stimmbandparesen, faziale Paresen

DC-SMA	12q24.11	TRPV4	605427	Beginn variabel, kongenitale SMA, Stimmbandlähmung, skapuloperoneale SMA, CMT2C
X-chromosomal				
DSMAX	Xq21.1	ATP7A	300489	Beginn Kindheit bis Jugend
Autosomal rezessiv				
DSMA1	11q13.3	IGHMBP2	600502	Frühkindliche diaphragmale SMA, SMARD1, CMT2 des Kindes- und Jugendalters
DSMA2	9p21.1-p12	unbekannt	605726	Typ Jerash, mit Zeichen des 1. Motoneurons
DSMA3	11q13	unbekannt	607088	Beginn variabel von Kindheit bis Erwachsenenalter
DSMA4	1p36.31	PLEKHG5	611067	Schwere frühkindliche Form mit Ateminsuffizienz
DSMA5	2q34-q36.1	HSJ1/DNAJB2	604139	Beginn frühes Erwachsenenalter

Neurometabolische Krankheiten

Zu den insgesamt seltenen metabolischen Krankheiten mit im Vordergrund stehender Polyneuropathie gehören das Refsum-Syndrom und die Adrenomyeloneuropathie, die A- (Bassen-Kornzweig) und Hypo-beta-Lipoproteinämie, die An-alpha-Lipoproteinämie (Tangier) und die Vitamin-E-Malabsorption. Das **Refsum Syndrom** wurde früher als HMSN IV klassifiziert. Es handelt sich um eine peroxisomale Funktionsstörung mit Speicherung von Phytansäure. Die progredienten Symptome umfassen Retinitis pigmentosa, Taubheit und demyelinisierende Polyneuropathie. Eine Behandlung ist mit Phytansäurerestriktion und Plasmapherese möglich. Das **Bassen-Kornzweig-Syndrom** und die **Vitamin-E-Malabsorption** können durch hohe Dosen Vitamin E behandelt werden.

Bei der **Metachromatischen Leukodystrophie** und der **Globoidzell-Leukodystrophie (M. Krabbe)** kann die demyelinisierende Polyneuropathie im Anfangsstadium für einige Monate das klinische Bild weitgehend beherrschen. In späteren Stadien ist ihr Nachweis ein wichtiger Bestandteil der differenzialdiagnostischen Aufarbeitung. Verschiedene **Mitochondriopathien** und die **CDG-Syndrome** beinhalten ebenfalls häufig eine Polyneuropathie, die aber zumindest im Kindesalter klinisch eher im Hintergrund bleibt (Menezes und Ouvrier 2012, Yiu und Ryan 2012a). Bei rezidivierender axonaler Neuropathie mit Liquorlaktat-Erhöhung ist eine

Mutation im PDH-Komplex wahrscheinlich (Debray et al 2006).

Neurodegenerative Krankheiten

Bereits im ersten Lebensjahr können sich demyelinierende Polyneuropathien kombiniert mit Myelinisierungsstörungen des ZNS bei der Merosin-defizienten kongenitalen Muskeldystrophie (Yiu und Ryan 2012a) sowie in Einzelfällen bei der Hypomyelinierung mit kongenitalem Katarakt (HCC), beim Waardenburg-Syndrom, und selten beim Pelizaeus-Merzbacher- und „Pelizaeus-Merzbacher-like“-Syndrom finden.

Häufig treten axonale **Polyneuropathien im Rahmen der erblichen bedingten Ataxien und spastischen Paraplegien** auf. Ihr Nachweis ist vielfach differenzialdiagnostisch hilfreich. Klinisch können sie zu der ataktischen Symptomatik (sensorische Ataxie) und zur Entstehung von Fußfehlstellung und Kontrakturen beitragen. Wichtige Krankheitsbilder dieser Gruppe sind die Friedreich-Ataxie, die Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar), die autosomal rezessive Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay, das Marinesco-Sjögren-Syndrom und das CCFDN (congenital cataract, facial dysmorphism, neuropathy)-Syndrom. Die Kombination einer spastischen Spinalparalyse mit axonaler Neuropathie wurde früher als HMSN Typ V klassifiziert. Zu den progredienten zentralnervösen degenerativen Krankheiten mit Entwicklung von Demenz und Spastik bei begleitender axonaler Neuropathie gehören die Infantile Neuroaxonale Dystrophie und das Cockayne-Syndrom. Die Riesenaxon neuropathie (GAN) ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv erbliche Krankheit mit verdickten Nerven, cerebellärer Ataxie und Epilepsie. Die Symptome der Neuropathie überwiegen anfangs die zentralnervöse Komponente bei weitem. Klinisch ist diese Krankheit häufig an dem auffallend krausen Kopfhaut zu erkennen (Yiu und Ryan 2012b).

Mononeuritiden, Mononeuritis multiplex

Infektiöse Neuritiden manifestieren sich im Rahmen definierbarer Infektionskrankheiten (Borreliose, Zoster, Diphtherie, Lepra). Sie können das Krankheitsbild wesentlich mitbestimmen oder als untergeordnetes Begleitphänomen nahezu unerkant bleiben. Die klinische Symptomatik ist fokal oder multifokal, häufig sind Hirnnerven betroffen. Seltener ist eine symmetrische Polyneuritis. In diesem Fall kann eine Unterscheidung von einem postinfektiösen Guillain-Barré-Syndrom schwierig sein.

Eine kraniale und spinale Neuritis oder eine Mononeuritis multiplex kann auch im Rahmen **entzündlicher Systemkrankheiten** auftreten. Sie finden sich beim Lupus erythematodes, der Polyarteriitis nodosa, der Granulomatose mit Polyangiitis Wegener, der Eosinophilen Gra-

nulomatose mit Polyangiitis Churg-Strauss, dem Schönlein-Henoch Syndrom, entzündlichen Darmerkrankungen und anderen Autoimmunkrankheiten (Ryan et al 2003, Garzoni et al 2009). Auch hier ist zusätzlich das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms möglich und wegen unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen zu beachten.

Bei einer peripheren oder nukleären **Läsion des N. facialis** kommt es zu einer Parese der mimischen Muskulatur im Bereich aller drei Fazialisäste. Im Unterschied dazu bleibt bei einer Läsion der kortikobulbären Bahn die Funktion des Stirnastes aufgrund doppelseitiger kortikaler Repräsentation intakt. Bei einer Nervenläsion im Verlauf des Fazialiskanals in der Schädelbasis kann es je nach Lokalisation zum Ausfall der Tränensekretion, des Stapediusreflexes mit Hyperakusis und der Geschmacksempfindung auf der betroffenen Seite kommen. Die Ursache der Fazialisparese ist im Kindesalter überwiegend idiopathisch entzündlich (Bell'sche Parese). Zunehmend werden, insbesondere im Sommer und Herbst Fazialispareesen als Symptom einer Neuroborreliose beobachtet. Hier bestehen häufig begleitend leichte meningitische Symptome, in mehr als 90% der Fälle findet sich eine mononukleäre Liquorpleozytose. Weitere Ursachen sind Zoster oticus, Otitis media, Felsenbeinfrakturen und Tumoren des Hirnstamms und Kleinhirnbrückenwinkels (Malik et al 2012).

Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und Chronische Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Zur Klinik des **GBS**, dessen progrediente Phase auf vier Wochen begrenzt ist, sei auf die spezifische Leitlinie verwiesen.

Die **CIDP** kann in allen Altersstufen auftreten. Sie ist im Kindesalter um ein Vielfaches seltener als das GBS. Eine ähnliche dysimmune Pathogenese wie beim GBS ist anzunehmen. Im Unterschied zum akuten GBS nimmt die chronische inflammatorische demyelinisierende Neuropathie einen chronischen, stetig oder stufenweise progressiven oder rezidivierenden Verlauf. Die pädiatrischen Diagnosekriterien fordern eine mindestens vier-wöchige Progredienz. Bis zu 20% beginnen aber als akutes GBS und gehen in der Folge in der chronischen Verlauf über.

Die klinischen Symptome bestehen in einer motorischen und sensiblen Funktionsstörung, seltener in der Störung nur einer Funktion. Die Sensibilitätsstörungen betreffen v. a. die Berührungs- und Tiefensensibilität, Einschränkungen der Schmerz- und Temperaturempfindung. Autonome Störungen sind selten. Die Verteilung ist in der Regel symmetrisch und distal-beinbetont. Symptombeginn an den Armen und Einbeziehung der Nackenmuskulatur sind aber möglich. Die Hirnnerven sind ebenfalls häufig mit betroffen, eine Ateminsuffizienz tritt

aber seltener als beim GBS auf. Weitere Diagnosekriterien sind ein erhöhtes Liquoreiweiß bei normaler Zellzahl, sowie gesicherte Zeichen der multifokalen Demyelinisierung mehrerer Nerven in der elektrophysiologischen Untersuchung (s. unten). Ein hoher Prozentsatz der Patienten verliert die Fähigkeit zum freien Gehen. Die Dauer der Krankheit beträgt Monate bis viele Jahre (Nevo et al 1996, Korinthenberg 1999, McMillan et al 2013).

Während beim akuten GBS axonale Varianten sehr gut bekannt sind, ist dies für die chronische Verlaufsform unklar. Es wurden allerdings Einzelfälle berichtet, die wie eine CIDP auf eine immunmodulierende Therapie ansprachen (Katz et al 2002, Rostasy et al 2005). Eine Abgrenzung zu anderen inflammatorischen Neuropathien ist in diesen Fällen aber besonders bedeutsam. Vor allem bei sehr langsamer Progredienz kann die Krankheit leicht mit einer CMT oder bei jungen Kindern einem Déjerine-Sottas-Syndrom verwechselt werden. Aufgrund der andersartigen therapeutischen Möglichkeiten ist die Unterscheidung aber essenziell. Gelegentlich kann sich die CIDP auch auf eine hereditäre Neuropathie aufpfropfen. Infektiöse, toxische oder metabolische Neuropathien sowie ein zentralnervöser Prozess mit sensiblem Niveau und Sphinkterlähmung müssen ausgeschlossen werden.

Toxische Neuropathien

Die periphere Neurotoxizität von Vincristin ist obligat und gilt als dosislimitierender Faktor. Nach 4-wöchiger Behandlung bei akuter lymphoblastischer Leukämie zeigten je 1/3 der Patienten einen Verlust der Achillessehnenreflexe, eine generalisierte Areflexie und eine deutliche Fußheberschwäche mit Gangstörung (Gilchrist 2012). Eine Isoniazidneuropathie im Rahmen der Tuberkulosebehandlung tritt v. a. bei Individuen mit langsamer Inaktivierung der Substanz in Erscheinung. Distale Parästhesien werden gefolgt von Schwäche, die Erholung kann Monate in Anspruch nehmen. Eine Vielzahl anderer Medikamente (wie Platinderivate, Thalidomid) führen ebenfalls zu überwiegend axonalen Polyneuropathien. Die klassische Bleineuropathie mit asymmetrischer Radialisparese ist unter den modernen industriellen Bedingungen der westlichen Länder selten geworden. Anämie, abdominelle Koliken und die v. a. bei Kindern im Vordergrund stehenden enzephalopathischen Symptome vervollständigen das klinische Bild. Aktuell und auch für das Kindes- und Jugendalter relevant sind Neuropathien als Folge des missbräuchlichen Schnüffeln von Lösungsmitteldämpfen. Auf ein Taubheitsgefühl der Hände und Füße folgt Schwäche und Atrophie der intrinsischen Hand- und Fußmuskeln, eine Generalisierung bis zur Tetraplegie ist möglich. Während die Intoxikation bei berufsbedingter Exposition meist schleichend verläuft, sind bei exzessivem Missbrauch der Substanzen rasch voranschreitende Verläufe nicht selten (Royden Jones Jr et al 2003).

Nervenverletzungen

Die Läsionen einzelner Nerven oder Nervenplexus folgen meist typischen Unfallhergängen oder Traumen. Im Kindesalter relevant sind hier v. a. Druckläsionen durch falsch angelegte Gipsverbände oder falsche Lagerung in Narkose (N. peroneus, N. ulnaris), Mitverletzungen bei Knochenbrüchen v. a. von Oberarm und Ellenbogengelenk (N. radialis, N. ulnaris, n. medianus) und falsch platzierte intramuskuläre Injektionen (N. ischiadicus) sowie Schnittverletzungen. Die klinische Symptomatik hängt von der Funktion des Nervs (motorisch-sensibel-gemischt) und vom Läsionsort ab. Bei einer vollständigen Durchtrennung kommt es zur Paralyse der Kennmuskeln, zum Sensibilitätsausfall und zum Verlust der Schweißsekretion im Versorgungsbereich. Bestehende Restfunktionen sprechen für einen Erhalt der Kontinuität und Erholungsfähigkeit. Eine Läsion des N. peroneus führt zum Bild des »Stepperganges«. Typische Lähmungsbilder an der Hand bei Armnervenläsionen sind die »Fallhand« durch Lähmung der Handgelenksstrecker bei Radialisparese, »Krallenhand« durch Lähmung der intrinsischen Handmuskeln bei Ulnarisparese und »Schwurhand« bei hoher Medianusparese. In Tab. 7 sind die wichtigsten postnatal auftretenden Nervenläsionen mit ihrer motorischen und sensiblen Symptomatik und ihren häufigsten Ursachen aufgelistet.

Tabelle 7: Klinik und Ursache peripherer Nervenverletzungen

Läsionsort	Motorischer Ausfall	Sensibler Ausfall	Ursachen
Oberer Armplexus	Schulterabduktion und -Außenrotation, Ellenbogenbeugung, Supination	Außenseite des Armes von der Schulter bis zum Daumengrundglied	Zerrungstrauma (Motorrad), geburtstraumatisch, neuralgische Schulteramyotrophie, serogenetische Neuritis, Tumordinfiltration
Unterer Armplexus	Finger- und Handgelenkbeugung, Fingerab- und -adduktion, evtl. Horner-Syndrom	Achselhöhle und Ulnarseite des Armes vom Ellbogen bis zur Hand inkl. 4.+5. Finger	Trauma wie oben, Halsrippe, Skalenussyndrom, Tumordinfiltration
N. thoracicus longus	Hochstand und Rotation der Scapula, Scapula alata bei Armelevation nach vorne	–	»Rucksacklähmung«, Neuralgische Schulteramyotrophie
N. radialis	Streckung Hand- und Fingergrundgelenke, Abdukti-	Handrücken über erstem und zweitem Strahl	Oberarmfraktur, Druckparese

	on des Daumens, Streckung von Daumen und Zeigefinger (»Fallhand«)		
N. medianus	Handgelenkbeugung, Beugung Finger I–III (»Schwurhand«)	Volarseite der Hand und Finger vom I. bis zur Radialseite des IV. Strahls, Dorsalseite der gleichen Finger	Suprakondyläre Humerusfraktur, Druckläsion, Karpaltunnelsyndrom
N. ulnaris	Flexion von Handgelenk und Grundgelenk Finger IV–V, Ab-/Adduktion III–V, Daumenadduktion (»Kralenhand«)	Volar- und Dorsalseite der Hand und Finger über dem IV. und V. Strahl (ohne Radialseite IV. Finger)	Suprakondyläre Humerusfraktur, Ellbogenfrakturen, Drucklähmung
N. ischiadicus	Kombination aus Tibialis- und Peroneusläsion	Kombination aus Tibialis- und Peroneusläsion	»Spritzenlähmung«, Beckenfrakturen
N. tibialis	Fuß- und Zehenflexoren, ASR-Verlust	Fußsohle, lateraler Fußrand	Frakturen, Verletzungen der Kniekehle
N. peroneus	Fußheber (»Steppergang«)	Lateraler Unterschenkel, Fußrücken	Fibulafraktur, Druckläsion

Elektrophysiologische Diagnostik

Die klinische Neurophysiologie nimmt eine zentrale Stellung in der Diagnostik von Neuropathien ein (Swoboda et al 2003). Wesentliche Fragestellungen für die klinische Neurophysiologie bei Verdacht auf Neuropathien sind:

- Nachweis oder Ausschluss einer Schädigung des peripheren Nerven
- Festlegung der betroffenen Strukturen (motorische, sensible oder sensomotorische Neuropathie)
- Erfassung des Pathomechanismus (axonale, demyelinisierende oder gemischte Schädigung)
- Hinweise auf floride Denervation oder auf Reinnervation
- Hinweise auf eine zusätzliche Beteiligung zentralnervöser Strukturen

Ganz wesentlich ist, dass mit diesen Methoden diagnostische Hinweise erhoben werden sollen, die über die klinischen Befunde hinausgehen. Um dem Patienten unnötige Belastun-

gen zu ersparen, sollten deshalb klinische Untersuchung und elektrophysiologische Diagnostik Hand in Hand gehen (Kiefer 2011, Pitt 2012).

Die elektrophysiologische Diagnostik sollte in jedem Fall eine **motorische und sensible Neurographie** umfassen. Die Untersuchung erfolgt sowohl an der oberen als auch an der unteren Extremität. Lässt sich aufgrund einer ausgeprägten Denervierung die distale Muskulatur nicht mehr stimulieren, kann eine proximale Neurographie versucht werden (z.B. zum M. biceps brachii oder M. quadriceps femoris).

Die **Elektromyographie** sollte nur dann durchgeführt werden, wenn ein in der kindgerechten Durchführung und in der Beurteilung beim Kind erfahrener Untersucher verfügbar ist (Pitt 2011). Beurteilt werden pathologische Spontanaktivität (positive scharfe Wellen, Fibrillationen), das Entladungs- und Rekrutierungsmuster motorischer Einheiten und die Konfiguration der Muskelaktionspotentiale (MAP). Eine sinnvolle Indikation besteht dann, wenn es um die Frage der Reinnervation insbesondere bei traumatischer Neuropathie geht (Papazian et al 2000).

Die Mehrzahl der Neuropathien im Kindesalter zeigen deutliche Auffälligkeiten in der **sensiblen Neurographie** mit einer Amplitudenminderung der sensiblen Summenaktionspotentiale und eventuell einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit. Eine normale sensible Neurographie sollte bei einer rein motorischen Symptomatik an eine HMN oder DSMA denken lassen. Bei sensibler Neuropathie mit ausschließlichem Befall dünner Fasern (small fiber Neuropathie) oder bei autonomer Neuropathie kann die sensible Neurographie unauffällig sein.

Die **motorische Neurographie** dient der Festlegung des zugrundeliegenden Pathomechanismus, nämlich primär demyelinisierende oder primär axonale Neuropathien (Tabelle 8). Bei einem Teil der Neuropathien ist allerdings eine eindeutige Unterscheidung nicht möglich (gemischte Formen, Intermediärformen). Obwohl sich sehr stark verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeiten bei schweren hereditären Neuropathien finden können, muss davor gewarnt werden, aus dem Ausmaß der Verlangsamung auf die klinische Prognose zu schließen.

Tabelle 8: Elektrophysiologische Kriterien für eine demyelinisierende bzw. axonale Schädigung peripherer Nerven

Einteilung	Motorische Neurographie	EMG
Demyelinisierung	Verzögerte NLG, verlängerte distale Latenz, verzögerte oder ausgefallene F-Wellen (bei proximaler Demyel.), abnorme Dispersion des MAP und partieller Leitungsblock (erworbene multifokale Demyel., z.B. CIDP)	Ohne begleitende axonale Schädigung normal
Axonale Schädigung	Amplitudengemindertes MAP (kann aber auch auf Muskelatrophie/Myopathie beruhen!)	Floride Denervierung: Fibrillationspotentiale, positive scharfe Wellen, gelichtetes Interferenzmuster Chronische Denervierung mit Reinnervation: Abnorm amplitudenhohe und polyphasische Potentiale, gelichtetes Interferenzmuster

NLG= Nerven-Leitgeschwindigkeit, MAP = Muskelaktionspotential

Bei Verdacht auf eine Kompression eines Nerven kann versucht werden, durch Stimulation des Nerven in mehreren Etagen die Läsion zu lokalisieren (Latenz- oder Amplitudensprung, Verzögerung der Nervenleitgeschwindigkeit im betroffenen Abschnitt). Unter Umständen kann in dieser Situation auch eine differenziertere elektromyographische Diagnostik sinnvoll sein.

Besteht der Verdacht auf eine Systemerkrankung mit Beteiligung sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems sollten zusätzlich visuell und akustisch evozierte Potentiale untersucht werden. Die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) gelingt hingegen aufgrund der peripheren Schädigung häufig nicht oder führt diagnostisch nicht weiter (obwohl ein zentraler Summationseffekt bisweilen die Ableitung von SEPs zumindest bei sehr hoher Mittelungszahl erlaubt).

Labor- und sonstige paraklinische Diagnostik

Laborchemische Parameter (Tabelle 9) lassen Rückschlüsse auf sekundäre Neuropathien bei internistischen Grundkrankheiten (Leber, Niere, Diabetes, Kollagenosen) zu. Bei Hinweisen auf Vitaminmangelkrankheiten sind entsprechende Analysen zu veranlassen, ebenso bei Verdacht auf neurometabolische Erkrankungen.

Tabelle 9: Mögliche Labordiagnostik bei gegebenem klinischem und elektrophysiologischem Verdacht

Störung	Labordiagnostik
Infektiöse Neuropathie	Serologie und ggfs. Abstriche, Borrelia burgdorferi, VZV etc.
Entzündliche Systemerkrankungen	BSG, CRP, ANA, Doppelstrang DNS, C3 Komplement, ACE, Lysozym, Immunelektrophorese, Kryoglobuline
GBS, CIDP	Liquoreiweiß, Liquorzellzahl, Erreger-Serologie (CMV, Mycopl. Pneumoniae, Campylobacter jejuni), Gangliosid-Antikörper (selten positiv)
M. Refsum und andere Peroxisomopathien	Phytansäure, VLCFA im Serum
Bassen-Kornzweig-Syndrom	Elektrophorese, Lipidelektrophorese, Vitamin E
Primäre Vitamin E Resorptionsstörung	Vitamin E
Sekundäre Vitaminresorptionsstörung	Vit D (Ca, P, AP, Parathormon), Vit E, Vit K (INR, Quick-Wert), Folsäure, Vit B12 (mit Holotranscobalamin und Methylmalonsäure), Thiamin, Riboflavin. Vitamin B6 (Überdosierung?)
CDG-Syndrom	Isoelektrische Fokussierung Transferrine
Metachromatische Leukodystrophie und M. Krabbe	Liquoreiweiß, lysosomale Enzyme
Mitochondriopathie	Laktat in Plasma und Liquor, evtl. Muskelbiopsie

Eine **Nervenbiopsie** ist dann indiziert, wenn bei hinreichend schwerer oder progredienter Polyneuropathie die Diagnose mit weniger invasiven Mitteln nicht gestellt werden kann und

sich aus der Diagnose eine Behandlungskonsequenz für den Patienten ergibt. Dies ist wegen der erforderlichen Immunsuppression vor allem der Fall bei einer entzündlichen Störung, vor allem der Vaskulitis, für die Muskelgewebe jedoch häufig eine höhere diagnostische Aussagekraft hat (siehe auch LL Polyneuropathie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012). Histologische Untersuchungen erfolgen in der Regel am sensiblen N. suralis und erfordern frisches, nicht gequetschtes Material mit zusätzlicher Fixation in Glutaraldehyd für die Elektronenmikroskopie. Nervenbiopsien sollten nur in ausgewiesenen Zentren durchgeführt und bearbeitet werden, die Gewinnung von brauchbarem Material bei Säuglingen ist nicht banal und erfordert einen erfahrenen Chirurgen. Bei genetisch bedingten Neuropathien sind Nervenbiopsien zur Diagnostik aufgrund der verbesserten Molekulargenetik deutlich rückläufig, zumal sich nur selten charakteristische Veränderungen zeigen, die auf den genetischen Basisdefekt hindeuten.

MRT Untersuchungen des Gehirns und des Rückenmarkes können bei neurometabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen vor allem durch Nachweis einer Hypo- oder Demyelinisierung oder von Basalganglienveränderungen diagnoseweisend sein. Bei der CIDP findet sich häufig eine Verdickung und Gadolinium-Enhancement der spinalen und kranialen Nervenwurzeln. Häufiger dienen diese Untersuchungen aber der Ausschlussdiagnostik z.B. einer intraspinalen oder radikulären Raumforderung oder eines Diskusprolaps. Bei Patienten mit GJB1/Cx32 Mutationen können passagere Auffälligkeiten in der kranialen Kernspintomographie beobachtet werden (Hanemann et al 2003). Sehr interessant und zukunftsweisend ist die Untersuchung bei umschriebenen, aber auch diffusen Läsionen und Erkrankungen der Plexus und peripheren Nerven mittels hochauflösender MRT oder Sonographie, die aber zur Zeit noch nicht an jedem Standort zur Verfügung stehen (Pham et al 2014).

Genetische Diagnostik

Die genetische Diagnostik hat insbesondere bei der **HMSN/CMT-Neuropathie** einen wichtigen Stellenwert, da bei Bestätigung der krankheitsverursachenden Mutation weitere belastende Untersuchungen entfallen können. Vor jeder genetischen Diagnostik ist es notwendig, dass sich der betreuende Neurologe/Neuropädiater ein vollständiges Bild von der klinischen Präsentation macht, um eventuelle syndromale oder atypische Formen von einer klassischen HMSN/CMT-Neuropathie abzugrenzen. Darüber hinaus liefert die **Familienanamnese** oft entscheidende Hinweise auf den zugrunde liegenden Erbgang. So sind bei den autosomal und X-chromosomal dominanten Formen häufig Betroffene in

mehreren Generationen zu finden, bei einer X-chromosomalen Vererbung findet jedoch keine Vererbung vom Vater auf den Sohn statt. Bei autosomal rezessiver HMSN/CMT-Neuropathie weisen betroffene Geschwister mit gesunden Eltern und eine elterliche Blutsverwandtschaft auf den Erbgang hin. Zu bedenken ist, dass offensichtlich sporadische Fälle sowohl durch dominante Neumutationen bedingt, als auch autosomal oder X-chromosomal rezessiv vererbt sein können.

Bei der genetischen Diagnostik findet seit 2010 das **Gendiagnostikgesetz** (GenDG) Anwendung, welches besondere Anforderungen an die Aufklärung und Einwilligung von Patienten stellt. Während eine diagnostische Untersuchung bei einer bestehenden Symptomatik durch jeden Arzt veranlasst werden darf, ist eine prädiktive genetische Untersuchung von gesunden Risikopersonen oder Anlageträgern obligat mit einer genetischen Beratung zu verbinden und sollte nur durch Ärzte vorgenommen werden, die sich für genetische Beratungen qualifiziert haben.

Für die **Entscheidung, welche Gene (Tabellen 3-6) untersucht werden sollen**, ist es auch in Zeiten der verbesserten Multi-Genanalysen weiterhin hilfreich, eine elektrophysiologische Zuordnung zu einer CMT1 oder CMT4 mit Demyelinisierung oder axonalen CMT2 vorzunehmen. Als Referenzwert gilt eine motorische Nervenleitgeschwindigkeit der Armnerven (N. medianus, N. ulnaris) von unter 38 m/s zur Einordnung als CMT1 oder CMT4 (autosomal dominante bzw. rezessive demyelinisierende CMT). Weiterhin gibt es Formen, die nicht eindeutig einer demyelinisierenden oder axonalen HMSN/CMT-Neuropathie zuzuordnen sind, wenn beispielsweise unterschiedliche Nervenleitgeschwindigkeiten an Arm- und Beinerven erhoben werden. Bei einigen Gendefekten sind sowohl demyelinisierende als auch axonale Verlaufsformen möglich, wodurch die klinisch-genetische Klassifikation (Tabelle 3 und 4) zunehmend schwieriger wird. Die rein motorischen Formen (hereditäre motorische Neuropathien: HMN) (Tabelle 6) zeigen darüber hinaus klinische und genetische Übergänge zu den distalen spinalen Muskelatrophien (DSMA), die per definitionem Erkrankungen des zweiten motorischen Neurons im Rückenmark darstellen.

Die meisten HMSN/CMT-Formen werden autosomal dominant vererbt und sind durch zahlreiche Gendefekte gekennzeichnet (Tabelle 3), ohne dass das klinische Bild im Vorfeld die Zuordnung zu einem bestimmten genetischen Mechanismus erlaubt. Durch die neuen Methoden der Genomsequenzierung werden fortlaufend neue Gene identifiziert, die in der Regel nur einzelne Familien betreffen. Der Anteil ist wesentlich höher bei der CMT1 (60-80%) als bei der CMT2 (20-40%), liegt aber insgesamt deutlich unter den in der Literatur vielfach angegebenen Erwartungswerten, die auf unterschiedlich selektionierten

Patientenserien basieren. Auf der Basis größerer Studien, die ähnlichen **Abklärungsstrategien** folgen, lassen sich durch die Analyse der nach gegenwärtigem Kenntnisstand vier häufigsten Gene (PMP22, GJB1/Cx32, MPZ/P0, MFN2) 40-60% aller Patienten mit klinischem Verdacht auf eine erbliche Neuropathie genetisch identifizieren (Saporta et al 2011, Murphy et al 2012, Gess et al 2013, Sivera et al 2013). Die Anteile liegen für die CMT1 bei 50-70% für die PMP22-Duplikation, bei 9-18% für GJB1/Cx32-Mutationen und bei 3-10% für MPZ/P0-Mutationen. Für die CMT2 sind die Zahlen uneinheitlicher und weisen 7-19% für GJB1/Cx32, 2-20% für MFN2 und 1-6% für MPZ/P0 aus. Bei den autosomal rezessiven Formen (Tabelle 4) spielen das GDAP1 und das SH3TC2-Gen die wichtigste Rolle (Zimón et al 2014), während das HINT1-Gen als Gen für die isolierte ARCMT noch weiterer Studien bedarf und andere Gene je nach ethnischem Hintergrund unterschiedliche Bedeutung haben.

Durch Einsatz von Hochdurchsatztechnologien, mit der zahlreiche Gene parallel untersucht werden können, ist anzunehmen, dass sich die Häufigkeitsangaben für die selteneren Gene weiter präzisieren lassen. Für die schweren Neuropathien mit kongenitalem Beginn oder Manifestation im ersten Lebensjahr wurde gezeigt, dass 45% der Fälle durch Sequenzierung von 11 Genen ätiologisch aufgeklärt werden können. Bei konnataler „floppy-infant“ Symptomatik betraf das vor allem Mutationen in den Genen MPZ, PMP22, EGR2 und NEFL, bei infantiler Manifestation mit motorischer Retardierung und Fußfehlstellung waren die PMP22-Duplikation sowie Mutationen in FGD4, PRX, MTMR2, SBF2, SH3TC2 und GDAP1 am häufigsten, bei allerdings deutlicher Überlappung (Baetz et al 2011).

In den Tabellen 3-6 sind die Gene gelistet, die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinien als Ursache von reinen Neuropathien bekannt waren. Da durch gesamtgenomische Sequenzierung die Zahl der identifizierten Gene in den letzten Jahren dramatisch angestiegen ist, erheben die Tabellen keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine aktuelle Information zu den mit Neuropathien assoziierten Genen findet sich in der Datenbank Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Eine gute Übersicht zur genetischen Diagnostik bei HMSN/CMT lässt sich außerdem der vom amerikanischen NIH geführten Zusammenstellungen von Gene Reviews entnehmen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>).

Verschiedene Methoden sind erforderlich, um die wichtigsten Gendefekte nachzuweisen. Durch quantitative Verfahren (MLPA) wird das Vorliegen bzw. der Ausschluss der häufigen PMP22-Duplikation bzw. –Deletion gesichert, während bei negativem Befund im Allgemeinen eine Sanger-Sequenzierung einzelner Gene nach CMT-Typ, Häufigkeit oder bestimmter Fragestellung erfolgt. Da mit den vier häufigsten Genen in Kohorten mit überwiegend mittel-

europäischen Wurzeln etwa 90-95% der genetisch aufgeklärten Patienten erfasst werden (Saporta et al 2011, Murphy et al 2012, Gess et al 2013), ist es nach derzeitigem Kenntnisstand weiterhin sinnvoll, diese Gene nach klinischer und formalgenetischer Kategorisierung auf herkömmliche Weise zu analysieren (quantitative Verfahren und Sanger-Sequenzierung). Für seltene Gene wird sich die Etablierung von sog. Gen-Panels oder gesamt-genomischer Sequenzierungen mit Filterung für bekannte Neuropathie-Gene durchsetzen. Für autosomal rezessive Formen (Tabelle 4), die sehr viel seltener sind und in Mitteleuropa einen Anteil von weniger als 10%, aber in Ländern mit hohen Konsanguinitätsraten 30-50% der CMT-Fälle ausmachen, wird weiterhin in geeigneten Familien eine Kopplungsanalyse vorgeschaltet, aus der sich eine mögliche Kandidatenregion ergibt (Zimon et al 2014). Sobald eine genetische Diagnose vorliegt, sollte betroffenen Familien eine humangenetische Beratung angeboten werden.

Die **HSAN bzw. HSN** werden durch die rasch fortschreitende Identifikation neuer Gene in der Klassifikation ebenfalls zunehmend unübersichtlich (Tabelle 5). Generell wird die autosomal dominante HSAN1 mit Beginn im Jugend- bzw. Erwachsenenalter von den autosomal rezessiven, meist schwer verlaufenden HSAN des Kindesalters (2-7) unterschieden (Rotthier et al 2012). Insbesondere bei den autosomal dominanten Formen stellen zusätzliche distal betonte Muskelschwächen und –atrophien keine Seltenheit dar und können Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von CMT2-Neuropathien bereiten. Bei bestimmten Sonderformen erleichtern zusätzliche Funktionsstörungen die diagnostische Einordnung (Tabelle 5).

Nach derzeitigem Kenntnisstand lässt sich bisher nur bei höchstens einem Drittel der betroffenen HSAN/HSN-Familien der verantwortliche Gendefekt nachweisen, so dass in der Routine bisher eine genetische Diagnostik kaum angeboten wird bzw. wenig zielführend ist.

Bei den **HMN/DSMA** (Tabelle 6) liegt die genetische Aufklärungsrate für jedes einzelne Gen bisher maximal im einstelligen Prozentbereich (Dierick et al 2008), so dass in der Routine eine herkömmliche Stufendiagnostik kaum zum Einsatz kommt. Einzig die beiden bisher bekannten Mutationen im BSCL2-Gen machen einen Anteil von 5-10% der autosomal dominanten Formen aus und können sich klinisch außerordentlich variabel präsentieren. Für alle seltenen Neuropathien gilt, dass sich die diagnostische Aufklärung mit zunehmender Identifikation von Genen und dem Einsatz von Hochdurchsatztechnologien wahrscheinlich in der Zukunft ändern wird.

Zusammenfassung

Erkrankungen der peripheren Nerven treten bei Kindern und Jugendlichen wie bei Erwachsenen mit sehr unterschiedlichen Ätiologien auf. Dabei unterscheidet sich die Verteilung des

Ursachenspektrums stark vom Erwachsenenalter. Die differentialdiagnostische Abklärung erfordert auf der Grundlage soliden anatomischen und physiologischen Wissens zunächst eine sorgfältige Analyse des Verlaufes und der Familienanamnese, der topographischen Verteilung und der Qualität der neurologischen Symptome. Erweiterte Untersuchungen mit Elektrophysiologie, Labor, Bildgebung und Liquordiagnostik folgen einer aus der Klinik abgeleiteten Hypothese. Dies gilt auch für die molekulargenetische Diagnostik, die aufgrund der großen genetischen Heterogenie der hereditären Neuropathien Erfahrungen bei der Umsetzung diagnostischer Algorithmen voraussetzt und die – auch im Hinblick auf eine breitangelegte Panel- oder Exom-Diagnostik einer ständigen Weiterentwicklung unterliegt.. Nervenbiopsien sind heute zur diagnostischen Einordnung nur noch sehr selten erforderlich, in erster Linie bei Verdacht auf eine entzündliche Neuropathie, deren Ursache nicht anders belegt werden kann.

Literatur

Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, Zimoń M, Yperzeele L, Van Hoorenbeeck K, Peeters K, Spiegel R, Parman Y, Ceulemans B, Van Bogaert P, Pou-Serradell A, Bernert G, Dinopoulos A, Auer-Grumbach M, Sallinen SL, Fabrizi GM, Pauly F, Van den Bergh P, Bilir B, Battaloglu E, Madrid RE, Kabzińska D, Kochanski A, Topaloglu H, Miller G, Jordanova A, Timmerman V, De Jonghe P (2011) Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain* 134: 2664-2676.

Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, Krumova EK, Maier C, Hechler T, Aksu F, Magerl W, Reinehr T, Wiesel T, Zernikow B (2012) Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabet Med* 29: 1425-1432.

Debray FG, Lambert M, Vanasse M, Decarie JC, Cameron J, Levandovskiy V, Robinson B H, Mitchell GA (2006) Intermittent peripheral weakness as the presenting feature of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr* 165: 462–466.

Dierick I, Baets J, Irobi J, Jacobs J, de Vriendt E, Deconinck T, Merlini L, van den Bergh P, Milic Rasic V, Robberecht W, Fischer D, Morales RJ, Mitrovic Z, Seeman P, Mazanec R, Kochanski A, Jordanova A, Auer-Grumbach M, Helderma-van den Enden ATJM, Wokke JHJ, Nelis E, de Jonghe P, Timmerman V (2008) Relative contribution of mutations for autosomal dominant hereditary motor neuropathies: a genotype-phenotype correlation study. *Brain* 131:1217-1227.

Dyck PJ, Thomas PK (2005) *Peripheral neuropathy*, 4th edn. Saunders, Philadelphia

Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, Ramelli GP, Bianchetti MG (2009) Nervous system dysfunction in Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 48:1524-1529.

Gess B, Schirmacher A, Boentert M, Young P (2013) Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscul Disord* 23:647-651.

Gilchrist L (2012) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Semin Pediatr Neurol* 19: 9-17.

Hanemann CO, Bergmann C, Senderek J, Zerres K, Sperfeld AD (2003) Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel connexin 32 mutation. *Arch Neurol* 60: 605-609.

Harding AE (1993) Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds.) *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia.

Hughes R, Donofrio P, Brill V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung H-P, Latov N, Merkies ISJ, van Doorn PA, on behalf of the ICE Study Group (2008) Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 7: 136–144.

Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, Wolfe GI, Nations SP, Saperstein DS, Amato AA (2002) Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. *Neurology* 58: 615–620.

Kiefer R (2011) *Krankheiten peripherer Nerven*. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart

Korinthenberg R (1999) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. *Neuropediatrics* 30:190-196

Louraki M, Karayianni C, Kanaka-Gantenbein C, Katsalouli M, Karavanaki K (2012) Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes *Diabetes Metab* 38: 281-289.

Malik V, Joshi V, Green KM, Bruce IA (2012) 15 minute consultation: a structured approach to the management of facial paralysis in a child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 97: 82-85.

McMillan HJ, Kang PB, Jones HR, Darras BT (2013) Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord* 23: 103-111.

Menezes MP, Ouvrier RA (2012) Peripheral neuropathy associated with mitochondrial disease in children. *Dev Med Child Neurol* 54: 407-414.

Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, Rossor AM, Polke JM, Castleman V, Manji H, Lunn MP, Bull K, Ramdharry G, Davis M, Blake JC, Houlden H, Reilly MM (2012) Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 706-710.

Nevo Y, Pestronk A, Kornberg AJ, Connolly AM, Yee WC, Iqbal I, Shield LK (1996) Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology* 47: 98-102.

Papazian O, Alfonso I, Yaylali I, Velez I, Jayakar P (2000) Neurophysiological evaluation of children with traumatic radiculopathy, plexopathy, and peripheral neuropathy. *Semin Pediatr Neurol* 7: 26-35.

Pearce J, Pitt M, Martinez A (2005) A neonatal diagnosis of congenital chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Dev Med Child Neurol* 47: 489-492.

Pham M, Bäumer T, Bendszus M (2014) Peripheral nerves and plexus: imaging by MR-neurography and high-resolution ultrasound. *Curr Opin Neurol* 27: 370–379.

Pitt M (2011) Paediatric electromyography in the modern world: a personal view. *Dev Med Child Neurol* 53: 120-124.

Pitt MC (2012) Nerve conduction studies and needle EMG in very small children. *Eur J Paediatr Neurol* 16: 285-291.

Rotthier A, Baets J, Timmerman V, Janssens K (2012) Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 8: 73-85.

Rostásy KM, Huppke P, Beckers B, Brockmann K, Degenhardt V, Wesche B, König F, Gärtner J (2005) Acute Motor and Sensory Axonal Neuropathy (AMSAN) in a 15-year-old boy presenting with severe pain and distal muscle weakness. *Neuropediatrics* 36: 260–264.

Royden Jones Jr. H, De Vivo DC, Darras BT (eds.) (2003) *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence*. Butterworth, Amsterdam

Ryan MM, Tilton A, De Girolami U, Darras BT, Jones HR Jr (2003) Paediatric mononeuritis multiplex: a report of three cases and review of the literature. *Neuromuscul Disord* 13: 751-756.

Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME (2011) Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 69:22-33.

Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, Muelas N, Ba-

taller L, Millán JM, Palau F, Espinós C (2013) Charcot-Marie-Tooth disease. Genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology* 81:1617-1625.

Swoboda KJ, Edelbol-Eeg_Oloffson K, Harmon RL, Bolton CF, Harper CM, Pitt M, Darras BT, Royden Jones Jr. H (2003) Pediatric Electromyography. In: Royden Jones Jr. H, De Vivo DC, Darras BT (eds.) *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence*. Butterworth, Amsterdam

Williams S, Horrocks IA, Ouvrier RA, Gillis J, Ryan MM (2007) Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: A review. *Pediatr Crit Care Med* 8: 18-22.

Wilmshurst JM, Ouvrier R (2011) Hereditary peripheral neuropathies of childhood: an overview for clinicians. *Neuromuscul Disord* 21: 763-775.

Yiu EM, Ryan MM (2012a) Demyelinating prenatal and infantile developmental neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 17: 32-52.

Yiu EM, Ryan MM (2012b) Genetic axonal neuropathies and neuronopathies of pre-natal and infantile onset. *J Peripher Nerv Syst* 17: 285-300.

Zimón M, Battaloglu E, Parman Y, Erdem S, Baets J, de Vriendt E, Atkinson D, Almeida-Souza L, Deconinck T, Ozes B, Goossens D, Cirak S, van Damme P, Shboul M, Voit T, van Maldergem L, Dan B, El-Khateeb MS, Guergueltcheva V, Lopez-Laso E, Goemans N, Masri A, Züchner S, Timmerman V, Topaloglu H, de Jonghe P, Jordanova A (2014) Unraveling the genetic landscape of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathies using a homozygosity mapping approach. *Neurogenetics* (doi:10.1007/s10048-014-0422-0).

Erstellungsdatum: 04/2015

Nächste Überprüfung geplant: 04/2020

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 des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Gesellschaft für Neuropädiatrie

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online