



# Metabolisch verursachte Veränderungen des Zentralnervensystems

## Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Es gibt sehr viele angeborene Stoffwechselerkrankungen, die mit Störungen des Zentralnervensystems (ZNS) einhergehen. Meist sind es seltene Erkrankungen, die sich oft, aber nicht ausschließlich im Kindesalter manifestieren. Die Häufigkeit dieser Gruppe von Erkrankungen wird mit ca. 1:1000 angegeben. Die Einteilung erfolgt in lysosomale, peroxismale, mitochondriale, zytoplasmatische und nukleäre Defekte, je nachdem, welches Zellorganell betroffen ist, oder nach dem entsprechenden Stoffwechsel- bzw. Enzymdefekt. Häufig kommt es zu einer Akkumulation potenziell toxischer

Abbauprodukte, wie z. B. bei den Speichererkrankungen.

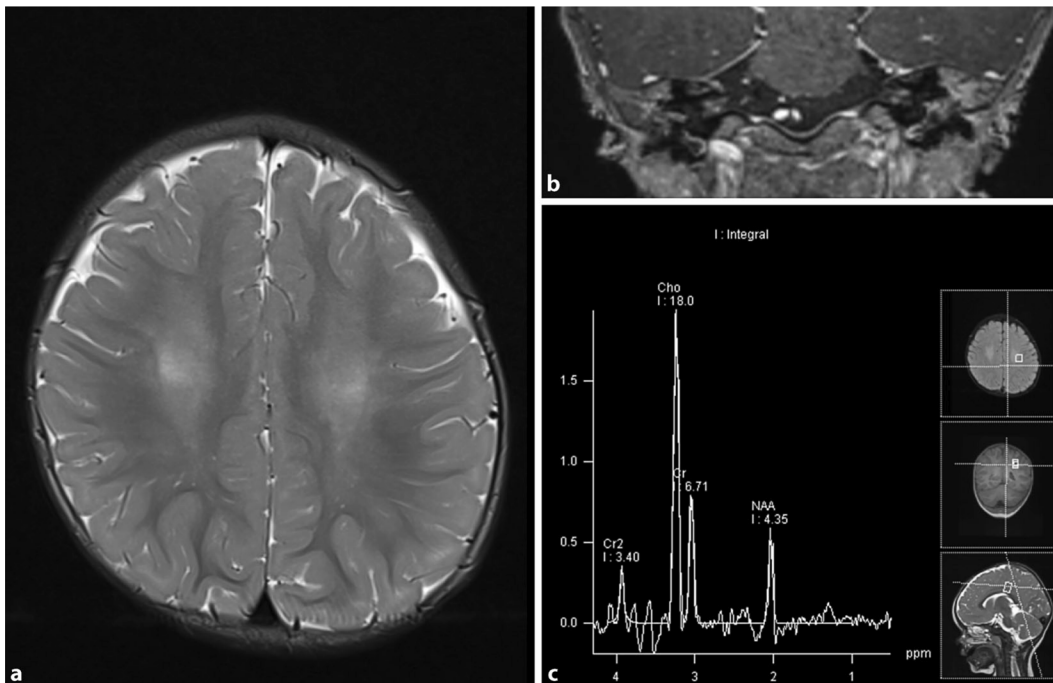
Häufig führen die Stoffwechselstörungen zu einem Verlust der normalen Myelinisierung der weißen Substanz, der sog. Leukodystrophie. Diese Veränderungen lassen sich mit der Magnetresonanztomographie (MRT) oft gut abbilden. Bei Verdacht auf eine Stoffwechselerkrankung ist deshalb das MRT eines der wichtigsten Verfahren. Allerdings sind die Verteilungsmuster oft nicht so spezifisch, dass sie eine exakte Diagnose erlauben.

## Metabolische Leukodystrophien – Merkmale im MRT.

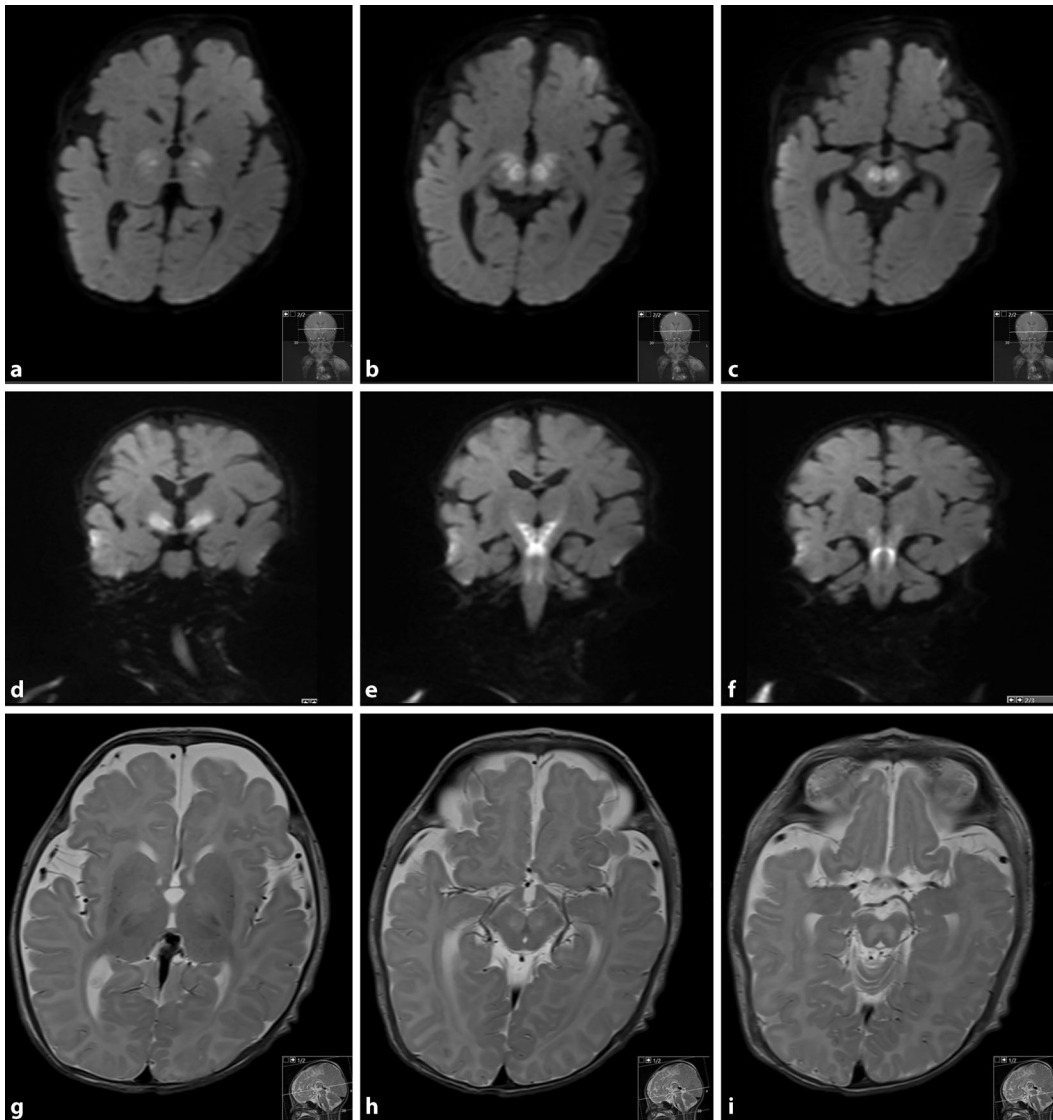
- Verteilung über das gesamte ZNS → progredienter Verlauf
- Anatomische Prädispositionsorte → Ausbreitung
- Tendenz zur Symmetrie → keine typischen Gefäßterritorien
- Typische Verteilungsmuster → Aussparung der subkortikalen U-Fasern

## Genetische Leukodystrophien

Es würde den Rahmen dieses Manuskriptes sprengen, die genetischen Leukodystrophien im Detail zu beschreiben. Jedoch ist es unerlässlich, dass der



**Abb. 1** ◀ Globoidzell-Leukodystrophie. **a** Nachweis flächiger Signalsteigerungen im periventrikulären Marklager in der axialen T2-Sequenz. **b** In der koronaren T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe zeigt sich ein Enhancement der Nn. facialis und vestibulocochlearis. **c** In der MR-Spektroskopie Nachweis eines deutlich erhöhten Cholinpeaks im signalgesteigerten Marklager. Cr Kreatin, Cho Cholin, NAA N-Acetylaspartat, ppm „parts per million“



**Abb. 2** ◀ cMRT eines 4 Monate alten Mädchens mit deutlichen Entwicklungsverzögerungen im Rahmen eines Leigh-Syndroms. In der axialen (a–c) und koronaren (d–f) diffusionsgewichteten (DWI) Sequenz zeigt sich eine deutliche Diffusionsrestriktion des Nucleus ruber, Tractus corticospinalis, des hinteren Schenkels der Capsula interna, des periaquäduktalen Graus, sowie flau im Thalamus mit korrespondierender flauer hyperintensens Signalalteration in der axialen T2w-Sequenz (e–g)

interpretierende Radiologe diese Entitäten in der Differenzialdiagnose der toxischen Leukenzephalopathie kennt. Viele der Leukodystrophien beginnen im Kindesalter, obwohl spät einsetzende Leukodystrophien nicht ungewöhnlich sind.

Die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie, eine der häufigsten Varietäten, die sich typischerweise als erhöhte T2-Signalintensität in den peritrigonalen Regionen manifestiert, erstreckt sich über das Splenium des Corpus callosum. Wenn die Krankheit fortschreitet, wird das abnormale Signal der weißen Substanz konfluenter und breitet sich nach außen und kranial aus, bis der größte Teil der zerebralen weißen Substanz betroffen ist.

### Metachromatische Leukodystrophie

Die metachromatische Leukodystrophie ist eine Sphingolipidose, die durch einen Arylsulfatase-A Mangel der Lysosomen entsteht. Durch den Mangel werden metachromatische Fette im Gehirn, in den peripheren Nerven, der Milz, der Nieren etc. abgelagert. Krankheitsbeginn und Progression sind sehr variabel. Bei der kindlichen Form tritt eine progressive Paralyse und Demenz oft vor dem 4. Lebensjahr auf, die innerhalb weniger Jahre zum Tod führt. Bei der jugendlichen Form beginnt die Symptomatik zwischen dem 4. und 16. Lebensjahr, häufig mit Gangstörungen, kognitiven

Beeinträchtigungen und peripherer Neuropathie [1].

Die Diagnose wird klinisch und durch das Vorliegen pathologischer Nervenleitungsgeschwindigkeiten gestellt. Im MRT sind meist symmetrische Demyelinisierungen im Marklager peritrigonal mit einem typischen tigerfellartigen Muster zu sehen, hervorgerufen durch eine Aussparung des perivaskulären Myelins. Weiterhin zeigen sich Veränderungen im hinteren Kapselschenkel der Capsula interna, der Pyramidenbahnen und dem Kleinhirnmark [2].

Differenzialdiagnostisch ist an entzündliche ZNS-Erkrankungen, wie die multiple Sklerose (MS), akute disseminierte/demyelinisierende Enzephalo-

myelitis (ADEM), CMV(Zytomegalie-Virus)-Enzephalitis zu denken.

### Globoidzell-Leukodystrophie (M. Krabbe)

Die Globoidzell-Leukodystrophie wird verursacht durch einen Defekt des Enzyms Galaktozerebrosidase. Galaktozerebroside akkumulieren aufgrund des fehlenden Abbaus und führen zu einem Verlust von Oligodendrozyten. Je nach Form und Verlauf der Erkrankung werden die Patienten im Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalter symptomatisch. Bei der klassischen frühinfantilen Form zeigen die Kinder eine erhöhte Irritierbarkeit, motorische Rigidität und eine spastische Tonuserhöhung.

In der MRT treten typischerweise Hyperintensitäten in T2-Wichtung und FLAIR („fluid-attenuated inversion recovery“) auf, die von posterior nach anterior fortschreiten, oft unter Einbeziehung von Hirnstamm und Kleinhirn. Eine Kontrastmittelaufnahme ist oft vorhanden. Die Magnetresonanztomographie (MR-Spektroskopie) zeigt eine Cholinerhöhung, eine Erniedrigung des N-Acetylaspartat (NAA) und einen Laktatpeak ([3, 4]; **Abb. 1**).

### Adrenoleukodystrophie

Ursache der Adrenoleukodystrophie ist ein X-chromosomal rezessiv vererbter Gendefekt, der zu einer Abbaustörung überlangkettiger Fettsäuren führt. Die erhöhte Konzentration der überlangkettigen Fettsäuren führt zur Destabilisierung des Myelins. Im Gegensatz zu den meisten anderen Leukodystrophien zeigen sich bei der Adrenoleukodystrophie im konventionellen MRT häufig Diffusionsrestriktionen sowie eine parenchymatöse Kontrastmittelaufnahme als Ausdruck einer akuten mikroglialen Entzündungsreaktion [4].

### MELAS-Syndrom

Beim MELAS-Syndrom handelt es sich um eine Mitochondriopathie. Die Inzidenz beträgt ca. 18/100.000. Die Patienten werden häufig schon im Kindes- oder Jugendalter symptomatisch, und bis zum

40. Lebensjahr zeigen nahezu alle Betroffenen Symptome dieser Erkrankung.

Frühsymptome sind eine muskuläre Schwäche, Schmerzen und Erbrechen. Die Trias aus Schlaganfallsymptomatik, Krampfanfällen und Laktatazidose, die sich episodentartig manifestieren kann, steht dabei im Vordergrund. Es kann zu reversiblen oder permanenten Paresen und Hemianopsien kommen. Zusätzlich können noch demenzielle Symptome und eine Depression auftreten.

In der MRT zeigen sich dann zum Teil frischere und ältere ischämische Läsionen, welche sich oft nichtvaskulären Versorgungsgebieten zuordnen lassen. In der Akutphase zeigen sich die für eine Ischämie typischen bildgebenden Veränderungen mit Störungen in Diffusionswichtung und Signalanhebungen in T2- und FLAIR-Sequenzen [5].

### Morbus Leigh

Die Inzidenz des Morbus Leigh beträgt ca. 1/32.000. Die Erkrankung stellt damit die häufigste Mitochondriopathie bei Kindern unter 6 Jahren dar. Die Erstmanifestation ist meist innerhalb des 1. Lebensjahres. Sie wird auch häufig als subakute nekrotisierende Enzephalopathie bezeichnet und ist eine mitochondriale Erbkrankheit mit variablem Erbgang und Beeinträchtigung insbesondere der Atmungskette.

Die klinische Symptomatik ist sehr variabel, vorherrschend sind meist Bewegungsstörungen mit Ataxie, Ophthalmoplegie, Schluck- und Atemstörungen sowie Dystonien. Oft besteht auch eine Entwicklungsverzögerung, obwohl der genaue Verlauf der Erkrankung nur schwer vorhersehbar ist. Die Prognose ist insgesamt ungünstig und die Lebenserwartung damit deutlich eingeschränkt.

Im MRT finden sich symmetrische bilaterale Signalsteigerungen in den T2-gewichteten Sequenzen in den Basalganglien, vor allem im Putamen, Globus pallidum und Nucleus caudatus sowie im periaquäduktalen Grau. In der Frühphase zeigen sich oft auch Diffusionsstörungen ([6]; **Abb. 2**).

Radiologe  
<https://doi.org/10.1007/s00117-018-0468-3>  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

W. Reith · U. Yilmaz · R. Mühl-Bennighaus · A. Haußmann

### Metabolisch verursachte Veränderungen des Zentralnervensystems

#### Zusammenfassung

**Klinisches Problem.** Die genaue Diagnosestellung der metabolischen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) stellt aufgrund der unspezifischen Veränderungen der weißen Substanz, der Seltenheit der Erkrankungen und der vielen möglichen Differenzialdiagnosen eine Herausforderung für den befundenden Neuroradiologen dar.

#### Radiologische Standardverfahren.

Der Goldstandard zur Abklärung einer metabolischen ZNS-Erkrankung ist die Durchführung einer kranialen MRT. Zusätzlich kann eine MR-Spektroskopie zur weiteren Eingrenzung dieser Krankheitsentität behilflich sein.

#### Schlüsselwörter

Stoffwechselerkrankungen · Weiße Substanz · Leukodystrophie · Magnetresonanztomographie · Differenzialdiagnosen

### Metabolic induced changes of the central nervous system

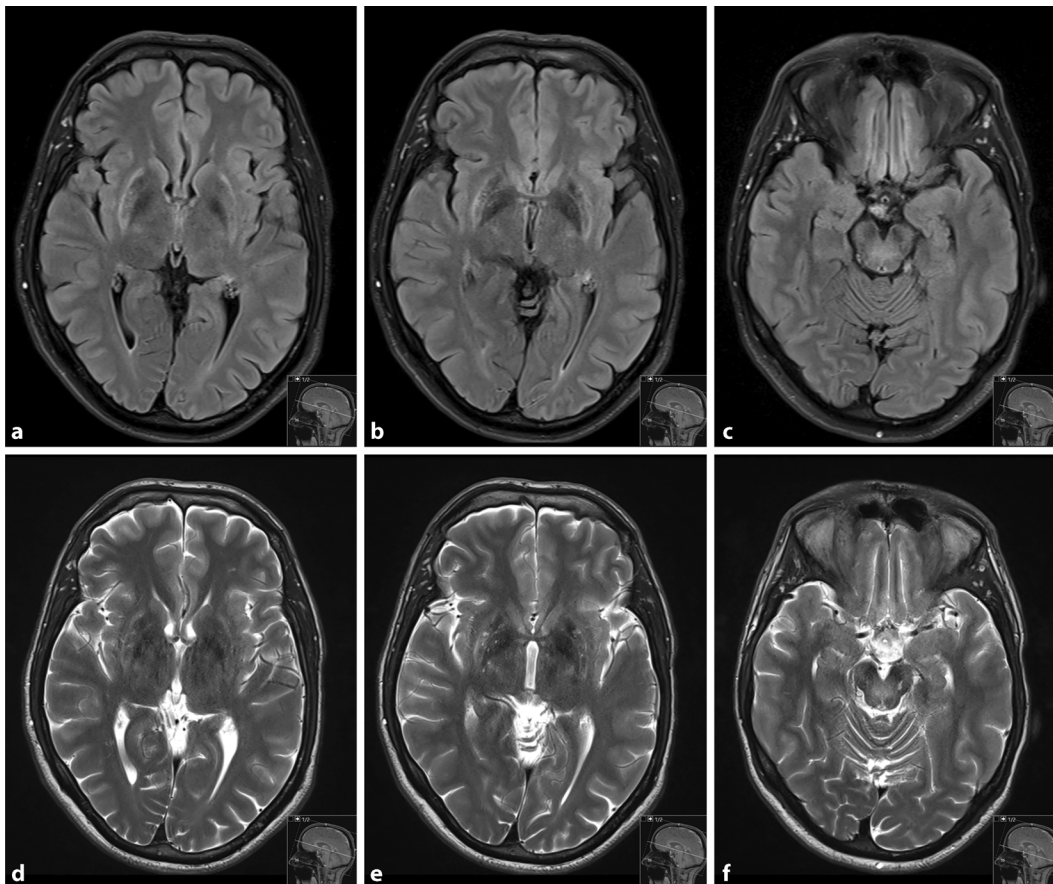
#### Abstract

**Clinical issue.** The diagnosis of metabolic disorders of the central nervous system (CNS) can be very challenging for radiologists because of the nonspecific white matter lesions of the brain, the rarity of these diseases, and the variety of possible differential diagnoses.

**Radiological standard methods.** Standard for the evaluation of the metabolic disorders is cranial MRI. The MRI spectroscopy can additionally help to reduce the possible differential diagnoses.

#### Keywords

Metabolic disorders · White matter · Leukodystrophy · Magnetic resonance spectroscopy · Differential diagnosis



**Abb. 3** ◀ 35-jähriger Patient mit bekanntem Morbus Wilson. Typische Charakteristika sind die hyperintense Darstellung des Putamen lateral betont und des Tegmentums in der axialen FLAIR („fluid-attenuated-inversion recovery“-Sequenz (a–c) sowie der axialen T2w-Sequenz (d–f)

### Kearns-Sayre-Syndrom

Kearns-Sayre-Syndrom ist eine neuromuskuläre Erkrankung, die vor dem 20. Lebensjahr mit einer Ophthalmoplegie, Ptose und Pigmentretinopathie beginnt. Die Prävalenz wird auf ca. 1 bis 3/100.000 geschätzt.

Die Frühsymptome sind meist charakteristische Augensymptome, später kann es zu Schwerhörigkeit, Kardiomyopathie, Reizleitungsstörungen, Ataxie sowie kognitiven Einschränkungen kommen. Zusätzlich treten eine Myopathie der Skelettmuskulatur, Darmstörungen und hormonelle Defizite sowie Nierenversagen auf. Laut Leitlinien wird das Vorliegen einer externen Ophthalmoplegie mit Ptosis, Pigmentdegeneration der Retina und einer beginnenden Symptomatik vor dem 20. Lebensjahr gefordert. Zusätzlich soll mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen:

- kardiale Reizleitungsstörung,
- zerebelläre Ataxie,
- und/oder Liquoreiweißerhöhung von mindestens 100 mg/dl.

In der Bildgebung zeigt sich häufig im MRT eine Signalsteigerung des subkortikalen Marklagers, im Thalamus, in den Stammganglien und im Hirnstamm [7].

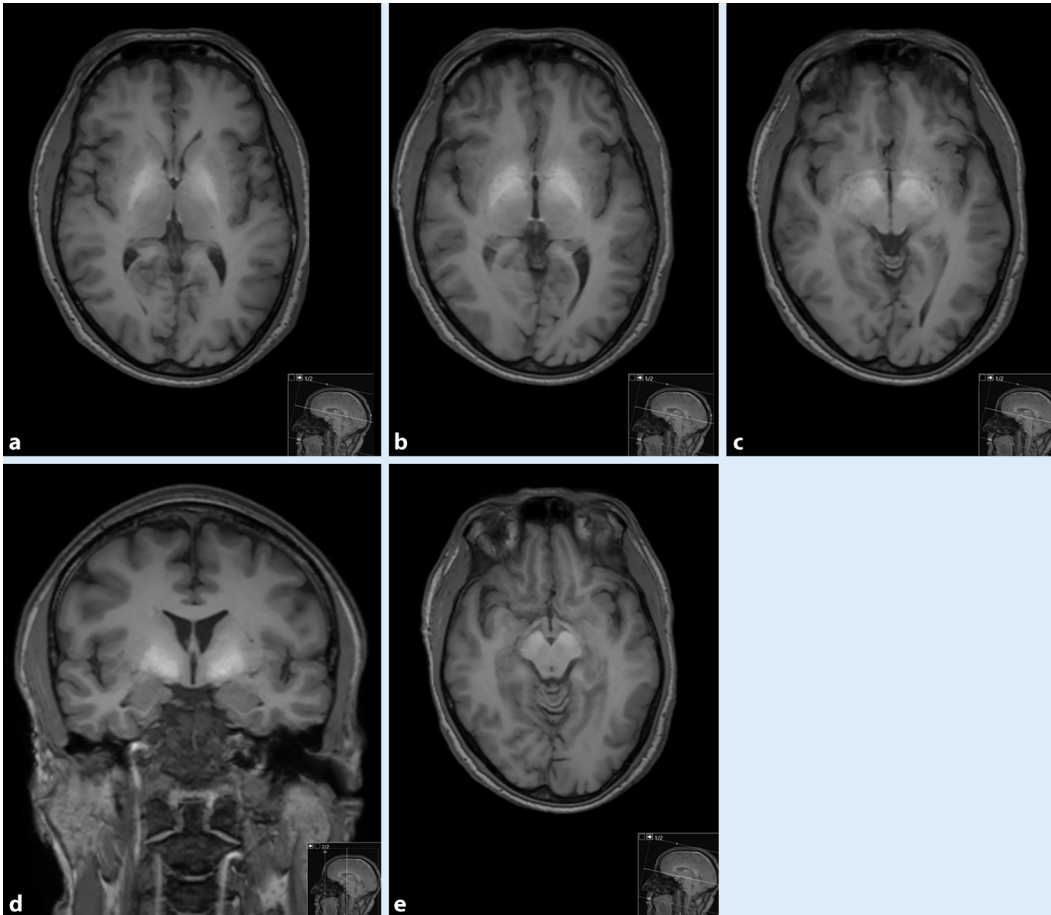
### Glutarazidurie Typ I

Die Glutarazidurie Typ I ist eine autosomal-rezessiv vererbte Mitochondropathie mit Störung des Lysin-Stoffwechsels. Die Inzidenz beträgt 1/156.000 Neugeborenen in Deutschland. Ursache der Glutarazidurie Typ I ist ein vererbter Defekt im Gen für die Glutaryl-CoA-Dehydrogenase [8, 9]. Die klinischen Symptome treten meist innerhalb des 1. Lebensjahres auf. Typisch dabei ist das Auftreten von enzephalopathischen Krisen, die kardioembolische Ereignisse begünstigen, getriggert durch fieberhafte Infekte oder Durchfallerkrankungen. Dabei kommt es meist zu Bewegungsstörungen, Krampfanfällen, Tetraplegie, Dystonie und choreoathetotischen Veränderungen.

In der kranialen Bildgebung finden sich folgende Charakteristika: eine zystische Erweiterung der Sylvischen Fissur

mit frontotemporaler Atrophie und Erweiterung der bitemporalen Liquorräume, Veränderungen der grauen und weißen Substanz sowie eine Erweiterung der äußeren Liquorräume [10, 11]. Weiterhin kann es zu ausgeprägten Subduralhämatomen kommen [12]. Bei Kindern mit subduralen Hämatomen/Hydromen und Verdacht auf ein Schütteltrauma oder bei Verdacht auf bitemporale Arachnoidalzysten, sollte differenzialdiagnostisch eine Glutarazidurie Typ I unbedingt abgeklärt werden.

Eine frühzeitige klinische Diagnosestellung vor dem Auftreten irreversibler neurologischer Symptome erfolgt beim Neugeborenen-Screening. In den letzten drei Jahrzehnten konnte erfolgreich eine Behandlung etabliert und optimiert werden. Die Therapie besteht aus einer lysinarmen Diät, einer Supplementation mit L-Carnitin und einer intensivierten Notfalltherapie bei Infektionserkrankungen.



**Abb. 4** ◀ 65-jähriger Patient mit Leberzirrhose und portaler Hypertension. Das cMRT erfolgte zur Abklärung zunehmender Lethargie, Tremor und zunehmend demenzieller Symptomatik. Bildmorphologisch typisch für eine hepatische Enzephalopathie ist ein hyperintensives Signalverhalten des Globus pallidus und Mesencephalon in der axialen T1w-Sequenz (a–c, e) sowie der koronaren T1w-Sequenz (d)

## Morbus Wilson

Der M. Wilson, auch bekannt als hepatolentikuläre Degeneration, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung, die auf eine abnorme Ansammlung von Kupfer zurückzuführen ist.

Es kommt zur einer vermehrten Akkumulation des Kupfers in der Leber, im Auge, dem ZNS, seltener in Niere und Herz [13].

Ursächlich ist eine Mutation des ATPase-kupfertransportierenden- $\beta$ -Polypeptid (ATP7 $\beta$ ) auf Chromosom 13, das für die Ausscheidung des Kupfers in die Galle verantwortlich ist. Inzwischen ist eine Vielzahl von Mutationen dieses Gens bekannt, welche die verschiedenen klinischen Ausprägungen der Erkrankung erklären können. Die Inzidenz beträgt 1:30.000, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind.

Kennzeichnend ist eine früh einsetzende Leberzirrhose mit typischen

Kayser-Fleischer-Kornealringen. Die Veränderungen im ZNS können Vasculopathien, chronische Ischämien und Demyelinisierungen hervorrufen. Dabei sind die Basalganglien und das Mittelhirn am häufigsten betroffen.

Früh werden die Patienten klinisch auffällig mit den Symptomen eines Lebersversagens. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es dann zu neuropsychiatrischen Symptomen kommen. Typische neurologische Symptome des M. Wilson sind Bewegungsstörungen, ein asymmetrischer Tremor, Ataxie, Koordinationsschwierigkeiten und eine Dysarthrie. Weiterhin können auch Parkinson-artige Symptome sowie psychiatrische Symptome wie Konzentrationsstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Depressionen und Psychosen auftreten.

In der MRT zeigt sich oft eine Signalsteigerung im Tegmentum um den normal erscheinenden Nucleus ruber. Dieses Bild wird häufiger auch als Face-

of-the-giant-panda-Zeichen bezeichnet. Zusätzlich zeigen sich meist symmetrische Hyperintensitäten im Putamen, im Nucleus caudatus, Thalamus und Globus pallidum in den T2- und FLAIR-Aufnahmen (Abb. 3).

Die Therapie besteht aus einer kupferarmen Diät und der Applikation von Chelatbildern.

## Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine potenziell reversible, metabolisch bedingte Funktionsstörung des Zentralnervensystems, die im Rahmen von akuten oder chronischen Lebererkrankungen auftritt. Sie umfasst ein breites Spektrum von neurologischen Symptomen unterschiedlicher Ausprägung und wird basierend auf ihrer Klinik oder ihrer Ätiologie eingeteilt. Die minimale, früher auch subklinisch oder latent genannte, hepatische Enzephalopathie (MHE) bildet den Anfang

dieses Spektrums. Sie ist definiert als HE ohne Symptome in der klinisch-neurologischen Untersuchung, jedoch mit Defiziten in kognitiven Teilbereichen, die nur durch neuropsychometrische Tests erfasst werden [14].

Bei der hepatischen Enzephalopathie sieht man im MRT eine Hyperintensität in den T1-Wichtung in den Basalganglien, vor allem im Globus pallidus und der Substantia nigra, die auf eine erhöhte Manganablagerung zurückzuführen ist (▣ Abb. 4). Obwohl die Hyperintensität nicht quantitativ mit der Schwere der HE korreliert, verschwindet sie nach Lebertransplantation. Mit Hilfe der MR-Spektroskopie können auch Veränderungen in der Beziehung zwischen Myoinositol und Kreatin bei Patienten mit HE nachgewiesen werden.

### Fazit für die Praxis

- Wesentliche Hinweise auf eine zugrunde liegende Leukodystrophie bzw. hereditäre Leukenzephalopathie ergeben sich aus dem Gesamtbild, bestehend aus Anamnese, Krankheitsverlauf, klinischer Untersuchung und kranialer Bildgebung.
- Methode der Wahl zur Darstellung von Marklagerschäden ist die zerebrale MRT.
- Für die meisten Leukodystrophien und hereditären Leukenzephalopathien sind recht charakteristische Schädigungsmuster beschrieben.
- Die MR-Spektroskopie kann durch Untersuchung von metabolischen Parametern wie Laktat, Cholin und Kreatin weitergehende Hinweise auf Stoffwechselveränderungen geben.
- Für den Radiologen sind die Grundkenntnisse von metabolischen Erkrankungen essenziell, um pathologische Befunde einer weiterführenden Diagnostik zuführen zu können, auch im Hinblick auf mögliche Differenzialdiagnosen.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. W. Reith**  
Klinik für Diagnostische  
und Interventionelle  
Neuroradiologie,  
Universitätsklinikum  
des Saarlandes  
Kirrberger Straße,  
66421 Homburg/Saar,  
Deutschland  
wolfgang.reith@uks.eu

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** W. Reith, U. Yilmaz, R. Mühl-Bennighaus und A. Haußmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

### Literatur

1. Heinisch U, Zlotogora J, Kafert S, Gieselmann V (1995) Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area. *Am J Hum Genet* 56(1):51–57
2. Ayrignac X, Carra-Dalliere C et al (2015) Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. *Brain* 138:284–292
3. Bray MD, Mullins ME (2014) Metabolic white matter diseases and the utility of MR spectroscopy. *Radiol Clin North Am* 52(2):403–411
4. Yilmaz U (2017) MR-Spektroskopie bei Stoffwechselerkrankungen des Gehirns. *Radiologe* 57:438–442
5. Adam G, Ferrier M, Patsoura S, Gramada R, Meluchova Z, Cazzola V, Darcourt J, Cognard C, Viguier A, Bonneville F (2018) Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0637-y>
6. Jin T, Shen H, Zhao Z, Hu J (2014) Clinical, pathological, and neuroimaging analyses of two cases of Leigh syndrome in a Chinese family. *J Child Neurol* 29(11):NP143–NP148
7. Sharma AK, Jain N, Kharwar RB, Narain VS (2016) Classical triad of Kearns-Sayre syndrome. *BMJ Case Rep*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216500>
8. Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI et al (2005) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metab* 86:417–420
9. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 27:115–123
10. Harting I, Boy N, Heringer J et al (2015) (1)H-MRS in glutaric aciduria type 1: impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inher Metab Dis* 38:829–838
11. Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A et al (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* 132:1764–1782
12. Köhler M, Hoffmann GF (1998) Subdural haematoma in a child with glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* 28:582
13. Dockter G (2009) Morbus Wilson—hepatic manifestation. *Klin Padiatr* 22(7):407–408
14. Zhan T, Stremmel W (2012) The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int* 109(10):180–187