

Zur neuralen Muskelatrophie vom Typ Charcot-Marie-Tooth (CMT = Hereditäre motorische und sensorische Neuropathie, HMSN):

Mit dem Begriff HMSN bzw. CMT wird eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, die sich durch eine fortschreitende motorische und sensible Polyneuropathie (Nervenerkrankung) auszeichnet. Betroffene Patienten entwickeln symmetrische beinbetonte Lähmungen und Atrophien der Muskulatur (= Abnehmen der Muskelmasse), oft begleitet von mäßiggradigen Sensibilitätsstörungen, abgeschwächten Muskeleigenreflexen und Fußdeformitäten (Hohlfußbildung u. a.). Mit einer Häufigkeit von 1:2.500 bis 7:100.000 gehören sie zu den häufigsten erblich bedingten neuromuskulären Erkrankungen.

Es sind viele verschiedene Formen bekannt, klinisch werden v. a. demyelinisierende Formen (die mit einer verzögerten Nervenleitgeschwindigkeit einhergehen) von axonalen Formen (mit normaler Nervenleitgeschwindigkeit, aber reduzierter Amplitude) unterschieden. Darüber hinaus gibt es auch intermediäre Formen (bei denen sowohl Myelin- als auch Axone beeinträchtigt sind).

Die *hypertrophische (demyelinisierende) Form* der neuralen Muskelatrophie (HMSN Typ 1) beginnt meist in der zweiten bis vierten Lebensdekade, ist gekennzeichnet durch Atrophien und Schwächen der kleinen Fußmuskulatur, der Unterschenkel und durch den Verlust der Muskeleigenreflexe an den Beinen. Gelegentlich werden auch leichte Sensibilitätsstörungen (Taubheitsgefühl) an den Füßen bemerkt. Die betroffenen Nerven können verdickt (= hypertroph) sein. Sehr oft werden bei den Patienten Fußdeformitäten festgestellt, Hohlfüße, denen eine Krallenstellung der Zehen folgen kann. Die Schwächen der Fuß- und Unterschenkelmuskulatur stehen also neben den Fußdeformitäten im Vordergrund. Sind die Schwächen deutlicher ausgeprägt, findet man in der Regel eine Fußheber-schwäche. Schwerere Lähmungen kommen nur selten vor. Eine Rollstuhlabhängigkeit tritt in der Regel auch im fortgeschrittenen Lebensalter nicht auf. Oft wird die Erkrankung initial auch nicht als solche von den Betroffenen erkannt. Durch die Elektroneurographie können die Nervenleitgeschwindigkeiten gemessen werden. Sowohl die Nervenleitgeschwindigkeiten der motorischen wie auch der sensiblen Nervenfasern sind deutlich vermindert. Im Bereich der Nerven an den Armen und Beinen sowie an den sensiblen Nervenfasernsträngen des Rückenmarks (Hinterstränge) findet man bei der Untersuchung von Gewebe unter dem Lichtmikroskop einen Verlust von Fasern mit Markscheiden, die besonders wichtig sind, um hohe Nervenleitgeschwindigkeiten zu erzielen. Die Fasern werden durch frustrane Reparaturmechanismen dicker, "hypertroph". Eine kausale Therapie steht zurzeit nicht zur Verfügung. Allerdings können Rehabilitationsmaßnahmen hilfreich sein.

Die *axonale Form* der neuralen Muskelatrophie (HMSN Typ 2) beginnt meist zwischen dem 5. und 25. Lebensjahr, ist gekennzeichnet durch Atrophien und Schwächen der kleinen Fußmuskulatur, der Unterschenkel und durch den Verlust der Muskeleigenreflexe an den Beinen. Circa 20 bis 40 % der Patienten berichten über Fußschmerzen. Insgesamt sind die Schwere der Symptomatik und der Zeitpunkt des Beginns bei diesem Krankheitsbild sehr variabel, in manchen Fällen wird die Erkrankung auch nicht als solche von den Betroffenen erkannt. Durch die Elektroneurographie können die

Nervenleitgeschwindigkeiten gemessen werden. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist bei der HMSN Typ 2 im Gegensatz zur HMSN Typ 1 nicht vermindert.

Eine kausale (heilende) Therapie steht zurzeit für die HMSN Typ 2 nicht zur Verfügung. Allerdings können Rehabilitationsmaßnahmen (Physiotherapie, Spezialschuhe etc.) hilfreich sein. Übergewicht sollte möglichst vermieden und folgende Medikamente sollten wegen ihrer Neurotoxizität (nervenschädigenden Wirkung) nicht eingesetzt werden: Vincristin, Taxol, Cisplatin, Isoniazid, Nitrofurantoin.

Vererbung:

Es sind verschiedene Unterformen einer HMSN bekannt, die klinisch voneinander nahezu nicht zu unterscheiden sind. Den meisten Unterformen liegt ein **autosomal¹-dominanter Erbgang** zugrunde. Einige Formen werden jedoch autosomal-rezessiv² oder X-chromosomal-rezessiv³ vererbt.

Bei etwa 75 % der autosomal-dominanten HMSN-Typ 1 Formen wurde eine Mutation (Veränderung der genetischen Information) im *PMP22*-Gen (peripher myelinprotein 22) und bei ca. 10% Mutationen im *MPZ*-Gen (myelinproteinzerogene) nachgewiesen. Für die HMSN-Typ 2 und verwandte Erkrankungen sind mehr als 50 Gene bekannt. Im *MFN2*-Gen, welches für den Typ CMT2A2 kodiert, werden beispielsweise bei etwa 20-30 % der Patienten mit einer HMSN Typ 2 Mutationen nachgewiesen. Mutationen in den anderen assoziierten Gene treten wesentlich seltener auf.

¹ Autosomal bedeutet, dass die Erbanlage, die das Merkmal verursacht, nicht auf einem Geschlechtschromosom, sondern auf einem anderen Chromosom der übrigen 22 Chromosomenpaare (Autosomen) liegt. Das heißt, das Merkmal kann unabhängig vom Geschlecht, bei Frauen oder Männern gleichermaßen auftreten. In den Körperzellen liegt die genetische Information (abgesehen von den Geschlechtschromosomen X und Y) jeweils doppelt vor, wobei je ein vollständiger Chromosomensatz vom Vater und einer von der Mutter stammt. Wenn die Veränderung eines Gens, entweder des auf dem mütterlichen oder des auf dem väterlichen Chromosom, bereits zur Merkmalsausprägung führt, spricht man von dominanter Genwirkung (das veränderte Gen überdeckt die Ausprägung des Normal-Gens). Jedes Kind eines Trägers der veränderten Erbanlage hat eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, ebenfalls Genträger zu sein. Bei autosomal-dominanten Erkrankungen ist oft eine eingeschränkte Penetranz (Manifestationshäufigkeit eines Gens) und variable Expressivität (Manifestationsstärke eines Gens) möglich. Das bedeutet, dass nicht alle Genträger die Merkmale ausbilden und somit die Wahrscheinlichkeit für dieses Syndrom bei den Verwandten geringer ist, als theoretisch angenommen. Außerdem kann das Merkmalsbild bei den Verwandten variieren. Das ermittelte Wiederholungsrisiko für Kinder von Patienten liegt dann unter 50 %. Tritt eine autosomal-dominant bedingte Erkrankung erstmalig in einer Familie auf, dann hat sich eine Neumutation (neu entstandene Veränderung) des betreffenden Gens in einer der zur Befruchtung gelangten Keimzellen (Ei- oder Samenzelle) der Eltern ereignet. Es ist ein einmaliges Ereignis, das sich bei Verwandten (Kinder des Patienten ausgenommen) nicht wiederholt. In einem solchen Fall besteht für weitere Kinder kein der Normalbevölkerung gegenüber erhöhtes Risiko bezüglich dieser Erkrankung. Die Mutation kann nur an Nachkommen eines Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % vererbt werden.

² Im Falle eines **autosomal-rezessiven Erbganges** hat ein Erkrankter zwei veränderte Gene, wovon er jeweils ein Allel (entsprechende Zustandsform des Gens) von jedem Elternteil erhalten hat. Beide Eltern sind gesunde Anlagenträger, man bezeichnet dies als heterozygot (eines der zusammengehörigen Allele ist verändert, das andere ist normal). Für weitere Kinder eines solchen Elternpaares beträgt die Wahrscheinlichkeit 25 %, dass das Kind ebenfalls erkrankt, 50 % dass das Kind heterozygot wird (das entspricht dem Status der Eltern) und 25 %, dass das Kind beide nicht-mutierten Allele der Eltern erbt und somit homozygot gesund ist. Kinder eines Patienten erben von diesem in jedem Fall eines der veränderten Allele. Somit sind sie in der Regel heterozygot, da sie vom anderen Elternteil ein normales Allel vererbt bekommen. Nur für den Fall, dass der gesunde Elternteil auch Anlagenträger (Heterozygoter) ist, entwickeln Kinder Symptome der Erkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 %. Nur bei Verwandtschaft der Eltern und bei häufig in der Durchschnittsbevölkerung auftretenden Erkrankungen mit diesem Erbgang ist ein solcher Sonderfall zu diskutieren.

³ Der **X-chromosomal-rezessive Erbgang** ist dadurch charakterisiert, dass eine Mutation auf dem X-Chromosom vorliegt. Dadurch tritt die Erkrankung geschlechtsgebunden auf. Bei Frauen, die zwei X-Chromosomen tragen, von denen nur eines mutiert ist, prägt sich das Krankheitsbild selten aus (Überträgerinnen, Konduktorinnen, Carrier). Bei Männern, die nur ein X-Chromosom haben (neben einem Y-Chromosom), kommt es bei vorhandener Mutation des X-Chromosoms zur Erkrankung. Söhne von Überträgerinnen haben ein Risiko von 50 %, die Erkrankung auszubilden, während die Töchter mit der gleichen Wahrscheinlichkeit ebenfalls Überträgerinnen sein können. Somit sind alle Töchter eines Patienten mit einer X-chromosomal-rezessiven Erkrankung Überträgerinnen und alle Söhne nicht von der Erkrankung betroffen, da letztere vom Vater das Y-Chromosom erben.

⁴ Methode: DNA-Präparation aus der Blutprobe nach Standardmethode. Zum Ausschluss von Duplikationen wurde das MLPA-Kit P033 (multiplex ligation dependent probe amplification) der Firma MRC-Holland