

Differenzialdiagnosen zu neurodegenerativen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter

Differential Diagnosis of Neurodegenerative Disorders in Young Adults

Autoren

M. Weih¹, G. Schaller¹, Ü. Degirmenci¹, M. Hufnagel², J. Kornhuber¹

Institute

¹ Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik Universitätsklinikum Erlangen (Direktor: Prof. Dr. Johannes Kornhuber)

² Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Universitätsklinikum Freiburg i. Br.

Schlüsselwörter

- Genetik
- Metabolismus
- Angeborene Erkrankung

Key words

- genetics
- metabolism
- inborn errors

Zusammenfassung

Neurodegenerative Erkrankungen sind relativ häufig und treten meist im höheren Lebensalter auf. Im jungen Erwachsenenalter gibt es zwar insgesamt selten eine Neurodegeneration, aber dafür häufiger genetische oder metabolische Ursachen eines klinisch auf den ersten Blick degenerativ wirkenden Krankheitsbildes. In der folgenden Übersicht stellen wir den Fall einer subakut sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) und einer Neurodegeneration „with Brain Iron Accumulation“ (NBIA) vor. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen werden anhand von Leitsymptomen; Diagnostik und Therapieoptionen vorgestellt.

Abstract

Neurodegenerative diseases are relatively common and usually occur in older patients. In young adulthood, neurodegeneration is less common and more frequent due to underlying inborn errors of metabolism (IEMs) that typically have a wide range of clinical presentations. In the following overview, we present a case of SSPE and NBIA. The main differential diagnoses, cardinal symptoms, diagnosis and treatment options of neurodegenerative-like disease in young adults are presented.

Einleitung

Neurodegenerative Demenzen im höheren Lebensalter sind meist sporadisch, beginnen meist schleichend, verlaufen typischerweise chronisch progredient und sind relativ häufig.

Demenzielle Syndrome im jungen Erwachsenenalter sind im Gegensatz dazu eher selten und häufiger genetisch-metabolisch bedingt (engl.: inborn errors of metabolism [1]). Wenn das klinische Bild einer seltenen Entität einer neurodegenerativen Erkrankung ähnelt, kann es zu Schwierigkeiten in der Erstdiagnostik kommen.

Universitäre Gedächtnisambulanzen bekommen häufiger jüngere Patienten zur Diagnostik zugewiesen [2]. Psychiater und Neurologen sollten daher auch mit selteneren Krankheitsbildern und „atypischen“ Demenzformen vertraut sein, um bei entsprechendem klinischen Verdacht bei jüngeren eine gezielte Diagnostik und – falls möglich – Therapie einleiten zu können.

Im folgenden Beitrag wollen wir zunächst zwei seltene Erkrankungen exemplarisch als Fall-

berichte für subakute bzw. chronische Verläufe vorstellen. Die Differenzialdiagnosen zu neurodegenerativen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter und Diagnostik werden anschließend auf Basis der Literatur mit ihren Leitsymptomen vorgestellt.

Fall 1

Eine 21-jährige, aus der Osttürkei stammende, Patientin wird konsiliarisch vorgestellt. Nach Angaben ihres Ehemannes sei sie bis zum 19. Lebensjahr immer gesund gewesen und habe dann erst eine langsam progrediente Parese des linken Beines entwickelt. Danach traten zunächst selten, dann zunehmend fokal eingeleitete, sekundär generalisierte epileptische Anfälle mit interiktalen und postiktalen optischen Halluzinationen auf. Zunächst erfolgte bei bestehender Schwangerschaft keine medikamentöse Therapie. Nach unkomplizierter Geburt kommt es zu einer Anfallshäufung. Unter Carbamazepin sistierten die Anfälle zunächst. Später

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109824>

Fortschr Neurol Psychiatr 2009; 77: 662–668 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Markus Weih, MME, (Bern)

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
markus.weih@uk-erlangen.de

wurde die Patientin nach einer weiteren Serie generalisierter Anfälle stationär aufgenommen. Der internistische Aufnahmebefund war bis auf einen reduzierten Allgemeinzustand normal. Klinisch-neurologisch war die Patientin bei Aufnahme in einem leicht reduzierten Allgemeinzustand, desorientiert, zeigte einen Blickrichtungsnyctismus, eine leichte Tetraspastik und eine mittelgradige zentrale Parese des linken Beines. Das Aufnahmelabor zeigte keine Besonderheiten. Ein erstes MRT war nur eingeschränkt beurteilbar, zeigte aber keine größeren Auffälligkeiten. Liquorologisch zeigte sich eine leichte lymphozytäre Pleozytose von 25/3 Zellen und eine leichte Eiweißhöhung. Bei negativem Herpes simplex und CMV-Genomnachweis wird die Verdachtsdiagnose einer viralen Meningo-Enzephalitis unklarer Ätiologie gestellt. Im Verlaufs-MRT waren dann diffuse, rechts betonte Hyperintensitäten im T2-Bild nachweisbar. Das initiale EEG zeigte Allgemeinveränderungen. Im Verlauf waren im EEG dann ein Herdbefund rechts temporoparietal und typische, periodische Radermaker-Komplexe mit einer Periode von 9–12 s nachweisbar (▶ **Abb. 1**). Aufgrund des EEG-Befundes wurde die Verdachtsdiagnose einer subakut sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) gestellt. Der daraufhin bestimmte intrathekale Masern-IgG-Antikörperindex war deutlich erhöht und betrug 9,8 und bei Kontrolle 10,7 (Robert-Koch-Institut). Der Zeitpunkt der primären Masernerkrankung konnte fremdanamnestisch nicht ermittelt werden. Eine Masernimpfung sei nach Auskunft des Mannes aber in der Herkunftsregion früher nicht üblich gewesen (Auskunft wurde von der Universität Ankara telefonisch bestätigt). Unter einer antiviralen Therapie mit Isoprinosin (i.v.) und Interferon-alpha intrathekal stabilisierte sich das bis dato progrediente Krankheitsbild, die Patientin blieb aber bettlägerig, war meist wach, psychomotorisch unruhig, äußerte stereotype Vokalisationen und konnte auf Ansprache nur einfache Aufforderungen befolgen und einfache Bedürfnisse (Essen, Trinken, Stuhl- und Harndrang) äußern. Auf Wunsch der Familie erfolgte eine Verlegung der Patientin in eine Rehabilitationseinrichtung und dann nach Hause. Der weitere Verlauf ist leider nicht bekannt; Follow-up Untersuchungen konnten leider nicht durchgeführt werden.

SSPE



Die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine seltene, chronisch progrediente Enzephalitis aufgrund einer vermutlich persistierenden Infektion mit defekten, aber noch replikationsfähigen Masernviren.

SSPE



Die SSPE wurde erstmals von Dawson 1934 beschrieben. Den Begriff prägten Van Bogaert und Greenfield 1945–1950. Die Masernvirushypothese wurde 1965 von Bouteille aufgestellt. Die Inzidenz der SSPE wurde früher mit bis 1/1 000 000 angegeben und ist mit der Einführung der Masernimpfung drastisch abgesunken. Die Krankheit könnte aber künftig durch sinkende Masernimpfraten und Immigration aus Ländern mit niedrigen Impfraten wieder ansteigen [3]. Natürlich ist die Mehrzahl der Erkrankten Kinder. Nur ca. 15% der Patienten sind älter als 14 Jahre. Das Durchschnittsalter der erwachsenen Patienten beträgt 20–25 Jahre [4, 5]. Die Ältesten in der Literatur beschriebenen Patienten waren 35 Jahre alt, was bedeutet, dass die SSPE auch noch über 20 Jahre nach Maserninfektion manifest werden kann. Die SSPE verläuft immer tödlich mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von einem Monat bis 12 Jahren und einem Durchschnitt von ca. 3 Jahren. Es werden 4 klinische Stadien unterschieden (▶ **Tab. 1**), die recht stereotyp ablaufen. Ab dem Stadium II wird das Krankheitsbild klinisch manifest, dann meist zusammen mit einer Demenz, progredienten Bewegungsstörungen und Epilepsie.

Diagnostisch wegweisend sind Klinik, der Liquorbefund (intrathekale spezifische Masernantikörper ohne aktiven Maserninfekt) und die typischen periodischen Radermaker-Komplexe im EEG. Systemische Entzündungszeichen fehlen. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist eine direkt viral bedingte Enzephalitis. Eine SSPE kann nach Ausschluss einer akut-viralen Enzephalitis übersehen werden, wenn die spezifischen Masern-Indizes nicht bestimmt werden. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt; im Stadium 1 und 2 können Virostatika wie Isoprinosin und Interleukine eingesetzt werden, die in Einzelfällen den Verlauf günstig beeinflussen können.

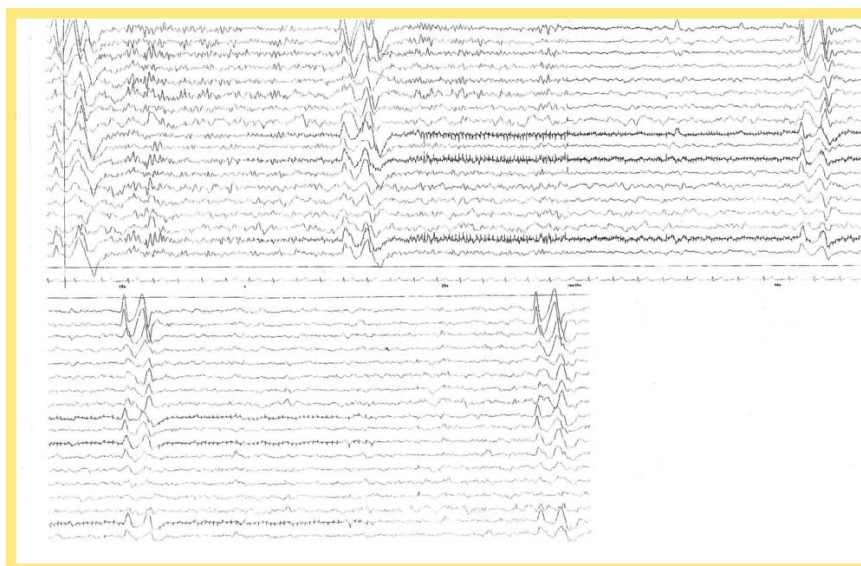


Abb. 1 EEG mit Radermaker-Komplexen bei SSPE.

Tab. 1 Stadien der SSPE, nach Jabbour, 1969 [6].

Stadium I	mentale Störungen
	Verhaltensauffälligkeiten
	Vergesslichkeit
	Indifferenz
	Reizbarkeit
Stadium II	Lethargie
	Myoklonien
	Dystonien
	Choreoathetose
Stadium III	Ataxie
	Dezerebrationsrigidität
	Dekortikationshaltung
Stadium IV	Koma
	Verlust der kortikalen Funktionen
	Beugehaltung der Extremitäten
	Mutismus
	krankhaftes Lachen und Weinen

Fall 2

Ein 34-jähriger Patient wird wegen eines gereizt-antriebsgesteigerten Syndroms vom Hausarzt in die psychiatrische Ambulanz überwiesen und direkt danach stationär aufgenommen. Nach der Fremdanamnese durch die Mutter seien Geburt und frühkindliche Entwicklung normal verlaufen. Nach der Einschulung hätten sich jedoch rasch „Lern- und Koordinationsschwierigkeiten“ eingestellt. Der Patient ist Einzelkind; die übrige Familienanamnese ist negativ und es gibt keine relevanten Vorerkrankungen. In der Adoleszenz zeigten sich dann zunehmend Verhaltensauffälligkeiten mit intermittierender Reizbarkeit und eine retrospektiv am ehesten extrapyramidale Gangstörung (▶ **Abb. 2**). Um das 18. Lebensjahr erfolgt die erste neurologische Abklärung. In der Untersuchung zeigte sich damals eine Paraspastik, die im weiteren Verlauf progredient war. Ein zerebrales MRT im 25. LJ war unauffällig. Die initialen Differenzialdiagnosen waren Olivoponto-Zerebelläre Atrophie (OPCA) vs. spastische Spinalparalyse. Es erfolgten Behandlungsversuche mit Lioresal, Akatinol, Perazin und Lithium. Im Verlauf zeigte sich eine Progredienz der Gangstörungen mit Rollstuhlpflichtigkeit seit dem 32. Lebensjahr. Später traten Schluckstörungen und eine Dysarthrie hinzu, die die temporäre Anlage einer PEG erforderlich machten. In MRTs aus den Jahren 2005 und 2007 zeigte sich im

Globus pallidus ein eindeutiges „Tigeraugen-Phänomen“ (▶ **Abb. 2**), welches im Verlauf konstant nachweisbar war. Aufgrund dieses spezifischen MRT-Befundes wird die Diagnose einer NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) gestellt. In der genetischen Diagnostik bestätigte sich die klinische Verdachtsdiagnose durch Nachweis einer PKAN-2 Mutation (Pantothenat-Kinase assoziierte Neurodegeneration). Der Patient ist aktuell in einer Pflegeeinrichtung, aber im Rollstuhl weitgehend selbstständig. Er ist über die Krankheit gut informiert und engagiert sich in der Selbsthilfegruppe „Hoffnungsbaum“.

NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation)

Die meisten Formen von NBIA bzw. PKAN¹ treten sporadisch auf und sind autosomal rezessiv vererbt [8, 9]. Die klassische klinische Verlaufsform beginnt um das 10. LJ mit einem Parkinsonsyndrom. Diagnostisch wegweisend ist das „Tigeraugen-Phänomen“ im MRT, das durch pathologische Eisenablagerungen in den Basalganglien erklärt wird [10]. Eine Therapie ist nicht bekannt. Patienten mit einem späteren Beginn haben auch oft einen eher langsamen Verlauf mit Dystonie, Dysarthrie, Gangstörung, unspezifischen Verhaltensauffälligkeiten und üblicherweise auch ein Parkinsonsyndrom. Fakultative Symptome sind Pyramidenbahnzeichen, Athetose, eine Retinitis und Fußdeformitäten. Zur NBIA/PKAN werden im weiteren Sinn auch die infantile neuroaxonale Dystrophie (INAD; Seitelberger-Erkrankung) gezählt.

Die beiden Fälle illustrieren, wie seltene Entitäten, wie eine SSPE oder eine NBIA, zu neuropsychiatrischen Auffälligkeiten führen und einen subakut bis chronischen Verlauf haben. Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere, seltene Erkrankungen, die eine neurodegenerative Erkrankung imitieren können. Der Übersichtlichkeit halber sind die Erkrankungen in den folgenden Tabellen alphabetisch sortiert (▶ **Tab. 2**).

¹ In der Literatur wird von den NBIA als eine Gruppe von Erkrankungen gesprochen. Darunter zählen u.a. genetische Ursachen wie die pantothenat-kinase-assoziierten Neurodegenerationen (PKAN), die mindestens 50% der NBIA ausmachen. Der frühere Name Morbus Hallervorden-Spatz ist in Lehrbüchern noch weit verbreitet, sollte aber wegen unethischer Aktivitäten der Erstbeschreiber während der Euthanasie im dritten Reich nicht mehr verwendet werden [7].

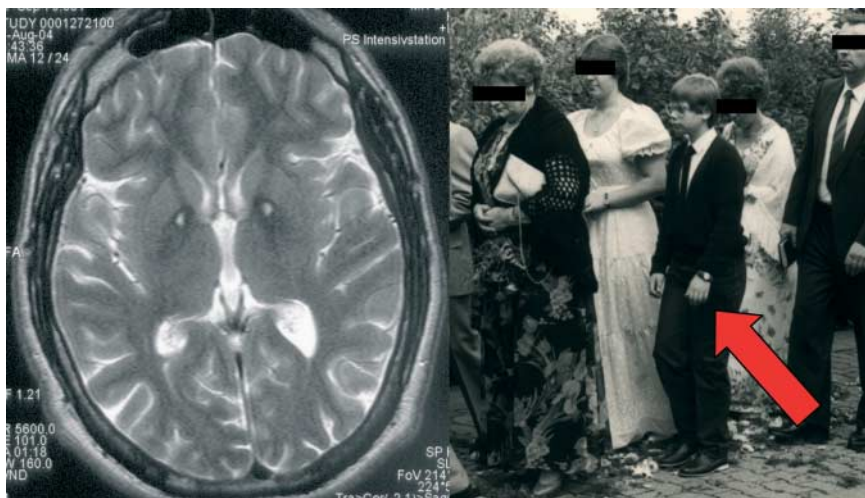


Abb. 2 „Eye of the Tiger“ und juvenile parkinsonoide Gangstörung bei NBIA. Links: „Eye of the Tiger“-Phänomen im T2-MRT bei Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA); Rechts: Extrapyramidale, parkinsonoide Gangstörung bei dem damals 13-jährigen Patienten.

Tab. 2 Seltene neuropsychiatrische Erkrankungen mit Manifestation im Erwachsenenalter.

Erkrankung (alphabetisch sortiert)	Typisches adultes Manifestationsalter in Jahren (Min. + Max., wenn bekannt)	mittlere Krankheitsdauer in Jahren (Min. + Max., wenn bekannt)	Häufigkeit	Leitsymptome	Diagnostik
Adrenoleukodystrophie	19 – 60	1 – 42 Jahre	1:20 000 Männern 35 – 40 % adulte Formen	Wahn, Halluzinationen, Tetraparastik, Ataxie, Pseudobulbärparalyse, Demenz, Polyneuropathie	MRT (diffuse WML ¹); Liquor; VLCFA/Serum; DNA
Adrenomyeloneuropathie [11]					
adulte Polyglucosankörperkrankheit [12]	46 – 66	?	Einzelfälle	Polyneuropathie Tetraparase, Inkontinenz, Demenz	MRT (Leukenzephalopathie, Atrophie)
fragiles X Tremor-Ataxiesyndrom [13, 14]	> 50	5 – 25	1:3 000 – 6 000	Tremor, Ataxie, Demenz Angst, Depression, Zwang	MRT (Atrophie und Hyperintensität in pedunculi cerebelli), DNA
Gangliosidosen (GM1; Typ III) [15, 16]	bis 41 Jahre	variabel	1:400 000 1:850 in Risikopopulationen	Dystonie/Dysarthrie (97%), Ataxie, Muskelatrophie, Sehstörungen, Demenz	MRT (Putamen hyperintens in 91 %) Beta Galaktosidasemangel in Rectum, Fibroblasten, und Knochenmark
GM 2-Gangliosidose (Tay-Sachs) [1]	18 (14 – 56)	ca. 15 Jahre	1:200 000	Demenz (bis 60%) Psychosen (bis 40%) Gangstörung Dysarthrie	Hexosaminidasemangel in Fibroblasten, MRT (Atrophie) DNA
Hashimoto-Enzephalopathie [17]	44 (9 – 78)	variabel	> 100 Fälle beschrieben	Anfälle (66%); Psychosen (38%); Infarkte (27 %)	Schilddrüsen-Auto-AK Liquor-Eiweiß erhöht (78 %); EEG pathologisch (98%)ap
M. Alexander [18]	23 – 71	20 – 30	ca. 35 Fälle beschrieben	MS-ähnlich: Dysarthrie; Dysphagie; Ataxie; Spastik; palatale Myoklonus, Demenz, Makrozephalie	CT/MRT Makrozephalie DNA (GFAP ² -Mutationen)
M. Fabry ³ [19]	18 – 60	30 – 40	1:40 000 – 55 000	Schmerzen (80 – 100%), Infarkte (12 – 30 %) Katarakt (Cornea verticillata; 10 – 20%) Angiokeratome; Demenz, Dolichoektasien; Tinnitus; Schwerhörigkeit; Polyneuropathie	MRT (Infarkte) Alpha-Galaktosidase A-Mangel (Plasma, Leukozyten und Fibroblasten); (DNA)
M. Kufs (Zeroildipofusinoze) [20]	30 (20 – 70)	10 – 20	1:30 000	Myoklonusepilepsie, Ataxie, Parkinsonismus, Demenz, Verhaltensauffälligkeiten; Dyskinesien	CT/MRT (Atrophie); Haut/Rectumbiopsie; DNA
M. Krabbe (Globoidzelleukodystrophie) [21]	Bis 73	variabel	0,6 – 1/100 000	Tetraparase; Optikusatrophie Demenz, Ataxie	MRT (WML) Leukozyten/Fibroblasten DNA
M. Niemann-Pick C (Sphingomyelinosen) [22]	30 (18 – 59)	20 (1 – 32)	1:150 000 (5% adulte Formen)	Demenz, Psychosen, Ataxie, Blickparese, Chorea/Dystonie; Epilepsie	Knochenmarksausstrich, AEP, EEG, DNA Fibroblastenkultur
M. Wilson [15]	Bis 60 Jahre	10 – 40 Jahre	0,28 – 3/100 000	Parkinsonismus; Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen; Psychosen; Demenz	MRT (Putamen und Pons hyperintens); Coeruloplasmim/Serum; Kupfer/Sammelurin
M. Leigh [23]	Bis 56 Jahre	sehr variabel	Einzelfälle	Ataxie, Visusstörung; Ophthalmoplegie	MRT (symmetrische subkortikale Läsionen); mtDNA
MELAS [24]	1 – 60	sehr variabel		Migräne (80%), Infarkte, Epilepsie, Demenz (20 – 60%), Psychose	MRT (Infarkte) DNA (Leukos, Muskel)
MERRF [25]	1 – 45	sehr variabel		Myoklonusepilepsie; Ataxie; Demenz	EEG; SSEP; Muskelbiopsie; mtDNA
metachromatische Leukodystrophie [26]	40 (21 – 63)	progressiv, aber variabel	0,6 – 2/100 000	Demenz, Polyneuropathie, Psychosen, Ataxie,	MRT, NLG; Arylsulfatase A in Leukozyten; langkettige Fettsäuren
Mukopolysaccharidose IIIB San-Filippo [27]	–60	bis über 50 Jahre	1:20 000 – 1:50 000	mentale Retardierung; Demenz; Verhaltensauffälligkeiten	Mucopolysaccharide (Urin); Enzymaktivität in Fibroblasten; DNA

Tab. 2 (Fortsetzung)

Erkrankung (alphabetisch sortiert)	Typisches adultes Manifestationsalter in Jahren (Min. + Max., wenn bekannt)	mittlere Krankheitsdauer in Jahren (Min. + Max., wenn bekannt)	Häufigkeit	Leitsymptome	Diagnostik
Myoklonusepilepsien (z. B. Lafora-Typ) [25]]	14 (10–33)	6 (3–10) Jahre	1:20 000	Myoklonien; Epilepsie; Demenz	EEG, Haut-, Leber-Muskelbiopsie
NBIA ⁵ bzw. PKAN [10]	20–70	10–40 Jahre	selten	extrapyramidale Gangstörung, Hyperreflexie	MRT (Tigerauge)
Ornithin-Transcarbamylasemangel (OTC-Mangel) [28]	1–60	?	1:60 000	Übelkeit; Erbrechen, Lethargie, Anfälle, Verhaltensstörungen Bewusstseinsstörung, Koma	NH ₃ im Serum; Orotsäure im Urin; DNA
PLOSL ⁶ (M. Nasu-Hakola, membranöse Lipodystrophie) [29]	10–30	10–20	2:100 000	Inkontinenz; Gelenkschmerz, Frakturen, Knochenzysten, Epilepsie; Basalganglienverkalkung Demenz	Röntgen; CT (Atrophie; Verkalkung), EEG; DNA
subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) [4, 5]	20–25 (20–35)	1 Monat bis 12 Jahre	< 1 / 1 000 000	Visusstörungen; Epilepsie, Myoklonien; Hemiparese	EEG; Masern-Antikörperindex in Liquor/Serum
zerebrotendinöse Xanthomatose [30]	35–40 (10–51)	abhängig von Therapie	1:50 000	Demenz (66%), Katarakt (80–90%), Xanthome (40%), Ataxie, Blickparese Pyramidenbahnzeichen Diarrhoen; PNP	Cholestanol im Serum/Urin

1 White-matter Lesions.

2 Glial fibrillary acidic protein.

3 Symptomatik bezieht sich auf männliche Patienten mit M. Fabry. mtDNA: Mitochondriale DNA.

4 Myoklonus Epilepsie und Ragged Red Fibres.

5 Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (früher: M. Hallervorden-Spatz).

6 Polyzystische lipomembranöse Osteodysplasie mit sklerosierender Leukenzephalopathie.

Tab. 3 Blut- und Urindiagnostik.

Krankheitsbild (alphabetisch)	Serumbefund	Leuko-, Lymphozyten	Urin
Adrenoleukodystrophie	VLCFA ↑	Arylsulfatase A ↓	
adulte Polyglucosankörperkrankheit		Branching-Enzym-Defekt	
Gangliosidose Typ II		Hexosaminidase ↓	
Hashimoto-Enzephalopathie	Schilddrüsen-Auto-AK		
M. Fabry: Gangliosidose Typ III		Alpha-Galaktosidase A ↓,	
M. Gaucher (Typ III)		Glucocerebrosidase ↓	
M. Wilson	Coeruloplasmin ↓, gebundenes Cu		Kupfer ↑
M. Krabbe		Galactocerebrosidase (GalC) ↓	
Mucopolysaccharidosen III San-Filippo		Sulfatase ↓,	Mukopolysaccharide ↑
		Glucosaminidasen ↓	Hexosamine ↑
Ornithin-Transcarbamylasemangel	NH ₃ ↑		Orotsäure
zerebrotendinöse Xanthomatose	Cholestanol ↑		Cholestanol ↑
Zeroidlipofusinoze (M. Kufs)			Dolichole ↑

Tab. 4 Potenziell therapierbare Krankheitsbilder.

Krankheitsbild (alphabetisch)	potenzielle Therapie
Hashimoto-Enzephalopathie	Steroide [17]
Zerebrotendinöse Xanthomatose	Chenodeoxycholat; Statine [31]
Ornithin-Transcarbamylase-mangel	Natriumbenzoat [28]; L-Citrullin
M. Gaucher	Glucocerebrosidase [32]
M. Fabry	α und -Agalsidase [32, 33] (Replagal®); Fabrazyme®); Phenytoin
Mucopolysaccharidosen (Typ I)	α-L-Iduronidase [34]
M. Wilson	Kupfer-Chelatoren [35]

Tab. 5 Syndrome nach Leitsymptomen.

Leitsymptome	Krankheitsbilder
Demenz	metachromatische Leukodystrophie Adrenomyeloneuropathie, Adrenoleukodystrophie zerebrotendinöse Xanthomatose M. Kufs PLOSL Fragile-X Tremor-Ataxiesyndrom Polyglucosankörperkrankheit Gangliosidosen (GM 1; Typ III) MELAS M. Niemann-Pick C Mucopolysaccharidose Typ III M. Wilson M. Krabbe
Ataxie	M. Niemann-Pick C zerebrotendinöse Xanthomatose M. Kufs (adulte Ceroidlipofuszinose) Fragile X Tremor-Ataxiesyndrom Unverricht-Lundborg-Typ MERRF metachromatische Leukodystrophie Adrenomyeloneuropathie, Adrenoleukodystrophie M. Alexander M. Krabbe
epileptische Anfälle Myoklonien	SSPE; PLOSL; M. Gaucher; Lafora; M. Kufs, OTC-Mangel Hashimoto-Enzephalopathie; Mitochondriopathien
Reflexverlust/ Polyneuropathie	M. Fabry; Adrenomyeloneuropathie; Adrenoleukodystrophie metachromatische Leukodystrophie, Globoidzellleukodystrophie; Gangliosidosen, Mitochondriopathien, Polyglucosankörperkrankheit; zerebrotendinöse Xanthomatose
Psychosen	Metachromatische Leukodystrophie, Gangliosidosen (v. a. GM II) M. Niemann-Pick C Homocysteinurie M. Wilson M. Gaucher MELAS Hashimoto-Enzephalopathie
allgemein: „Psychische Auffälligkeiten“	NBIA OTC-Mangel Fragile X Tremor-Ataxiesyndrom Mucopolysaccharidosen
Parkinsonismus	M. Kufs, NBIA, Gangliosidosen
zerebrale Ischämien	M. Fabry, MELAS; Hashimoto-Enzephalopathie
Blickparesen/ Störung der Okulomotorik	M. Niemann-Pick C zerebrotendinöse Xanthomatose M. Gaucher (Typ I und III; okulomotorische Apraxie)

Tab. 5 (Fortsetzung)

Leitsymptome	Krankheitsbilder
Schmerzen	PLOSL; M. Fabry; M. Gaucher (Gelenkschmerzen)
Verschlechterung Peri- und postoperativ oder postpartal	OTC-Mangel, SSPE
Knochen- und Skelettveränderungen	M. Alexander (Makrozephalie) PLOSL (Knochenzysten) Gangliosidosen (Typ III: Abflachung der Wirbelkörper; Hüftdeformitäten) M. Gaucher: (Frakturen) Mucopolysaccharidosen: Dysostosen
Katarakt	zerebrotendinöse Xanthomatose; M. Fabry
gastrointestinale Symptome	zerebrotendinöse Xanthomatose (Diarrhöen) OTC-Mangel (Übelkeit, Erbrechen)
Hautveränderungen	zerebrotendinöse Xanthomatose Adrenoleukodystrophie (Hyperpigmentation) M. Fabry (Angiokeratome)
Bildgebung	
ischämische Infarkte	M. Fabry, MELAS
Stammganglien	Putamen: Gangliosidosen und M. Wilson (Globus pallidus) Eye-of the tiger bei PKAN (Verkalkung Stammganglien): PLOSL
Leukenzephalopathie	Adrenomyeloneuropathie, metachromatische Leukodystrophie, Adrenomyeloneuropathie, M. Krabbe
Atrophie	M. Krabbe Mucopolysaccharidosen, M. Kufs GM 2-Gangliosidose
Kleinhirn/ Hirnstamm	Hyperintensität in Pedunculi cerebelli bei fragilem X Tremor-Ataxiesyndrom
Liquor	SSPE (Masern-Antikörperindex)
EEG	SSPE (Radermaker-Komplexe); PLOSL Lafora Hashimoto-Enzephalopathie

Einige Krankheitsbilder sind durch spezifische Blut- und Urinuntersuchungen diagnostizierbar (● Tab. 3), andere wiederum therapeutisch modifizierbar (● Tab. 4). In ● Tab. 5 sind die genannten Syndrome zudem nach ihren Leitsymptomen angeordnet.

Diskussion

In der Literatur haben wir über 20 seltene Krankheitsbilder gefunden, die sich üblicherweise im Kindesalter, aber auch im jungen bis späten Erwachsenenalter manifestieren können und ein Bild wie bei einer Neurodegeneration bieten. Das häufigste gemeinsame Symptom ist die Demenz, gefolgt von der Ataxie und epileptischen Anfällen oder Myoklonien. Ein Fall einer SSPE und ein Patient mit NBIA (Neurodegeneration mit Brain Iron Accumulation) wurden als Fallberichte näher dargestellt. Ein spezifischer EEG-Befund war bei der SSPE richtungweisend. Bei dem beschriebenen Fall der NBIA führte ein „Tiger-Augenphänomen“ im MRT zur Diagnose. Ein Screening durch eine gezielte Blut oder Urindiagnostik ist nach unserer Literaturrecherche bei 12 Krankheitsbildern möglich, durch eine weiterführende Diagnostik (z.B. Mutationsanalyse) wahrscheinlich noch in mehr Fällen. Aus der Literatur sind mehrere der Krankheitsbilder potenziell behandelbar.

Heruntergeladen von: Universitätsbibliothek Erlangen-Nürnberg. Urheberrechtlich geschützt.

Nach unserer Erfahrung werden Patienten in Gedächtnisprechstunden oder in der Erwachsenenpsychiatrie und -neurologie nur in Ausnahmefällen auf diese „neuropädiatrischen“ Erkrankungen hin untersucht. Viele der beschriebenen Krankheitsbilder sind selbst klinisch erfahrenen Psychiatern und Neurologen mehr aus der Literatur als aus persönlicher Erfahrung bekannt. Die meisten gefundenen Erkrankungen sind genetischer Ursache. Wenn die kognitive Störung im Vordergrund steht oder die Anamnese und körperliche Untersuchung nicht sorgfältig durchgeführt werden, besteht auch hier die Gefahr, eine häufigere Demenzform zu vermuten als eine der beschriebenen, eher seltenen Erkrankungen. Somit sollte vor allem bei idiopathischer präseniler Demenz an diese seltenen Ursachen gedacht werden und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Eine über die Demenz hinausgehende ungewöhnliche neurologische Symptomatik wie, Ataxien, Myoklonien, Reflexverlust, Schmerzen oder systemische Probleme (Knochen- und Skelettveränderungen; Hautveränderungen) sollten bei jüngeren Patienten den Verdacht auf seltenere Ursachen lenken.

Take Home Message

Neurodegenerative Erkrankungen sind bei jungen Menschen selten.

Bei subakut oder chronisch neurodegenerativem Bild sollte bei jungen Patienten u. a. an seltene metabolisch-genetische und entzündliche Erkrankungen gedacht werden, die sich auch im Erwachsenenalter manifestieren können.

Danksagung

Die Autoren möchten Frau Prof. Bettina Schmitz, Charité, Neurologie und Herrn Dr. Schröder für die freundliche Überlassung des EEGs und des Befundberichtes der SSPE danken. Des Weiteren möchten wir der Familie S. für die Überlassung des Fotos und der neuroradiologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dörfner) für das MRT danken.

Literatur

- 1 Sedel F, Baumann N, Turpin JC et al. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 631–641
- 2 Weih M, Sulimma nna-KHL, Niklewski G et al. Vergleich der Therapiekonstanz von zwei regional benachbarten Gedächtnisprechstunden mit unterschiedlicher Struktur. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie* 2009; 77: 212–217
- 3 Miller C, Andrews N, Rush M et al. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1990–2002. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1145–1148
- 4 Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: case reports and review of the literature. *Mov Disord* 1997; 12: 342–353
- 5 Prashanth LK, Taly AB, Ravi V et al. Adult onset subacute sclerosing panencephalitis: clinical profile of 39 patients from a tertiary care centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 630–633
- 6 Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H et al. Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases. *Jama* 1969; 207: 2248–2254
- 7 Harper PS. Naming of syndromes and unethical activities: the case of Hallervorden and Spatz. *Lancet* 1996; 348: 1224–1225
- 8 Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 33–40
- 9 Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009; 46: 73–80
- 10 Nemeth AH. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain* 2002; 125: 695–721
- 11 Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; 120 (Pt 8): 1485–1508
- 12 Moses SW, Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med* 2002; 2: 177–188
- 13 Amiri K, Hagerman RJ, Hagerman PJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: an aging face of the fragile X gene. *Arch Neurol* 2008; 65: 19–25
- 14 Bourgeois JA, Coffey SM, Rivera SM et al. A review of fragile X premutation disorders: expanding the psychiatric perspective. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 852–862
- 15 Sedel F, Saudubray JM, Roze E et al. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 308–318
- 16 Muthane U, Chickabasaviah Y, Kaneski C et al. Clinical features of adult GM1 gangliosidosis: report of three Indian patients and review of 40 cases. *Mov Disord* 2004; 19: 1334–1341
- 17 Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164–171
- 18 Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C et al. Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. *Brain* 2008; 131: 2321–2331
- 19 Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 425–433
- 20 Gdynia HJ, Sperfeld AD, Ludolph AC. Neuronale Ceroidlipofuszinose beim Erwachsenen. *Nervenarzt* 2007; 78: 139–140, 142–134
- 21 Satoh JJ, Tokumoto H, Kurohara K et al. Adult-onset Krabbe disease with homozygous T1853C mutation in the galactocerebrosidase gene. Unusual MRI findings of corticospinal tract demyelination. *Neurology* 1997; 49: 1392–1399
- 22 Grau AJ, Weisbrod M, Hund E et al. Morbus Niemann-Pick C. *Nervenarzt* 2003; 74: 900–905
- 23 Debray FG, Lambert M, Lortie A et al. Long-term outcome of Leigh syndrome caused by the NARP-T8993C mtDNA mutation. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 2046–2051
- 24 Finsterer J. MELAS Syndrom als Differentialdiagnose des ischämischen Schlaganfalles. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77: 25–31
- 25 Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005; 4: 239–248
- 26 Kozian R, Sieber N, Thiergart S. Frontotemporale Demenz bei metachromatischer Leukodystrophie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007; 75: 549–551
- 27 Moog U, van Mierlo I, van Schrojenstein Lantman-de VHM et al. Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C: 293–301
- 28 Enns GM, Berry SA, Berry GT et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007; 356: 2282–2292
- 29 Deisenhammer F, Willeit J, Schmidauer C et al. Membranöse Lipodystrophie (M. Nasu-Hakola). *Nervenarzt* 1993; 64: 263–265
- 30 Moghadasian MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med* 2004; 27: 42–50
- 31 Clemen CS, Spottke EA, Lutjohann D et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a treatable ataxia. *Neurology* 2005; 64: 1476
- 32 Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372: 1263–1271
- 33 Hughes DA, Elliott PM, Shah J et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94: 153–158
- 34 Clarke LA, Wraith JE, Beck M et al. Long-term efficacy and safety of larotidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123: 229–240
- 35 Ala A, Walker AP, Ashkan K et al. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397–408