

Hereditäre Polyneuropathien

A. Ferbert, C. Roth



Polyneuropathien zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT) ist ihre häufigste erblich bedingte Form. Orthopädische Symptome wie ein Hohlfuß oder Krallenzehen können ein erstes Anzeichen der Krankheit sein. Verdachtsfälle können mithilfe elektrophysiologischer und sonografischer Methoden abgeklärt und ggf. molekulargenetisch genau charakterisiert werden.

Einleitung

Die Ursachen von Polyneuropathien werden häufig dahingehend aufgelistet, dass 25 % diabetischer Natur sind, 25 % alkoholischer Genese und 25 % eine Mischung aus verschiedenen Ursachen wie bspw. entzündlichen Erkrankungen (CIDP, GBS) oder internistischen Grunderkrankungen wie Niereninsuffizienz, Vitamin B12 Mangel oder Intoxikationen haben. Die verbliebenen 25 % werden als ätiologisch unklar beschrieben. Hereditäre Polyneuropathien werden in Übersichten über Polyneuropathien oft als sehr selten, quasi als Kolibrikrankung dargestellt [1]. Die Behandelbarkeit der chronischen entzündlichen Polyneuropathie CIDP hat dazu geführt, dass diese Diagnose in den vergangenen Jahren oft gestellt wurde, obwohl die Kriterien nicht immer vollständig erfüllt waren. In gleicher Weise führte der Mangel an Therapien bei hereditären Polyneuropathien zu deren diagnostischer Vernachlässigung. Spätestens mit dem Aufkommen von therapeutischen Möglichkeiten bei der letzten Gruppe [2, 3] muss die Häufigkeit der hereditären Polyneuropathien neu bewertet werden.

Nomenklatur und Einteilung

Hereditäre Polyneuropathien (Pnp) sind weitgehend isolierte Erkrankungen und werden nach den Erstautoren [4] als Charcot-Marie-Tooth Erkrankungen (CMT) bezeichnet.

Ab den 1970-er Jahren wurde für die Krankheitsgruppe meist der Begriff „hereditäre motorisch-sensible Neuropathie“ (HMSN) verwendet [5]. Seit Aufkommen der molekulargenetischen Diagnostik Anfang der 1990er Jahre hat wieder der Begriff Charcot-Marie-Tooth die Führung übernommen. Beide Begriffe bezeichnen eine Gruppe unterschiedlicher, vererbbarer Polyneuropathien [6].

Daneben gibt es hereditäre Polyneuropathien mit besonderer Betonung des sensiblen und des autonomen Schenkels des peripheren Nerven, die als hereditäre sensible (HSN) oder auch hereditäre sensible und autonome Neuropathien (HSAN) bezeichnet werden. Die Gruppe der distalen here-

ditären motorischen Neuropathien (dHMN) stellt eine Gruppe mit Übergang zu den spinalen Muskelatrophien (SMA) dar [7]. dHMN und distale SMA sind als Synonyme zu verstehen. Alle 3 Gruppen (HMSN, HSN, dHMN) sind unter den Begriff Charcot-Marie-Tooth zu subsumieren. Gemeinsam ist ihnen, dass es sich um hereditäre, weitgehend isolierte Polyneuropathien handelt [6].

Demyelinisierende und axonale Ausprägungen

Hereditäre motorisch sensible Polyneuropathien werden nach der Beteiligung der Markscheiden bzw. der Axone primär in 2 große Hauptgruppen eingeteilt: HMSN I (demyelinisierend) und HMSN II (axonal). Diese Einteilung ist in der CMT Nomenklatur weitgehend übernommen worden.

Merke

CMT1 umfassen die demyelinisierenden und CMT2 die axonalen Gruppen.

Auch der Vererbungsmodus ist in diesen beiden Gruppen vergleichbar: alle genannten Gruppen umfassen autosomal dominante Erkrankungen.

Die früheren Gruppen HMSN III-VII haben an Bedeutung verloren. So wurde die PNP bei M. Refsum als HMSN IV bezeichnet. HMSN VI (Typ Vitioli mit Opticusatrophie) wurde nach Entdeckung des dafür zugehörigen Gens *Mitofusion 2* (*MFN2*) in der CMT Terminologie als CMT2A klassifiziert.

Außerhalb der CMT Erkrankungsgruppe gibt es weitere hereditäre Polyneuropathien bei einer Reihe von neurologischen Systemerkrankungen. Z. B. gehen die spinocerebellären Ataxien vom Typ SCA1, SCA2, SCA3 oft mit einer teils schweren Polyneuropathie einher. Auch bei einigen Formen von spastischer Spinalparalyse, bei M. Friedreich, bei M. Fabry und bei der Porphyrie erfasst der Krankheitsprozess die peripheren Nerven. Auch die hereditäre Amyloidose mit Polyneuropathie wird nicht unter die Gruppe der CMT Erkrankungen subsumiert, da sie eine Systemerkrankung ist mit u. a. Herz- und Leberbeteiligung. Eine besondere Auf-

merksamkeit auf diese Erkrankung ist aber erforderlich geworden, seit für diese Erkrankungen neben der Lebertransplantation auch eine medikamentöse Behandlung möglich ist [2, 3]. Der vorliegende Artikel wird sich aber vorwiegend mit der Gruppe der CMT Erkrankungen beschäftigen.

CMT Erkrankungen sind relativ häufig. In der Literatur werden Prävalenzen von 1:2500 [8] angegeben. Diese Zahlen stammen jedoch aus der Zeit vor Aufkommen der next generation sequencing (NGS) Diagnostik. Mit dem Aufkommen der Paneldiagnostik ist die Prävalenz wahrscheinlich höher einzuschätzen. Die häufigste Form der CMT-Erkrankungen sind die CMT1A und die hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsy).

Symptomatik

Der Krankheitsbeginn liegt oft im 2. Lebensjahrzehnt, kann aber auch wesentlich später erfolgen [9].

Merke

Die beiden wesentlichen Symptomkomplexe der CMT Erkrankung sind zum einen orthopädische Phänomene wie Hohlfuß, Krallenzehen und – deutlich seltener – Skoliose und zum anderen sensomotorische Phänomene wie Sensibilitätsstörungen, Paresen, Muskelatrophien und Ausfall der Muskeleigenreflexe.

Hohlfüße und Krallenzehen werden häufig mit M. Friedreich assoziiert. Diese Erkrankung ist im Gegensatz zu den CMT Erkrankungen jedoch sehr selten. Ein Hohlfuß gibt häufig schon in der Kindheit und Jugend Anlass zu fußorthopädischen Maßnahmen, v. a. der Verschreibung von Einlagen. Oft sind Patienten schon seit Jahren oder Jahrzehnten in orthopädischer Behandlung, bevor sie den Weg zum Neurologen finden. Dies ist eine wichtige Frage in der Anamnese. Erscheint im Liegen der Fuß mit hohem Fußgewölbe, so ist zu überprüfen, ob dieses hohe Fußgewölbe bei statischer Belastung im Stehen bestehen bleibt, also fixiert ist, oder ob der Hohlfuß dann komplett verschwindet. Nur der fixierte Hohlfuß begründet den Verdacht auf eine CMT Erkrankung.

Die Ursache der Hohlfußbildung ist noch weitgehend unverstanden. Gegen die mancherorts geäußerte Meinung, es handle sich um Folgen von unterschiedlicher Schwäche der auf das Fußgewölbe wirkenden Muskeln, sprechen folgende Argumente:

- Hohlfußbildung findet sich auch bei CMT Patienten, die keine Paresen haben.
- Hohlfußbildung findet sich auch bei Patienten, die überhaupt keine Polyneuropathie haben [10].

- Patienten mit CMT, die hochgradige Paresen haben, müssen nicht notwendigerweise einen Hohlfuß haben.

Ein Hohlfuß sowie Krallenzehen sind meist ein Zeichen für das sehr lange Bestehen der Erkrankung. Patienten, die im mittleren oder höheren Lebensalter eine Polyneuropathie entwickeln, z. B. durch Diabetes oder Vitamin B12 Mangel, entwickeln keinen Hohlfuß.

So charakteristisch der Hohlfuß für CMT Erkrankungen ist, so sind sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität dieses Symptoms eingeschränkt. Das Auftreten eines Hohlfußes ist unabhängig von der genetischen Form der CMT Erkrankung. Vielmehr kann man in größeren CMT Familien beobachten, dass nur einige betroffene Familienmitglieder einen Hohlfuß haben. Zudem gibt es Menschen mit Hohlfuß, die keine CMT Erkrankung haben. Als Beispiel einer neurologischen Erkrankung mit Hohlfuß ohne Polyneuropathie sei die CAPOS Erkrankung genannt, bei der der Hohlfuß sogar namensgebend ist: cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineural deafness (► **Abb. 1**). Es gibt aber auch den Hohlfuß gänzlich ohne neurologische Erkrankung [10]. Als Beispiel für Hohlfüße verschiedener Genese siehe ► **Abb. 1**. Zusammenfassend kann man sagen, dass ein Hohlfuß in Verbindung mit einer Polyneuropathie auf eine erbliche Genese hinweist, allerdings das Fehlen eines Hohlfußes eine hereditäre Genese nicht ausschließt.

Paresen

Bei den polyneuropathischen Symptomen sind (abgesehen von den seltenen HSAN Fällen) die motorischen Symptome oft ausgeprägter als die sensiblen Symptome. Paresen betreffen die Fußhebung stärker als die Fußsenkung. Die Fußheberparesen entwickeln sich oft sehr langsam, z. T. über Jahrzehnte. Es ist sehr eindrucksvoll, wenn Patienten mit dem Vollbild eines beidseitigen Stepperganges den Untersuchungsraum betreten, dies bei der Anamnese aber gar nicht als Beschwerde vorbringen.

Sowohl Sensibilitätsstörungen als auch Paresen und Atrophien sind bei CMT wie bei den meisten Polyneuropathien beinbetont und stark distal betont.

Merke

Distale Myopathien weisen ein etwas anderes Muster auf: Der Schwerpunkt der motorischen Symptome ist hier im Unterschenkelbereich und nimmt nach distal in der kleinen Fußmuskulatur nicht mehr wesentlich zu [11].

Bei CMT Erkrankungen nimmt der Prozess nach distal hin deutlich zu. Das heißt, dass die kleine Fußmuskulatur meist hochgradig atrophiert ist, was sich kernspintomografisch noch besser als klinisch nachweisen lässt [12]. Fußheberparesen können vorhanden sein, sind aber nicht zwingend für die Diagnose einer CMT Erkrankung. Atrophien an den

unteren Extremitäten betreffen die kleine Fußmuskulatur. Auch die Unterschenkelmuskulatur kann betroffen sein. Diese dann sogenannten „Storchenbeine“ sind aber nicht regelhaft vorhanden. Wenn an den Armen Paresen und Atrophien bestehen, betreffen sie die kleine Handmuskulatur, was bereits beim Händedruck auffällt.

Die Muskeleigenreflexe sind schwach und der ASR ist meist ausgefallen. Insbesondere bei CMT2 Formen kann aber auch der Achillessehnenreflex (ASR) erhalten sein. Außerdem können gelegentlich sogar Pyramidenbahnzeichen gefunden werden. Insgesamt ist die Lebenserwartung meist nicht eingeschränkt. Allerdings können einige Formen zu einer erheblichen Gangstörung führen. Führendes Symptom sind dann Steppergang und distale Atrophien an den unteren und oberen Extremitäten. Auch kann die Gehbeeinträchtigung so stark sein, dass Rollstuhlpflicht besteht.

Verschiedene Formen von CMT

Klinisch ist die große Gruppe der CMT Erkrankungen bzgl. ihrer genetischen Ursache kaum zu differenzieren. Die klinischen Unterschiede zwischen den einzelnen Formen sind oft geringer als die klinischen Unterschiede zwischen verschiedenen Familienmitgliedern. Die häufigste Form der CMT, die CMT1A, die etwa 40% aller CMT Fälle und etwa 70% der CMT1 Formen umfasst, hat meist folgende Symptome:

- Hohlfuß,
- Taubheit der Zehen,
- Gangstörung.

Die Schwere der Beeinträchtigung und das Alter, in dem die Erkrankung sich manifestiert, variieren erheblich. Von 61 Patienten mit CMT1A und Duplikation des *PMP22* Gens (peripheres Myelin-Protein, häufigstes CMT Gen) zeigten 75% die ersten Symptome im 1. Lebensjahrzent. Es gab aber auch einen asymptomatischen Merkmalsträger im mittleren Lebensalter, der im Rahmen einer Familienuntersuchung entdeckt wurde [13]. Nur wenige klinische Symptome weisen stark auf einen bestimmten Genotyp hin wie z. B. die Optikusatrophie bei der CMT2A, die auch oft bzgl. der Paresen schwer verläuft [14]. Früh sich manifestierende Erkrankungen sind häufiger schwerer ausgeprägt als spät sich manifestierende [15].

Eine gewisse Sonderstellung nimmt die hereditäre Polyneuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP) ein. Sie zählt neben der CMT1A zu den häufigsten CMT Erkrankungen. Die einzelne Episode ist durchaus vergleichbar mit einer Drucklähmung bei Patienten ohne diese Erkrankung. Allerdings liegt die Schwelle bei HNPP viel niedriger. Hier kann bereits das längere Sitzen auf einem harten Stuhl oder der Toilette zu einer beidseitigen N. ischiadicus Läsion führen. Andererseits lässt sich nicht bei allen Patienten mit einer solchen Lähmung und dem HNPP Genotyp eine physikalische Stresssituation eruieren. Ist man sich im Aus-



► **Abb. 1** a Hohlfuß und Krallenzehnen bei einem jungen Patienten mit molekulargenetisch gesicherter CMT. Mutation im *Connexin32* Gen (CMTX1). b Hohlfuß bei einer jungen Patientin mit einem CAPOS Syndrom durch Mutation im *ATP1A3* Gen. Cerebelläre Ataxie, Areflexie, pes cavus, Optikusatrophie und sensorineurale Hörstörung. Es besteht bei ihr keine Polyneuropathie.

nahmefall unsicher, ob eine entzündliche Neuropathie besteht oder eine HNPP, so sollte man auf jeden Fall eine molekulargenetische Untersuchung auf HNPP machen. Die Untersuchung ist nicht sehr teuer, da nicht das gesamte *PMP22* Gen auf eine Punktmutation untersucht werden muss, sondern die Suche nach einer Deletion des gesamten HNPP Gens meist ausreichend ist.

Selten kann eine HNPP mit Deletion des *PMP22* Gens nicht nur zu dem typischen Bild der akuten, rezidivierenden Lähmung mit Leitungsblock führen, sondern auch eine Polyneuropathie verursachen, bei der es (noch) nicht zu einem Leitungsblock gekommen ist.

CHARCOT NEUROARTHROPATHIE

Neben der Charcot-Marie-Tooth Erkrankung, die Charcot 1886 beschrieb [4], gibt es eine weitere von Charcot beschriebene und nach ihm benannte Erkrankung, die sich ebenfalls durch Veränderung des Fußgewölbes manifestiert: die Charcot Neuroarthropathie, die der Autor 18 Jahre vorher beschrieb [16]. Unbenommen der Tatsache, dass beide Krankheiten manchmal miteinander verwechselt werden, sind es 2 völlig separate Entitäten. Bei der Charcot Arthropathie kommt es zu Zusammensintern des knöchernen Fußskelets. Dabei tritt kein Hohlfuß auf, sondern im Gegenteil eher ein „Plattfuß“. Die Charcot Arthropathie ist nicht hereditär. Charcot beschrieb sie bei Tabes dorsalis. Heute tritt sie meist in Gefolge eines Diabetes mellitus auf. Im neurologischen Schrifttum ist diese Krankheit kaum bekannt, obwohl man davon ausgehen muss, dass zumindest bei einem Teil der Patienten eine diabetische Polyneuropathie besteht.

Elektrophysiologische Diagnostik

Der elektrophysiologischen Diagnostik kommt bei den CMT Erkrankungen eine besondere Bedeutung zu. Die neurografischen Befunde sind bei CMT Erkrankungen meist sehr ausgeprägt, auch dann, wenn die klinischen Symptome nur gering ausgeprägt sind. Genetisch betroffene Familienmitglieder in einer CMT Familie, die nur fraglich oder gar keine Symptome haben, zeigen dagegen immer elektrophysiologische Auffälligkeiten – seien es demyelinisierende oder axonale Befunde.

Es ist auch die Elektrophysiologie, die die wesentliche phänotypische Einteilung der CMT Erkrankungen in einen demyelinisierenden Typ (Typ 1) und einen axonalen Typ (Typ 2) geprägt hat.

Merke

Bei CMT1 (oder HMSN I) ist die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) deutlich verzögert, bei CMT2 (HMSN II) ist sie nicht oder nur gering verzögert. Bei axonalen Prozessen kann die NLG durch den axonalen Ausfall schneller Fasern auch etwas verlangsamt sein.

Es waren Harding und Thomas, die den Grenzwert bei der motorischen NLG des N. medianus bei 38 m/s definierten [17]. D.h. Patienten mit einer motorischen Medianus NLG von weniger als 38 m/s sind als HMSN I zu definieren und solche mit einer NLG von größer als 38 m/s als HMSN II. Dass Harding und Thomas zur Untersuchung den N. medianus auswählten, liegt nicht daran, dass dieser beson-

ders stark in den Krankheitsprozess einbezogen ist [17]. Im Gegenteil: Auch bei CMT Patienten ist der N. tibialis in seinem distalen Anteil stärker betroffen als der N. medianus. Der N. medianus ist allerdings selten so stark betroffen, dass überhaupt kein MAP mehr ableitbar ist. Ohne ein ableitbares MAP lässt sich keine NLG bestimmen, so wie man das im Beispielfall der Tabelle 2 ersehen kann. Harding und Thomas konnten somit bei allen Patienten ein Medianus CMAP ableiten und damit bei ihren Patienten eine Zuordnung zu HMSN I oder HMSN II treffen [17].

Grenzwerte der NLG

Es ist entscheidend zu beachten, dass sich das Trennkriterium von 38 m/s auf den N. medianus bezieht. Für den N. tibialis, bei dem der untere Grenzwert der NLG in den meisten Laboren bei etwa 40 m/s liegt, wären 38 m/s ja nur eine marginale Verzögerung. Für den N. medianus, bei dem meist der untere Grenzwert der NLG bei 50 m/s oder geringfügig darunter liegt, ist eine Verzögerung auf 38 m/s aber erheblich.

Merke

Die motorische NLG ist bei der häufigsten Form, der CMT1A, oft stark vermindert. Die motorische NLG liegt häufig deutlich unter dem Grenzwert von 38 m/s, z. B. bei 20 oder 25 m/s.

Die Verzögerung ist im gesamten peripheren Nervensystem zu finden. Dies ist eines der differenzierenden Kriterien zur CIDP, bei der Nerven oft fokal betroffen sein können und damit bei einer Messung eine starke NLG Verlangsamung gefunden werden kann, die in einem anderen Nerven nicht besteht. Solche fokalen NLG Verlangsamungen können allerdings auch bei der hereditären Polyneuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP, tomakulöse Neuropathie, Deletion des PMP22 Gens) aber kaum bei anderen CMT Erkrankungen gefunden werden.

Die Amplituden der MAPs liegen bei den axialen CMT Formen häufig deutlich unterhalb 1 mV, oft bei 0,1 oder 0,2 mV. Bei distalen Myopathien kann es ebenfalls zu einer Amplitudenminderung der MAPs in der kleinen Fußmuskulatur kommen, die allerdings geringer ausgeprägt ist und nach den bisherigen wenigen mitgeteilten Befunden oberhalb von 1 mV liegt. Einige Befunde sind in ► Tab. 1 zusammengestellt.

Elektrophysiologische Unterscheidung der CMT Gruppen

Die Prägnanztypen demyelinisierende oder axonale CMT beziehen sich v. a. auf die früheren Stadien der Erkrankung. Schreitet z. B. bei einer demyelinisierenden Polyneuropathie der Krankheitsprozess fort, so kann es auch zu einem sekundären axonalen Ausfall kommen. In diesem Fall sind dann auch bei CMT1 Formen die Amplituden der CMAPs deutlich erniedrigt. Der axonale Verlust korreliert besser

► **Tab. 1** Befunde von NLG und CMAP Amplituden bei demyelinisierenden und axonalen CMTs sowie bei distalen Myopathien.

	Motor. NLG	Amplitude MAP im M. abd. hall.
HMSN I	deutlich verzögert	normal oder erniedrigt
HMSN II	normal oder leicht verzögert	stark erniedrigt, oft kleiner als 0,5 mV
Distale Myopathie	normal	mäßig erniedrigt

mit klinischen Parametern der Beeinträchtigung als die NLG Verzögerung [18].

Ein Leitungsblock ist ein typisches Zeichen einer CIDP, spricht aber gegen das Vorliegen einer CMT Erkrankung, wiederum mit der Ausnahme einer HNPP Erkrankung. Alleine aus diesem Grunde soll eine vollständige Neurografie durchgeführt werden mit Messung der motorischen NLG der Nn. tibialis bds., des N. peroneus bds., des N. medianus bds. (ev. auch des N. ulnaris bds.) und der sensiblen NLG des N. suralis. Bei CMT Erkrankungen kommt es meist zu relativ ausgebreiteten und gleichförmigen elektrophysiologischen Veränderungen. Fokale Veränderungen wie Leitungsblock sind nicht typisch für die CMT Erkrankungen mit Ausnahme der HNPP.

Die periphere Leitungsbeeinträchtigung ist mit der Elektoneurografie gut zu erfassen. Aber auch somatosensibel evozierte Potentiale zeigen die Verzögerung gut an. Eine zusätzliche Leitungsverzögerung des zentralen sensiblen Schenkels wurde aber nicht gefunden [19, 20].

Ultraschalluntersuchung

Mit der B-Bild Sonografie ist die Volumenzunahme der peripheren Nerven bei einigen Formen von CMT darstellbar [21, 22]. Dabei liegen nur wenige größere Serien vor, die eine genetisch homogene Gruppe von Patienten untersuchten. Bei CMT1B sollen v. a. die Veränderungen in den Nerven der oberen, proximalen Extremitäten deutlich ausgeprägt sein [21]. Angesichts der breiten Verfügbarkeit dieser Methode dürften das Interesse und die diagnostische Anwendung in Zukunft deutlich zunehmen.

Genetische Unterscheidung verschiedener CMT Formen

Während die klinischen und elektrophysiologischen Untersuchungen in den 1970-iger Jahren an 2 Hauptgruppen und wenige Nebengruppen hat denken lassen [5, 17, 23], so kennen wir heute in der Gruppe CMT bereits etwa 80 Gene, deren Mutation zu einer CMT Erkrankung führen kann [6].

Weitere etwas seltenere Formen sind die CMT1B durch Mutation im *MPZ* (alias *P0*) Gen und CMTX1 im *Connexin32* Gen. In der Gruppe CMT2 ist die CMT2A durch Mutation im *Mitofusin2* (*MFN2*) Gen am häufigsten. Alle anderen Gene sind deutlich seltener betroffen oder sind derzeit weltweit gar nur bei wenigen Familien beschrieben [30].

Merke

Die weitaus häufigste Form ist die Duplikation des *PMP22* Gens. Sie stellt ca. 80 % der Patienten der CMT1 Gruppe.

Klinisch lassen sich die mittlerweile 80 genetischen Formen kaum voneinander differenzieren mit wenigen Ausnahmen. So ist eine N. opticus Beteiligung sehr charakteristisch für die CMT2A (Mutation im *Mitofusin-2* Gen). Ein rezessiver Erbgang weist auf eine CMT4 hin. Elektrophysiologisch ist die bereits erwähnte Differenzierung in CMT1 und CMT2 wichtig. Darüber hinaus können elektrophysiologische Verfahren jedoch keine weiteren Hinweise auf eine ganz bestimmte CMT Form geben.

Stammbaum

Wie bei jeder genetischen Krankheit muss bei Patienten mit CMT Erkrankungen oder dem Verdacht darauf eine Stammbaumanalyse durchgeführt werden. Dabei ist es wenig hilfreich zu fragen, ob es Familienmitglieder mit einer Polyneuropathie gibt. Erfolgreicher sind Fragen wie: „Wie sind die Füße Ihrer Eltern? Haben sie Einlagen getragen? Welche Note hatten sie im Sportunterricht?“. Zahlenmäßig sind die autosomal dominanten Formen von CMT weitaus am häufigsten. Wenn der Stammbaum trotz ausreichender Größe überhaupt keinen direkten oder indirekten Hinweis auf eine Polyneuropathie ergibt, dann ist die Wahrscheinlichkeit des Bestehens einer CMT Erkrankung gering. Die Verwendung eines digitalen Stammbaumprogramms ist bei der Stammbaumerhebung zu empfehlen.

Bei den x-chromosomalen CMT Formen, insbesondere bei CMTX1 durch Mutation im *Connexin32* Gen ist noch folgendes wichtig: Anders als bei anderen X-chromosomalen Krankheiten – wie z. B. der Hämophilie – können Frauen recht deutlich betroffen sein. Dies hängt mit der sog. Lyonisierung zusammen, also dem Vorgang der X-chromosomalen Inaktivierung. Sind Sohn und Mutter betroffen, wird dann nicht selten zunächst fälschlicherweise der Verdacht auf CMT1A gestellt und ein x-chromosomaler Erbgang gar nicht in Erwägung gezogen. Meist sind aber Söhne dann doch stärker betroffen als ihre Mütter.

Segregationsanalysen

Bei der großen Anzahl von CMT Genen besteht gegenwärtig folgendes Problem: Durch next generation sequencing

(NGS) können viele Gene parallel analysiert werden. Dies kann als whole exome sequencing durchgeführt werden, häufiger aber als sog. targeted NGS. Bei letzterem werden nur diejenigen Gene untersucht, bei denen eine kausale Verbindung zu einer CMT Erkrankung bereits nachgewiesen wurde oder zumindest hoch wahrscheinlich ist. Aber selbst, wenn nur solche „Polyneuropathiegene“ untersucht werden, führt dies oft dazu, dass Sequenzvarianten gefunden werden, die bislang noch nicht als eindeutig pathogen beschrieben wurden. Kliniker und Molekulargenetiker wissen dann zunächst nicht, ob diese Variante die Ursache des klinischen Syndroms des Patienten ist, oder ob sie harmlos ist und gar nicht zu der Polyneuropathie bei diesem Patienten geführt hat. Es könnte sein, dass die Ursache für die Polyneuropathie beim gegebenen Patienten vielleicht in einem anderen, bislang noch nicht bekannten CMT Gen liegt. Dies liest sich in Publikationen dann etwa so: „we describe several novel likely pathogenic variants“ [24]. Es werden also neue Varianten in Polyneuropathie Genen beschrieben, von denen im Einzelfall gar nicht ganz sicher ist, dass sie auch wirklich kausal für die Polyneuropathie sind. Dies führt dazu, dass bei einer neuen Variante die Wahrscheinlichkeit der Pathogenität in 5 Stufen angegeben werden sollten: pathogen – wahrscheinlich pathogen – unsicher – wahrscheinlich gutartig – gutartig [25]. Verfeinerte Methoden wie ClinPred und InterVar sind kürzlich erschienen [26, 27].

Feststellung der Pathogenität einer Sequenzvariante

Zur Klärung der Pathogenität einer Sequenzvariante bieten sich 3 Methoden an:

1. Molekulargenetiker können anhand von Datenbanken mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit abschätzen, ob die Sequenzvariante harmlos ist oder ob sie ev. zu einem pathologischen Genprodukt führt. Dazu gibt es Instrumente wie Mutation taster oder Polyphen, die aber nicht sehr zuverlässig funktionieren. Wird also in einer solchen „in silico“ Analyse eine Sequenzvariante als „deleterious“ klassifiziert, so ist noch lange nicht gesagt, dass sie auch wirklich kausal für die Polyneuropathie ist.
2. Mit funktionellen Methoden lässt sich das Genprodukt des betreffenden Gens nachweisen und damit klären, ob die in Frage stehende Genvariante ursächlich ist. Solche Methoden sind aber nicht allgemein verfügbar, teilweise auch unsicher und stehen v. a. nicht für alle Genprodukte zur Verfügung.
3. Die alternative oder auch ergänzende Methode ist eine Segregationsanalyse. Dabei werden mehrere Familienmitglieder klinisch und elektrophysiologisch sowie molekulargenetisch untersucht. Weisen alle klinisch betroffenen Familienmitglieder eine bestimmte Genvariante auf und alle klinisch nicht betroffenen weisen diese Genvariante nicht auf, dann spricht viel für die Kausalität dieser Variante. Je mehr Personen für eine solche Segregationsanalyse zur Verfügung stehen

und je mehr Meiosen zwischen den betroffenen Familienmitgliedern liegen, desto sicherer wird die Aussage. Ein Cousin 3. Grades ist genetisch hier informativer als ein Geschwister, denn die Wahrscheinlichkeit, dass klinischer Phänotyp und der Genotyp unabhängig sind aber dennoch zufällig gemeinsam segregieren, ist bei einem Cousin 3. Grades wesentlich geringer als bei einem Geschwister. Mit diesen Methoden konnte in einer eigenen großen Familie ein neues CMT Gen etabliert werden [28].

Hindernisse einer Segregationsanalyse

Die Methode der Wahl zur Feststellung der Pathogenität einer Sequenzvariante für den klinischen Neurologen ist also die Segregationsanalyse. Die Basis derselben ist die richtige Klassifizierung der Mitglieder einer Familie als klinisch/elektrophysiologisch betroffen oder nicht betroffen. Bei dieser nur scheinbar leichten Aufgabe müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden:

1. Polyneuropathien sind häufig. Auch in einer CMT Familie kann ein Familienmitglied eine Polyneuropathie anderer Genese haben. Dieses als „betroffen“ klassifizierte Familienmitglied stört ggfs. die Segregationsanalyse.
2. Ein junger Mensch könnte Genträger eines mutierten Gens sein, aber noch asymptomatisch. CMT Patienten kommen nicht selten erst in der 2. Lebenshälfte zur Untersuchung. Ein solcher klinisch falsch klassifizierter junger Familienangehöriger kann die Segregationsanalyse dieser Familie in eine falsche Richtung lenken.
3. Bei Segregationsanalyse im Allgemeinen spielt die Penetranz einer Erkrankung eine große Rolle. Hier ist bei den CMT Erkrankungen allerdings festzustellen, dass bei den meisten bislang bekannten Familien genetisch betroffene Mitglieder zumindest im höheren Lebensalter klinische Symptome oder aber zumindest elektrophysiologische Auffälligkeiten aufweisen. Dauerhaft ganz asymptomatische Merkmalsträger sind also wahrscheinlich sehr selten.
4. Bei rezessiven Erkrankungen und auch bei X-chromosomalen Erkrankungen ist es bei der heute in Deutschland meist bestehenden kleinen Familiengröße oft schwierig, eine ausreichende Anzahl von Familienmitgliedern für eine solche Analyse zu rekrutieren.

Molekulargenetische Untersuchungen

Wer eine molekulargenetische Untersuchung veranlasst, muss den Patienten nicht nur ausführlich neurologisch und elektrophysiologisch, ggfs. auch sonografisch, untersuchen, sondern muss den Patienten auch ausführlich beraten. Dabei muss der Inhalt des Gendiagnostikgesetzes und das Recht auf Wissen und Nichtwissen berücksichtigt werden. Ärztekammern bieten hierzu fachspezifische Weiterbildungen an. Schließlich muss berücksichtigt werden, dass das Ergebnis einer molekulargenetischen Untersuchung auch Auswirkungen auf die Familie des Betroffenen haben kann.

Bei der Indikation einer Untersuchung muss man wissen, dass die häufigste Form der CMT, die CMT1A, durch eine Gendosisveränderung zustande kommt. Diese kann mithilfe einer MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), einer Variante der Multiplex-PCR, erfasst werden. Gendosisveränderungen werden mithilfe des next generation sequencing bislang nicht erfasst, auch wenn es hierzu erste Untersuchungen gibt [29]. Eine MLPA hat außerdem den Vorteil, dass nicht nur die Duplikation, sondern auch die Deletion des *PMP22* Gens erfasst wird (HNPP).

Die allermeisten Gene weisen allerdings keine Gendosisveränderung, sondern Punktmutationen auf. Deren Erfassung war mit der klassischen Sanger-Sequenzierung nur mit großem Aufwand zu erfassen, ist heute dank der Möglichkeiten des NGS jedoch deutlich einfacher geworden. Mit dieser Methode konnte ein nicht unerheblicher Teil von bislang ungeklärten CMT Fällen aufgeklärt werden, wobei die richtige Bewertung der großen Zahl gefundener Genvarianten eine neue Herausforderung darstellt [24, 29, 31–34].

Therapie

Bei vielen Patienten besteht Bedarf nach einer Versorgung des Hohlfußes. Dies geschieht in erster Linie durch einen qualifizierten orthopädischen Schuhmachermeister. Fußchirurgische Maßnahmen können erforderlich werden. Die Indikation zu einer solchen Maßnahme sollte aber vom fußchirurgischen Spezialisten gestellt werden. Wichtig ist eine intermittierende krankengymnastischen Behandlung.

Die Beratung über den zu erwartenden Krankheitsverlauf ist insbesondere bei jungen Menschen in der Berufsfindung wichtig. Bei Diagnose einer hereditären Polyneuropathie sollten Berufe mit erhöhter Anforderung an körperliche Fitness (z. B. Besteigen von Gerüsten etc.) möglichst nicht gewählt werden. Eine medikamentöse Behandlung steht weitgehend noch nicht zur Verfügung. Nach anfänglichen Hoffnungen hat sich kein eindeutig positiver Effekt von Vitamin C bei der CMT1A finden können [35, 36].

Bei der HNPP kann durch prophylaktische Maßnahmen das Auftreten einer Lähmung verhindert werden. Die Patienten müssen ausführlich darüber aufgeklärt werden, dass längere Druckwirkung auf einen Nerv zu einer Lähmung führen kann. Besonders Operationen bergen ein Risiko für solche akuten Lähmungen. Daher übergeben wir den Patienten eine Bescheinigung, die sie mit sich führen können, um im Falle einer Operation Operateur und Anästhesist über die Notwendigkeit einer entsprechenden Lagerung zu informieren.

Therapie anderer Polyneuropathien

Es gibt mittlerweile Behandlungsmöglichkeiten bei einigen hereditären Polyneuropathien, die allerdings nicht zu den CMT Formen zählen. So steht schon seit einiger Zeit

die Behandlung von Polyneuropathien bei Transthyretin-Amyloidose zur Verfügung und seit kurzem sind 2 weitere Substanzen verfügbar: Inotersen und Patisiran [2, 3]. In diesem Zusammenhang kann auch die Polyneuropathie bei M. Fabry genannt werden, für deren Behandlung es eine Enzymersatztherapie gibt [37]. Die Polyneuropathie bei M. Fabry ist eine small fibre Neuropathie.

Diese ersten Ergebnisse von genetisch-pathophysiologisch orientierten Therapien bei Polyneuropathien zeigen, dass prinzipiell bei vielen CMT Formen ähnliche Therapien möglich sind. Bei der Entwicklung dieser Therapien ist die erhebliche genetische Heterogenität ein großes Problem. Ein weiteres Problem in der Evaluierung neuer Substanzen ist der sehr langsame Verlauf der Erkrankung, der die Evaluierung einer Therapieeffektes erschwert.

FRAU B., 67 JAHRE

Anamnese: Schon als Kind hatte sie Schwierigkeiten mit den Füßen. Beim Sport oft umgeknickt. Behandlung beim Orthopäden. Später habe sie von Schuhen mit Absätzen profitiert. Vater und dessen Mutter hatten ähnliche Füße. Eine Cousine hat eine ausgeprägte Fußheberlähmung. Befund: Hochgradige Fußheberparese, mittelgradige Fußsenkerparese. BER nicht auslösbar. Hypästhesie ab Unterschenkelmitte. Vibratio an den Malleoli 4/8. Steppergang, Zehengang partiell möglich. Trägt MBT Schuhe. CK Wert: 232 U/l. Molekulargenetisch besteht eine Duplikation des *PMP22* Gens. Vier Jahre später wird die 39-jährige Tochter der o.g. Patientin untersucht. Vor 1 Jahr habe sie mal Beschwerden mit den Füßen gehabt: sie kam nicht in die Schuhe rein. Sie hatte auch Rückenschmerzen, ein Bandscheibenschaden wurde diagnostiziert. Befund Tochter: Keine Störung der Ästhesie, Vibratio Knöchel 6/8. MER mittellebhaft, ASR schwach auslösbar. Gang o.B., Zehen- und Fersengang gut möglich (► Tab. 2).

► **Tab. 2** Elektroneuropathische Werte zum Fallbericht. MAP = Amplitude des Muskelantwortpotentials in mV. SNAP = sensibles Nervenantwortpotential in μ V.

	Mutter		Tochter		
	NLG (m/s)	MAP/SNAP	NLG (m/s)	MAP/SNAP	F-Welle
N. tib.re	?	Kein MAP messbar	29	5,1	69
N. tib.li.	?	Kein MAP messbar	29	4.2	74
N. peron. re.	?	Kein MAP messbar		1.3	Nicht messb.
N. peron. li.	?	Kein MAP messbar		1.3	Nicht messb.
N. med. re.	27	5,1	32	10,4	45
N. suralis re.	?	Kein SNAP messbar	29	10 μ V	
N. suralis li.	?	Kein SNAP messbar	32	7.9 μ V	

KOMMENTAR ZUM FALLBERICHT

Typisch bei der Mutter:

- Medianus NLG liegt unter 38 m/s, damit Hinweis auf CMT1
- Bein NLG´s sind nicht bestimmbar, weil keine MAPs ableitbar
- Demyelinisierende PNP, die nach längerem Verlauf sekundär axonal wird
- Etwa 60-jähriger Verlauf vor Diagnosestellung einer CMT1A.
- Hochgradige Fußheberpareesen wurden in der Anamnese nicht erwähnt
- Der CK Wert ist oft leicht erhöht. Werte bis 500 sind nicht ungewöhnlich, werden dann bei nicht eindeutigen Sensibilitätsstörungen fälschlich als Myopathie-verdächtig interpretiert.

Interessant bei der Tochter:

- Die Tochter hat kaum auffällige neurologische Befunde.
- Dennoch ist die Neurografie gut passend zu CMT1A
- Offenbar ist der benigne Verlauf einer CMT1A nicht eindeutig erblich.

KERNAUSSAGEN

1. Die häufigsten Genmutationen bei CMT sind die Duplikation und die Deletion des *PMP22* Gens.
2. Die wichtigste elektrophysiologische Einteilung der CMTs sind CMT1 (demyelinisierend) und CMT2 (axonal)
3. Das Unterscheidungskriterium zwischen CMT 1 und CMT2 ist die NLG des N. medianus mit schneller und langsamer als 38 m/s.
4. Nicht selten ist bei CMT2 der axonale Verlust so stark, dass gar keine MAPs von den Beinen abgeleitet werden können.
5. Die wichtigste Maßnahme der HNPP ist die Aufklärung des Patienten über mögliche prophylaktische Maßnahmen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Autorinnen/Autoren



Andreas Ferbert

Geb. 1951 in Worms. Musikstudium an der Musikhochschule Detmold. Studium der Medizin und Psychologie in Düsseldorf und Bonn. Ausbildung in Neurologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie und Psychiatrie in Bonn, Köln, Aachen, London (Queen Square). Habilitation an der RWTH Aachen. 1992–2017 Direktor der Neurologischen Klinik im Klinikum Kassel.



Christian Roth

Geb. 1975 in Freudenstadt, 1996–2002 Studium der Humanmedizin in Mainz, 2003–2007 Assistenzarzt Klinik für Neurologie Klinikum Kassel, 2007–2009 Zentrum für soziale Psychiatrie Kurhessen, Bad Emstal; 2009–2013 Leiter der neurologisch-neurochirurgischen Intensivstation, Klinikum Kassel, 2013–2017 leitender Oberarzt

Klinikum Kassel, 2018 Chefarzt der Klinik für Neurologie und Klinischen Neurophysiologie, DRK-Klinken Nordhessen, Kassel. Facharzt für Neurologie, Intensivmedizin und Notfallmedizin.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Ferbert
Neurologische Klinik
Klinikum Kassel
Mönchebergstraße 41–43
34125 Kassel

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Dr. med. Johannes Koren, Wien.

Literatur

- [1] Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA et al. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 5–20
- [2] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11–21
- [3] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22–31
- [4] Charcot JM, Marie P. Sur une forme particuliere d’atrophie musculaire progressive, souvent familiale, debutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Revue de Medecine* 1886; 6: 97–138
- [5] Thomas PK, Calne DB, Stewart G. Hereditary motor and sensory polyneuropathy (peroneal muscular atrophy). *Ann Hum Genet* 1974; 38: 111–153
- [6] Bonne G, Rivier F, Hamroun D. The 2018 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 1152–1183
- [7] Irobi J, De Jonghe P, Timmerman V. Molecular genetics of distal hereditary motor neuropathies. *Hum Mol Genet* 2004; 13: R195–R202
- [8] Braathen GJ. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012. doi:10.1111/ane.12013 iv-22
- [9] Bienfait HM, Faber CG, Baas F et al. Late onset axonal Charcot-Marie-Tooth phenotype caused by a novel myelin protein zero mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 534–537
- [10] Crosbie J, Burns J. Are in-shoe pressure characteristics in symptomatic idiopathic pes cavus related to the location of foot pain? *Gait Posture* 2008; 27: 16–22
- [11] Ferbert A, Zibat A, Rautenstrauss B et al. Laing distal myopathy with a novel mutation in exon 34 of the MYH7 gene. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 598–603
- [12] Gallardo E, Garcia A, Combarros O et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain* 2006; 129: 426–437
- [13] Thomas PK, Marques W Jr., Davis MB et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 1997; 120 (Pt 3): 465–478
- [14] Weiller C, Ferbert A. Hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) and optic atrophy (HMSN type VI, Vizioli). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 246–249
- [15] Chung KW, Kim SB, Park KD et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. *Brain* 2006; 129: 2103–2118 Epub 2006 Jul 21 10
- [16] Charcot JM. Sur quelques arthropathies qui paraissent dependre d’une lesion du cerveau ou de la moelle epiniere. *Arch Des Phys Norm et Pathol* 1868; 1: 161
- [17] Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259–280
- [18] Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2000; 123: (Pt 7) 1516–1527
- [19] Aramideh M, Hoogendijk JE, Aalfs CM et al. Somatosensory evoked potentials, sensory nerve potentials and sensory nerve conduction in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *J Neurol* 1992; 239: 277–283
- [20] Ferbert A, Wilken B, Roth C. Erbliche Polyneuropathien. *Neurophysiol Lab* 2007; 29: 49–69
- [21] Fabrizi GM, Tamburin S, Cavallaro T et al. The spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease due to myelin protein zero: An electrodiagnostic, nerve ultrasound and histological study. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 21–32
- [22] Loewenbruck KF, Dittrich M, Bohm J et al. Practically applicable nerve ultrasound models for the diagnosis of axonal and demyelinating hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN). *J Neurol* 2018; 265: 165–177
- [23] Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18: 603–618
- [24] Bacquet J, Stojkovic T, Boyer A et al. Molecular diagnosis of inherited peripheral neuropathies by targeted next-generation sequencing: molecular spectrum delineation. *BMJ Open* 2018; 8: e021632
- [25] Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–424
- [26] Alirezaie N, Kernohan KD, Hartley T et al. ClinPred: Prediction Tool to Identify Disease-Relevant Nonsynonymous Single-Nucleotide Variants. *Am J Hum Genet* 2018; 103: 474–483

- [27] Li Q, Wang K. InterVar: Clinical Interpretation of Genetic Variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *Am J Hum Genet* 2017; 100: 267–280
- [28] Safka Brozkova D, Deconinck T, Griffin LB et al. Loss of function mutations in HARS cause a spectrum of inherited peripheral neuropathies. *Brain* 2015; 138: 2161–2172
- [29] Nam SH, Hong YB, Hyun YS et al. Identification of Genetic Causes of Inherited Peripheral Neuropathies by Targeted Gene Panel Sequencing. *Mol Cells* 2016; 39: 382–388
- [30] DiVincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC et al. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2: 522–529
- [31] Marttila M, Kytovuori L, Helisalme S et al. Molecular Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth Disease in Northern Ostrobothnia, Finland: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 2017; 49: 34–39
- [32] Dohrn MF, Glockle N, Mulahasanovic L et al. Frequent genes in rare diseases: panel-based next generation sequencing to disclose causal mutations in hereditary neuropathies. *J Neurochem* 2017; 143: 507–522
- [33] Drew AP, Zhu D, Kidambi A et al. Improved inherited peripheral neuropathy genetic diagnosis by whole-exome sequencing. *Mol Genet Genomic Med* 2015; 3: 143–154
- [34] Hoyer H, Braathen GJ, Busk OL et al. Genetic diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease in a population by next-generation sequencing. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 210401
- [35] Gess B, Baets J, De Jonghe P et al. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. doi:10.1002/14651858.CD011952:CD011952
- [36] Pareyson D, Reilly MM, Schenone A et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 320–328
- [37] Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 416–427

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0925-1719>

Klin Neurophysiol 2019; 50: 125–136

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1434-0275

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://eref.thieme.de/CXD7F9H>. Sollten Sie Fragen zu Online-Teilnahme haben, finden Sie unter cme.thieme.de/hilfe eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXD7F9H> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512019156640177



Frage 1

Welche Aussage ist falsch?

- A Hereditäre Polyneuropathien umfassen die Gruppe der HMSN oder auch CMT Erkrankungen, es gibt aber auch hereditäre Systemerkrankungen mit einer Polyneuropathie als Teilsymptom
- B Bei einer CMT Polyneuropathie dominieren – wie bei der diabetischen Pnp- die sensiblen Ausfälle
- C Mittlerweile gibt es mehr als 70 Gene, deren Mutation zu einer CMT Polyneuropathie führen
- D Die häufigste CMT Form ist die Duplikation des *PMP22* Gens (CMT1A).
- E CMT1 umfassen die demyelinisierenden (dominanten) CMT Erkrankungen, CMT2 die axonalen (dominanten) CMT Erkrankungen

Frage 2

Welche Aussage trifft zu?

- A Zur Unterscheidung zwischen CMT1 und CMT2 ist die motorische NLG des N. medianus wichtiger als die NLG des N. tibialis
- B Bei CMT1 ist die sensible NLG meist normal.
- C Auch im Spätstadium sind die Amplituden der Muskelantwortpotentiale bei CMT1 Erkrankungen normal
- D Bei der elektrophysiologischen Diagnostik von CMT Erkrankungen ist die verzögerte NLG der wesentliche Befund, CMAP Amplituden spielen keine bedeutsame Rolle
- E Bei CMT Erkrankungen sind Armnerven und Beinerven etwa gleich schwer betroffen.

Frage 3

Welche Aussage ist falsch?

- A Bei der Charcot-Marie-Tooth Erkrankung handelt es sich um eine Polyneuropathie
- B Die Charcot Neuroarthropathie ist nicht hereditär.
- C Bei M. Friedreich ist eine Mitbeteiligung des peripheren Nerven die Regel.
- D Die CMT Erkrankungen sind meist dominant, seltener rezessiv oder X-chromosomal
- E Bei der Charcot Neuroarthropathie steht die Polyneuropathie im Vordergrund.

Frage 4

Welche Aussage trifft zu?

- A Wird eine neue Sequenzvariante in einem CMT Gen gefunden, dann kann man davon ausgehen, dass diese ursächlich für die Polyneuropathie des Patienten ist.
- B Liegt die motorisch NLG des N. medianus unter 38 m/s, dann sprechen wir von einer CMT1 Erkrankung.
- C Die Penetranz eines mutierten CMT Gens ist auch im höheren Lebensalter nicht sehr hoch.
- D Ob eine neue Sequenzvariante in einem CMT Gen für die Polyneuropathie eines Patienten verantwortlich ist, lässt sich ziemlich sicher in sog. „in silico“ Datenbanken nachschlagen.
- E Bei einer Segregationsanalyse wird in vielen, genetisch voneinander unabhängigen (nicht verwandten) Patienten überprüft, ob der Phänotyp einerseits und der Genotyp andererseits immer zusammen vererbt werden.

Frage 5

Welche Aussage trifft zu?

- A Ein Leitungsblock ist ein typisches Zeichen von CMT1.
- B Ein Leitungsblock ist ein typisches Zeichen von CMT2.
- C Ein Leitungsblock wird üblicherweise nach elektrischer Reizung eines Nervs proximal erfasst. Die distale Reizung des Nervs ist hierzu nicht geeignet.
- D Ein Leitungsblock kann bei hereditärer Polyneuropathie mit Neigung zu Drucklähmung (HNPP) gefunden werden.
- E Bei einem Leitungsblock beträgt die Amplitude des Muskelantwortpotentials nach Reizung distal weniger als 50 % der Amplitude nach Reizung proximal.

Frage 6

Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Die häufigste Mutation bei CMT ist eine Duplikation im *PMP22* Gen.
- B Bei HNPP (hereditäre Pnp mit Neigung zu Drucklähmung) ist das gleiche Gen betroffen wie bei CMT1A. Es handelt sich einmal um eine Deletion und zum anderen um eine Duplikation dieses Gens.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

- C Mit einer NGS (next generation sequencing) Untersuchung können alle wesentlichen Mutationen, die zu einer CMT führen, nachgewiesen werden.
- D Wer eine Genuntersuchung bei einem Patienten veranlasst, muss den Patienten ausführlich beraten und die Voraussetzungen des Gendiagnostikgesetzes berücksichtigen.
- E Eine genetische Untersuchung auf CMT soll nicht durchgeführt werden, ohne dass zuvor eine ausführliche Neurografie ggfs. mit EMG durchgeführt wurde.

Frage 7

Welche Aussage über die hereditäre Polyneuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP) trifft zu?

- A Die HNPP zählt zu den seltenen CMT Erkrankungen.
- B Die HNPP manifestiert sich nicht durch eine Lähmung nach einer Operation.
- C Man kann bei der ausführlichen Neurografie eines HNPP Patienten meist in allen Nerven deutlich verzögerte NLG Werte messen.
- D Patienten mit HNPP haben im symptomatischen Nerven keinen Leitungsblock.
- E Patienten mit einer HNPP sollen auf jeden Fall einer Diagnose zugeführt werden, da bei dieser Krankheit prophylaktische Maßnahmen eine große Bedeutung haben. Auch Familienuntersuchungen sind erforderlich.

Frage 8

Zu den Genen, deren Mutation relativ häufig zu einer CMT führt, gehören *nicht*:

- A *MPZ* bzw. *P0*
- B *Mitofusion2 (MFN2)*
- C *Connexin32*
- D *PMP22*
- E *ATTC*

Frage 9

Welche Aussage trifft zu, wenn bei einem Patienten mit einer CMT Erkrankung in einer next generation sequencing Untersuchung eine neue Genvariante gefunden wird?

- A Sog. funktionelle Untersuchungen, die die Expression des Genprodukts erfassen, sind leicht verfügbar und können einfach klären, ob diese Variante verantwortlich ist für die Pnp des Patienten.
- B Sog. in silico Analysen sind nicht geeignet, etwas zur Klärung der Kausalität einer unklaren Sequenzvariante beizutragen.
- C Eine Segregationsanalyse kann die Frage der Kausalität der Variante klären, wenn die untersuchte Familie groß genug ist.
- D Klinische Untersuchung und elektrophysiologische Untersuchung lassen meist eine genaue Zuordnung des klinischen Syndroms zu einem bestimmten Genotypus zu.
- E Für die meisten durch NGS gefundenen Genvarianten besteht Kausalität; sie sind also für die CMT Erkrankung verantwortlich.

Frage 10

Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Ein Hohlfuß entwickelt sich häufig nach langem CIDP Verlauf.
- B Hohlfüße in Verbindung mit einer Polyneuropathie sind ein Hinweis für eine hereditäre Ursache.
- C Hohlfüße treten auch im Rahmen orthopädischer Ursachen auf.
- D Das Fehlen eines Hohlfußes schließt das Vorliegen einer CMT Erkrankung nicht aus.
- E Die sensiblen Symptome werden von CMT-Patienten häufig kaum wahrgenommen.