

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Hereditäre Neuropathien: Welcher Test und wann?

Auer-Grumbach M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (4), 198-204

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Hereditäre Neuropathien: Welcher Test und wann?

M. Auer-Grumbach

Kurzfassung: Hereditäre Neuropathien zählen zu den am häufigsten vererbten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 1:2500. Sie sind klinisch und genetisch sehr heterogen, wodurch die genaue genetische Zuordnung oft erheblich erschwert ist. Der klassische Phänotyp umfasst distale Atrophien und Paresen sowie sensible Ausfälle an den oberen und unteren Extremitäten, Abschwächung oder Verlust der Muskeleigenreflexe sowie eine Fußdeformität und Gangstörung. Derzeit sind Mutationen in > 50 Genen bekannt. Diese Übersichtsarbeit stellt eine Klassifikation hereditärer Neuropathien vor und bietet Richt-

linien zur zielgerichteten, aktuellen genetischen Diagnostik.

Schlüsselwörter: hereditäre Neuropathien, Charcot-Marie-Tooth, CMT, Gen

Abstract: Hereditary Neuropathies – Guidelines for Genetic Testing. Hereditary neuropathies are among the most frequent hereditary neurological diseases with a prevalence of 1:2500. They are clinically and genetically very heterogeneous. Therefore, their exact genetic classification is often seriously compli-

cated. The classical phenotype comprises distal atrophies and weakness as well as sensory abnormalities in upper and lower limbs, diminished or absent tendon reflexes, foot deformities, and gait disturbances. At present, mutations in > 50 genes have been described.

This overview presents a classification of hereditary neuropathies and offers guidelines for target-oriented, up-to-date genetic diagnosis. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (4): 198–204.**

Key words: hereditary neuropathies, Charcot-Marie-Tooth, CMT, gene

■ Einleitung

Hereditäre Neuropathien gehören zu den am häufigsten vererbten neurologischen Erkrankungen. Ihre Prävalenz wird mit 17–40:100.000 angegeben [1, 2], wonach in Österreich mit bis zu 4000 Betroffenen gerechnet werden kann. Die Vererbung kann autosomal dominant, autosomal rezessiv oder X-gebunden sein. Nicht selten tritt die Erkrankung jedoch aufgrund einer Neumutation sporadisch auf, weshalb eine Familienanamnese oft fehlt [3–6]. Infolge einer Genmutation kommt es zu einer Störung der Funktion der peripheren Nerven, deren Auswirkung sich an den längsten Nerven zeigt, sodass die neurologischen Ausfälle insbesondere die distalen Extremitätenabschnitte betreffen. Je nach zugrunde liegender genetischer Abweichung sind motorische, sensible und/oder autonome Nerven in unterschiedlichem Ausmaß betroffen. Hieraus ergibt sich das unterschiedliche klinische Erscheinungsbild mit ausschließlich oder überwiegend motorischen Ausfällen (= distale motorische Neuropathie [dHMN]) [7], vorrangig sensiblen (und autonomen) Störungen (HSN, HSAN) [8] oder gemischten Formen (HMSN) [3–6]. Die klassische HMSN ist auch nach ihren Erstbeschreibern 1886 als Charcot-Marie-Tooth- (CMT-) Syndrom bekannt [9]. Überlappungen der klinischen Unterformen (dHMN, HSN, HMSN) sind selbst innerhalb einzelner Familien bei gleicher genetischer Ursache möglich [10–13]. Dennoch beruht die derzeitige genetische Klassifikation auf diesen sehr hilfreichen, klinisch-elektrophysiologisch definierten Untergruppen. Gelegentlich bedingt die Genmutation eine primäre Störung der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark. Hieraus resultieren rein motorische Formen, die der dHMN zugeordnet werden, aber auch als distale SMA bekannt sind [14, 15]. Schließlich kann der Gendefekt auch das erste und zweite Motoneuron betreffen und entsprechend das klinische Bild prägen [11].

Die Bestimmung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) liefert einen entscheidenden Beitrag zur Abgrenzung der einzelnen Unterformen. Sie darf daher als Basisuntersuchung vor der genetischen Diagnostik nicht fehlen. Die Elektromyographie (EMG) kann zur Abgrenzung distaler Myopathien, zur Verlaufsbeurteilung, aber auch zur Einschätzung der Aktualität des Krankheitsverlaufs sinnvoll sein. Besteht der Verdacht auf eine Mitbeteiligung des 1. Motoneurons bzw. der zentralen Leitungsbahnen, ist auch die Bestimmung der magneto-evokierten und somatosensorischen Potenziale (MEP, SSEP) hilfreich zur Beantwortung dieser Fragestellung.

Die Entschlüsselung der genetischen Ursachen hereditärer Neuropathien in den vergangenen beiden Jahrzehnten hat zur Identifikation von bisher > 50 verschiedenen Genen geführt (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/>). Dennoch bleibt die zugrunde liegende ursächliche Mutation bei bis zu 50 % der Patienten weiterhin unklar. Durch neue genetische Testmethoden („next-generation sequencing“ [NGS]), die sich auch in der Diagnostik hereditärer Neuropathien bereits bewährt haben [16], ist mit der Identifikation weiterer Gene zu rechnen. Die ausgesprochene klinische und genetische Heterogenität der hereditären Neuropathien hat die genaue Diagnostik zu einer großen Herausforderung im Einzelfall gemacht.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, Richtlinien zu erstellen, die den möglichst erfolgreichen und gleichzeitig ökonomischen diagnostischen Weg bei hereditären Neuropathien darstellen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass – analog zur Einteilung hereditärer spastischer Spinalparalysen (HSP) [17] – eine Einteilung in klassische (reine) und komplizierte Formen (mit Zusatzsymptomen und mit besonderem Verlauf) sinnvoll ist (Tab. 1).

■ „Klassische“ hereditäre Neuropathien (= typisches „CMT-Syndrom“)

„Klassische“ hereditäre Neuropathien kommen am häufigsten vor. Der Phänotyp entspricht einer HMSN, wie sie auch

Eingelangt am 11. März 2013; angenommen nach Revision am 10. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 24. September 2013

Aus der Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Michaela Auer-Grumbach, Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: michaela.auer-grumbach@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Einteilung der hereditären Neuropathien nach klinischen und elektrophysiologischen Aspekten

Klassische Formen (HMSN, typisches CMT-Syndrom)*

CMT1 (HMSN1): demyelinisierend (N. medianus/N. ulnaris < 38 m/Sek.)
CMT2 (HMSN2): axonal (N. medianus/N. ulnaris > 38 m/Sek.)
ICMT (HMSN int): intermediär (N. medianus/N. ulnaris 25–45 m/Sek.)

Komplizierte Formen*

Hereditäre Neuropathien mit Zusatzsymptomen
Hereditäre Neuropathien mit besonderem Verlauf
– Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP)
– Hereditäre neuralgische Amyotrophie (HNA)
– Früh beginnende HMSN (early-onset HMSN, Déjerine-Sottas-Syndrom, DSS, HMSN3)
– Spät beginnende HMSN (late-onset HMSN, LOCMT)
– Distale motorische Neuropathie (dHMN, dSMA)
– Hereditäre sensible (und autonome) Neuropathie (HSN, HSAN)

*Alle Erbgänge sowie sporadische Formen sind möglich

aus der Erstbeschreibung von Charcot, Marie und Tooth bekannt ist; folglich wird sie als CMT-Syndrom bezeichnet [10]. Liegt das Vollbild des CMT-Syndroms vor, so handelt es sich um eine Blickdiagnose (Abb. 1). Der Krankheitsbeginn liegt meist in der ersten oder zweiten Lebensdekade. Es kommt zum Auftreten von symmetrischen distalen Atrophien mit Muskelschwäche. Betroffen sind v. a. die kleinen Hand- und Fußmuskeln sowie die Extensoren der Unterschenkel und Unterarme bei völlig oder weitgehend erhaltener Funktion der entsprechenden Flexoren. Bei deutlicher Atrophie der

Unterschenkelextensoren entsteht das typische Bild der Storchene. Eine Fußdeformität – meist Hohlfuß (Pes cavus), aber auch andere Abweichungen wie etwa Hammerzehen oder Plattfuß (Pes planus) sind möglich – liegt fast immer vor. Der neurologische Untersuchungsbefund zeigt häufig eine Abschwächung oder ein Fehlen der Muskeleigenreflexe, die Feinmotorik der Hände ist beeinträchtigt und das Gangbild imponiert plump, ist manchmal unsicher und gleicht einem Steppergang. Sensible Ausfälle stehen bei der klassischen Form meist im Hintergrund, gelegentlich klagen die Betroffenen über neuropathische Schmerzen. Die Koordination ist nicht beeinträchtigt. Krankheitsbeginn und Schweregrad können auch innerhalb der Familie deutlich variieren [3–6]. Daher kann es in unklaren Fällen von großem Vorteil sein, weitere betroffene Familienmitglieder zu untersuchen, um den Phänotyp richtig einzuordnen und dadurch den Genotyp zu bestimmen.

Nervenleitgeschwindigkeits- (NLG-) Befund bei der klassischen HMSN (CMT-Syndrom)

Die NLG-Untersuchung unterstützt die Verdachtsdiagnose einer HMSN und erlaubt eine weitere Unterteilung in demyelinisierende, axonale und intermediäre Formen. Außerdem hilft sie bei der Abgrenzung gegenüber der dHMN, bei der die sensiblen Potenziale unauffällig bleiben bzw. im fortgeschrittenen Stadium nur geringe Abweichungen zeigen.

Anhand des NLG-Befundes erfolgt die weitere Klassifikation der HMSN, welche sich an der motorischen NLG des N. medianus oder N. ulnaris orientiert [1].

- CMT1 (HMSN1): demyelinisierende Form (motorische NLG des N. medianus/N. ulnaris < 38 m/Sek.): Hier findet



Krankheitsbeginn in der 1. und 2. Lebensdekade

Distale Atrophien der Hand- und Fußmuskeln

Fußdeformität: meist Hohlfuß und Hammerzehen

„Storchene“

Distale sensible Ausfälle (Parästhesien, Dysästhesien)

Gelegentlich neuropathische Schmerzen

Pathologische NLG (demyelinisierend-axonal-intermediär)

Feinmotorische Einschränkungen

Steppergang

Familiäre Häufung

Abbildung 1: Klassischer Phänotyp hereditärer Neuropathien (typisches CMT-Syndrom).



Abbildung 2: Beginnende Skoliose und Atrophie der Schultergürtelmuskulatur bei komplizierter hereditärer Neuropathie, bedingt durch eine Mutation im TRPV4-Gen (siehe Tabelle 2: komplizierte hereditäre Neuropathie, in diesem Fall liegt der Phänotyp einer dSMA vor).

- man eine deutliche Verlangsamung der motorischen NLG, die meist alle peripheren Nerven gleichermaßen betrifft. Bei einem Großteil der Patienten mit CMT1 findet sich eine Duplikation am Chromosom 17p11.2 – jenem Bereich, der das für den Aufbau der Myelinscheiden sehr wichtige PMP22-Gen enthält [18].
- CMT2 (HMSN2): axonale Form (motorische NLG des N. medianus/N. ulnaris > 38 m/Sek.), oft Verminderung der motorischen Amplituden (CMAP) [19].
 - ICMT (HMSN-int): intermediäre Form (motorische NLG des N. medianus/N. ulnaris zwischen 25 und 45 m/Sek.). Nicht selten ist die motorische NLG nicht gleichermaßen an allen Nerven verlangsamt und schwankt auch im Seitenvergleich [20].

Insbesondere in der genetischen Klassifikation wird auch der Begriff CMT4 (HMSN4) verwendet. Damit fasst man die autosomal rezessiv vererbten Formen zusammen, wobei die NLG auch hier entweder im demyelinisierenden, axonalen oder im intermediären Bereich liegen kann [21].

Die Durchführung einer EMG-Untersuchung ist bei der klassischen CMT1 nicht unbedingt erforderlich und bringt meistens keine zusätzlichen Erkenntnisse. Zumindest genügt meist die Untersuchung eines peripheren, mäßig betroffenen Muskels, um den neurogenen Charakter der Erkrankung zu bestätigen. Die EMG-Untersuchung ist aber sinnvoll bei plötzlicher Verschlechterung der Krankheit, bei rasch zunehmenden Paresen etc., um eine zusätzliche, neu aufgetretene oder überlagerte Entzündung (z. B. chronisch idiopathische demyelinisierende Polyneuropathie [CIDP]) zu erkennen. Er-

gibt die Bestimmung der NLG Hinweise für eine ICMT- oder eine CMT2-Erkrankung, so wird die Durchführung einer EMG-Untersuchung stets empfohlen, da sie wertvolle diagnostische Hinweise geben kann, wie etwa bei Vorhandensein von Spontanaktivität in Form von neuromyotonen Entladungen, die auf eine besondere Verlaufsform hinweisen (siehe Tabelle 1, HMSN2 mit Neuromyotonie) [22].

Untersuchungen der somatosensibel evozierten Potenziale (SSEP) und der magnetevozierten Potenziale (MEP) sind bei der klassischen HMSN nur zur Abgrenzung einer komplizierten Form sinnvoll, wenn auch klinisch der Verdacht auf eine Mitbeteiligung der zentralen Leitungsbahnen besteht (persönliche Beobachtung).

■ „Komplizierte“ hereditäre Neuropathien

Hereditäre Neuropathien mit Zusatzsymptomen

Manchmal weisen Patienten neben dem klassischen Phänotyp einer hereditären Neuropathie zusätzliche Symptome – oft Leitsymptome – auf, deren Genese sehr wahrscheinlich auch auf das zugrunde liegende Gen zurückgeführt werden kann. Diese Zusatzsymptome bzw. besonderen Merkmale können die Verteilung der Atrophien und Paresen betreffen, aber auch weitere neurologische oder nichtneurologische Abweichungen darstellen (Abb. 2). Es empfiehlt sich aus mehreren Gründen, nach diesen zusätzlichen und besonderen Merkmalen regelmäßig zu fragen. Tabelle 2 fasst die wichtigsten bekannten Zusatzsymptome und das zugrunde liegende Gen zusammen. Zusatzsymptome hereditärer Neuropathien

- sind oft entscheidende Wegweiser für die zielführende genetische Diagnostik,
- dienen der Abgrenzung bzw. dem Ausschluss anderer zusätzlicher Erkrankungen,
- ersparen den Patienten oft belastende zusätzliche Untersuchungen, wenn sie als Teil der hereditären Polyneuropathie erkannt werden,
- ermöglichen es, manchmal vorbeugende Maßnahmen zu treffen und rechtzeitig eine Therapie einzuleiten, um Komplikationen zu verhindern, die sich aus den Zusatzsymptomen ergeben.

Hereditäre Neuropathien mit besonderem Verlauf

Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP)

Die Abkürzung HNPP steht für „Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies“. Die HNPP ist eine relativ häufige, aber besondere Verlaufsform der HMSN. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant, jedoch ist auch ein sporadisches Auftreten möglich. Patienten mit HNPP zeigen nicht den klassischen CMT-Phänotyp, manchmal besteht nicht einmal eine Fußdeformität. Die Reflexlage ist allerdings fast immer schwach oder die Muskeleigenreflexe fehlen überhaupt. Typisch sind immer wiederkehrende Parästhesien, aber auch Monoparesen, die oft nach minimaler Belastung durch Druck oder Vibration ausgelöst werden. Nicht nur Radialis- oder Peroneusparesen kommen vor, der gesamte Arm- oder Beinplexus kann betroffen sein. Weiters wird oft eine Heiserkeit nach längerem Sprechen berichtet und vieles andere mehr. Die Paresen und die sensiblen Ausfälle bilden sich meist innerhalb von Tagen bis Wochen wieder zurück. Die NLG-Untersuchung zeigt fast immer an allen peripheren Nerven axo-

Tabelle 2: Durch Zusatzsymptome „komplizierte“ hereditäre Neuropathien

Tabelle 2 listet auch seltene Syndrome auf, die mit peripheren Neuropathien einhergehen können und bei welchen gelegentlich zumindest initial der Phänotyp einer hereditären Neuropathie im Vordergrund stehen kann. Die angeführte OMIM-Nummer ermöglicht es, rasch in der öffentlich zugänglichen Datenbank „OMIM“ weitere detaillierte Informationen und Literaturhinweise über den Phänotyp und Genotyp der entsprechenden Untergruppe zu bekommen.

Zusatzsymptome/Leitsymptom	„Core“-Phänotyp	Erbgang	Gen	Klassifikation, Bezeichnung	OMIM
Atrophie der Schultergürtelmuskulatur, Skoliose, Heiserkeit durch Stimmbandparese, Zwerchfellparese, Körpergröße im unteren Normbereich oder vermindert	CMT2, dHMN, dSMA	AD	TRPV4 [12]	Charcot-Marie-Tooth Typ 2C (CMT2C), kongenitale distale spinale Muskelatrophie, kongenitale SMA, skapuloperoneale spinale Muskelatrophie (SPSMA)	606071
Stimmbandparese, Heiserkeit	CMT1, CMT2, ICMT	AR	GDAP1 [23]	Charcot-Marie-Tooth Typ 4A (CMT4A)	214400
Stimmband- und Zwerchfellparese	dHMN	AD	SLC5A7 [24]	Distale hereditäre motorische Neuronopathie Typ VIIA (dHMNVIIA)	158580
Sehstörung durch Atrophie der Nn. optici	CMT2, ICMT	AD, AR	MFN2 [25]	Charcot-Marie-Tooth Typ 2A (CMT2A)	609260
Hypakusis	CMT1, CMT2, ICMT	AD	MPZ [26]	Charcot-Marie-Tooth Typ 1B (CMT1B)	118200
Hypakusis, Roma-Abstammung	CMT1	AR	NDRG1 [27] (Position R148)	Charcot-Marie-Tooth Typ 4D (CMT4D)	601455
Skoliose	CMT1, ICMT	AR	SH3TC2 [28]	Charcot-Marie-Tooth Typ 4C (CMT4C)	601596
Herzrhythmusstörung	ICMT	AD, AR	LMNA [29]*	–	–
Gekraustes Haar	CMT2	AR	GAN [30]	Charcot-Marie-Tooth-Syndrom mit Giganten-Axonon	605379
Hyperelastose der Haut, altersbedingte Makuladegeneration	CMT1, CMT2, dHMN	AD	FBLN5 [31]	–	–
Neuromyotonie, Muskelkrämpfe, Myotonie in den Händen, leicht bis mäßig erhöhte CK-Werte	CMT2	AR	HINT1 [22]	Neuromyotonie und axonale Neuropathie (NMAN)	137200
Paraspastik der unteren Extremitäten, asymmetrische Atrophie der Handmuskeln	CMT2, dHMN	AD	BSCL2 [11] (Position N88, S90) Exon 3	Distale, hereditäre motorische Neuropathie Typ V (dHMNV), Silver-Syndrom, hereditäre spastische Paraparese Typ 17 (SPG17)	600794 270695
Niereninsuffizienz (2.–3. Dekade) durch fokale segmentale Glomerulosklerose, Hypertonie	ICMT	AD	INF2 [32]	Charcot-Marie-Tooth, dominant intermediär Typ	614455
Glaukom	CMT1	AR	SBF2 [33]	Charcot-Marie-Tooth Typ 4B2 (CMT4B2)	604563
Sehstörung durch Atrophie der Nn. optici, Hypakusis, Ataxie	CMT2	AD	OPA1 [34]	Optikusatrophie mit oder ohne Hörstörung, Ophthalmoplegie, Myopathie, Ataxie und Neuropathie	125250
Katarakt, Minderwuchs, Wundheilungsstörung, Ulzera	CMT2	AD	SPTLC1 (Position S331) Exon 10 [35]	Hereditäre sensibel autonome Neuropathie Typ 1A (HSAN 1A)	162400
Katarakt, zerebelläre Ataxie, Xanthelasma, Fettstoffwechselstörung, Cholestase, intellektueller Abbau	CMT2	AR	CYP27A1 [36, 37]	Zerebrotendinöse Xanthomatose	213700
Katarakt, Ataxie, kognitive Störungen, Minderwuchs, Skoliose	CMT2	AR	SIL1 [38]	Marinesco-Sjögren-Syndrom	248800
Katarakt, Gesichtsdysmorphien, Roma-Abstammung	ICMT	AR	CTDP1 [39]	Kongenitale Katarakt, faziale Dysmorphie und Neuropathie (CCFDN)	604168
Proximale Muskelschwäche der unteren Extremitäten, LWS-Hyperlordose	CMT2, dSMA	AD	DYNC1H1 [10, 15]	Charcot-Marie-Tooth Typ 20 (CMT20), autosomal dominante spinale Muskelatrophie der unteren Extremitäten (ADSMA)	614228 158600
Zerebelläre Ataxie, Pyramidenbahnzeichen	CMT2	AR	SACS [40]	Spastische Ataxie, Charlevoix-Saguenay-Syndrom	270550

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man; CMT1: Charcot-Marie-Tooth-Syndrom 1; CMT2: Charcot-Marie-Tooth-Syndrom 2; dHMN: distale hereditäre motorische Neuropathie; dSMA: distale spinale Muskelatrophie; ICMT: intermediäres Charcot-Marie-Tooth-Syndrom; AD: autosomal dominant; AR: autosomal rezessiv
* Persönliche Beobachtung

nal-demyelinisierende Schädigungszeichen, wobei die NLG an den bekannten Engpassstellen besonders verlangsamt ist [41]. In der Nervenbiopsie zeigen sich bei der HNPP klassische Veränderungen [42]. Die Myelinscheiden sind aufgeschwollen („tomakulös“) mit wurstartigem Aussehen. Daher wird die HNPP auch als „tomakulöse Neuropathie“ bezeichnet. Allerdings ist eine Nervenbiopsie heute nicht mehr als diagnostisches Mittel zu wählen, da die korrekte Zuordnung durch die genetische Untersuchung einfach erfolgen kann.

Die Diagnose der HNPP nimmt eine besondere Stellung ein, da sie eine genaue und richtige Beratung des Patienten ermöglicht. Sie erfolgt durch die genetische Untersuchung durch Nachweis einer Deletion im Bereich des PMP22-Gens am Chromosom 17p11.2 bzw. selten durch Nachweis von Punktmutationen im PMP22-Gen. Folgende Aspekte sind in der Aufklärung des Patienten zu berücksichtigen:

- Durch richtige Beratung über mögliche Auslöser von Parästhesien und Paresen können diese oft verhindert werden.
- Die richtige Berufswahl mit Vermeiden von schweren körperlichen Arbeiten oder monotonen Tätigkeiten ist entscheidend, daher frühzeitige Beratung von Jugendlichen und – wenn erforderlich – Unterstützung des Patienten bei Vorhaben einer Umschulung.
- Beratung über die notwendige Bekanntgabe der Erkrankung vor bevorstehenden Narkosen, um Druckparesen zu verhindern.
- Genaue Anamneseerhebung, um differenzialdiagnostisch eine CIDP abzugrenzen.

Hereditäre neuralgische Amyotrophie (HNA)

Die HNA, auch als hereditäre neuralgische Schulteramyotrophie bekannt, geht mit meist einseitigen, oft rezidivierenden schmerzhaften Paresen des Schultergürtels und der Oberarmmuskulatur einher, die sich langsam nach einigen Wochen bis Monaten zurückbilden. Die NLG findet sich meist im Normbereich, nur am betroffenen Plexus zeigen sich axonale Veränderungen. Leichte Gesichtsdysmorphien, v. a. ein Hypotelorismus oder Gaumenspalten, können assoziiert sein. Die HNA wird autosomal dominant vererbt. Als Ursache findet man Mutationen im SEPT9-Gen [43].

Sehr früh beginnende HMSN (Déjerine-Sottas-Syndrom, DDS, HMSN3, Early-onset CMT, EOCMT)

Gelegentlich treten Symptome der Neuropathie schon sehr früh auf. Manchmal sind bereits Säuglinge zur Geburt hypoton und die motorische Entwicklung verläuft deutlich verzögert. Eine schwere Gangstörung und feinmotorische Probleme, aber auch eine allgemeine Muskelatrophie und -hypotonie sind die Folge. Manchmal wird die Gehfähigkeit nie erlangt. Die NLG ist meistens deutlich verlangsamt (oft < 10 m/Sek. bzw. gar nicht bestimmbar). Sie sollte aber im Verlauf kontrolliert werden, da sie in den ersten Lebensjahren auch infolge eines noch unzureichenden Myelinisierungsgrades verlangsamt sein könnte. Die häufigste Ursache ist eine Punktmutation im MPZ- oder im PMP22-Gen, selten wurden Mutationen im EGR2-Gen gefunden. Diese schwere Verlaufsform der hereditären Neuropathie wird nach den Erstbeschreibern auch als Déjerine-Sottas-Syndrom bezeichnet, in der früheren Klassifikation nach Dyck entspricht sie der HMSN3 [44].

Spät beginnende HMSN (Late-onset CMT, LOCMT)

Der Phänotyp entspricht einer HMSN2, die jedoch spät beginnt (meist erst nach dem 45. Lebensjahr). Die distalen Paresen betreffen vorwiegend die unteren Extremitäten, während die Hände meist nicht oder nur gering betroffen sind. Oft wird als erstes Krankheitszeichen eine Sensibilitätsstörung in den Zehen oder auch eine Schwäche der Großzehenerheber berichtet, die dann einen relativ rasch progredienten Verlauf zeigt und zu schwerer Gangstörung bis zur Rollstuhlabhängigkeit nach 5–10 Jahren führen kann. Die oft fehlende Familienanamnese erschwert die Abgrenzung gegenüber erworbenen Neuropathien. Familien mit autosomal dominanter Vererbung wurden berichtet [45]. Als genetische Ursache konnten Mutationen im MPZ- und MFN2-Gen beschrieben werden [46, 47]. Für die meisten Familien und Patienten konnte jedoch das ursächlich zugrunde liegende Gen noch nicht identifiziert werden [45].

Distale, hereditäre motorische Neuropathie (dHMN) und distale spinale Muskelatrophie (dSMA)

Zu dieser Gruppe zählen die rein motorischen Formen (dHMN, auch oft als dSMA bezeichnet), die wieder in Abhängigkeit von Erbgang, Krankheitsbeginn, Krankheitsverlauf und klinischem Bild in > 10 klinische und genetische Untergruppen eingeteilt werden können [7], auf die hier nicht im Detail eingegangen wird. Der häufigste Phänotyp der dHMN entspricht meist einer HMSN2, jedoch fehlen klinisch sensible Ausfälle. Auch die sensiblen NLGs sind im Normbereich, können aber bei fortgeschrittener Erkrankung leichte Abweichungen aufweisen. Die motorischen NLGs sind manchmal nicht messbar oder es zeigt sich eine axonale Schädigung mit niedrigen motorischen Antwortpotenzialen (CMAP). Je nach genetischem Subtyp, insbesondere wenn die Schädigung in erster Linie die motorischen Vorderhornzellen betrifft, kann die motorische NLG auch unauffällig sein (distale SMA [15], persönliche Beobachtung). Die genetischen Ursachen sind komplex und heterogen. Nicht selten können Mutationen im selben Gen sowohl zu einem HMSN- als auch dHMN-Phänotyp führen [11]. In Österreich, und hier wiederum insbesondere in der Steiermark, ist die dHMN-V aufgrund eines Founder-Effekts im 17. Jahrhundert sehr häufig. Sie zeigt klinische Besonderheiten durch eine asymmetrische Verteilung der Muskelatrophien in den Händen, die oft isoliert den The nar und M. interosseus dorsalis I betrifft und das erste Krankheitszeichen darstellt. Häufig bestehen auch Hinweise für eine Mitbeteiligung des 1. Motoneurons mit sehr lebhaften Muskeleigenreflexen der unteren Extremitäten, Erhöhung des Muskeltonus und auch spastischem Gangbild. Die genetische Ursache der dHMN-V ist eine Mutation im BSCL2-Gen an der Position N88 oder S90 im Exon 3. Es sollte aus Kostengründen bei dieser Verdachtsdiagnose lediglich Exon 3 getestet werden, da an anderen Positionen im BSCL2-Gen keine weiteren Mutationen im Zusammenhang mit der dHMN-V gefunden wurden [48]. Die „Founder-Mutation“ in Österreich, welche auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückgeführt werden kann, entspricht der N88S-Abweichung [11, 49].

Hereditäre sensible (und autonome) Neuropathie (HSN, HSN)

Hier stehen klinisch und elektrophysiologisch sensible und manchmal auch autonome Störungen im Vordergrund. In der

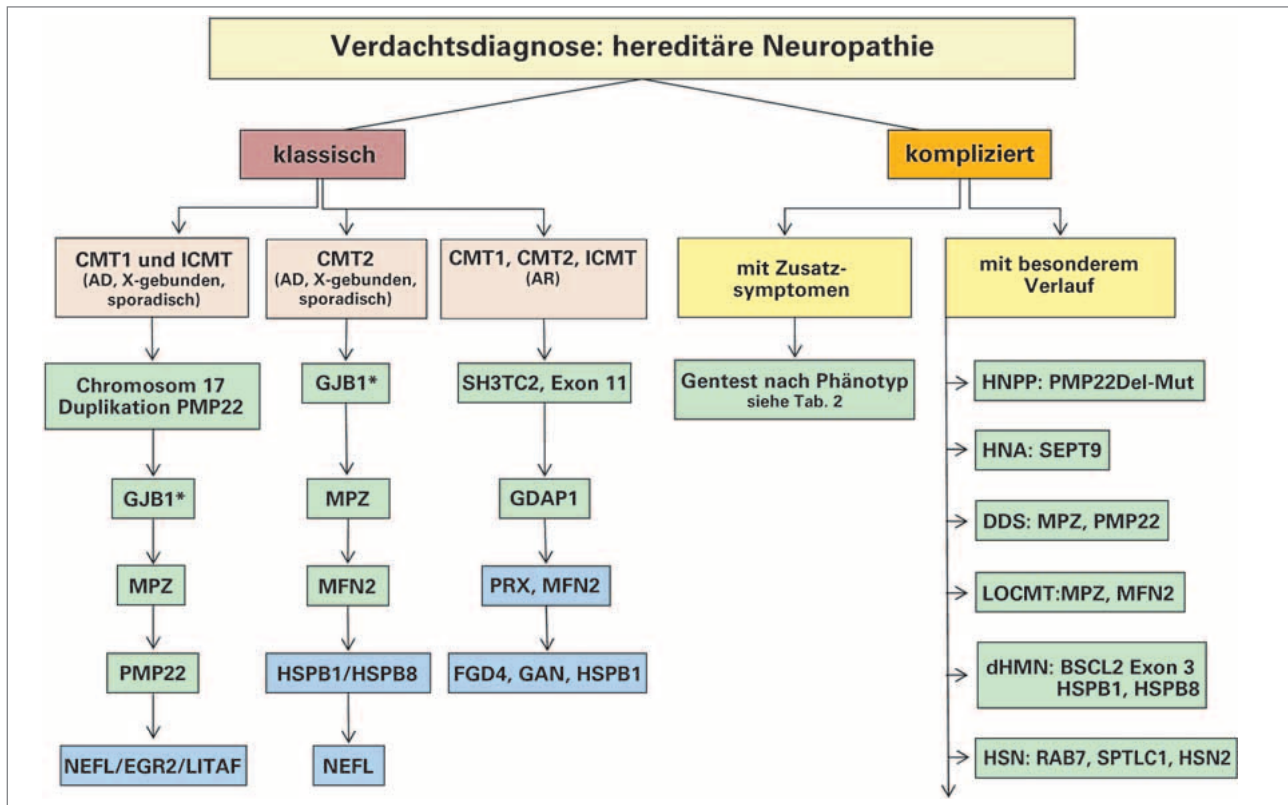


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei hereditären Neuropathien.

Die grün markierten Gene sollten im Rahmen der Routinediagnostik angeboten werden. * Die Testung des GJB1-Gens ist nur dann erforderlich, wenn sich im Familienstammbaum keine Vererbung der HMSN vom Vater auf den Sohn findet, also bei X-gebundenem Erbgang und auch bei sporadischem Auftreten. Es wird empfohlen, nur bei besonderer Fragestellung (z. B. Differenzialdiagnose gegenüber erworbenen Neuropathien, genetische Beratung bei Kinderwunsch u. ä.) die in blau gezeigten Gene in die Routinediagnostik zu inkludieren. Bei negativem Befund wird die Vorstellung des Patienten an einem spezialisierten Zentrum empfohlen.

Folge kommt es oft zu Fußulzera mit schweren Infektionen, die auch Amputationen erforderlich machen (ulzero-mutilierende Neuropathie) [8]. Jedoch gibt es auch hier nicht selten im Phänotyp Überschneidungen mit der HMSN2, wenn auch motorische Nerven stärker betroffen sind [13]. Autonome Störungen finden sich ebenso in variabler Ausprägung. Die Vererbung folgt einem autosomal dominanten oder autosomal rezessiven Erbgang. Fünf Hauptgruppen, HSN (HSAN) 1–5, werden je nach Krankheitsbeginn, Phänotyp und Erbgang unterschieden. Bisher sind Mutationen in 13 verschiedenen Genen bekannt.

■ Aktuelle zielführende genetische Diagnostik hereditärer Neuropathien

Der diagnostische Weg zur Klärung der genetischen Ursache hereditärer Neuropathien hat sich in den vergangenen Jahren immer wieder verändert und muss auch weiterhin den ständigen Fortschritten laufend angepasst werden. Die hohe genetische Heterogenität hereditärer Neuropathien mit > 50 verschiedenen ursächlichen Genen hat die gezielte genetische Diagnostik zu einer großen Herausforderung gemacht. Ein korrektes und standardisiertes Vorgehen ist nicht nur erforderlich, um möglichst die richtige Diagnose zu finden, sondern auch aus ökonomischer Sicht bei hohen Preisen der Gentests unumgänglich.

Bevor eine genetische Untersuchung veranlasst wird, muss der Patient neurologisch und elektrophysiologisch untersucht werden. Danach erfolgt die genetische Beratung durch einen

Facharzt (meist Neurologie, Pädiatrie, Orthopädie oder Humangenetik), der auch eine schriftliche Einverständniserklärung einholt (entsprechende Formulare können über die Homepage der entsprechenden diagnostischen Labors heruntergeladen werden). Es empfiehlt sich, den Patienten vor der Untersuchung auch stets darüber aufzuklären, dass es nicht in jedem Fall möglich ist, die Krankheitsursache genetisch genau zu definieren, da noch viele Ursachen unklar sind. In diesen Fällen kann dann nach Möglichkeit eine weitere Abklärung im Rahmen eines Forschungsprojektes angeboten werden. Auch eine Mituntersuchung weiterer betroffener Familienmitglieder kann entscheidend weiterhelfen, den Phänotyp einzugrenzen.

Für die Auswahl des richtigen Gentests kann ein Algorithmus angewendet werden (Abb. 3). Neben der genauen Erhebung der Anamnese, Familienanamnese und des neurologischen Status sollte unbedingt gezielt nach eventuellen Zusatzsymptomen (Sehstörung, Hörstörung, Heiserkeit, Hautveränderungen, Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörung u. a.; siehe Tabelle 2) gefragt werden bzw. es sollten zusätzliche, für hereditäre Neuropathien ungewöhnliche Symptome (wie etwa das Vorhandensein einer proximalen Muskelschwäche, asymmetrische Atrophien und Paresen) unbedingt berücksichtigt werden. Entsprechend der Zuordnung zum klassischen bzw. komplizierten Phänotyp erfolgt dann die genetische Diagnostik wie in Abbildung 3 gezeigt. Dieser ergibt sich aus den Erkenntnissen einiger publizierter Studien [3–6], aber auch aus eigenen Erfahrungen. Grundsätzlich ist festzu-

halten, dass demyelinisierende Formen wesentlich häufiger genau zugeordnet werden können als intermediäre und axonale Verlaufsformen [3]. Eine britische Studie zeigt, dass das Screening der Gene PMP22, GJB1, MPZ und MFN2 in 80,4 % der Patienten mit CMT1 und 25,2 % der Patienten mit CMT2 eine genaue genetische Zuordnung erlaubte [6]. Die Untersuchung seltener CMT-Gene sollte derzeit nur bei besonderer Fragestellung in der Routinediagnostik erfolgen, da zu erwarten ist, dass durch den Einsatz der neuen Sequenzierungstechniken eine wesentlich effektivere und günstigere Diagnostik auch für die seltenen Formen hereditärer Neuropathien möglich sein wird.

■ Relevanz für die Praxis

Hereditäre Neuropathien sind häufig. Die genaue genetische Zuordnung bringt viele Vorteile für die Betroffenen und wird zunehmend von den Patienten eingefordert, kann jedoch aufgrund der ausgesprochenen Heterogenität nicht immer erreicht werden. Die Kenntnis der zugrunde liegenden genetischen Ursache ist die Voraussetzung für eine zielgerichtete Beratung und für die Anwendung zukünftiger kausaler Therapien.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 78–88.
- Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Genet* 1974; 6: 98–118.
- Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33.
- Banchs I, Casasnovas C, Albertí A, et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Biomed Biotechnol* 2009; 2009: 985415.
- Miller LJ, Saporta AS, Sottile SL, et al. Strategy for genetic testing in Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Myol* 2011; 30: 109–16.
- Murphy SM, Laura M, Fawcett K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 706–10.
- Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, et al. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 6–14.
- Auer-Grumbach M, De Jonghe P, Verhoeven K, et al. Autosomal dominant inherited neuropathies with prominent sensory loss and mutilations: a review. *Arch Neurol* 2003; 60: 329–34.
- Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Méd Paris* 1886; 6: 97–138.
- Weedon MN, Hastings R, Caswell R, et al. Exome sequencing identifies a DYNC1H1 mutation in a large pedigree with dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 308–12.
- Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, et al. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Ann Neurol* 2005; 57: 415–24.
- Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papic L, et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapulohumeral SMA and HMSN2C. *Nat Genet* 2010; 42: 160–4.
- Kwon JM, Elliott JL, Yee WC, et al. Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 853–8.
- Wee CD, Kong L, Sumner CJ. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 450–8.
- Harms MB, Ori-Mckenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology* 2012; 78: 1714–20.
- Choi BO, Koo SK, Park MH, et al. Exome sequencing is an efficient tool for genetic screening of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat* 2012; 33: 1610–5.
- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151–5.
- Li J, Parker B, Martyn C, et al. The PMP22 gene and its related diseases. *Mol Neurobiol* 2013; 47: 673–98.
- Ajroud-Driss S, Deng HX, Siddique T. Recent advances in the genetics of hereditary axonal sensory-motor neuropathies type 2. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 262–73.
- Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 123–30.
- Espinós C, Calpena E, Martínez-Rubio D, et al. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 61–75.
- Zimón M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–3.
- Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* 2002; 30: 21–2.
- Barwick KE, Wright J, Al-Turki S, et al. Defective presynaptic choline transport underlies hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 1103–7.
- Züchner S, Mersianova IV, Muglia M, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36: 449–51.
- Kilfoy DH, Dyck PJ, Wu Y, et al. Myelin protein zero mutation His39Pro: hereditary motor and sensory neuropathy with variable onset, hearing loss, restless legs and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 963–6.
- Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 47–58.
- Senderek J, Bergmann C, Stendel C, et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1106–19.
- De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 726–36.
- Nalini A, Gayathri N, Yasha TC, et al. Clinical, pathological and molecular findings in two siblings with giant axonal neuropathy (GAN): report from India. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 426–35.
- Auer-Grumbach M, Weger M, Fink-Puches R, et al. FBN1 mutations link inherited neuropathies, age-related macular degeneration and hyperelastic skin. *Brain* 2011; 134: 1839–52.
- Boyer O, Nevo F, Plaisier E, et al. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2377–88.
- Senderek J, Bergmann C, Weber S, et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2/11p15. *Hum Molec Genet* 2003; 12: 349–56.
- Hudson G, Amati-Bonneau P, Blakely EL, et al. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain* 2008; 131: 329–37.
- Auer-Grumbach M, Bode H, Pieber TR, et al. Mutations at Ser331 in the HSN type I gene SPTLC1 are associated with a distinct syndromic phenotype. *Eur J Med Genet* 2013; 56: 266–9.
- Katz DA, Scheinberg L, Horoupian DS, et al. Peripheral neuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Neurol* 1985; 42: 1008–10.
- Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, et al. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991; 266: 7779–83.
- Senderek J, Krieger M, Stendel C, et al. Mutations in SIL1 cause Marinesco-Sjögren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy. *Nat Genet* 2005; 37: 1312–4.
- Varon R, Gooding R, Steglich C, et al. Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nat Genet* 2003; 35: 185–9.
- Baets J, Deconinck T, Smets K, et al. Mutations in SACS cause atypical and late-onset forms of ARSACS. *Neurology* 2010; 75: 1181–8.
- Le Guern E, Sturtz F, Gugenheim M, et al. Detection of deletion within 17p11.2 in 7 French families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *Cytogenet Cell Genet* 1994; 65: 261–4.
- Behse F, Buchthal F, Carlsen F, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and histopathological aspects. *Brain* 1972; 95: 777–94.
- Kuhlenbäumer G, Hannibal MC, Nelis E, et al. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet* 2005; 37: 1044–6.
- Dejerine J, Sottas J. Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. *Comp Rend Soc Biol* 1893; 45: 63–96.
- Bennett CL, Lawson VH, Brickell KL, et al. Late-onset hereditary axonal neuropathies. *Neurology* 2008; 71: 14–20.
- Auer-Grumbach M, Strasser-Fuchs ST, Robl T, et al. Very late onset Charcot-Marie-Tooth syndrome caused by two novel mutations in the MPZ gene. *Neurology* 2003; 61: 1435–7.
- Banchs I, Casasnovas C, Montero J, et al. Two Spanish families with Charcot-Marie-Tooth type 2A: clinical, electrophysiological and molecular findings. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 974–8.
- Rohkamm B, Reilly MM, Lochmüller H, et al. Further evidence for genetic heterogeneity of distal HMN type V, CMT2 with predominant hand involvement and Silver syndrome. *J Neurol Sci* 2007; 263: 100–6.
- Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 271–6.

Univ.-Prof. Dr. Michaela Auer-Grumbach

Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie. Leiterin der neuromuskulären Fußambulanz an der Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien.

Interessenschwerpunkte: Neurogenetik und neuromuskuläre Erkrankungen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)