



Weisse Substanz von 0 bis 20

MRT bei Stoffwechselstörungen

M. Warmuth-Metz

Abteilung für Neuroradiologie

Universität Würzburg



Normale Myelinisation

- beginnt im 5. Embryonalmonat
- Fortschreiten von:
 - kaudal nach kranial
 - dorsal nach ventral
 - zentral nach peripher



Erkrankungen der weißen Substanz

- ***Dysmyelinisation***
fehlerhafte Bildung oder Erhaltung
von Myelin
- ***Demyelinisation***
Verlust von vormals normalem
Myelin



Einteilung nach der Ätiologie

- **Lysosomale Erkrankungen**
 - Metachromatische Leukodystrophie
 - M. Krabbe
 - M. Niemann-Pick
 - M. Tay-Sachs
 - Fukosidose
 - Mukopolysaccharidose
 - Neuronale Zeroidlipofuszinose
- **Peroxisomale Erkrankungen**
 - Zellweger Syndrom
 - M. Refsum
 - Neonatale Adrenoleukodystrophie
 - X-linked Adrenoleukodystrophie
- **Aminosäurestörungen**
 - M. Canavan
 - Phenylketonurie
 - Harnstoffzyklusstörungen (z.B. OTC)
 - Azidurien
- **Mitochondriale Störungen**
 - M. Leigh
 - MELAS
 - MERRF
 - Kearns Sayre Syndrom



Betroffenen Strukturen

- Leukodystrophien
 - Metachromatische Leukodystrophie
 - M. Canavan
 - M. Pelizaeus-Merzbacher
 - M. Alexander
 - Adrenoleukodystrophie
 - M. Krabbe
 - Aminosäurestoffwechselstörungen
- Überwiegend graue Substanz
 - M. Tay-Sachs
 - Neuronale Zeroidlipofuszinose
 - Glykogenspeicherkrankheiten
- Graue und weiße Substanz
 - Mitochondriale Enzephalopathien
 - Peroxisomale Erkrankungen
Zellweger Syndrom,
neonatale Adrenoleukodystrophie
- Stammganglienerkrankungen
 - Chorea Huntington
 - M. Hallervorden-Spatz
 - M. Fahr
 - M. Wilson



Diagnostischer Wegweiser I

- **Ausgeprägter Mangel an Myelin**
 - M. Canavan
 - M. Pelizaeus-Merzbacher
- **Makrozephalie**
 - M. Canavan
 - M. Alexander
 - Mukopolysacharidosen (Hunter, Hurler)
- **Frontale Betonung**
 - M. Alexander
 - Atypische Adrenleukodystrophie
- **Infarkte und infarkt-ähnliche Symptome**
 - Mitochondriale Enzephalopathien
 - Harnstoffzyklusstörungen
- **Okzipitale Betonung**
 - Adrenoleukodystrophie
- **Auffällig geschlängelte Gefäße**
 - Menkes Kinky Hair Disease

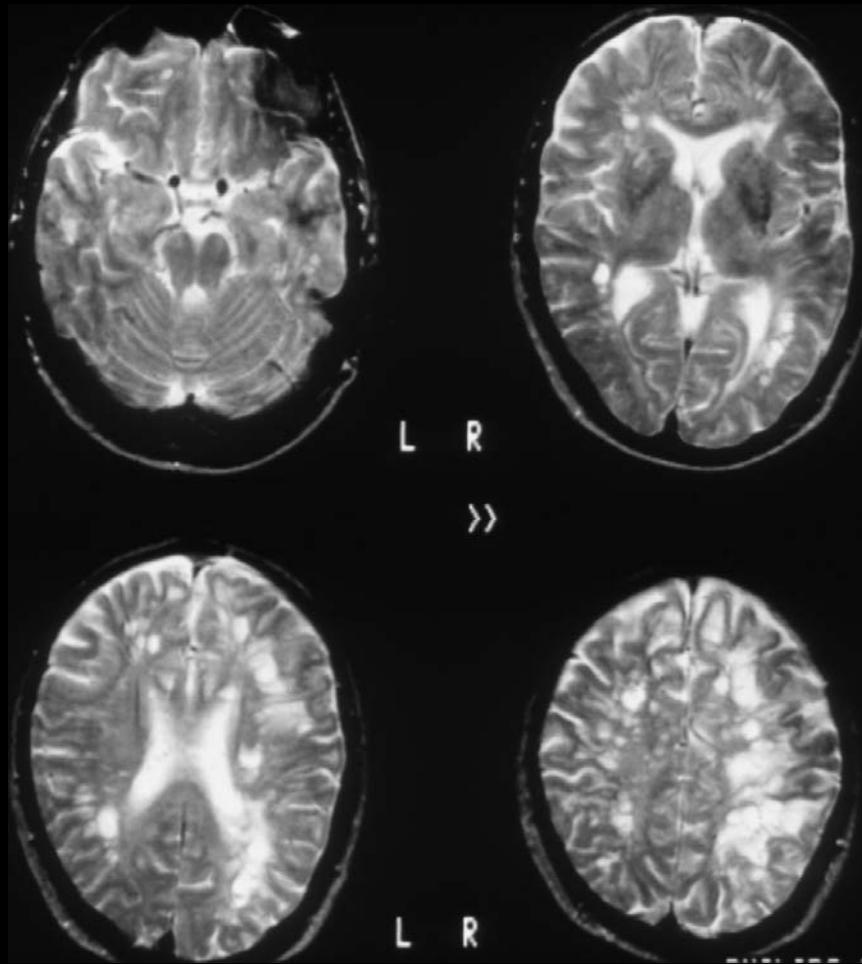


Diagnostischer Wegweiser II

- Kraniozervikale oder zervikale Enge
 - Hurler Syndrom
 - L2-Hydroxyglutarazidurie
- Ausparung periventrikulärer Räume
 - L2-Hydroxyglutarazidurie
- Fettspeicherung im Kleinhirn
 - Zerebrotendinöse Xanthomatose
- Hirnstammläsionen
 - ALD, AMN
 - M. Alexander
- Stammganglienverkalkungen
 - Cockayne Syndrom
 - Mitochondriale Erkrankungen
 - Phosphatstoffwechselstörungen
- Tigroid Pattern
 - M. Pelizaeus-Merzbacher
 - Cockayne Syndrom
- Verknüpfung mit Muskeldystrophien
 - Fukuyama Syndrom
 - Myotonie
- Weite Sylvische Fissur oder subdurale Ergüsse
 - Glutarazidurie



?

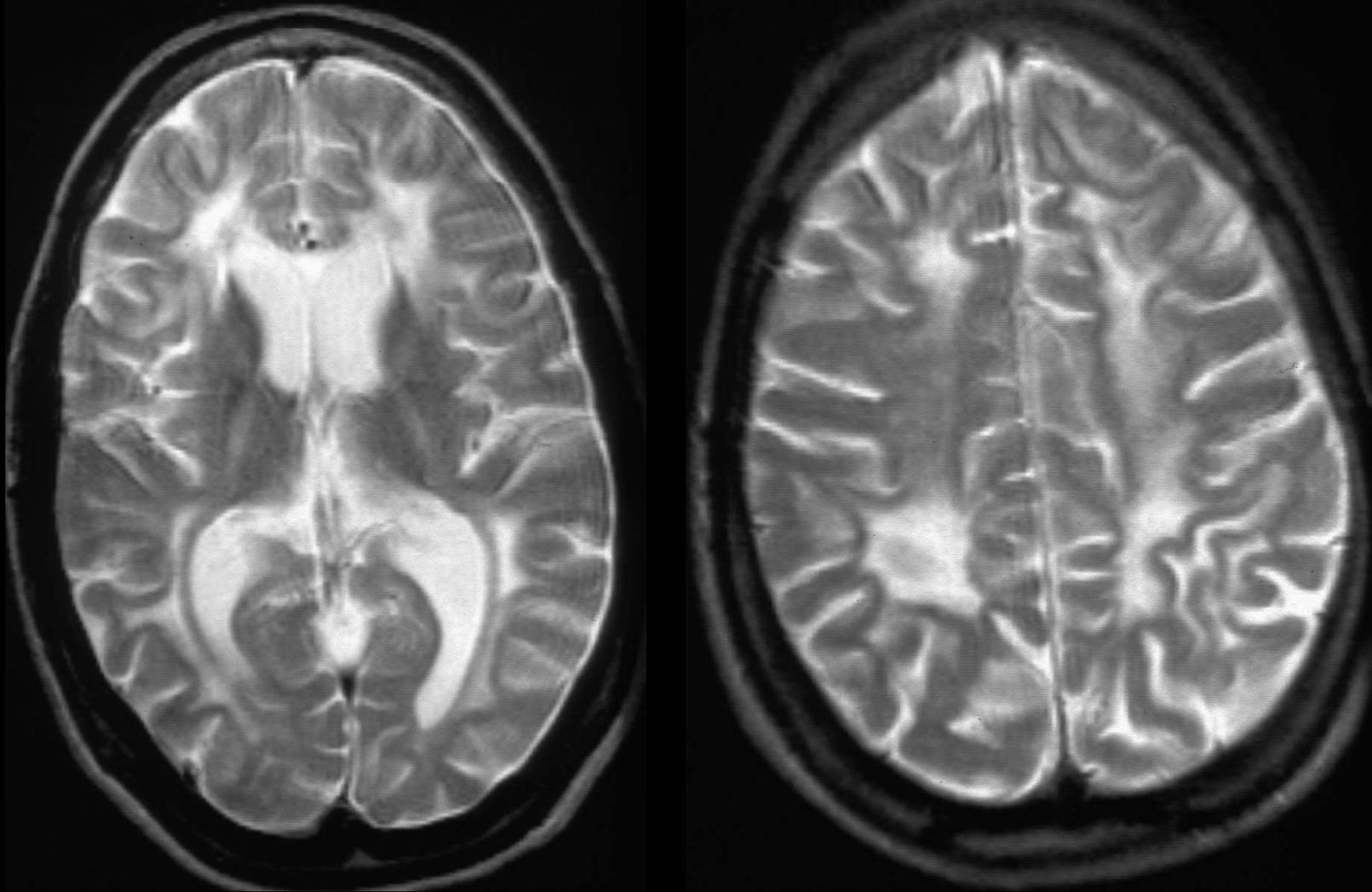




Metachromatische Leukodystrophie MLD

<i>Vererbung</i>	autosomal rezessiv
<i>betroffen</i>	Kleinkinder (infantile), Kinder und Jugendliche (juvenile) und Erwachsenen (adult variant)
<i>Klinik</i>	Hypotonie mit Gehschwierigkeiten, Polyneuropathie, Paresen, Kleinhirnsymptome, Verhaltensstörungen bis zur Psychose (adult)
<i>Tod</i>	5 bis 15 Jahre ab Symptombeginn oder später
<i>Ursache</i>	Defekt der Arylsulfatase A in Lysosomen
<i>Labor</i>	Liquoreiweiß kann erhöht sein, Sulfatitausscheidung im Urin erhöht
<i>Diagnose</i>	Aktivitätsbestimmung der Arylsulfatase A in Leukozyten oder Fibroblasten
<i>Therapie</i>	evtl. Knochenmarktransplantation

Metachromatische Leukodystrophie MLD





Metachromatische Leukodystrophie MLD

- bilaterale symmetrische Entmarkungen
- Verbindung über den Balken
- U-Fasern erhalten
- keine KM-Aufnahme
- einfacher Nachweis



M. Pelizaeus-Merzbacher

***Vererbung
betroffen***

x-chromosomal rezessiv
konnatal (Typ Seitelberger),
frühkindlich oder infantil

Klinik

Hypotonie, unsystematische Störung
der Augenmotilität, Stridor, Entwicklungs-
und Wachstumsverzögerung,
Krampfanfälle, kleiner Kopf

Tod

je nach Typ im Kindes- oder Jungendalter

Labor

keine Auffälligkeit

Diagnose

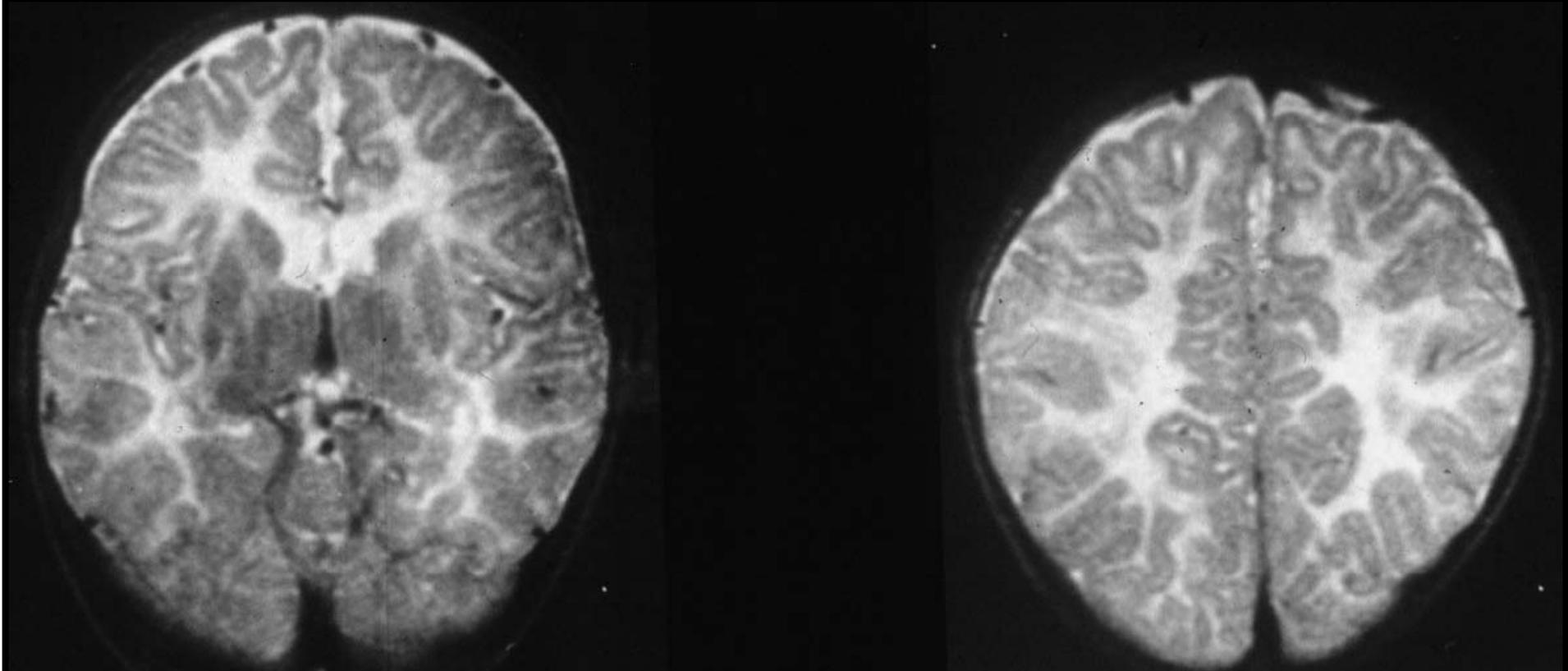
Genuntersuchung (Proteolipidprotein)
auffällige Oligodendrozyten (Pathologie)

Therapie

keine



M. Pelizaeus-Merzbacher





M. Pelizaeus-Merzbacher

- kleiner Kopf
- kein Myelin
- Tigroid Pattern



M. Canavan

Vererbung

autosomal rezessiv

betroffen

Kleinkinder, Kinder

Klinik

Hypotonie, schlechtes Trinken,
Erblindung, Makrozephalie

Tod

zwischen 4 und über 10 J.

Ursachen

Mangel an Aspartoazyklase
(spaltet N-Azetylaspartat in
Aspartat und Azetat)

Labor

N-Azethylaspartat im Serum, Urin
und Liquor erhöht

Diagnose

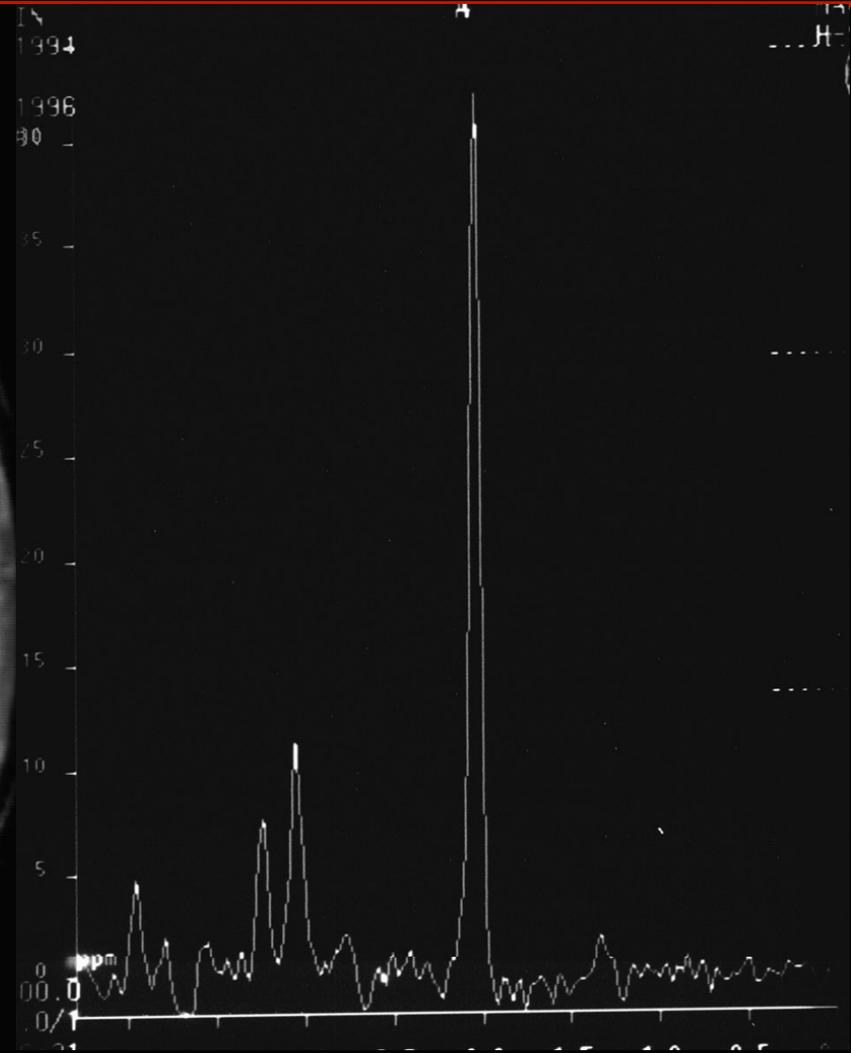
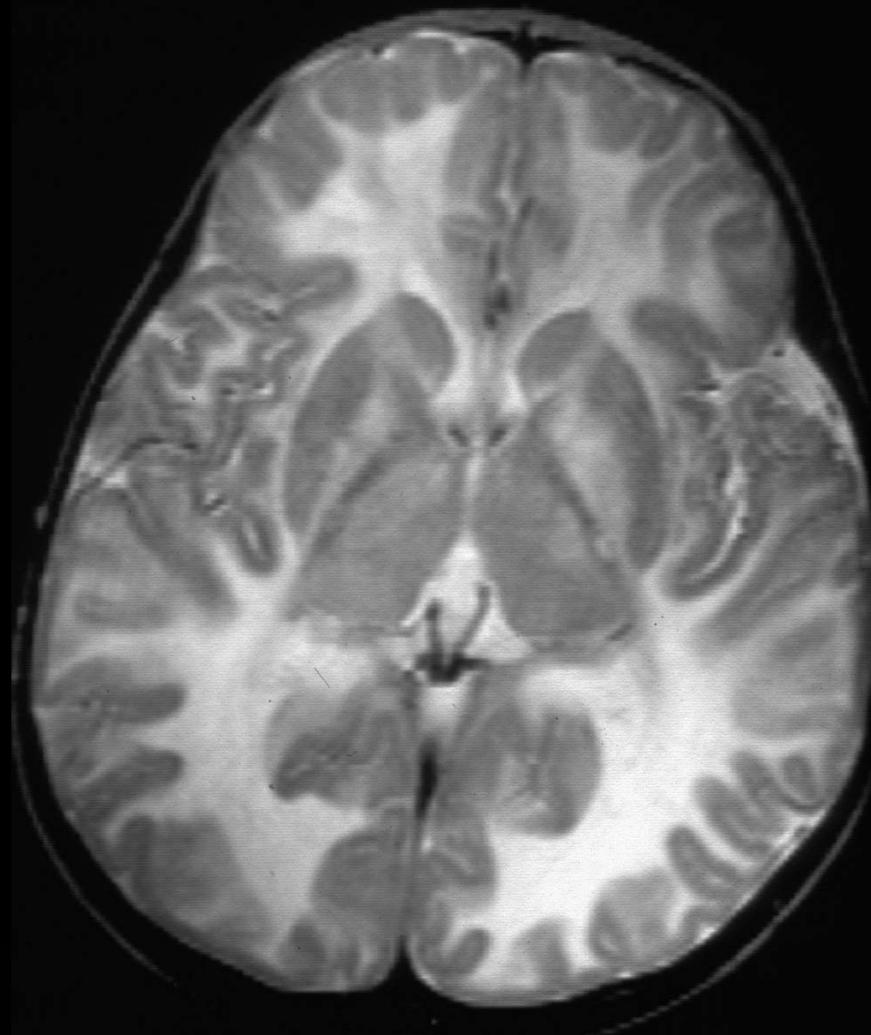
NAA in MRS erhöht, Liquor, Serum

Therapie

keine



M. Canavan





M. Canavan

- großer Kopf
- kein Myelin
- typischer Aspartatnachweis im Liquor und MRS

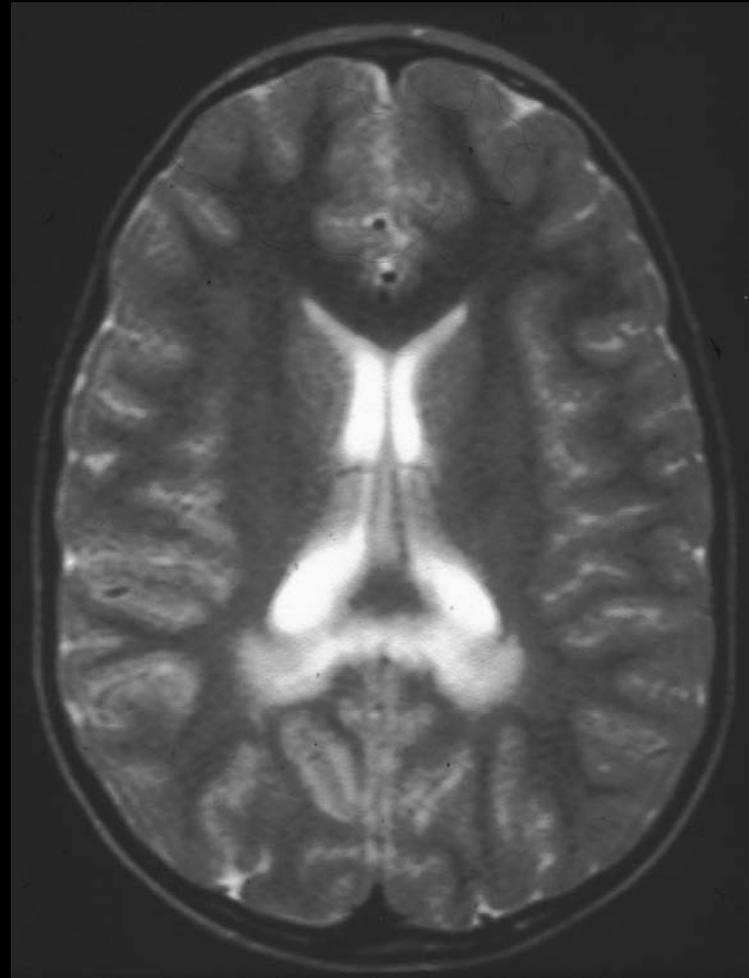


X-linked Adrenoleukodystrophie

<i>Vererbung betroffen</i>	x-chromosomal rezessiv Knaben (5-9J.), Erwachsene Adrenomyeloneuropathie AMN ca. 40J., Adrenoleukomyeloneuropathie ALMN), Konduktorinnen (leichte Symptome)
<i>Klinik</i>	langsam progrediente Verhaltensstörungen, Gang- störungen, Sehverlust, Hörstörungen, Demenz, Krampfanfälle etc., M. Addison
<i>Tod</i>	?
<i>Ursache</i>	Abbau der sehr langkettigen Fettsäuren gestört
<i>Labor</i>	Liquoreiweiß erhöht, Nebenniereninsuffizienz
<i>Diagnose</i>	hohe Spiegel der sehr langkettigen Fettsäuren (VLCFA) im Serum oder Zellen
<i>Therapie</i>	Diät mit Restriktion der gesättigten Fettsäuren und Zusatz von ungesättigten Fettsäuren, Gentherapie mit Transplantation von Knochenmark oder Transplantation von Oligodendrozyten

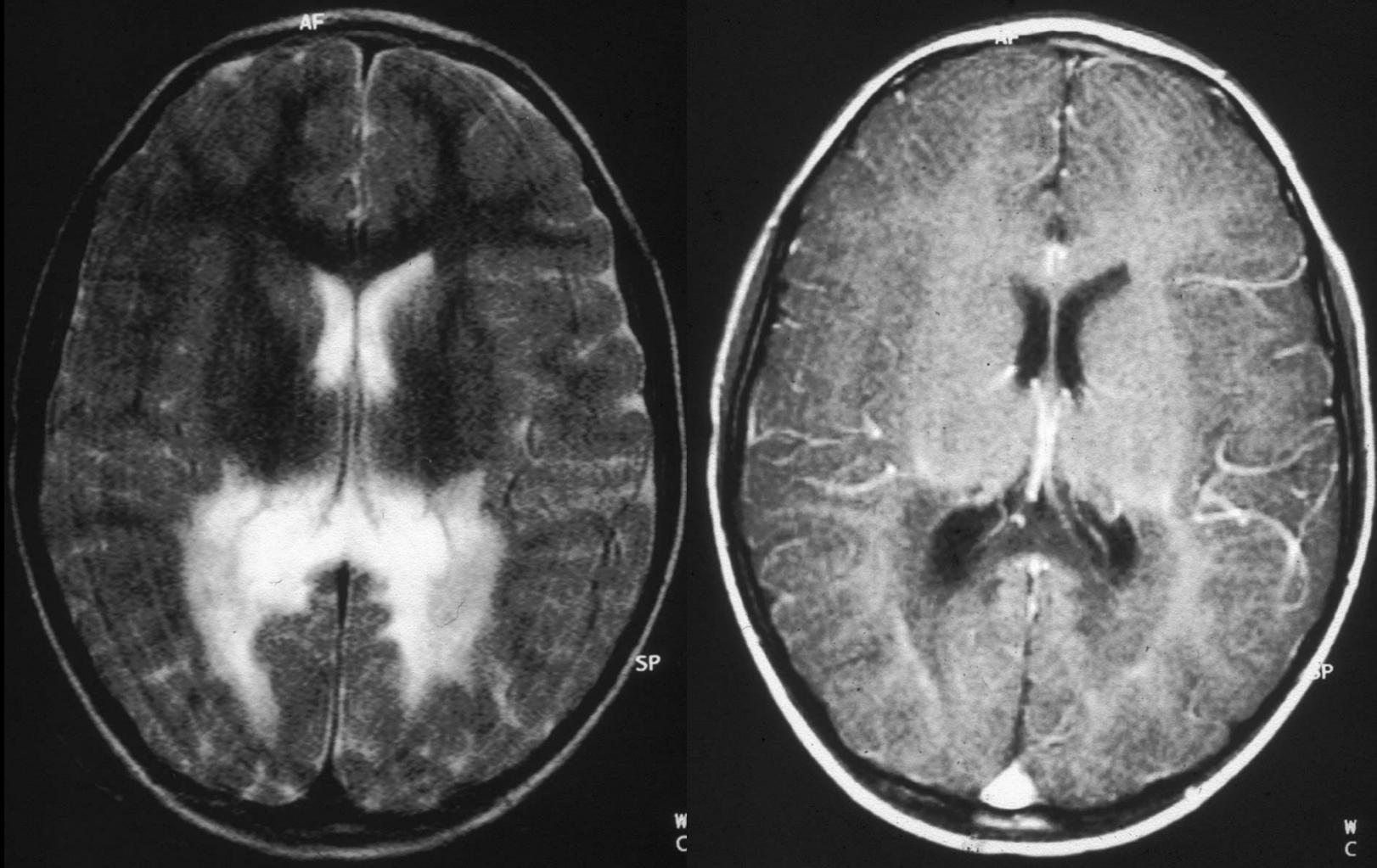


X-linked Adrenoleukodystrophie



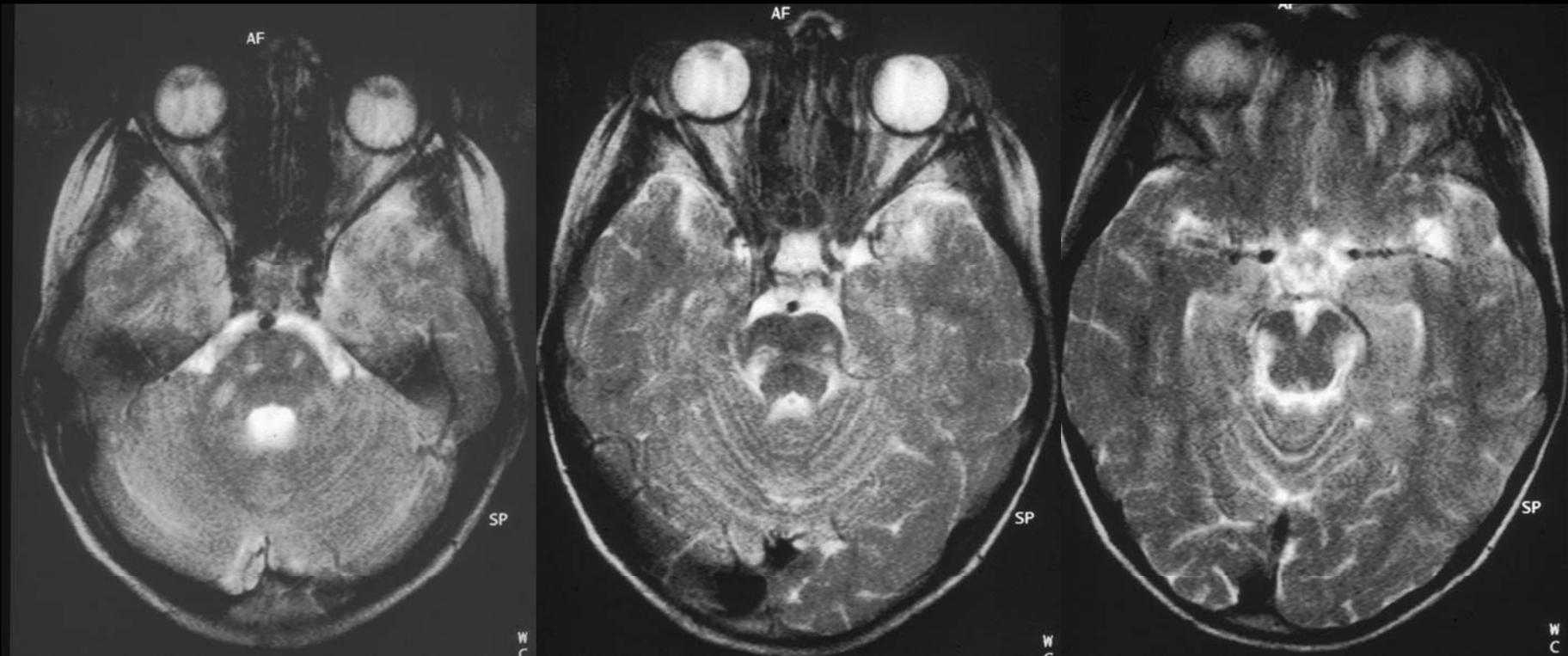


X-linked Adrenoleukodystrophie

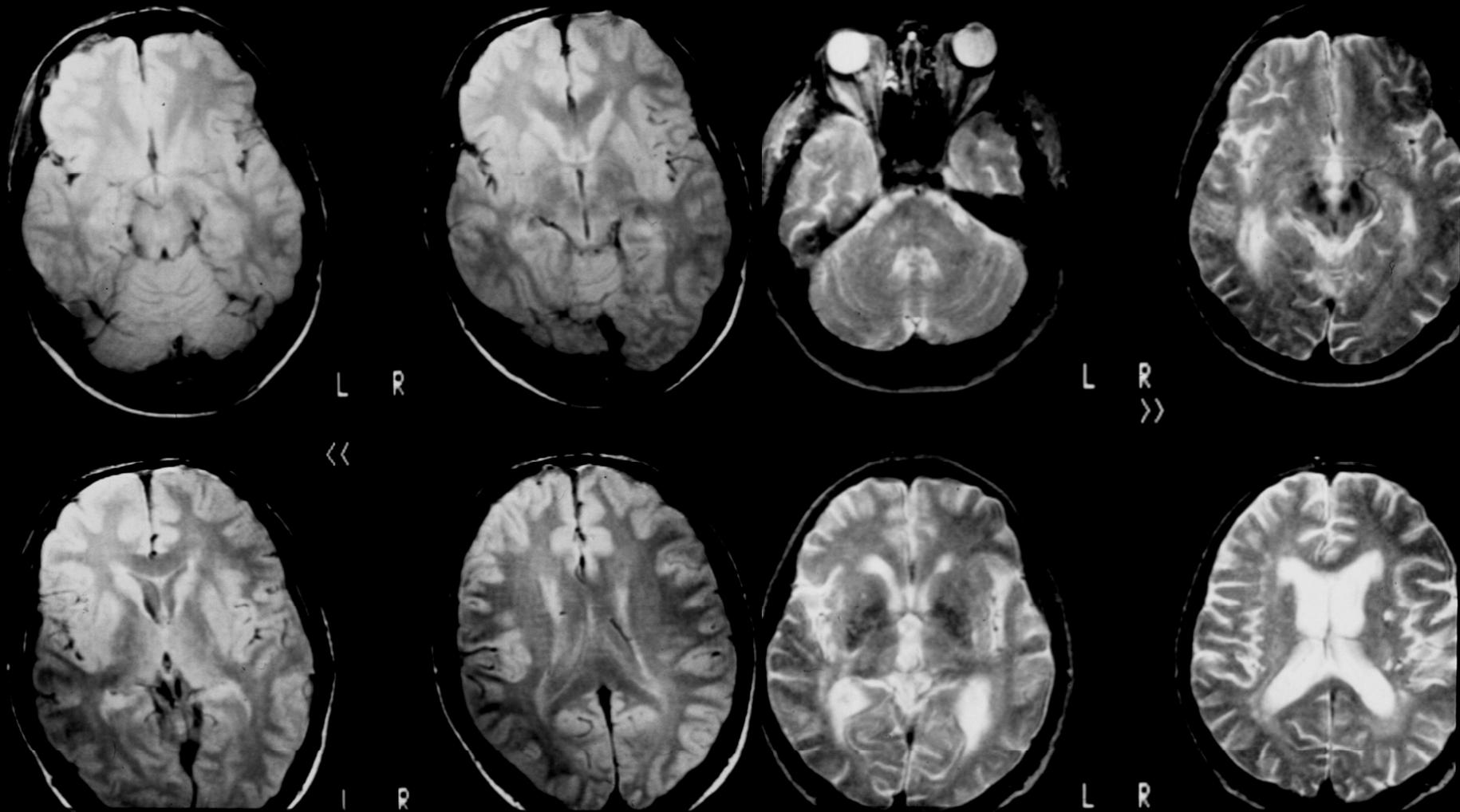




X-linked Adrenoleukodystrophie



X-linked Adrenomyeloneuropathie





X-linked Adrenoleukodystrophie

- nur Jungen
- okzipitoparietale Entmarkung
- Balkenbeteiligung
- KM-Aufnahme im akuten Stadium
- Verhaltensauffälligkeiten, Sehstörungen
- Verwandte, Konduktorinnen

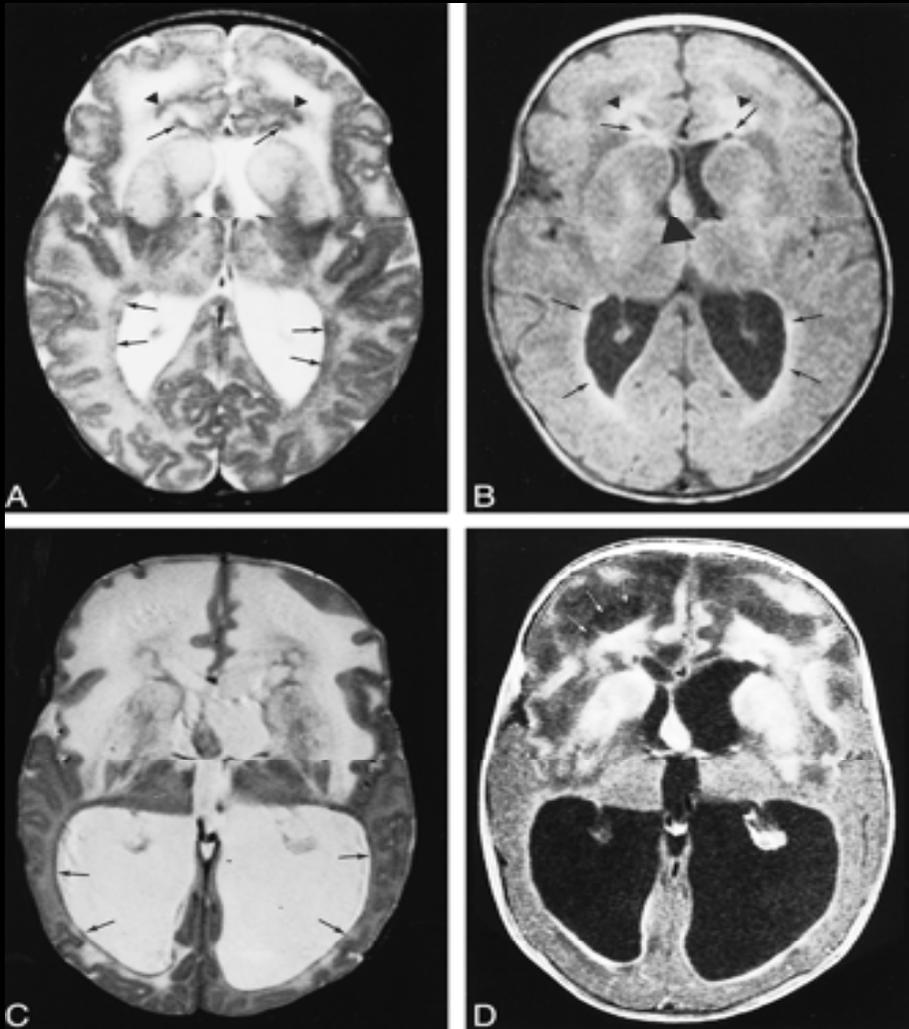


M. Alexander

<i>Vererbung</i>	sporadische Neumutationen, nicht familiär
<i>betroffen</i>	keine Geschlechtsbevorzugung; angeboren (selten), infantil (<2J.), juvenil (>2J.), Erwachsenenform (selten)
<i>Klinik</i>	großer Kopf, Neurologie variabel
<i>Tod</i>	je früher betroffen, desto eher
<i>Ursache</i>	Mutation im GFAP (saures Gliafaser Protein) Gen
<i>Labor</i>	keine
<i>Diagnose</i>	Mutationsnachweis, Histologie (Rosenthalfasern)
<i>Therapie</i>	keine



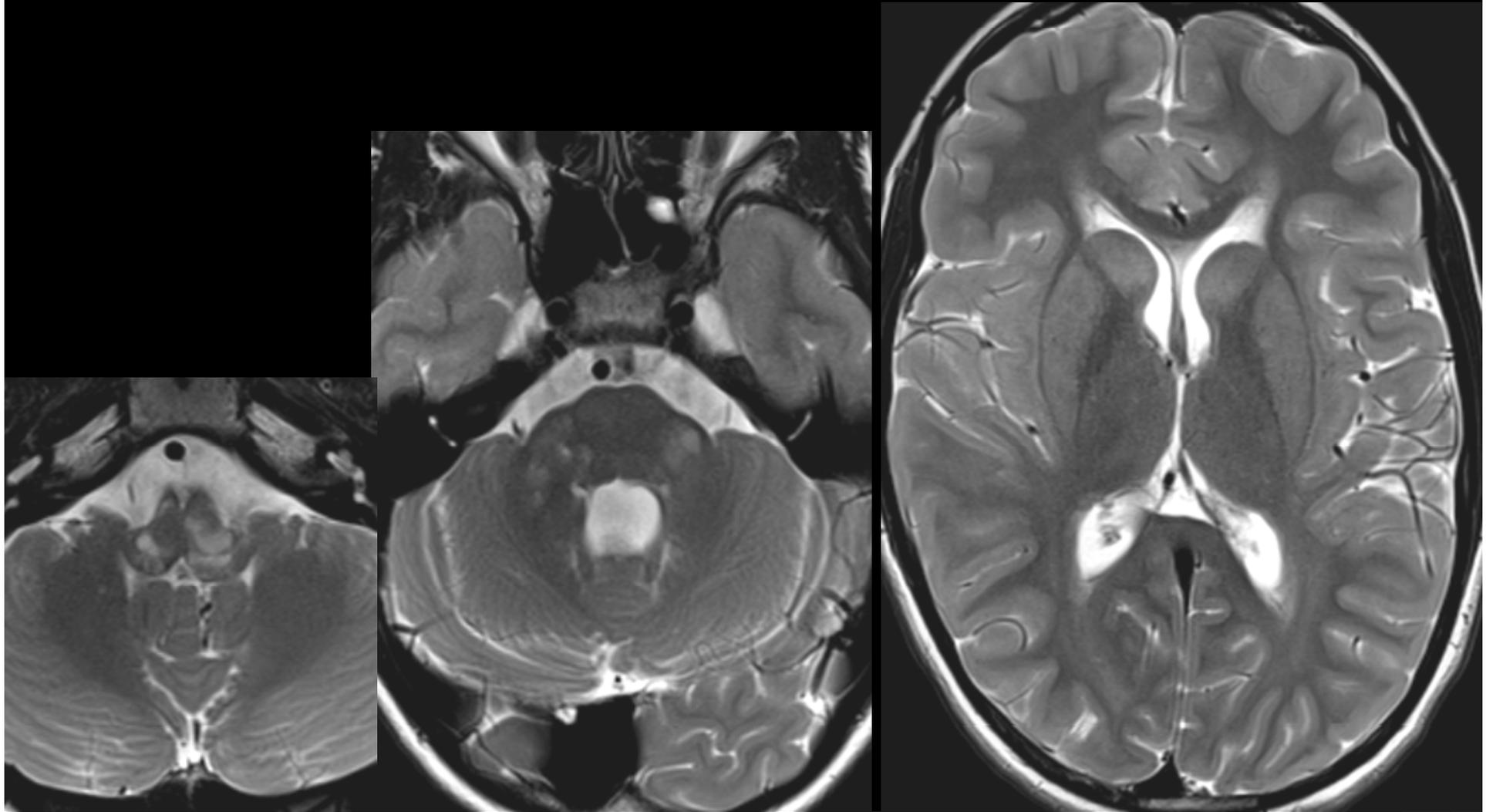
M. Alexander



V d Knaap AJNR 2001; 22

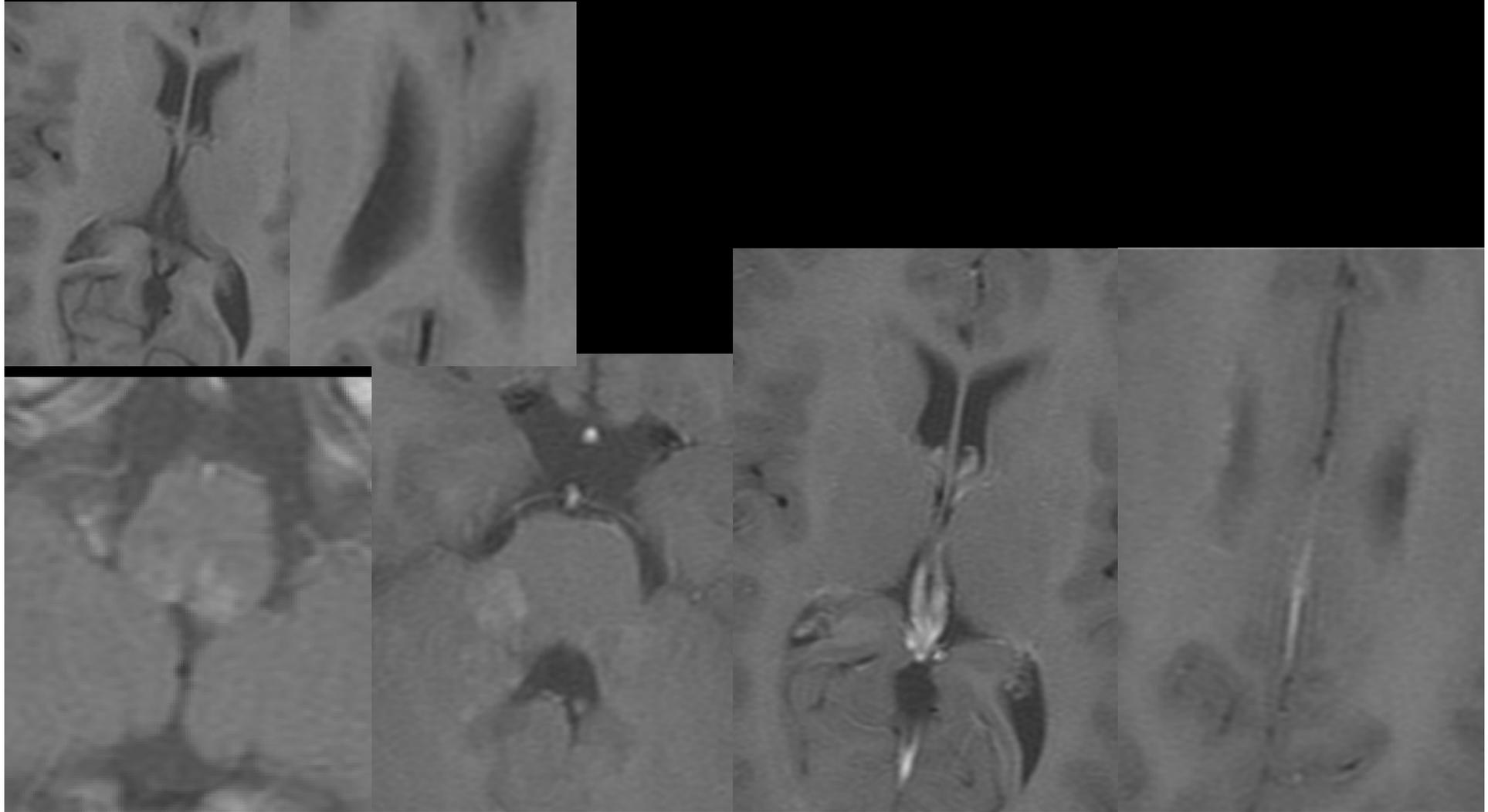


M. Alexander





M. Alexander





M. Alexander

- Großer Kopf bei schwer betroffenen Patienten
- Diagnostische Kriterien (2001; M v d Knaap):
 - Extensive Entmarkungen, frontal betont
 - Periventrikuläre Säume (T1 hyper; T2 hypo)
 - Stammganglienbeteiligung
 - Hirnstammläsionen
 - KM-Aufnahme (mindestens eine der folgenden Strukturen): periventrikulär, frontal, Chiasma, Fornix, Stammganglien, Thalamus, Nucl. Dentatus, Kleinhirnrinde, Hirnstamm
 - 4 von 5 müssen erfüllt sein, aber auch Verdacht bei weniger

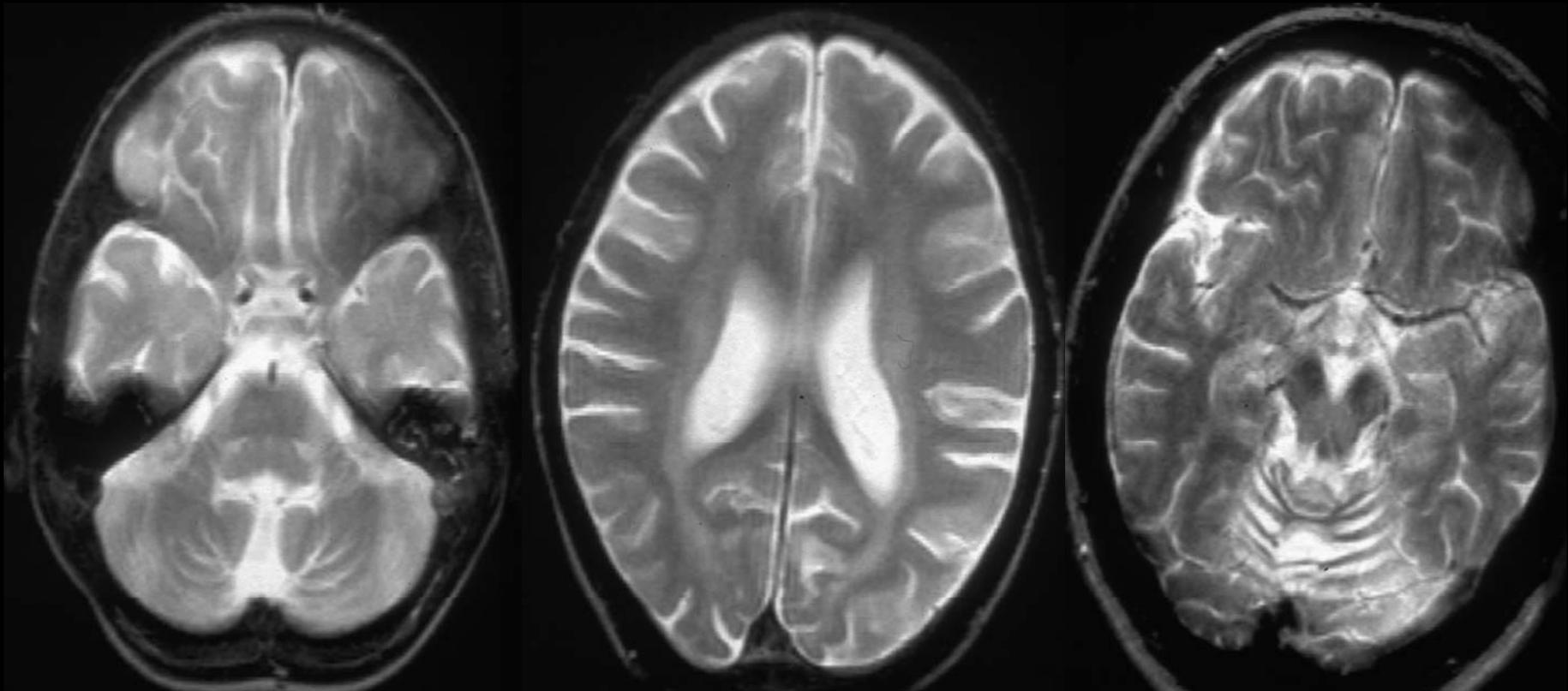


Neuronale Zeroidlipofuszinose

<i>Vererbung</i>	autosomal rezessiv und manchmal autosomal dominant (adult)
<i>betroffen</i>	Kleinkinder (Santavouri), Kinder (Jansky-Bielschowsky), Jugendliche (Spielmeyer-Vogt, Batten), Erwachsenen (Kuf, Böhme)
<i>Klinik</i>	psychomotorische Verschlechterung, Krampfanfälle, Ataxie, Hypotonie, Sprachstörungen, Sehverlust, Demenz
<i>Tod</i>	je nach Typ zwischen 15 und bis zu 40 Jahren
<i>Ursache</i>	unklare Störung mit Speicherung von Lipofuszin (Zeroid)
<i>Diagnose</i>	Nachweis der doppelbrechenden Speicherprodukte in Rektum-, Haut- oder Schleimhautbiopsie
<i>Therapie</i>	keine

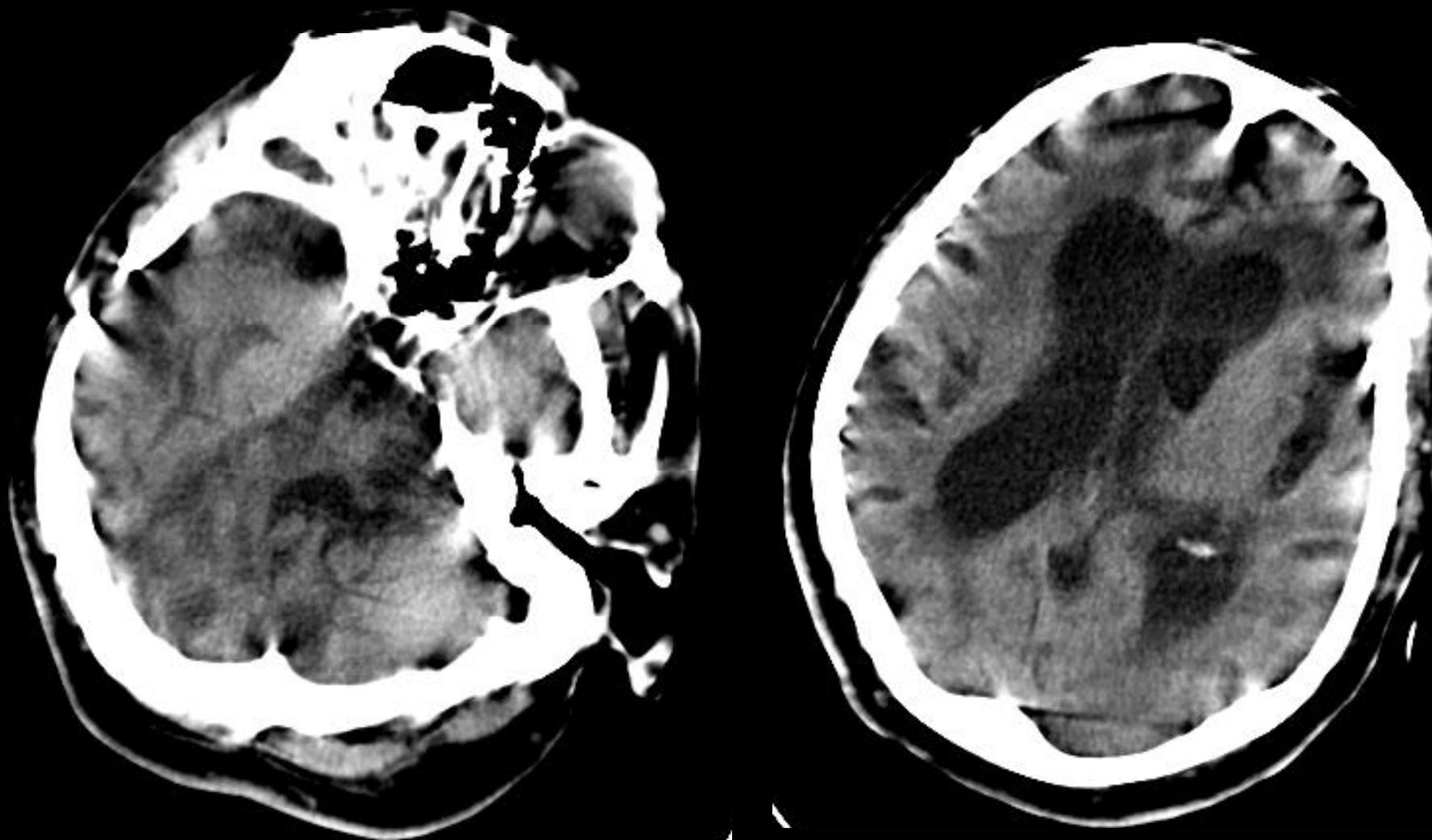


Neuronale Zeroidlipofuszinose





M. Kufs





Neuronale Ceroidlipofuszinose

- Bei jeder altersinadäquaten Demenz sollte man an eine Neuronale Ceroidlipofuszinose denken, da die Diagnostik problemlos ist, wenn auch keine Therapie zur Verfügung steht
- überwiegend kortikale Atrophie
- je jünger desto häufiger zusätzlich Entmarkungen

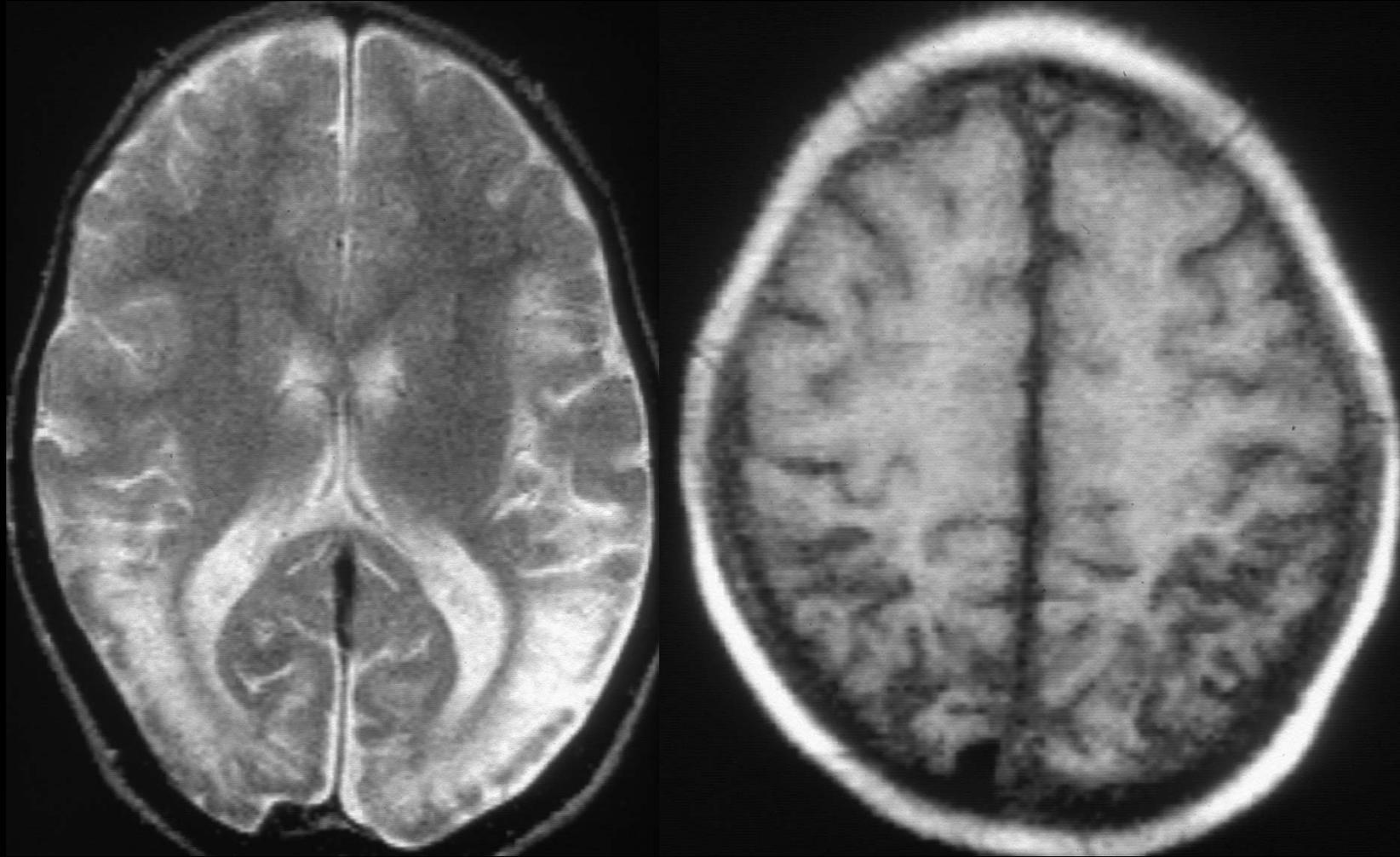


Ornithintranskarbamylasemangel (OTC)

- **Häufigster Harnstoffzyklusdefekt**
- **Vererbung** X-chromosomal rezessiv
- **betroffen** Neonatal bis Kleinkindesalter
- **Klinik** Episodische Lethargie und Koma, Hirndruckzeichen, hohe Mortalität in der akuten Phase
- **Tod** ?
- **Ursache** Ornithintranskarbamylase kondensiert Karbamylphosphat und Ornithin zu Citrullin
- **Labor** Hyperammonämie, respiratorische Alkalose
- **Diagnose** Enzymdefektnachweis in Leberzellen
- **Therapie** Proteinarme Diät, ausreichende Ernährung, Zufuhr essentieller Aminosäuren, zukünftig Gentherapie, Lebertransplantation



Ornithintranskarbamylasemangel (OTC)



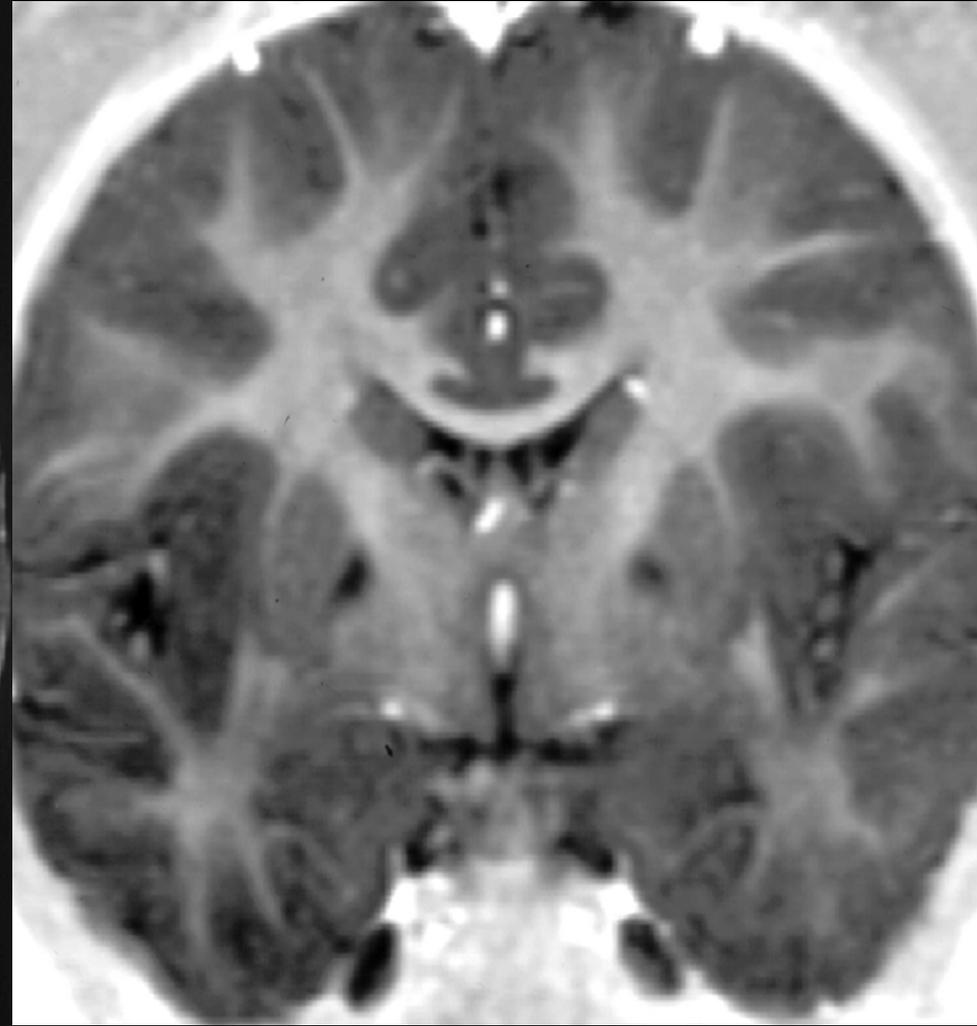
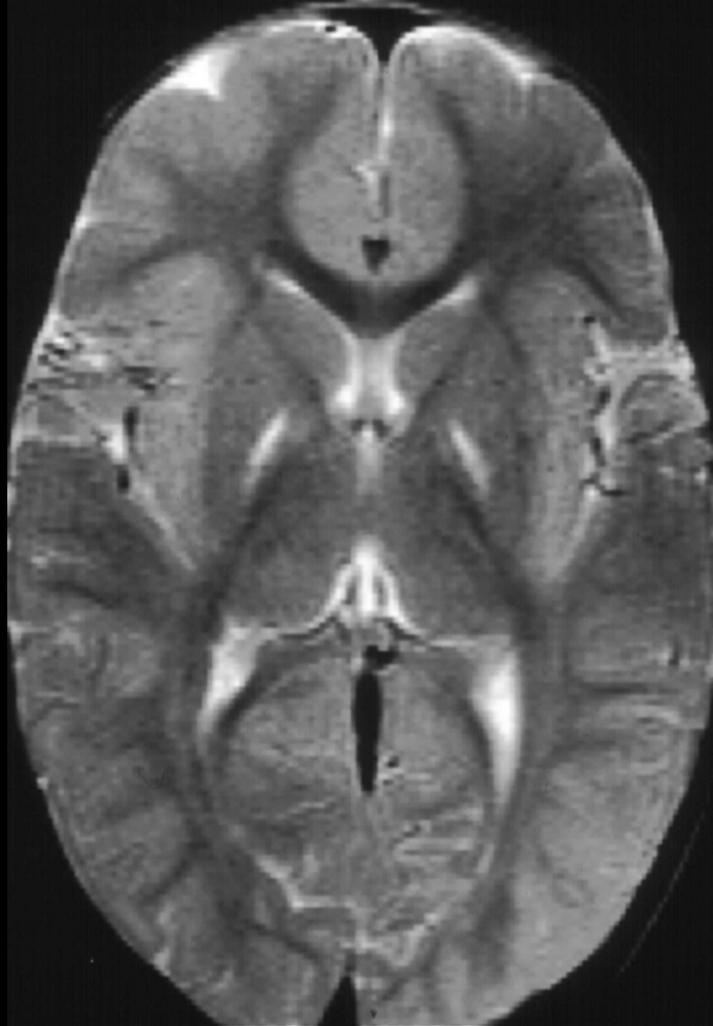


Acidurien

- Störung des Aminosäureabbaus
- Ahornsirup Krankheit
- Ketothiolase-Defizienz
- Propionazidurie
- Methylmalonazidurie
- Glutarazidurie Typ I
- Sulfit-Oxidase-Defizienz
- Molybdän-Kofaktor-Defizienz



Methylmalon-Acidurie





Stammganglienläsionen

- Aminoazidurien
- mitochondriale Erkrankungen
- Störungen des Energiestoffwechsels

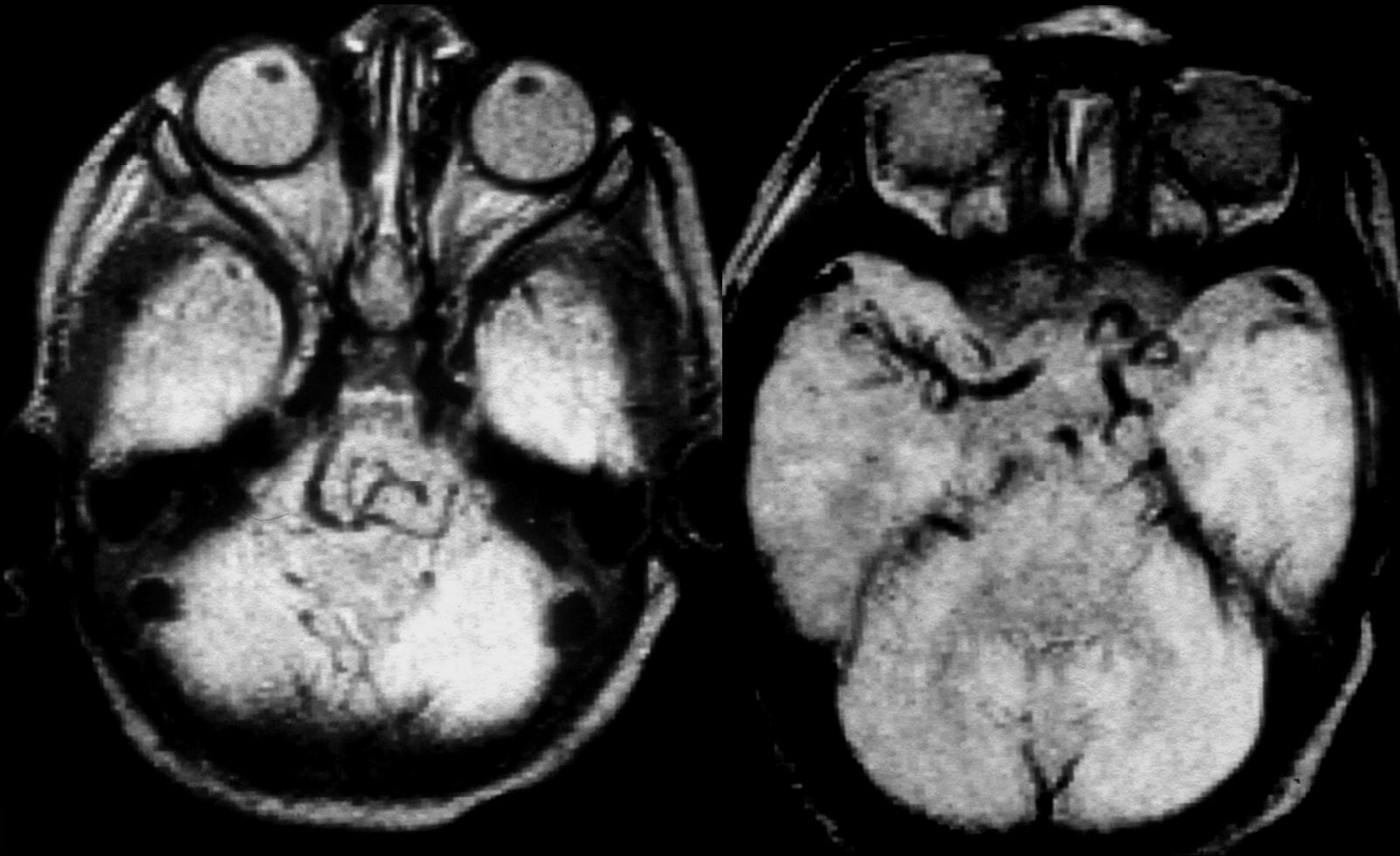


Menkes Syndrom

<i>Vererbung</i>	x-chromosomal rezessiv
<i>betroffen</i>	Kleinkinder
<i>Klinik</i>	Gedeihstörung, Krampfanfälle, Verlust von Fähigkeiten, auffällig brüchige, schütterere Haare, Pigmentstörungen, subdurale Blutungen oder Ergüsse
<i>Tod</i>	innerhalb weniger Monate
<i>Labor</i>	Coeruloplasmin im Serum vermindert
<i>Ursache</i>	verminderte Kupferaufnahme aus der Darm, verminderte Aktivität der kupferabhängigen Enzyme z.B. Zytochromoxidase
<i>Diagnose</i>	verminderte Coeruloplasminspiegel im Serum
<i>Therapie</i>	bei Früherkennung Substitution möglich



Menkes Syndrom



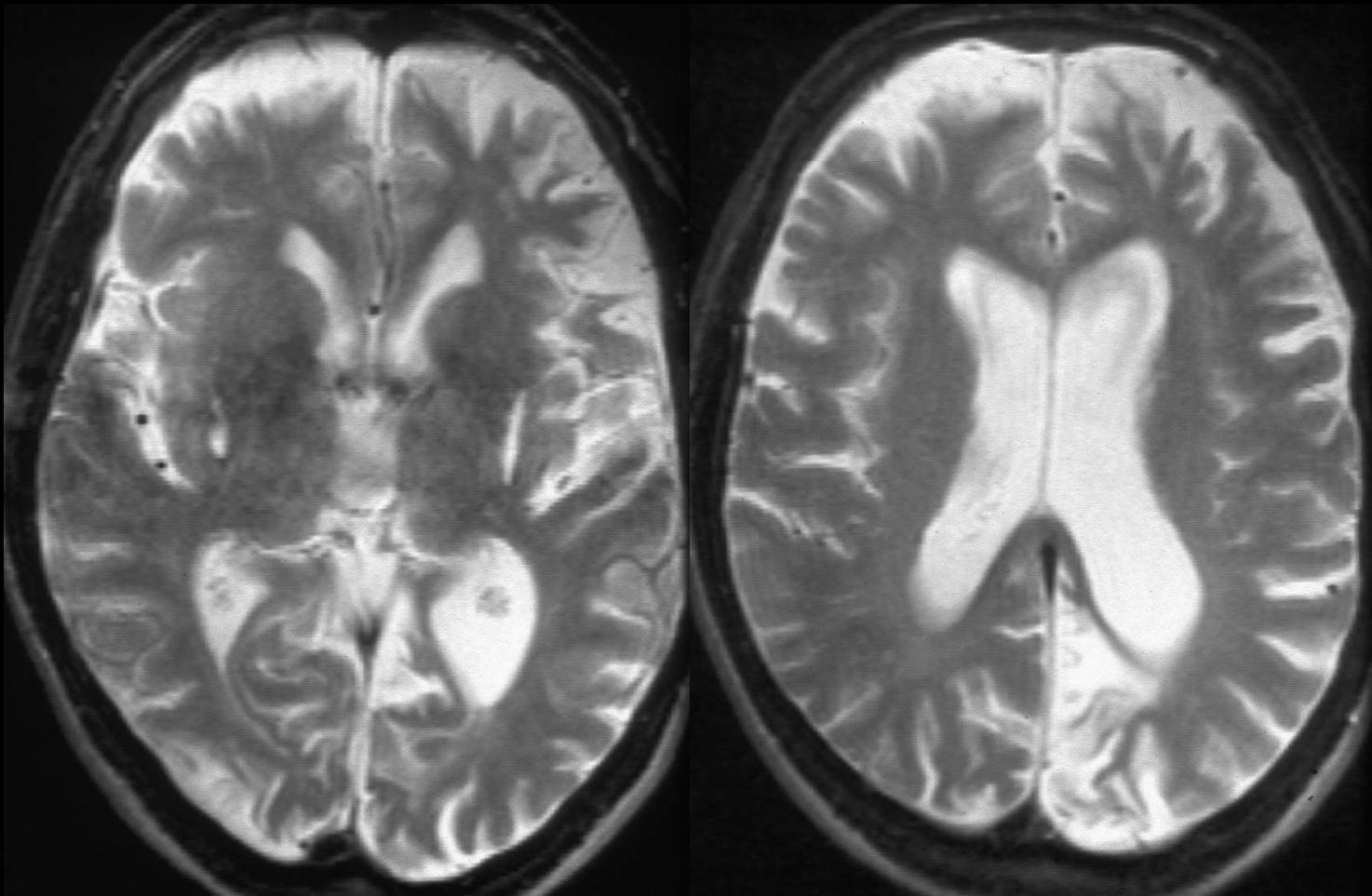


MELAS

<i>Vererbung</i>	das Genom der Mitochondrien wird ausschließlich von der Mutter vererbt
<i>betroffen</i>	Erwachsene
<i>Klinik</i>	myopathische Störungen, Kleinwüchsigkeit, Seh- und Hörstörungen, Stroke-like-Episoden erst im Verlauf, abhängig von Defekten evtl. Krampfanfälle
<i>Tod</i>	?
<i>Ursache</i>	Störungen der Atemkette durch Mutationen des Mitochondriengenoms. Da die Mitochondrien bei jeder Zellteilung zufällig verteilt werden, resultieren völlig unterschiedliche und nicht vorhersehbare Mitochondrienpopulationen in verschiedenen Zellen
<i>Labor</i>	Laktat in Serum und Liquor erhöht
<i>Diagnose</i>	Störungsnachweis von Atemkettenenzymen in Muskelzellen und Fibroblasten, Mutationsnachweis
<i>Therapie</i>	Gabe von Co-Faktoren

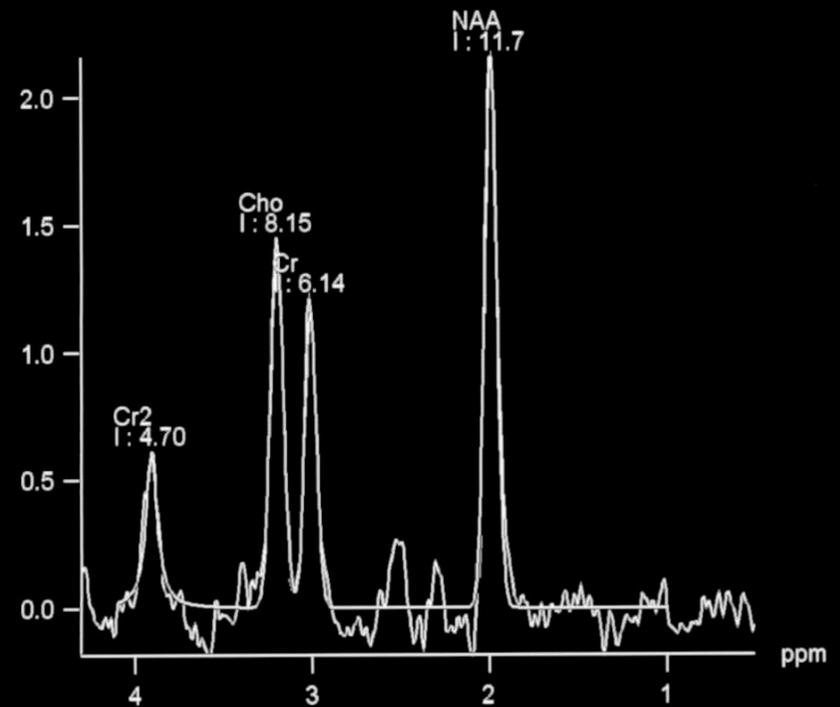
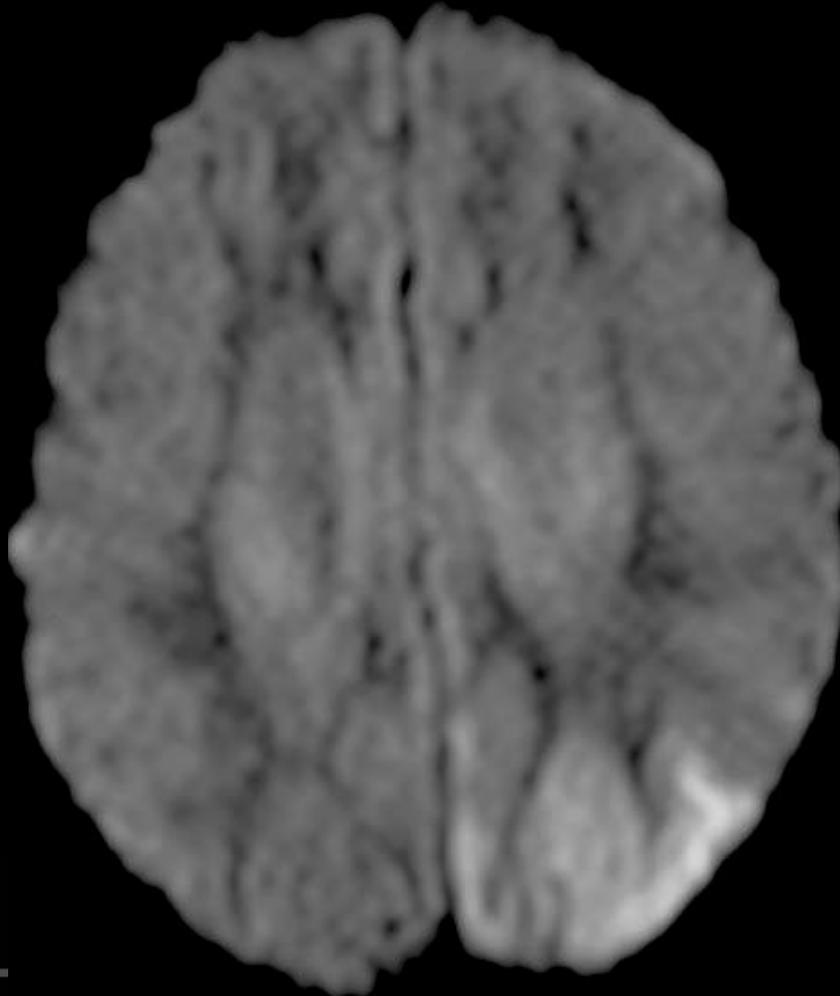


MELAS



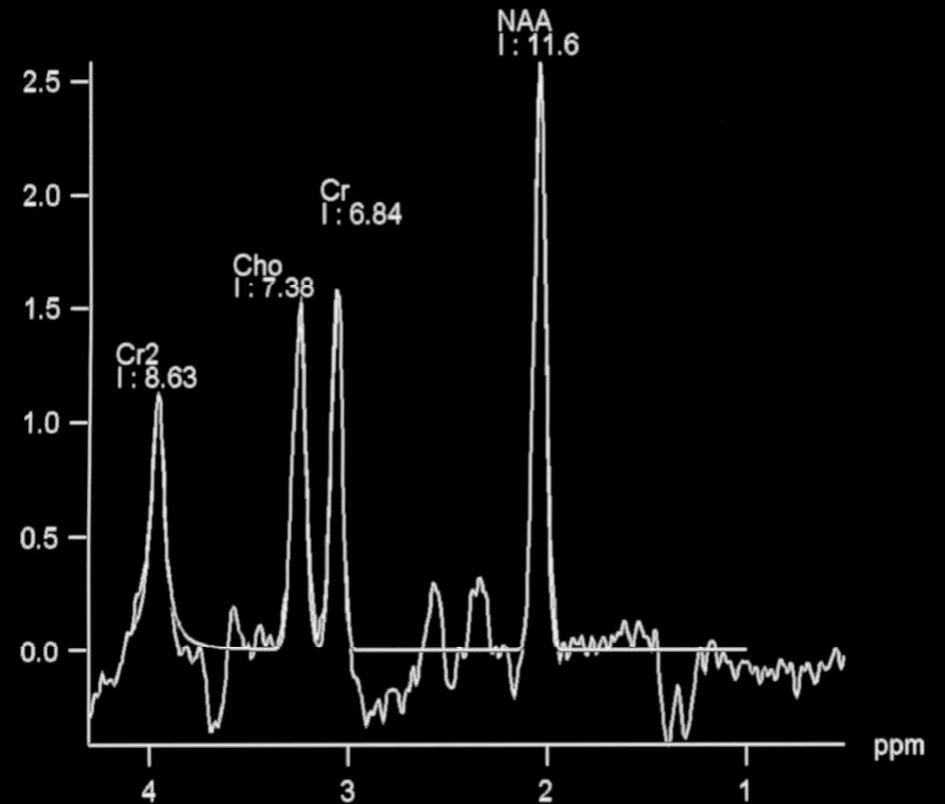
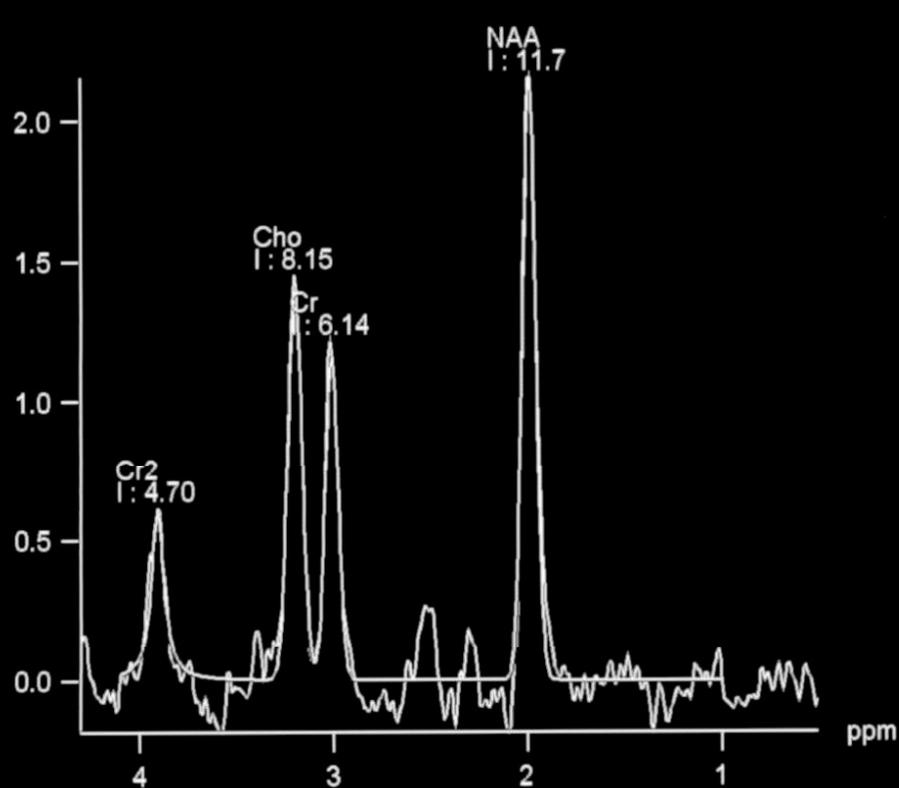


MELAS und MRS



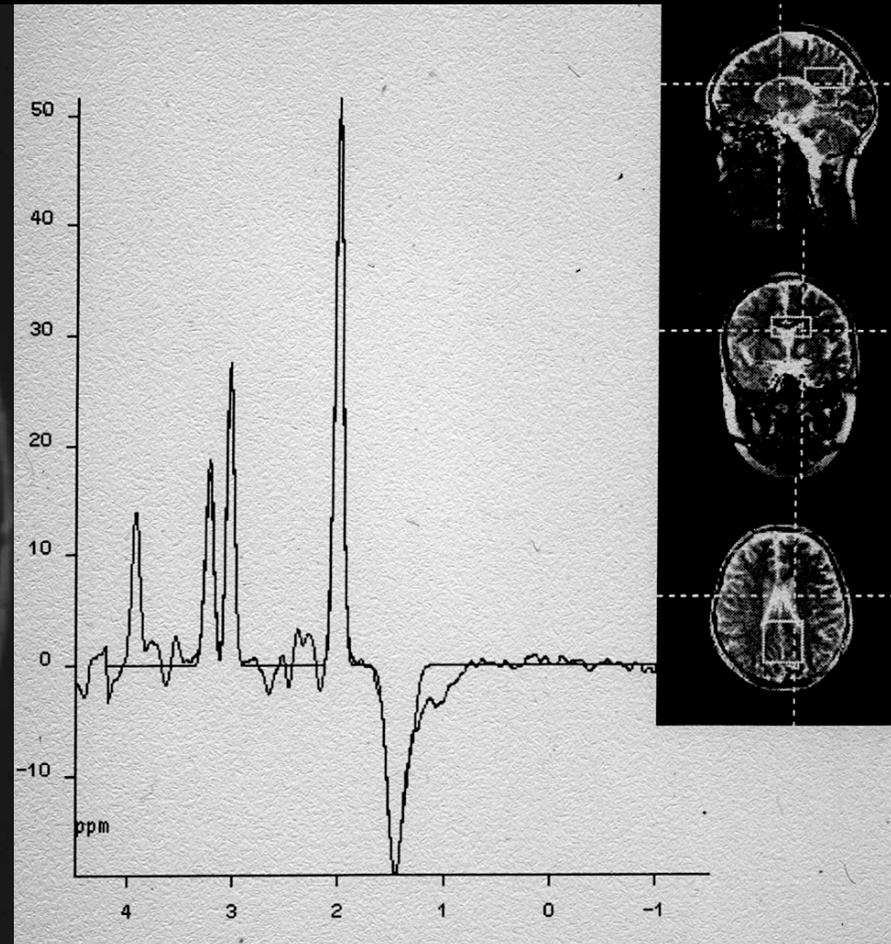
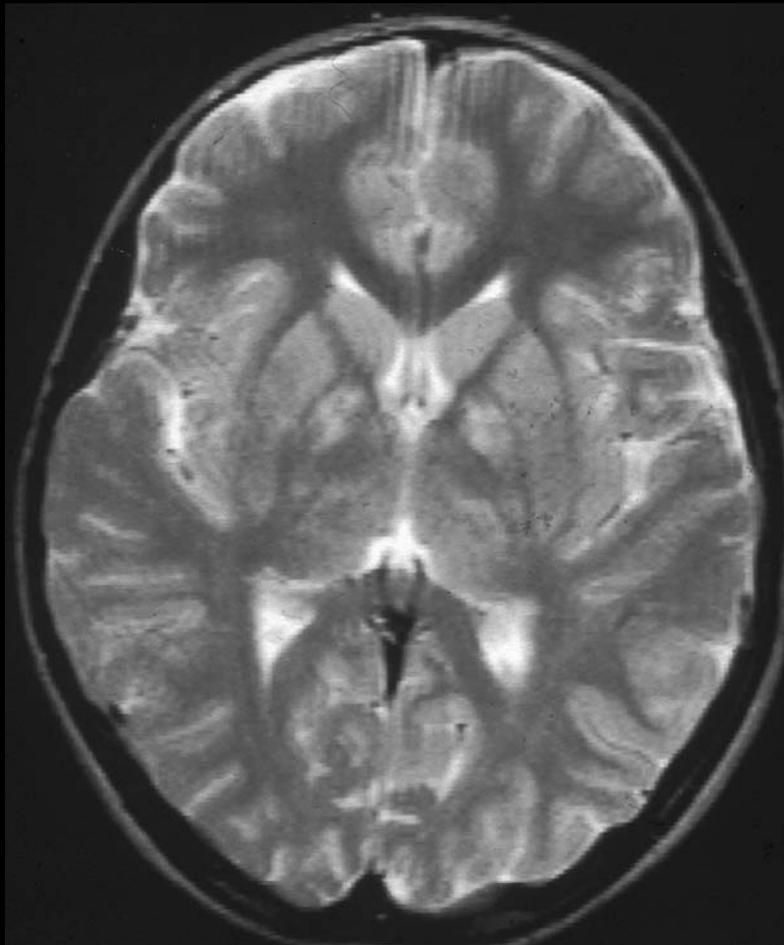


MELAS und MRS





nicht klassifizierte Mitochondrienstörung



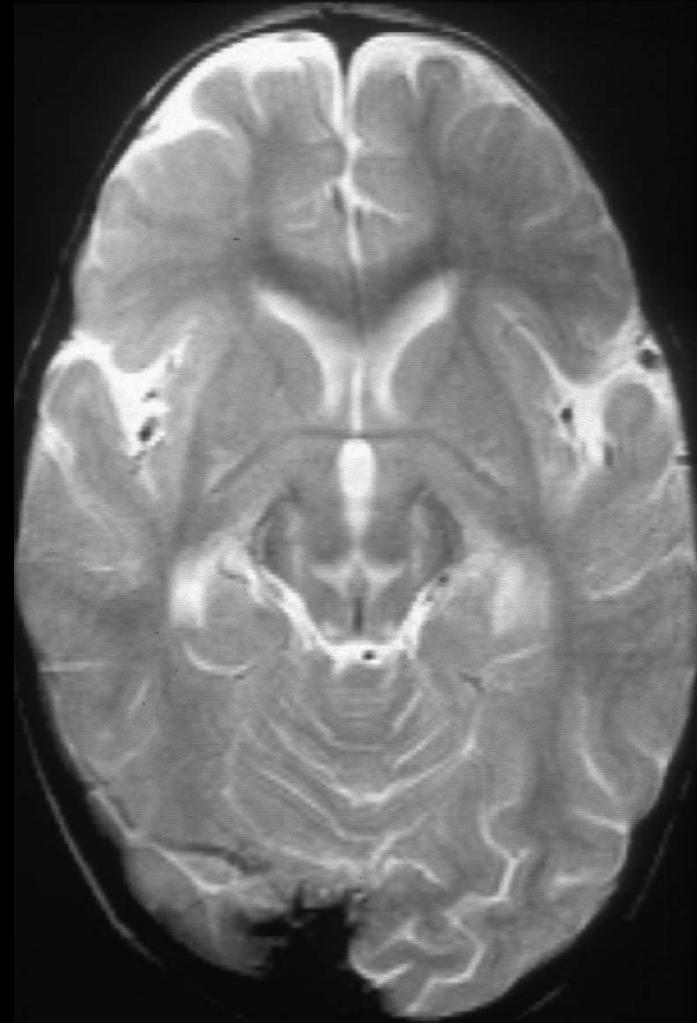
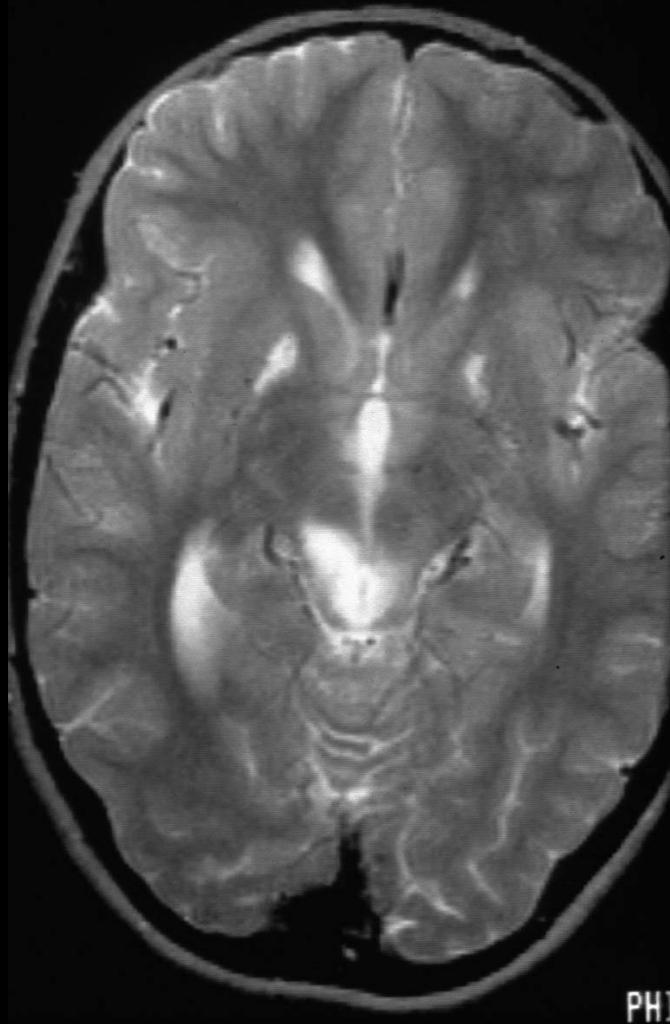


Leigh-Syndrom

<i>Vererbung</i>	entweder autosomal rezessiv oder maternal
<i>betroffen</i>	Kleinkinder und Kinder
<i>Klinik</i>	Atemstörungen, Augensymptome, Hypotonie, Pyramidenbahnzeichen, Schwäche, Lethargie, Koma, evtl. Status epilepticus, je später der Beginn, desto milder der Verlauf
<i>Tod</i>	innerhalb von Monaten oder Jahren
<i>Ursache</i>	Stoffwechselstörung im Energiehaushalt der Mitochondrien, besonders Mangel an Cytochrom C Oxidase und Pyruvatkinase
<i>Labor</i>	Laktat und Pyruvat im Liquor und Serum erhöht
<i>Diagnose</i>	Nachweis des Defekts in der Atmungskette von Muskelzellen oder Fibroblasten
<i>Therapie</i>	Gabe von Co-Faktoren und Vitaminen, L-Carnithin

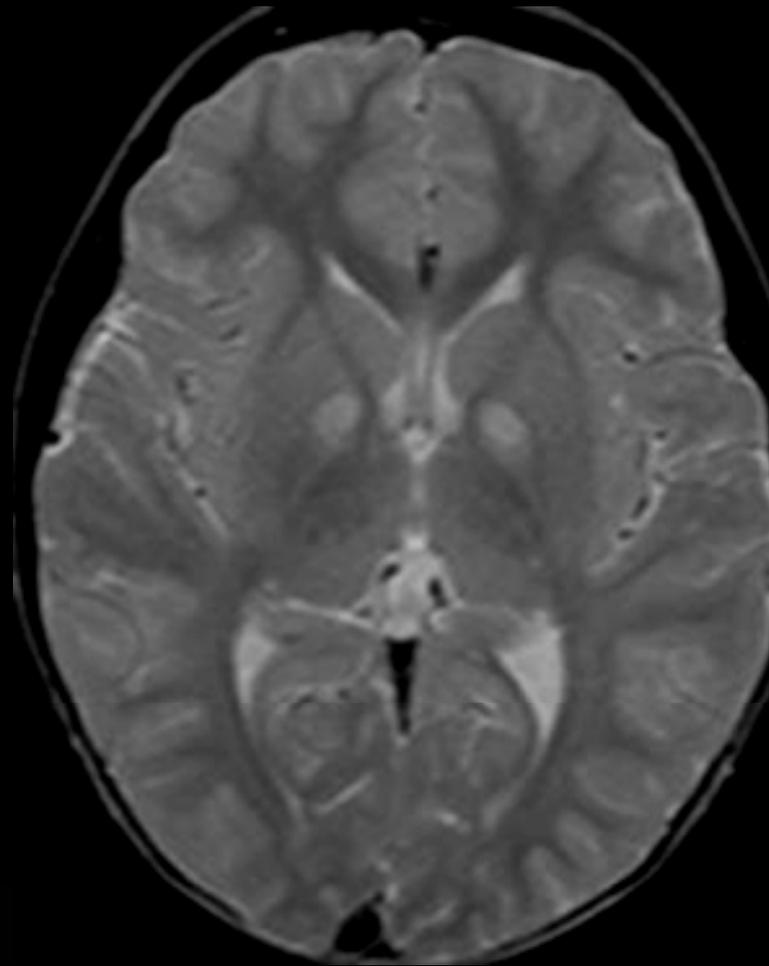


Leigh-Syndrom





Pyruvatdehydrogenase Mangel



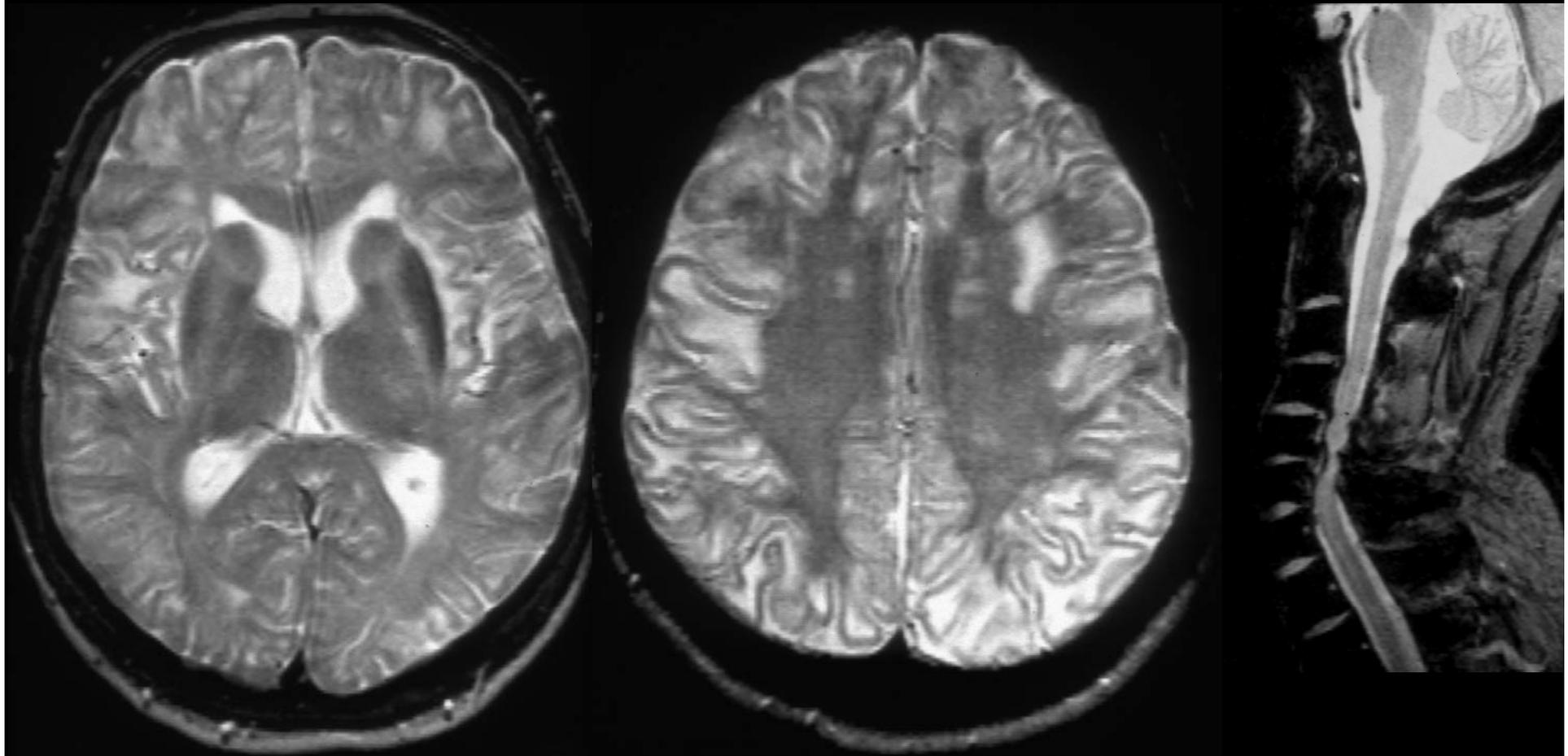


L2-Hydroxyglutarazidurie

<i>Vererbung</i>	autosomal rezessiv
<i>betroffen</i>	Kinder und Jugendliche
<i>Klinik</i>	Retardierung, zerebelläre Symptome, Entwicklung einer Demenz, meist Krampfanfälle, häufig extrapyramidale Störungen, überdurchschnittl. Belastung mit Hirntumoren
<i>Tod</i>	?
<i>Labor</i>	erhöhte Ausscheidung von L2-Hydroxyglutarsäure im Urin, erhöhte Werte in Serum und Liquor
<i>Ursache</i>	unbekannt, vielleicht defekte L2-hydroxyglutardehydrogenase,
<i>Diagnose</i>	typisches MRT, Labor
<i>Therapie</i>	keine



L2-Hydroxyglutarazidurie



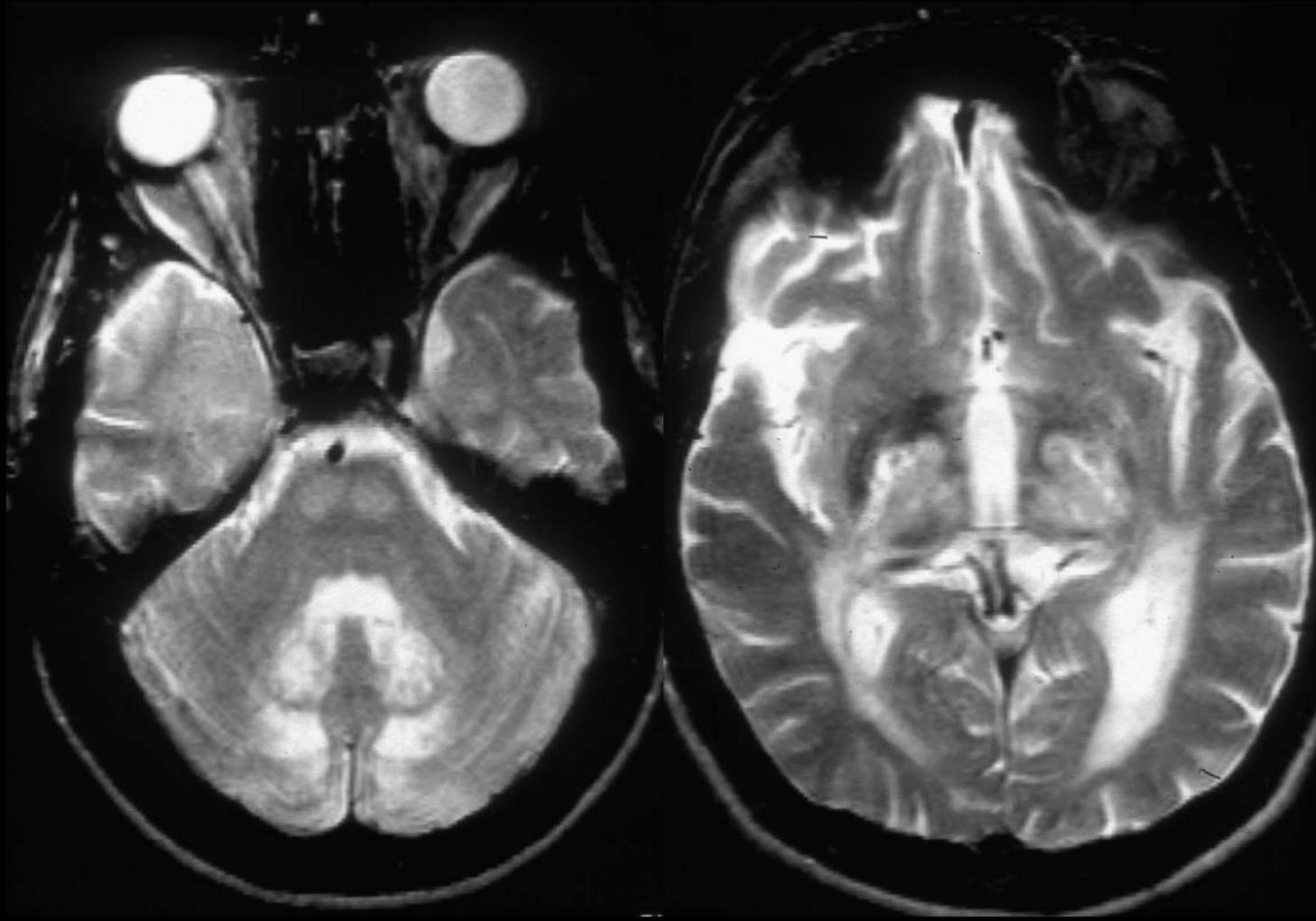


Zerebrotendinöse Xanthomatose

Vererbung:	autosomal dominant
betroffen:	Erwachsene
Klinik:	Borderline-Intelligenz, Sehnenxanthome, Katarakt, Kleinhirnzeichen, Krampfanfälle, Para- und Tetraparese, Hinterstrangsymptome, Demenz, vorzeitige Arteriosklerose
Tod:	4. bis 6. Dekade
Ursache:	Störung der mitochondrialen 27-Hydroxylase (Störung der Gallensäurebildung, durch Rückkopplung vermehrte Cholesterin und Cholestanolproduktion und –speicherung)
Labor:	Serumcholesterin normal, Serumcholestanol stark erhöht, Liquoreiweiß erhöht, abnorme Gallensäureprodukte im Urin
Diagnose:	Fehlen der 27 Hydroxylaseaktivität in Fibroblasten
Therapie:	Unterbrechung des Rückkopplungskreises mit Inhibitoren der Cholesterinsynthese und Chenodesoxycholsäure

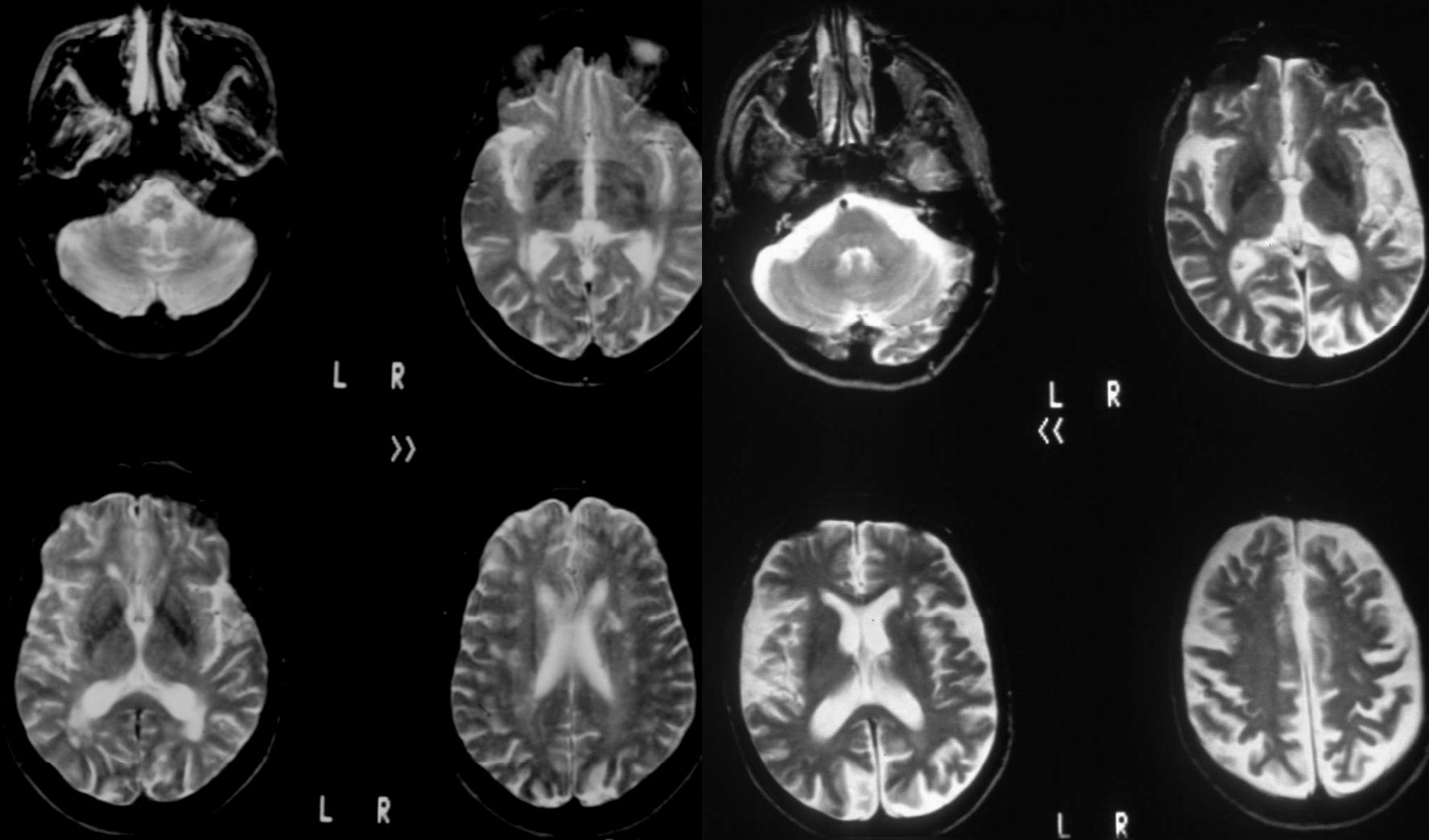


Zerebrotendinöse Xanthomatose





Myotone Muskeldystrophie





Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit



Fragen

- Bei welchen Stoffwechselstörungen macht eine MR-Spektroskopie Sinn?
- Defekte oder Läsionen in den Stammganglien weisen auf welche Stoffwechselstörungen hin?
- Welche Stoffwechselstörungen führen häufig zur Makrozephalie?