

# Diagnostik von Polyneuropathien im Kindes- und Jugendalter

Kindliche Polyneuropathien kommen in jedem Lebensalter vor. Sowohl die Progredienz der Erkrankung als auch der Schweregrad variieren in ganz erheblichem Mass zwischen den einzelnen Krankheitsbildern, zum Teil allerdings auch innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen.

## Von Wolfgang Müller-Felber

**G**enaue Angaben zur Häufigkeit von Polyneuropathien im Kindesalter gibt es nicht. Bei hereditären Neuropathien wird auf die gesamte Lebenszeit bezogen eine Häufigkeit von 1 zu 2500 geschätzt (1). Von der Gesamtzahl der Neuropathien sind ungefähr 1 bis 3 Prozent rein sensible Neuropathien. Im Kindesalter sind zirka 75 Prozent der Erkrankungen genetisch bedingt, fallen also in die Gruppe der hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien (HMSN), auch Charcot-Marie-Tooth-Neuropathien (CMT) genannt. Die übrigen Neuropathien sind überwiegend entzündlich oder toxisch verursacht, wobei hier vor allem Medikamente (einschliesslich einer Überdosierung von Vitaminen wie B<sub>6</sub>) eine Rolle spielen. Schwermetalle sind hingegen in unseren Breiten so gut wie nie verantwortlich. Ein Vitaminmangel kommt entweder im Rahmen von Malabsorptionssyndromen oder bei sehr einseitiger Diät vor.

## Symptome

Die Symptomatik hängt vom Lebensalter und von den überwiegend betroffenen Fasertypen ab. Grundsätzlich muss auf jeden Fall unterschieden werden, ob es sich um eine isolierte Polyneuropathie handelt oder um eine begleitende Neuropathie im Rahmen einer übergeordneten Systemerkrankung (z.B. bei einer Leukodystrophie oder bei einer Vielzahl anderer neurodegenerativer Erkrankungen). Bei Systemerkrankungen steht meist die zentralnervöse Problematik ganz im Vordergrund, und die Neuropathie wird lediglich als Zusatzbefund bei den klinischen oder neurophysiologischen Untersuchungen festgestellt. Die betroffenen Fasersysteme lassen sich anhand der klinischen Symptomatik beurteilen:

- Schädigung der motorischen Fasern: Es findet sich in der Regel eine distal betonte Muskelschwäche

sowie im längeren Verlauf eine Atrophie der Muskulatur. Insgesamt ist die Atrophie bei axonaler Erkrankung deutlicher ausgeprägt als bei demyelinisierender Neuropathie.

- Beteiligung der schnell leitenden sensiblen Fasern: Leitsymptom ist ein vermindertes Berührungsempfinden, meist in sockenförmiger und handschuhförmiger Verteilung. Als Zeichen der Störung der sensiblen Afferenz findet sich eine Ataxie, welche bei Augenschluss oder Dunkelheit zunimmt. Insbesondere bei hereditären sensomotorischen Neuropathien stehen die Sensibilitätsstörungen oft im Hintergrund.
- Affektion langsam leitender sensibler Fasern: Hier steht im Vordergrund eine Verminderung von Temperatur- und Schmerzempfinden. Paradoxe Weise können aber auch Spontanschmerzen auftreten. In schweren Fällen kommt es zu trophischen Störungen (zum Beispiel schlecht heilende Ulzera) (*Abbil-*

## Wesentliches für die Praxis

- Unter den Polyneuropathien im Kindesalter spielen genetische Störungen (hereditäre motorisch-sensible Neuropathien [HMSN] auch Charcot-Marie-Tooth-Neuropathien [CMT] genannt) mit Abstand die grösste Rolle.
- Kennzeichnend für die Gruppe der HMSN ist eine meist langsame, aber stetige Progredienz der Erkrankung.
- Vorsicht mit der Diagnose einer hereditären Neuropathie bei rascher Progredienz!
- Erworbene Erkrankungen sind demgegenüber seltener, aber wegen der damit verbundenen therapeutischen Konsequenzen differenzialdiagnostisch unbedingt zu berücksichtigen.
- In erster Linie handelt es sich hierbei um entzündliche Erkrankungen (akutes oder chronisches Guillain-Barré-Syndrom), toxische Neuropathien (häufig im Rahmen einer Chemotherapie) oder Vitaminmangel (Vitamin E, B<sub>12</sub>).



Abbildung 1: Trophische Störung bei hereditärer sensibler Neuropathie



Abbildung 2: Ballenhohlfuss bei Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

dung 1), welche bis hin zur Notwendigkeit der Amputation gehen können.

- Mitbeteiligung autonomer Fasern: Je nach betroffenem System kommt es zu Störungen von Pupillomotorik, Sudomotorik (mit vermehrtem Schwitzen oder abnorm trockener Haut), zu Blasen-Mastdarm-Störungen, Gefäßregulation und autonomer Beeinflussung des Herzschlags (mit Herzfrequenzstarre, aufgehobener respiratorischer Arrhythmie). Insgesamt sind autonome Störungen im Kindesalter selten. Insbesondere bei Blasen-Mastdarm-Störungen sollte auf jeden Fall eher an eine Kompression des Myelons als an eine der seltenen autonomen Neuropathien gedacht werden.

### Altersabhängige Leitsymptome

Die Symptomatik kindlicher Neuropathien hängt stark vom jeweiligen Lebensalter ab:

- Bei den sehr früh beginnenden hereditären Neuropathien steht in der Regel ein Floppy-Infant-Syndrom im Vordergrund. Die Paresen sind meist distal betont, oft lassen sich bereits beim Säugling angegedetete Krallenhände nachweisen. Bei einigen Formen ist zusätzlich die Atmung mitbetroffen (oft mit einer Parese des Zwerchfells).
- Bei Manifestation im frühen Kleinkindalter ist oft die statomotorische Entwicklung verzögert. Die Kinder benötigen längere Zeit, bis sie frei gehen können. Dies kann zum einen Folge der Sensibilitätsstörung mit einer sensiblen Ataxie sein. Vereinzelt zeigt sich aber auch in diesem Lebensalter schon eine distal betonte Muskelschwäche.
- Im frühen Kindergartenalter kann ein vermehrter Vorfussgang Hinweis auf eine Neuropathie sein. In der Regel haben die Kinder zusätzlich Schwierigkeiten, im Tempo mit gleichaltrigen Kindern mitzuhalten. Bedingt durch die verminderte Spannung der Muskulatur findet sich häufig ein Pes planus. Der später typische Ballenhohlfuss (2) stellt in diesem Alter eine extreme Ausnahme dar.
- Im Verlauf der Erkrankung wird die Fussesheberparese deutlicher. Bedingt durch das muskuläre Ungleichgewicht kommt es nun zur Ausbildung eines Ballenhohlfusses (Abbildung 2) sowie einer zunehmenden Supination des Fusses (3). In der Regel

handelt es sich um einen symmetrischen Ballenhohlfuss, ein asymmetrischer sollte stets vordringlich an eine lumbosakrale Pathologie denken lassen. Die Muskulatur am Unterschenkel kann atroph sein, wobei die typischen «Storchenbeine», wie sie gerne in Lehrbüchern abgebildet werden, im Kindesalter eine extreme Seltenheit darstellen.

- Ist die Handbinnenmuskulatur mitbetroffen, zeigt sich oft recht früh schon eine Krallenhand (Abbildung 3). Die Kinder klagen über eine vermehrte Ermüdbarkeit beim Arbeiten mit der Hand (wie zum Beispiel beim Schreiben im Unterricht) sowie eine Ungeschicklichkeit. Zum Teil treten auch Krämpfe in der Hand auf.
- Zusätzliche Störungen im Bereich der Hirnnerven sind eher selten und erlauben zum Teil bereits eine weitere diagnostische Zuordnung. Eine Fazialisparese lässt an eine entzündliche Ursache denken (Borreliose oder Guillain-Barré-Syndrom). Eine Sehstörung ist im Rahmen metabolischer Neuropathien (z.B. M. Refsum, Mitochondriopathien) zu finden.
- Bei den extrem seltenen isolierten sensiblen Neuropathien findet sich häufig die Kombination aus einer deutlich verminderten Schmerzempfindung mit zusätzlichen trophischen Störungen. Häufig sind autonome Fasern mitbeteiligt, sodass fehlendes Schwitzen, Störungen der Tränensekretion, Blasen-funktionsstörung und ähnliche Symptome zusätzlich vorliegen.

Der Verlauf ist bei hereditären Neuropathien in der Regel über Monate bis Jahre langsam progredient. Ein subakuter bis akuter Verlauf hingegen sollte immer an die Möglichkeit einer entzündlichen oder toxischen Ursache denken lassen. Wichtig ist zu wissen, dass Patienten mit hereditärer Neuropathie bisweilen eine aufgelagerte entzündliche Neuropathie zeigen, welche dann auch behandelt werden kann.

### Genetik

Bei hereditären kindlichen Neuropathien können sämtliche Erbgänge, also autosomal-rezessive, autosomal-dominante oder auch X-chromosomale vorkommen. In zirka 50 Prozent der Fälle ist damit zu rechnen, dass sich in der Familie keine weiteren Betroffenen finden. Inzwischen sind mehr als 80 ver-



Abbildung 3: Krallenhand

schiedene Gene bekannt, welche eine Neuropathie verursachen können. Zirka 50 Prozent der Erkrankungen werden durch eine Duplikation im PMP22-Gen verursacht. Veränderungen der übrigen Gene kommen deutlich seltener vor, sind zum Teil nur in einzelnen Familien beschrieben worden. Etwa 60 Prozent aller kindlichen Neuropathien sind auf Mutationen in den vier am häufigsten betroffenen Genen, nämlich PMP22, GJB1/Cx32, MPZ/P0 und MFN2, zurückzuführen (1, 4).

## Diagnostik

Das Vorgehen sollte Schritt für Schritt erfolgen:

- Liegt überhaupt eine Neuropathie vor, oder müssen andere Ursachen differenzialdiagnostisch überlegt werden?
- Um welchen klinischen Typ einer Neuropathie handelt es sich?
- Wie ist der Verlauf der Neuropathie (akut, subakut, chronisch progredient, rezidivierend)?
- Familienanamnese und Familienuntersuchung?
- Weiterführende technische Diagnostik?

Der erste Schritt, nämlich die Frage, ob überhaupt eine Polyneuropathie vorliegt, ist ganz entscheidend. Eine Fehldiagnose kann erhebliche Konsequenzen für das Kind haben. Ein übersehener Tumor hat weitaus mehr Auswirkungen als eine etwas später diagnostizierte hereditäre Neuropathie. Vorsicht ist bei der Annahme einer Polyneuropathie immer bei folgenden Symptomen geboten:

- neu aufgetretenen Blasen-Mastdarm-Störungen;
- hochgradigen Paresen an den Beinen bei völlig intakter Funktion an den Armen;
- stark asymmetrischen Befunden;
- einer querschnittförmigen Anordnung von Sensibilitätsstörungen (sensibles Niveau).

In diesen Fällen ist in der Regel der Ausschluss einer Kompression des Myelons notwendig. Insbesondere bei akut bis subakut aufgetretenen Paresen ist immer an die Möglichkeit einer Raumforderung oder einer sonstigen Pathologie im Bereich des Myelons (zum Beispiel lumbosakrale Fehlbildungen wie ein Tethered-Cord-Syndrom) zu denken.

Insbesondere beim sehr kleinen Kind können die insgesamt sehr seltenen Leukodystrophien anfangs un-

ter dem Bild einer Neuropathie beginnen und dann erst später die Zeichen einer zentralnervösen Erkrankung aufweisen.

Legt der klinische Befund den Verdacht auf eine Polyneuropathie nahe, sollte das klinische Bild möglichst exakt beschrieben werden:

- Welche Systeme sind betroffen (Motorik, epikritische Sensibilität, protopathische Sensibilität, autonomes System oder kombinierte Ausfälle)? Bestehen zusätzliche Ausfälle im Bereich der Hirnnerven (insbesondere Sehstörung, Hörstörung)?
- Gibt es ein spezielles Verteilungsmuster, wie zum Beispiel eine Betonung der oberen Extremitäten, eine im Kindesalter extrem seltene Mononeuropathia multiplex, welche sich an das Verteilungsmuster einzelner Nerven hält, oder liegt die häufigste Variante einer distal symmetrischen, beinbetonten Störung vor?
- Gibt es Hinweise auf eine übergeordnete Systemerkrankung, welche auch das Zentralnervensystem oder andere Organsysteme betrifft, wie dies bei einigen neurometabolischen oder neurodegenerativen Erkrankungen der Fall ist (z.B. Leukodystrophie, CDG-Syndrom)?

Bei der Familienanamnese sollte neben der Frage nach offensichtlichen Gangstörungen auch nach Symptomen wie Schwierigkeiten beim Schuhkauf (bedingt durch einen Ballenhohlfuss) gefragt werden. Wenn möglich, sollten zumindest die Füße der Eltern orientierend angesehen werden (Fussheberschwäche? Ballenhohlfuss? Reflexstatus?). Allerdings ist auch bei erblichen kindlichen Neuropathien in mehr als der Hälfte davon auszugehen, dass die Familienangehörigen unauffällig sind.

Ein langsam chronisch progredienter Verlauf lässt in erster Linie an eine hereditäre Neuropathie denken. Dagegen spricht ein akuter oder subakuter Beginn meist entweder für eine entzündliche Erkrankung oder für eine toxische Ursache. Ein chronisch rezidivierender Verlauf sollte immer an eine chronisch entzündliche Neuropathie denken lassen (5). Sind nur einzelne Nerven nach längerer Druckbelastung betroffen, muss auch eine Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen überlegt werden.

Die weitere technische Diagnostik beginnt am besten mit der neurophysiologischen Untersuchung, um zum einen die Annahme einer Neuropathie zu untermauern, zum anderen, um Hinweise auf den vorliegenden Mechanismus (axonales versus demyelinisierend) zu erhalten. Hierbei genügt es, eine sensible und motorische Neurografie durchzuführen. Sind beide Tests unauffällig, scheidet eine Polyneuropathie so gut wie aus. Die einzige Ausnahme von dieser Regel sind rein sensorische Neuropathien, welche ausschliesslich die dünnen Fasern betreffen, sogenannte Small-fiber-Neuropathien. Diese Erkrankungen mit dem Leitsymptom einer fehlenden Schmerzempfindung sind im Kindesalter extrem selten.

Die neurophysiologische Diagnostik erlaubt in einem Teil der Fälle eine grobe Sortierung in primär demyelinisierende und eine primär axonale Schädigung, wobei es Übergangsformen gibt. Die Elektromyografie kann zwar anhand der pathologischen Spontanaktivi-

tät Aufschluss darüber geben, wie akut der Prozess ist, im täglichen Alltag stehen aber die gewonnenen Informationen oft in keinem vertretbaren Verhältnis zur Belastung des Kindes durch die schmerzhafte Nadelmyografie.

Die Kernspintomografie der Wirbelsäule kann bei entzündlichen Prozessen eine Verdickung der Nervenwurzeln zeigen. Allerdings leitet sich hieraus keine Indikation zur Kernspintomografie ab. Wurde allerdings zum Ausschluss einer Raumforderung eine Kernspintomografie durchgeführt, sollte auf jeden Fall auf dieses Kriterium mit geachtet werden.

Die weitere Labordiagnostik hängt vom klinischen Bild ab. Bei einer akuten Symptomatik ist, falls keine Risikofaktoren wie eine Chemotherapie oder chronische Kollagenose bekannt sind, auf jeden Fall eine Liquorpunktion notwendig. Allerdings kann bei akuten Erkrankungen in den ersten 14 Tagen nach Symptombeginn die Liquorpunktion noch unauffällig sein. Findet sich eine deutlich erhöhte Zellzahl, muss auf jeden Fall eine weitere Erregerdiagnostik erfolgen. Wegen der Konsequenzen für die Behandlung muss dann insbesondere eine Borreliose ausgeschlossen werden. Daneben kommt grundsätzlich eine Vielzahl von neurotrophen Viren in Betracht.

Bei chronischen Neuropathien weist eine Erhöhung des Liquoreiweisses vor allem auf einen demyelinisierenden Prozess im Bereich der Nervenwurzeln hin. Eine sichere Unterscheidung zwischen einer entzündlichen und einer hereditären Neuropathie ist hierdurch nicht möglich.

Zum Ausschluss einer systemischen Entzündung empfiehlt es sich, zumindest CRP und BKS zu untersuchen, abhängig von der klinischen Situation ist eventuell auch eine weitere Antikörperdiagnostik (z.B. ANA, ANCA) angebracht. Diese Diagnostik sollte in Rücksprache mit einem rheumatologisch erfahrenen Kollegen erfolgen, um eine ungezielte Schrotschussdiagnostik zu vermeiden.

Bei einer chronisch progredienten Erkrankung mit Hinweisen auf eine Malabsorption oder eine sehr einseitige Diät sollten auf jeden Fall die Vitamine B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> und E bestimmt werden.

Etwa 60 Prozent aller kindlichen Neuropathien sind auf Mutationen in den vier am häufigsten betroffenen Genen, nämlich PMP22, GJB1/Cx32, MPZ/P0 und MFN2, zurückzuführen. Besteht der Verdacht auf eine

hereditäre Neuropathie mit verzögerter Nervenleitgeschwindigkeit, ist wegen der Häufigkeit die Suche nach einer Duplikation im PMP22-Gen sinnvoll. Bei einer rein axonalen Form mit frühem Beginn kann die Genetik im Mitofusin-Gen, welche allerdings deutlich seltener ein positives Ergebnis erbringt, versucht werden. Darüber hinaus kann noch die Genetik im GJB1/Cx32 oder MPZ/P0 zu überlegen sein. In den übrigen Fällen erscheint es sinnvoller, bereits im nächsten Schritt angesichts der zahlreichen in Betracht kommenden verschiedenen Gene eines der neueren genetischen Verfahren (Paneldiagnostik oder Gesamt-Exom-Sequenzierung) durchzuführen. Allerdings müssen sich alle Beteiligten darüber im Klaren sein, dass insbesondere bei den axonalen Neuropathien bis heute ein hoher Anteil auch mit diesen Methoden nicht geklärt werden kann.

Die Muskelbiopsie oder Nervenbiopsie hat in aller Regel heute in der Diagnostik von Neuropathien keine Bedeutung mehr. Lediglich bei dringendem Verdacht auf eine Vaskulitis, welche allerdings im Kindesalter eine extreme Seltenheit darstellt, kann darüber nachgedacht werden.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber  
Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen  
und klinische Neurophysiologie im Kindesalter  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie  
und Sozialpädiatrie  
Lindwurmstrasse 4, D-80337 München  
E-Mail: wolfgang.mueller-felber@med.uni-muenchen.de

Dieser Beitrag ist eine leicht überarbeitete Version eines Artikels, der zuerst in der Zeitschrift «Kinderärztliche Praxis» 4/2015 erschienen ist. Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung durch Autor und Verlag.

#### Literatur:

1. Timmerman V, Strickland AV, Zuchner S: Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease within the Frame of the Human Genome Project Success. *Genes* 2014; 5: 13–32.
2. Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA: (2009) Evolution of foot and ankle manifestations in children with CMT1A. *Muscle & nerve* 2009; 39: 158–166.
3. Yagerman SE et al.: Pediatric orthopedic conditions in Charcot-Marie-Tooth disease: a literature review. *Current opinion in pediatrics* 2012; 24: 50–56.
4. Gess B et al.: Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscular disorders NMD* 2013; 23: 647–651.
5. Riekhoff AG et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathology – three cases and a review of the literature. *EJPN* 2012; 16: 315–331.