

DIAGNOSTISCHES FLUSSDIAGRAMM FÜR LEUKODYSTROPHIEN

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



Haftungsausschluss:

"Die Unterstützung der Europäischen Kommission für die Erstellung dieser Veröffentlichung stellt keine Billigung des Inhalts dar, der ausschließlich die Meinung der Autoren widerspiegelt, und die Kommission kann nicht für die Verwendung der darin enthaltenen Informationen verantwortlich gemacht werden."

Weitere Informationen über die Europäische Union finden Sie im Internet (<http://europa.eu>).

Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2019

© Europäische Union, 2019

Die Vervielfältigung ist unter Angabe der Quelle gestattet.

DAS EUROPÄISCHE REFERENZNETZ FÜR SELTENE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN (ERN-RND)

Das ERN-RND ist ein Europäisches Referenznetzwerk, das von der Europäischen Union eingerichtet wurde. ERN-RND ist ein Verbund der Krankenhäuser in der EU, die für die Versorgung von Menschen mit seltenen neurologischen Erkrankungen eine besondere Expertise besitzen. Ziel ist es eine verbesserte Versorgung von Patienten mit seltenen neurologischen Erkrankungen (rare neurological diseases - RND) zu erreichen. Die drei Säulen des ERN-RND sind: (I) Netzwerk bestehend aus Experten und Spezialzentren, (II) Entwicklung, Zusammenführung und Verbreitung von versorgungsrelevantem Wissen über seltene neurologische Erkrankungen, und (III) die Einrichtung und Nutzung von e-health Strukturen, die es ermöglichen, fallbezogenen Expertenwissen auszutauschen, ohne dass Patienten und Angehörige reisen müssen.

ERN-RND umfasst gegenwärtig 32 europäische Spezialzentren in 13 Mitgliedsstaaten, sowie mehrere, sehr aktive Patientenorganisationen. Die Spezialzentren befinden sich in Belgien, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Litauen, Niederlande, Polen, Slowenien, Spanien und Großbritannien.

ERN-RND deckt die folgenden Erkrankungsgruppen ab:

- Ataxien und hereditäre spastische Spinalparalysen (HSP)
- Atypische Parkinsonsyndrome und genetische Parkinsonerkrankungen
- Dystonien, Paroxysmale Erkrankungen und Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn (NBIA)
- Frontotemporale Demenz
- Huntington Erkrankung und andere Chorea
- Leukodystrophien

Mehr Informationen zum Netzwerk, den Spezialzentren und den oben genannten Erkrankungsgruppen finden Sie unter www.ern-rnd.eu.

Empfehlung für die klinische Anwendung:

Das Europäische Referenznetzwerk für seltene neurologische Krankheiten hat die diagnostischen Flussdiagramme für Leukodystrophien entwickelt, um die Diagnose von Leukodystrophie-Patienten zu erleichtern. Das Referenznetzwerk empfiehlt die Verwendung dieser diagnostischen Flussdiagramme.

HAFTUNGSAUSSCHLUSS

Bei den klinischen Leitlinien, Praxisempfehlungen, systematischen Übersichtsarbeiten und anderen Leitlinien, die von ERN-RND veröffentlicht, befürwortet oder in ihrem Wert bestätigt werden, handelt es sich um die Bewertung aktueller wissenschaftlicher und klinischer Informationen, die als Bildungsangebot zur Verfügung gestellt werden.

Die Informationen (1) umfassen möglicherweise nicht alle geeigneten Behandlungen und Pflegemethoden und sollen nicht als Feststellung des Pflegestandards betrachtet werden; (2) werden nicht laufend aktualisiert und spiegeln möglicherweise nicht die neuesten Erkenntnisse wider (zwischen der Erstellung dieser Informationen und ihrer Veröffentlichung bzw. Lektüre können sich neue Informationen ergeben haben); (3) beziehen sich nur auf die spezifisch angegebenen Fragestellungen; (4) schreiben keine bestimmte medizinische Versorgung vor; (5) ersetzen nicht das unabhängige professionelle Urteil des behandelnden Arztes, da die Informationen keine individuellen Unterschiede zwischen den Patienten berücksichtigen. In jedem Fall sollte die gewählte Vorgehensweise vom behandelnden Arzt individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt werden. Die Nutzung der

Informationen ist freiwillig. Die Informationen werden vom ERN-RND auf der Basis des Ist-Zustands zur Verfügung gestellt und ERN-RND übernimmt keine ausdrückliche oder stillschweigende Gewähr in Bezug auf die Informationen. ERN-RND lehnt ausdrücklich jegliche Gewähr der Gebrauchstauglichkeit und der Eignung für eine bestimmte Verwendung oder einen bestimmten Zweck ab. ERN-RND übernimmt keine Verantwortung für Personen- oder Sachschäden, die sich aus der Verwendung dieser Informationen ergeben oder damit im Zusammenhang stehen, noch für irgendwelche Fehler oder Unterlassungen.

METHODIK

Die Entwicklung der diagnostischen Flussdiagramme für Dystonie wurde von der Krankheitsgruppe für Leukodystrophien der ERN-RND durchgeführt.

Erkrankungsgruppe für Leukodystrophien:

Koordinatoren der Erkrankungsgruppe:

Ingeborg Krägeloh-Mann¹; Odile Boespflug-Tanguy²

Mitglieder der Erkrankungsgruppe:

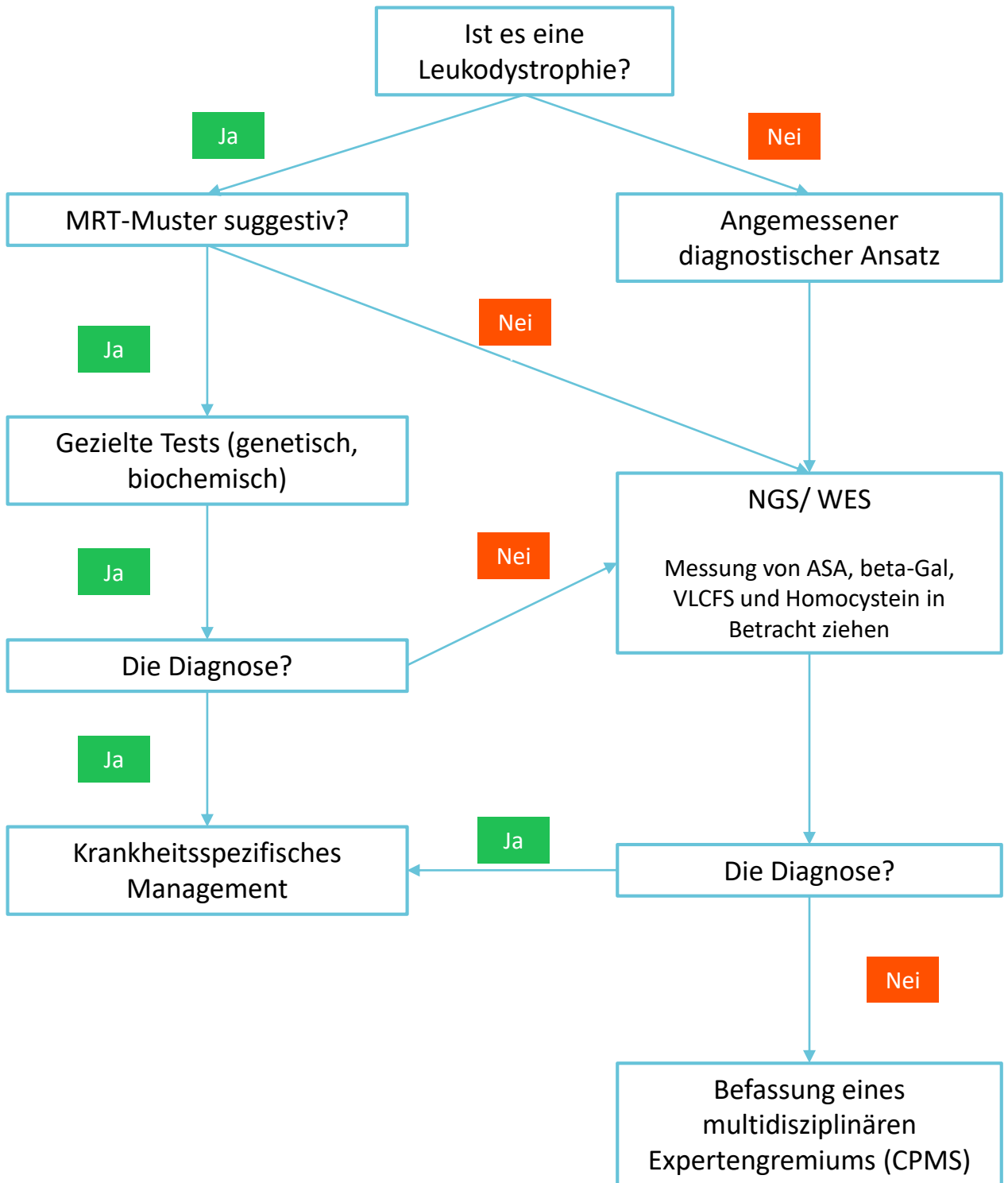
Patrick Aubourg²; Segolene Ayme²; Enrico Bertini³; Tom de Koning⁴; Maria Teresa Dotti⁵; Antonio Federico⁵; Samuel Gröschel¹; Zoltan Grosz⁶; Thomas Klopstock⁷; Ettore Salsano⁸; Ludger Schöls¹, Caroline Sevin²; Davide Tonduti⁸; Marjo van der Knaap⁹; Nicole Wolf⁹

¹ Universitätsklinikum Tübingen, Germany; ² Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert-Debré, France: Reference centre for Leukodystrophies; ³ Pediatric hospital Bambino Gesù, Rome, Italy; ⁴ University Medical Center Groningen, Netherlands; ⁵ AOU Siena, Italy; ⁶ Semmelweis University, Hungary; ⁷ Klinikum der Universität München, Germany; ⁸ Foundation IRCCS neurological institute Carlo Besta – Milan, Italy; ⁹ VU University Medical Center Amsterdam, Netherlands.

Flussdiagramm-Entwicklungsprozess:

- Entwicklung von Flussdiagrammen - Juni 2017 - Juni 2018
- Diskussion/Überarbeitung in der ERN-RND-Krankheitsgruppe während der ERN-RND-Jahrestagung 2018 - 08/06/2018
- Zustimmung zum Dokument durch die gesamte Krankheitsgruppe - 02/10/2018

Diagnostisches Flussdiagramm für Leukodystrophien



Ein Leitfaden zur Mustererkennung bei Leukodystrophien (angepasst von Schiffmann und van der Knaap 2009)

Ausgeprägte T₂-Hyperintensität und ausgeprägte T₁-Hypointensität im Vergleich zu Strukturen der grauen Substanz
Andere Pathologien als Hypomyelinisierung (Demyelinisierung und andere)

Kann CONFLUENT sein

Diffus zerebral	Periventrikuläre Prädominanz	Subkortikale Prädominanz	Große asymmetrische Läsionen	Kleinhirn + mittlere Kleinhirnstiele Vorherrschaft oder Prominenz	Hirnstamm Prädominanz oder Prominenz	Frontale Vorherrschaft	Parieto-occipitale Vorherrschaft	Zeitliche Prädominanz
<p>MLC</p> <p>eIF-2B-bezogene Störung</p> <p>Laminin-Alpha-2-Mangel</p> <p>Einige mitochondriale Defekte</p> <p>Angeborene Stoffwechselstörungen einschließlich:</p> <p>Molybdän-Cofaktor-Mangel, Glutarsäureurie II, Dihydropterin-Reduktase-Mangel, Störungen bei verzweigt-kettigen Aminosäuren, Homocystinurie</p> <p>Früh auftretende peroxisomale Störungen</p> <p>Endstadium aller progressiven Erkrankungen der weißen Substanz</p>	<p>Metachromatische Leukodystrophie *</p> <p>Morbus Krabbe*</p> <p>LBSL*</p> <p>*spart bogenförmige Fasern</p> <p>APBD</p> <p>ODDD</p> <p>Angeborene Stoffwechselstörungen einschließlich:</p> <p>Phenylketonurie, FA2H-verwandte Störungen, Adenylosuccinatylase-Mangel, Glutarsäureurie Typ II, Mannosidose</p> <p>Später auftretende neurodegenerative Erkrankungen, darunter:</p> <p>Neuronale Ceroid-Lipofuszinose, Niemann Pick C (NB: oft frühe Hirnatrophie)</p> <p>Erworbene Störungen, einschließlich:</p> <p>Periventrikuläre Leukomalazie, HIV-bedingte Enzephalopathie</p>	<p>L2-Hydroxyglutarsäureurie</p> <p>Canavan-Krankheit</p> <p>Kearns-Sayre-Syndrom</p> <p>Propionsäureanämie</p> <p>Störungen des Harnstoffzyklus</p> <p>Ribose-5-phosphat-Isomerase-Mangel</p> <p>LTBL</p>	<p>HDLs</p> <p>L2-Hydroxyglutarsäureurie</p> <p>CRMCC</p> <p>Mitochondriale Erkrankungen</p> <p>Die meisten infektiösen und entzündlichen Erkrankungen</p> <p>Angeborene Stoffwechselstörungen (z. B. Störungen des Harnstoffzyklus)</p>	<p>CTX</p> <p>Peroxisomale Störungen</p> <p>Alexanderkrankheit</p> <p>LBSL</p> <p>ADLD</p> <p>Histiozytose</p> <p>Früh auftretende Ahornsirup-Urin-Krankheit</p> <p>Vormutation Fragiles X-Syndrom</p> <p>Toxizität von Heroin und Kokain</p> <p>FA2H-bezogene Störungen (Atrophie)</p> <p>Mitochondriale Leukoencephalopathie</p>	<p>LBSL</p> <p>LTBL</p> <p>HBSL</p> <p>ADLD</p> <p>Peroxisomale Störungen</p> <p>APBD</p> <p>Wilson-Krankheit</p> <p>Alexanderkrankheit</p> <p>Leigh-Syndrom</p> <p>DRPLA</p> <p>Mitochondriale Leukoencephalopathie</p>	<p>Alexanderkrankheit</p> <p>Metachromatische Leukodystrophie</p> <p>Frontalvariante der X-ALD</p> <p>HDLs</p> <p>Ajcardi-Goutières-Syndrom</p> <p>Laminin-Alpha-2-Mangel</p>	<p>Morbus Krabbe</p> <p>X-ALD</p> <p>Früh einsetzende peroxisomale Störungen</p> <p>Neonatale Hypoglykämie</p> <p>APBD</p>	<p>Menkes-Krankheit</p> <p>Herpes-simplex-Enzephalitis</p> <p>Ajcardi-Goutières-Syndrom</p> <p>Angeborenes CMV</p> <p>RNAse T2-Mangel</p>

Oder kann MULTIFOCAL sein

Progressiv (kann sich zum Zusammenfluss entwickeln)	Statisch	Prominente perivaskuläre Zwischenräume
<p>HDLs</p> <p>APBD</p> <p>L2-Hydroxyglutarsäureurie</p> <p>LBSL HBSL</p> <p>Störungen des Harnstoffzyklus</p> <p>HMG-CoA-Lyase-Mangel</p> <p>Histiozytose</p> <p>Incontinentia pigmenti</p> <p>Vaskulopathien (CADASIL; CARASIL, Fabry, Susac-Syndrom, Arteriosklerose, Vaskulitis)</p> <p>Multiple Sklerose</p> <p>Neuromyelitis optica</p> <p>Akute disseminierte Enzephalomyelitis</p> <p>Progressive multifokale Leukoencephalopathie</p> <p>Mitochondriale Erkrankungen</p> <p>Subakute sklerosierende Panenzephalitis</p>	<p>18q-Minus-Syndrom</p> <p>Sjogren-Larsson-Syndrom</p> <p>RNAse T2-defiziente Leukoencephalopathie</p> <p>Angeborenes CMV</p>	<p>Mukopolysaccharidosen</p> <p>Chromosomenanomalien oder genetischer Mosaizismus</p> <p>Lowe-Syndrom</p> <p>PTEN-assoziierte Störungen</p> <p>Histiozytose</p> <p>Störungen bei verzweigt-kettigen Aminosäuren</p>

Legende

APBD: Adult polyglucosan body disease
 ADLD: Autosomal dominante Leukodystrophie mit autonomen Symptomen
 CRMCC: Zerebroretinale Mikroangiopathie mit Verkalkungen und Zysten
 CTX: Zerebrotendinöse Xanthomatose
 DRPLA: Dentatorubro-pallidolysäre Atrophie
 EIF2B-bezogene Erkrankungen: Verschwindende weiße Substanz oder CACH
 HDLs: Hereditäre diffuse Leukoencephalopathie mit Sphäroiden/ Neuroaxonale Leukodystrophie mit Sphäroiden
 HBSL: Hypomyelinisierung mit Beteiligung des Hirnstamms, des Rückenmarks und der Beine
 LTBL: Leukoencephalopathie mit Beteiligung von Thalamus und Hirnstamm und hohem Laktatwert
 LBSL: Leukoencephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und Laktatanstieg
 MLC: Megalencephale Leukodystrophie mit subkortikalen Zysten
 ODDD: Oculodentodigitale Dysplasie
 X-ALS: X-gebundene Adrenoleukodystrophie

Zu den Unterschieden gegenüber dem ursprünglichen diagnostischen Flussdiagramm von Schiffmann et al. gehören die folgenden:

ERN-RND-Flussdiagramm	Schiffmann, van der Knaap Flussdiagramm
kann" konfluent sein oder "kann" multifokal sein	Konfluent oder multifokal
Kann konfluierend sein: große asymmetrische Läsionen	NA
Kann konfluent sein: zeitliche Dominanz	NA
"kann multifokal sein", 3 Unterkategorien: progressive, statische und ausgeprägte perivaskuläre Räume	Multifokal, keine Unterkategorien
NA	Hypomyelinisierung: typische PNS-Beteiligung oder keine typische PNS-Beteiligung

REFERENZEN

Schiffmann R, van der Knaap MS (2009) An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders, *Neurology* 72(8): 750-759.

ABKÜRZUNGEN:

ADP6: Polyglucosankörper-Krankheit bei Erwachsenen

ADLD: autosomal dominante Leukodystrophie mit autonomen Symptomen

CRMCC: zerebroretinale Mikroangiopathie mit Verkalkungen und Zysten

CTX: zerebrotendinöse Xanthomatose

DRPLA: Dentatorubropallidoluyische Atrophie

EIF2B-bedingte Störung: Verschwindende weiße Substanz oder CACH

HDLS: hereditäre diffuse Leukoencephalopathie mit Sphäroiden

HBSL: Hypomyelinisierung mit Beteiligung des Hirnstamms und des Rückenmarks sowie Spastizität der Beine

LTBL: Leukoencephalopathie mit Beteiligung von Thalamus und Hirnstamm und hohem Laktatwert

LBSL: Leukoencephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarksbeteiligung und Laktatanstieg

MLC: Megalencephale Leukoencephalopathie mit subkortikalen Zysten

ODDD: Oculodentodigitale Dysplasie

X-ALD: x-gebundene Adrenoleukodystrophie



European Reference Networks

https://ec.europa.eu/health/ern_en



European Reference Network

for rare or low prevalence
complex diseases

⚙️ **Network**
Neurological Diseases
(ERN-RND)

● **Coordinator**
Universitätsklinikum
Tübingen — Deutschland

www.ern-rnd.eu

Co-funded by the European Union

