

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Genetik neuromuskulärer Erkrankungen: eine Auswahl

Rauch-Shorny S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2006; 7 (4), 43-56

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,-

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)

Genetik neuromuskulärer Erkrankungen: eine Auswahl

S. Rauch-Shorny

In der Diagnostik und Klassifikation neuromuskulärer Erkrankungen haben die Fortschritte der Molekulargenetik zu Veränderungen geführt. Eine rasche Diagnose mittels molekulargenetischer Techniken ist z. B. für die häufigsten Typen der hereditären Neuropathien, die Dystrophinopathien, die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, die myotonen Dystrophien, die hereditären Motoneuronerkrankungen und manche mitochondriale Myopathien möglich. Die Testung sollte nach genauer klinischer Evaluierung gezielt erfolgen. Der Vorteil für den Patienten besteht in einer gezielten Diagnosestellung, Wissen über die Prognose, weitere Betreuung und in der genetischen Beratung. In dieser Arbeit wird ein Überblick über Klinik, Klassifikation und Genetik einiger neuromuskulärer Erkrankungen gegeben.

Schlüsselwörter: Neuromuskuläre Erkrankungen, Genetik

Genetics of Neuromuscular Diseases: a Selection. Advances in molecular genetics have led to improvements in diagnosis and classification of neuromuscular diseases. Accurate diagnosis by means of molecular techniques is possible for the most common types of inherited neuropathies, dystrophinopathies, facioscapulohumeral muscular dystrophy, myotonic dystrophies, inherited motor neuron diseases and some of the mitochondrial myopathies. Genetic testing should only be advised after careful clinical evaluation. The benefits for the patient are an accurate diagnosis, knowledge about the prognosis, follow-up examinations and genetic counselling. This paper gives a general view about clinic, classification and genetic background of some neuromuscular diseases. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7 (4): 43–56.

Key words: neuromuscular diseases, genetics

In den vergangenen Jahren wurden in der molekulargenetischen Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen große Fortschritte erzielt. Bei manchen Erkrankungen ist die Diagnosestellung mittels einer molekulargenetischen Untersuchung im peripheren Blut möglich, allerdings ist gerade bei vielen neuromulären Erkrankungen der charakteristische molekulargenetische Defekt nicht immer nachweisbar, da auch andere seltenere Mutationen zum gleichen Phänotyp führen können. Dadurch kam es einerseits zu veränderten bzw. erweiterten Klassifikationen einzelner Krankheitsbilder, andererseits traten aber auch Überschneidungen in einzelnen Bereichen auf, da manche Genotypen verschiedene Phänotypen hervorrufen und manche Phänotypen durch unterschiedliche Genotypen verursacht werden. Da nur eine gezielte molekulargenetische Diagnostik sinnvoll ist, ist eine genaue klinische Evaluierung der Patienten nötig, um eine rasche Zuordnung zu einem Krankheitsbild bzw. einem Subtyp zu ermöglichen.

Im folgenden wird auf die Klinik und den genetischen Hintergrund ausgewählter neuromuskulärer Erkrankungen eingegangen. Beide Bereiche können hier nur kurz angerissen werden, für eine genauere Aufarbeitung einzelner Krankheitsbilder wird auf die Literatur verwiesen.

Hereditäre Neuropathien

Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

1886 beschrieben Jean Martin Charcot, Pierre Marie und Henry Tooth die Charcot-Marie-Tooth- (CMT-) Neuropathie. Die CMT ist die häufigste hereditäre motorische und sensible Neuropathie. Die Prävalenz beträgt 20–40 von 100.000 Personen [1]. Klinisch sind motorische und sensible Nerven betroffen. Es kommt zur Entwicklung einer distalen Muskelschwäche und -atrophie, fehlenden oder abgeschwächten Muskeleigenreflexen sowie distalen sensiblen Störungen, wobei Vibrations- und Lageempfinden besonders betroffen sind. *Pes equinovarus* und Steppergang können auftreten, häufig kommt es zu Fußdeformitäten

wie *Pes cavus* und Hammerzehen. Die oft ausgeprägte Atrophie der Wadenmuskulatur führt zum Erscheinungsbild von „Storchenbeinen“. Die Schwankungsbreite der klinischen Präsentation reicht von schwer betroffenen Patienten mit distal betonter Atrophie und begleitenden Fuß- und Handdeformitäten bis hin zu fast asymptomatischen Personen. Die ersten Symptome treten meist im Bereich der Füße und Unterschenkel auf, erst später kommen die Hände dazu. Aufgrund elektrophysiologischer und pathomorphologischer Kriterien unterscheidet man zwei Typen, den demyelinisierenden Typ (CMT1) und den axonalen Typ (CMT2). Die häufigere CMT1 ist charakterisiert durch eine autosomal dominante Vererbung, deutlich herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeiten, hypertrophe Nerven und histologisch nachweisbare zwiebelchalenartige Veränderungen der nervalen Strukturen („onion bulbs“). Die CMT2 ist charakterisiert durch eine axonale Polyneuropathie mit normalen oder nur geringfügig verringerten Nervenleitgeschwindigkeiten. Die Dejerine-Sottas-Erkrankung, manchmal auch als CMT3 bezeichnet, ist eine schwer verlaufende demyelinisierende Polyneuropathie, die klinisch mit der CMT1 überlappt. Die CMT4 steht für autosomal rezessive Formen und die CMTX für x-chromosomal vererbte Varianten.

Je nach vorliegender Mutation werden die einzelnen Formen in weitere Subtypen unterteilt. Die Erkrankung zeigt insgesamt ähnliche Phänotypen, aber eine ausgeprägte genetische Heterogenität.

CMT1

Der Erkrankungsbeginn der CMT1 ist üblicherweise vor dem 20. Lebensjahr, ein späteres Auftreten ist aber möglich. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt. Die auftretende Symptomatik ist variabel, neben asymptomatisch verlaufenden Fällen kommen extrem schwere Verläufe vor. Betroffene entwickeln das beschriebene motorische Syndrom der CMT. Sensible Störungen wie Kribbeln und Ameisenlaufen werden seltener beschrieben. Bei 50 % besteht eine generalisierte Areflexie, 25–35 % zeigen vergrößerte palpable Nerven. Typisch für die CMT1 ist die reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit (< 38 m/s für die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus) [2, 3]. In der Nervenbiopsie sind die zwiebelchalenartigen Veränderungen mit folgender Hypertrophie charakteristisch.

Aus der II. Neurologischen Abteilung, Neurologisches Krankenhaus der Stadt Wien, Rosenhügel

Korrespondenzadresse: Dr. med. Sigrid Rauch-Shorny, II. Neurologische Abteilung, Neurologisches Krankenhaus der Stadt Wien, Rosenhügel, A-1130 Wien, Riedelgasse 5; E-Mail: sigrid.rauch-shorny@wienkav.at

Die CMT1-Subtypen können nur molekulargenetisch unterschieden werden.

CMT1A

Die häufigste Form der CMT1 ist die CMT1A, die mit einer 1,5 Megabasen (Mb) großen Duplikation am Chromosom 17p11.2–12 einhergeht [4]. Diese Form ist für ca. 70 % aller Fälle verantwortlich [5]. Das Genprodukt ist das periphere Myelinprotein 22 (PMP 22). Die Duplikation tritt auch bei spontanen CMT1-Fällen auf.

CMT1B

Die CMT1B wird durch Mutationen im Myelinprotein Zero- (MPZ-) Gen auf Chromosom 1q22–q23 verursacht und ist wesentlich seltener als die CMT1A [6]. Mutationen im MPZ-Gen sind aber auch mit der kongenitalen hypomyelinisierenden Neuropathie und dem CMT2-Phänotyp assoziiert. Patienten, bei denen die häufigere PMP22-Duplikation nicht nachweisbar ist, sollten genetisch auf eine Mutation im MPZ-Gen untersucht werden.

Seltenere Formen sind die CMT1C, die mit „missense“-Mutationen im „Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha“- (LITAF-) Gen assoziiert ist und die CMT1D, die durch Punktmutationen im „Early growth response 2“- (EGR2-) Gen auf Chromosom 10q21–q22 verursacht wird [7, 8].

Die CMT1E wird durch Mutationen im PMP22-Gen verursacht und kann mit Taubheit assoziiert sein [9]. Die CMT1F ist charakterisiert durch einen frühen Beginn und sehr schweren Verlauf, sie wird durch Mutationen im „Neurofilament light chain“- (NEFL-) Gen verursacht [10]. NEFL-Mutationen können auch axonale Phänotypen hervorrufen (CMT2E). Selten wurden autosomal rezessiv vererbte Fälle von CMT1 beschrieben. Sie beginnen in früher Kindheit und zeigen massiv verringerte Leitgeschwindigkeiten. Ein genetischer Defekt wurde auf dem Neuregulin 2- (NRG2-) Gen gefunden [11].

CMT2

Die CMT2 ist eine axonale Polyneuropathie, der Erkrankungsbeginn ist später als bei der CMT1. Die Klinik der CMT2 ist jener der CMT1 sehr ähnlich. Charakteristischerweise ist die Nervenleitgeschwindigkeit nicht oder nur geringfügig reduziert; Hypertrophie der Nerven liegt nicht vor.

Die CMT2A1 wird durch Mutationen im „Kinesin family member“- (KIF1B-) Gen verursacht, die CMT2A2 durch Mutationen im Mitofusin 2- (MFN2-) Gen auf Chromosom 1p36.2 [12]. Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 4. und 20. Lebensjahr. Zusätzlich zu den klassischen klinischen Symptomen wurde bei der CMT2A auch das Vorkommen von Pyramidenbahnzeichen und teilweise gesteigerten Reflexen berichtet [13, 14].

Die CMT2B führt häufig zu ausgeprägtem Verlust der Nozizeption mit Fußulzerationen und rezidivierenden Infektionen. Ursächlich dafür sind Mutationen im „Ras associated Protein RAB7“- (RAB7-) Gen auf Chromosom 3q [15].

Weitere Subtypen sind die CMT2C, die mit einer Diaphragma- und Stimmbandparese einhergeht und bei der mittels genomweiter Analyse eine Linkage zu Chromosom 12q23–24 festgestellt wurde [16, 17].

Die CMT2D, die mit Mutationen im Glycyl-tRNA-Synthetase- (GARS-) Gen auf Chromosom 7p14 einhergeht, und

die distale spinale Muskelatrophie Typ V sind allelische Erkrankungen mit ähnlichem Phänotyp [18, 19]. Die CMT2E wird durch Mutationen im „Light polypeptide neurofilament protein“- (NEFL-) Gen auf Chromosom 8p21 verursacht. Bei dieser Variante wurden Steppergang, ataktisches Gangbild, peroneale Atrophie und im fortgeschrittenen Stadium Handdeformitäten beschrieben [20]. Die CMT2F wird verursacht durch Mutationen im Gen, das für das „Heat-shock 27-kD protein-1“- (HSPB1-) Gen kodiert [21]. Die CMT2G mapped zu Chromosom 12q12–q13.3 [22]. CMT2H mapped zur selben Region, die das „Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1“- (GDAP1-) Gen enthält. Mutationen im GDAP1-Gen führen auch zur autosomal rezessiven CMT4A. Möglicherweise können Mutationen im GDAP1-Gen sowohl axonale als auch demyelinisierende Phänotypen hervorrufen [23]. Die CMT2I wird durch Mutationen im MPZ-Gen verursacht und ist eine im späten Erwachsenenalter beginnende axonale Neuropathie, die vor allem die sensiblen Nerven betrifft. Diese Form sollte von erworbenen Neuropathien unterschieden werden [24]. Es wurden auch rezessive Formen der CMT2 beschrieben. Dazu zählen neben der CMT2H die CMT2K, die auch durch Mutationen im GDAP1-Gen verursacht wird [25]. Andere rezessive Formen sind die CMT2B1, die durch Mutationen im Lamin A/C-Gen verursacht wird [26]. Mutationen in diesem Gen führen zu einer Vielzahl von Erkrankungen (siehe Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie). Für die CMT2B2 wurde eine Linkage zu Chromosom 19 hergestellt [27]. Die CMT2L-Erkrankung wird durch Mutationen im „Heat-shock 22-kD Protein 8“- (HSPB8-) Gen verursacht [28].

Dominant intermediäre CMT-Syndrome (CMTDI)

Manche Familien mit CMT zeigen Nervenleitgeschwindigkeiten von 25–45 m/s, diese werden dem Typ dominant intermediär zugeordnet [29]. Bisher wurden vier solche Syndrome beschrieben. Eine Genmutation konnte nur bei zwei Formen (CMTDI B, CMTDI D) nachgewiesen werden. Bei der CMTDI B fand sich eine Mutation im Dynamin2-Gen, bei der CMTDI D im MPZ-Gen [30, 31].

Dejerine-Sottas-Erkrankung

Die Dejerine-Sottas-Erkrankung (DSD, HSMN III) ist eine schwere, hypertrophe demyelinisierende Polyneuropathie. Die meisten Fälle sind sporadisch. Die Erkrankung beginnt in der Neonatalperiode oder in der frühen Kindheit. Es besteht eine Schwäche der proximalen Extremitäten, eine Schwäche der Stammuskulatur und eine ausgeprägte sensorische Ataxie. Neben einer generalisierten Areflexie und Nervhypertrophie sind Skelettveränderungen häufig. Die Klinik überlappt mit der CMT1. Elektrophysiologisch besteht eine ausgeprägte Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeiten mit Werten bis zu unter 10 m/s. Derzeit sind vier Genloci bekannt: Mutationen am PMP22-Gen auf Chromosom 17 führen zur DSDA, Mutationen am MPZ-Gen zur DSDB, Mutationen am EGR2-Gen zur DSDC und Mutationen im Periaxin- (PRX-) Gen zur DSDF [32–35].

CMT4

Die CMT4 ist sehr selten und durch autosomal rezessive Vererbung charakterisiert. Man unterscheidet demyelinisierende und axonale Formen. Die Symptome sind ausgeprägter als bei anderen CMT-Formen und treten bereits in der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter auf. Neben einer distalen Schwäche und Atrophie ist bei Kindern auch die motorische Entwicklung verzögert. Die Gesichtsmuskulatur kann auch betroffen sein. Es besteht eine generalisierte Areflexie. Die sensible Mitbeteiligung ist gering. Der

erste Locus für eine autosomal rezessive demyelinisierende Neuropathie wurde auf Chromosom 8q13 in einer tunesischen Familie beschrieben [36]. Die CMT4A ist mit Mutationen im GDAP1-Gen assoziiert [37]. Die Lebenserwartung kann verkürzt sein, vor allem bei Subtyp CMT4B1. Dieser wird durch Mutationen im „Myotubulin-related protein 2“- (MTMR2-) Gen verursacht [38]. Die CMT4B2 kann mit einem früh auftretenden Glaukom assoziiert sein und geht mit Mutationen im „Set-binding factor 2“- (SBF2-) Gen einher [39]. Die CMT4C wird durch Mutationen im KIAA198-Gen verursacht [40]. Der Subtyp CMT4D wird durch Mutationen im „N-myc downstream-regulated gene-1“- (NDRG1-) Gen auf 8q24.3 verursacht. Die Erkrankung wurde ursprünglich in einer Roma-Gemeinschaft in Lom, einer Stadt in Bulgarien, erstbeschrieben und geht typischerweise mit Hörverlust bis hin zur Taubheit einher [41, 42]. Die CMT4E ist eine autosomal rezessive Form der kongenitalen hypomyelinisierenden Neuropathie und ist durch frühe Hypotonie, Areflexie, distale Muskelschwäche und sehr langsame Nervenleitgeschwindigkeiten gekennzeichnet. Die Erkrankung wird durch Mutationen im EGR2- oder im MPZ-Gen verursacht. Die Klinik überlappt mit dem DSS [43, 44].

CMTX

Die CMTX ist x-chromosomal vererbt und beginnt in früher Kindheit. Frauen sind entweder asymptomatisch oder nur leicht betroffen. Die CMTX kann demyelinisierend und axonal sein. Sensible Defizite sind gering. Fußdeformitäten und Handdeformitäten finden sich ausschließlich bei Männern. Die CMTX1 wird durch Mutationen im Connexin-Gen (CX32, auch als „Gap junction“-Protein GJB1 bezeichnet) auf Xq13 verursacht [36]. Für die CMTX2 konnte eine Linkage zu Xp22.2 und für die CMTX3 zu Xq26 nachgewiesen werden [36].

Zusammenfassend überlappen sich die hereditären sensorischen Neuropathien in Genotyp, Phänotyp und elektrophysiologisch, sodaß die meisten derzeitigen Klassifikationen unzufriedenstellend sind.

Mutationen in drei Genen (PMP22, MPZ und GJB1) verursachen die Mehrheit (ca. 65 %) der Patienten mit CMT [45]. PMP22-Mutationen können zu CMT1, DSS oder HNPP führen. MPZ-Mutationen produzieren ebenfalls eine Reihe von Phänotypen.

Daher sollte bei Verdacht auf eine hereditäre CMT zunächst die elektrophysiologische Klassifikation in demyelinisierend oder axonal vorgenommen werden. Wenn eine demyelinisierende Form vorliegt, sollte zuerst auf die PMP22-Duplikation getestet werden, danach MPZ, GJB1 und PMP22 hinsichtlich Punktmutationen.

In Familien mit eindeutig x-chromosomaler Vererbung sollte zuerst das GJB1-Gen untersucht werden.

Für Patienten mit CMT2-Phänotyp ist die PMP22-Testung nicht nötig, es kann eine Evaluierung mit GJB1 versucht werden, danach sollte hinsichtlich MPZ- und MFN2-Mutationen getestet werden. MFN2-Mutationen sind für ca. 20 % der CMT2-Phänotypen verantwortlich [46].

Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen („hereditary neuropathy with liability to pressure palsies“, HNPP)

Die HNPP ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die eine episodische demyelinisierende Neuro-

pathie verursacht. Die Erkrankung beginnt in der Adoleszenz mit rezidivierendem Taubheitsgefühl und Muskelschwäche. Häufig kommt es zu peronealen Lähmungen, Karpaltunnelsyndrom und anderen Engpaßsyndromen. Die motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten können auch in klinisch asymptomatischen Personen herabgesetzt sein. Der HNPP-Locus liegt auf Chromosom 17p11.2–p12 und ist mit einer 1,5 Megabasen großen Deletion assoziiert [36]. Die Diagnose wird klinisch gestellt und im Blut molekulargenetisch bestätigt.

Hereditäre sensible und autonome Neuropathien (HSAN)

Die HSAN sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe und nicht so häufig wie die CMT. Die Klinik reicht von autosomal dominanten Neuropathien mit ausgeprägter sensibler, variabler motorischer und minimaler autonomer Beteiligung (HSAN I) bis zu autosomal rezessiven Fällen mit prädominanter autonomer Störung (HSAN III). Der Erkrankungsbeginn und der Verlauf variieren auch innerhalb der Familien, sodaß leicht betroffene Erwachsene schwer erkrankte Kinder haben können.

Autosomal dominante HSAN

HSAN I

Diese Verlaufsform beginnt in der 2.–3. Dekade oder später, erste Symptome sind häufig ein Sensibilitätsverlust (vor allem Schmerz und Temperatur) an den distalen unteren Extremitäten. Oft werden die Störungen nur auffällig, weil es zu schmerzlosen Verletzungen und Verbrennungen kommt. Es treten langsam heilende Ulzerationen mit sekundären Komplikationen wie Osteomyelitis, rezidivierenden Infekten bis hin zur Amputation auf. Zusätzlich kommt es zu Muskelschwäche und langsam progredienten autonomen Störungen. Auch ein Hörverlust bis hin zur Taubheit ist möglich. Als Ursache wurden „missense“-Mutationen im „Serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 1“- (SPTLC1-) Gen beschrieben [47].

CMT2B

Die Erkrankung überlappt klinisch mit der HSAN I und wurde 1995 beschrieben [48]. Wegen der motorischen Mitbeteiligung wurde die damals beschriebene Familie als CMT2B klassifiziert. Es kommt ebenfalls zu schweren sensiblen Störungen mit Ulzerationen. Häufig treten Hautveränderungen und Onychomykosen auf. Manche Patienten entwickeln primär eine distale Muskelschwäche, wie sie für die CMT typisch ist. Die Erkrankung wird durch Mutationen im RAB7-Gen auf Chromosom 3q13–q22 verursacht [15].

Hereditäre sensible und autonome Neuropathien Typ 1 ohne SPTLC1- oder RAB7-Mutation

In österreichischen und italienischen Familien wurden Patienten mit einem dem HSAN1 ähnlichen Phänotyp beschrieben, die weder HSAN1- noch CMT2B-Mutationen aufwiesen [49].

In zwei australischen Familien wurde neben einem HSAN1-Phänotyp zusätzlich Husten und ein gastroösophagealer Reflux beschrieben [50]. Das Gen konnte bisher nicht identifiziert werden.

Autosomal rezessive hereditäre sensorische Neuropathien

HSAN II (kongenitale sensorische Neuropathie)

Die ersten Symptome treten in der frühen Kindheit auf. Die Eltern der Patienten zeigen häufig Paronychien und Ulze-

rationen an Händen und Füßen. Der Sensibilitätsverlust betrifft alle Qualitäten. Die Muskeleigenreflexe sind herabgesetzt oder fehlen. Das verantwortliche Gen ist das „Hereditary sensory neuropathy type 2“- (HSN2-) Gen auf Chromosom 12p13.33 [49, 51].

HSAN III

Diese Form der HSAN wird auch als familiäre Dysautonomie oder Riley-Day-Syndrom bezeichnet. Autonome Störungen stehen im Vordergrund. Häufig treten Störungen des Schmerz- und Temperaturempfindens, rezidivierende Pneumonien, kardiovaskuläre Instabilität, Störungen des Tränenflusses, Hypertonie und Hyperhidrose auf. Typisch ist das Fehlen der fungiformen Papillen der Zunge. Die Erkrankung betrifft fast exklusiv Ashkenazi-Juden, es wurde nur ein nicht-jüdischer Fall beschrieben [52]. Die verursachenden Mutationen wurden im „Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells kinase complex associated protein“- (IBKAP-) Gen entdeckt [49].

HSAN IV

Die Erkrankung ist auch als kongenitale Insensitivität für Schmerz und Anhidrose bekannt. Es kommt zu schmerzlosen Frakturen und Gelenksverletzungen. Das verantwortliche Gen ist das „Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1“- (NTRK1-) Gen [47, 49].

HSAN V

HSAN V wird auch als kongenitale sensible Neuropathie mit selektivem Verlust der kleinen myelinisierten Fasern bezeichnet und führt zu einem selektiven Verlust der Schmerzempfindung. Mutationen im „Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1“- (NTRK1-) Gen wurden berichtet [47].

Hereditäre Myopathien

Dystrophinopathien

Die Dystrophinopathien werden durch Mutationen im Dystrophingen verursacht und x-chromosomal rezessiv vererbt. Das klinische Bild der Dystrophinopathien reicht von der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bis hin zur milder verlaufenden Becker-Muskeldystrophie (BMD) und der x-chromosomalen dilatativen Kardiomyopathie. DMD und BMD stellen die häufigste Muskelerkrankung des Kindesalters und eine der häufigsten genetischen Erkrankungen überhaupt dar. Beide Erkrankungen resultieren aus Mutationen im größten bekannten Gen des Menschen, dem Dystrophingen (DMD-Gen) auf Chromosom Xp21. Das Gen besteht aus 79 Exons. Zirka 60 % der Patienten mit DMD haben große Deletionen eines oder mehrerer Exons, 35 % haben kleine oder Punktmutationen und 5 % haben große Duplikationen oder chromosomale Rearrangements [46]. Das Vorliegen somatischer Mosaik oder von Keimzellmosaik kann die Diagnosestellung erschweren. DMD-Mutationen führen meist zu einem „frame shift“ (Verschiebung des Leserasters), dadurch kommt es zur Bildung einer instabilen RNA oder eines funktionsuntüchtigen Proteins. Falls die Mutation das Leseraster erhält, wie üblicherweise bei BMD-Patienten, wird ein meist verkürztes Protein, das eine Restfunktion aufweist, gebildet. Das Genprodukt, das Dystrophinprotein, hat eine Größe von ca. 400 kD und macht ca. 0,002 % des gesamten Muskelproteins in der quergestreiften Muskulatur aus. Auch im Gehirn wurde eine Isoform des Proteins nachgewiesen [53].

Die DMD beginnt vor dem 3. Lebensjahr mit einer progressiven proximal betonten Muskelschwäche mit der typischen Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur. Buben lernen erst mit ca. 18 Monaten gehen, entwickeln einen watschelnden Gang und stürzen häufig. Das Aufstehen erfolgt mittels Gowers-Manöver. Es kommt zu sehr hohen Kreatinkinasewerten im peripheren Blut und myopathischen Veränderungen im EMG. Die Kinder werden um das 12. Lebensjahr rollstuhlpflichtig und entwickeln eine Torsions skoliose. Die Patienten versterben um das 20. Lebensjahr an der kardialen Mitbeteiligung und/oder an muskulärer Ateminsuffizienz. Die BMD beginnt zwischen dem 5. und dem 30. Lebensjahr. Die Erkrankung verläuft langsamer und milder als die DMD. Eine kardiale Beteiligung besteht auch bei BMD-Patienten. Bei DMD-Patienten finden sich zudem Hinweise auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems im Sinn einer mentalen Retardierung [54].

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den Mutationsnachweis. In der Diagnostik wird meist ein Deletionscreening zunächst im Bereich der sogenannten „hot spots“, Regionen bzw. Exons, in denen erfahrungsgemäß häufiger Mutationen auftreten, durchgeführt. Durch „Southern Blot“-Analyse werden die meisten großen Deletionen detektiert. Alternativ können auch PCR-Amplifikation und Sequenzierung einer limitierten Anzahl an Exons zur Anwendung gelangen. Mutationen in Introns treten bei ca. 3 % der DMD-Patienten auf [55].

Mit Dystrophinantikörpern kann mittels Immunhistochemie und Western Blot das Fehlen des Proteins bei DMD-Patienten und ein Mosaikmuster in den Muskelbiopsien von Carrierinnen nachgewiesen werden. Zwischen 20 % und 40 % der Frauen mit Dystrophinmutationen haben Symptome bzw. Zeichen der Erkrankung (z. B. links dilatierter Ventrikel) [46]. Andere Erkrankungen, die mit Mutationen im Dystrophingen assoziiert sind, sind die x-chromosomale dilatative Kardiomyopathie, bei der keine Beteiligung der Skelettmuskulatur vorliegt und ein Syndrom, bei dem ausschließlich eine Rhabdomyolyse auftreten kann [56].

Gliedergürteldystrophien („limb girdle muscular dystrophies“, LGMD)

Die Gliedergürteldystrophien sind eine heterogene Gruppe genetisch determinierter progredienter Erkrankungen der Skelettmuskulatur. Der Erkrankungsbeginn ist von der frühen Kindheit bis in das späte Erwachsenenalter möglich. Klinisch kommt es zu progredienten Paresen der Beckenmuskulatur und später der Schultergürtelmuskulatur. Betroffene klagen häufig über Schwierigkeiten beim Stiegensteigen, bei Tätigkeiten über dem Kopf, Belastungsintoleranz und rasche Ermüdung. Ist die Schultergürtelmuskulatur zuerst betroffen, treten häufig asymmetrische Atrophien und Paresen auf [57]. Im weiteren Verlauf kommt es zur Verschlechterung des Gangbildes bis hin zur Rollstuhlpflicht. Man unterscheidet sieben autosomal dominante Formen (LGMD 1 A–G), die seltener sind und weniger als 10 % aller LGMD-Fälle ausmachen und 11 autosomal rezessive Formen (LGMD 2 A–K) [58]. Innerhalb der autosomal rezessiven Formen sind die Calpainopathie, die Sarkoglykanopathie, die Dysferlinopathie und die Fukutin-related-Proteinopathie die häufigsten [59]. Die einzelnen Subtypen unterscheiden sich in Erkrankungsbeginn, Verlauf, Schweregrad und Verteilung. Derzeit wird die Diagnose durch die Proteinanalyse an der Muskelbiopsie mittels Immunhistochemie und „Western Blot“ erstellt. Routine-

mäßig sollte mittels immunhistochemischer Methoden bzw. Western Blot der Nachweis bzw. das Fehlen oder die Reduktion von Dystrophin, der Sarkoglykane (a, b, d), Caveolin3, Calpain3 und Dysferlin erbracht werden. Es empfiehlt sich aber die Kontaktaufnahme mit dem befundenden Labor, inwieweit außerhalb der Routine Untersuchungen möglich sind und in welchen Fällen eine molekulargenetische Untersuchung möglich bzw. sinnvoll ist. Einige der LGMD-Mutationen wurden nur an wenigen Patienten beschrieben. Genetische Tests sind daher nicht für alle der LGMD-Mutationen routinemäßig möglich.

Die Klassifikation und die derzeit bekannten Mutationen sind in Tabelle 1 angeführt.

Autosomal dominante Formen

Die autosomal dominanten Formen sind klinisch heterogener, zeigen einen späteren Beginn, einen langsameren Verlauf und meist eine geringere CK-Erhöhung verglichen mit autosomal rezessiven Formen.

LGMD 1A

Diese Form wird durch Mutationen im Gen für Myotilin (TTID) auf Chromosom 5q31 verursacht und zeigt eher milde Verläufe, beginnend mit proximalen Paresen im Beckengürtel. 50 % der Betroffenen haben eine nasale, dysarthrische Sprache [57]. Eine Herzbeteiligung wurde bisher nicht beschrieben. Myotilin ist ein Z-Band-Protein.

LGMD 1B

Die LGMD 1B beginnt in der Hälfte der Fälle in der Kindheit und verläuft langsam progredient. Die Paresen zeigen die typische Verteilung, es wurden Kontrakturen im Ellbogenbereich beschrieben. In 2/3 der Fälle kommt es zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie [57]. Die mögliche kardiale Beteiligung mit unterschiedlich ausgeprägtem Leitungsblock erfordert eine frühe Diagnose und engmaschige Kontrollen.

Die Erkrankung wird durch Mutationen im Lamin A/C-Gen auf Chromosom 1q11–q21.2 verursacht [60]. Die LGMD 1B ist allelisch mit der autosomal dominanten Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (siehe weiter unten).

Tabelle 1: Gliedergürteldystrophien („limb girdle muscular dystrophy“, LGMD)

Subtyp	Erbgang	Genort	Genprodukt
LGMD1A	AD	5q31	Myotilin
LGMD1B	AD	1q11–q21	Lamin A/C
LGMD1C	AD	3p25	Caveolin3
LGMD1D	AD	7q	?
LGMD1E	AD	6q23	?
LGMD1F	AD	7q32.1–32.2	?
LGMD1G	AD	4q21	?
LGMD2A	AR	15q15.1–21.1	Calpain3
LGMD2B	AR	2p13	Dysferlin
LGMD2C	AR	13q12	γ-Sarkoglykan
LGMD2D	AR	17q12–q21	α-Sarkoglykan
LGMD2E	AR	4q12	β-Sarkoglykan
LGMD2F	AR	5q33	δ-Sarkoglykan
LGMD2G	AR	17q12	Telethonin
LGMD2H	AR	9q31–q34	E3-Ubiquitin-Ligase
LGMD2I	AR	19q13.3	Fukutin-related-protein
LGMD2J	AR	2q24.3	Titin
LGMD2K	AR	9q34.1	Protein O-Mannosyltransferase 1

AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv

LGMD 1C

Diese Variante zeigt variable Phänotypen. Neben der klassischen Verteilung der Muskelschwäche kommt es zu Wadenhypertrophie, spontanen Myalgien und Muskelkrämpfen.

Ursache sind Mutationen im Caveolin3-Gen auf Chromosom 3p25 [61]. Eine progressive Kardiomyopathie wurde an Caveolin3-Knock-out-Mäusen beschrieben [62]. Beim Menschen ist eine Herzbeteiligung nur in Einzelfällen bekannt [57].

Caveolin3-Mutationen verursachen neben der LGMD 1C auch die „rippling muscle disease“, distale Myopathien und eine isolierte Erhöhung der Kreatinkinase [63].

LGMD 1D

Die LGMD 1D ist eine langsam progrediente Form der Gliedergürteldystrophie mit Beginn in der 2.–6. Dekade [57]. Zunächst kommt es zu Paresen und Atrophien im Beckengürtel, später auch im Schultergürtel. Die Erkrankung wird durch Mutationen in einem nicht identifizierten Gen auf Chromosom 7q verursacht [64].

LGMD 1E

Diese Form wurde 1997 in einer Familie mit 25 Mitgliedern über vier Generationen beschrieben. Dabei wurde neben den klassischen langsam progredienten Paresen eine ausgeprägte kardiale Mitbeteiligung mit Rhythmusstörungen bis hin zur Herzschrittmacherimplantation beschrieben. Eine Region auf Chromosom 6q23 konnte als Ort des mutierten Gens identifiziert werden [65].

LGMD 1F

Bei dieser Variante der LGMD wurde eine Beteiligung der Atemmuskulatur beschrieben [66]. Als Ort des mutierten Gens wurde mittels genomweiter Kopplungsanalysen eine Region auf Chromosom 7q32.1–32.2 identifiziert [67].

LGMD 1G

2004 wurde eine brasilianische Familie mit einer adulten, leicht verlaufenden LGMD beschrieben. Das Erkrankungsalter lag zwischen 30 und 47 Jahren, mit einer proximal betonten Muskelschwäche der unteren Extremitäten und einer Mitbeteiligung der oberen Extremitäten. Fast alle Patienten entwickelten eine eingeschränkte Beweglichkeit der Finger- und Zehenflexoren sowie der Interphalangealgelenke. Alle Patienten über 45 Jahre, aber auch nicht betroffene Familienmitglieder über 45 Lebensjahre entwickelten einen Diabetes mellitus Typ II. Der Genort wurde auf Chromosom 4q21 identifiziert [68].

Autosomal rezessive Formen

LGMD 2A, Calpainopathie

Der Erkrankungsbeginn ist von der Kindheit bis in das Erwachsenenalter möglich. Es kommt zur Atrophie der Beckenmuskulatur und der Oberschenkelmuskulatur, davon sind vor allem der *Musculus gluteus maximus* und die Adduktoren betroffen. Es treten früh Kontrakturen auf, die so ausgeprägt sein können, daß sie an die Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie erinnern. Eine Wadenhypertrophie, wie sie bei Duchenne-Patienten, bei Sarkoglykanopathie oder Fukutin-related-protein- (FKRP-) Mutationen vorkommt, ist selten [59]. Ursache dieser Form sind Mutationen im Calpain3-Gen (CAPN3) auf Chromosom 15 [69]. Bisher wurden über 150 verschiedene Mutationen beschrieben. Die Calpainopathie ist die häufigste Form der LGMD in Brasilien [58]. Calpain3 ist eine Zysteinprotease, die eng mit

Titin assoziiert ist. Calpaine sind kalziumaktivierte neutrale Proteasen. Man unterscheidet drei Formen CAPN1, CAPN2 und CAPN3, das muskelspezifisch ist.

LGMD 2B, Dysferlinopathie

Der Erkrankungsbeginn liegt um das 20. Lebensjahr. Die Paresen und Atrophien betreffen Becken- und Schultergürtel. Es kommt zu einer frühen distalen Beteiligung, der Zehenspitzenang ist häufig beeinträchtigt. Ursache sind Mutationen im Dysferlingen auf Chromosom 2p13.2 [70]. Die Erkrankung ist allelisch mit der Miyoshi-Myopathie, die die anterioren distalen Muskeln betrifft. Auch wenn der initiale Beginn verschieden ist, ist die klinische Präsentation nach Jahren ähnlich [58].

Sarkoglykanopathien (LGMD 2C, LGMD 2D, LGMD 2E, LGMD 2F)

Dieser Gruppe liegen Defekte im α -, β -, γ - und δ -Sarkoglykanen zugrunde, welche mit schweren Verlaufsformen assoziiert sind [59]. Die LGMD 2D (α -Sarkoglykanopathie) wird auch als Adhalinopathie bezeichnet (Tab. 2). Das klinische Bild ist variabel, erinnert bei sehr schweren Verläufen aber an die Duchenne-Muskeldystrophie, leichtere Verlaufsvarianten können mit der Becker-Muskeldystrophie verwechselt werden. Im Gegensatz zur Duchenne-Muskeldystrophie gibt es keine kognitiven Einschränkungen und Kardiomyopathien treten seltener auf [59]. Patienten mit β - (LGMD 2E) oder δ -Sarkoglykanopathie (LGMD 2F) haben ein höheres Risiko für eine klinisch relevante kardiale Mitbeteiligung. Eine Dystrophinopathie muß bei diesen Patienten ausgeschlossen werden. Sarkoglykane sind Transmembranglykoproteine, die mit Sarkospan, Dystrophin, Dystroglykanen, Syntrophinen und α -Dystrobrevin den Dystrophinglykoproteinkomplex bilden.

LGMD 2G (Telethoninopathie)

Die Telethoninopathie beginnt um das 10. Lebensjahr, das klinische Bild weist eine hohe inter- und intrafamiliäre Variabilität auf. Neben proximalen Paresen treten auch ausgeprägte distale Schwächen auf, die phänotypisch an die Miyoshi-Myopathie erinnern [58]. Eine kardiale Mitbeteiligung liegt bei mehr als der Hälfte der Patienten vor. Ursache sind Mutationen im Telethoninen auf Chromosom 17q11–12. Telethonin ist ein Sarkomerprotein und mit den Z-Scheiben assoziiert [71].

LGMD 2H

Die autosomal rezessive Gliedergürteldystrophie 2H (LGMD 2H) wird durch Mutationen im „Tripartite motif-containing protein-32“- (TRIM32-) Gen auf Chromosom 9q verursacht. Diese Form wurde nur bei einer Hutter-Population gefunden [72].

LGMD 2I

Der Phänotyp dieser Form reicht von sehr milden Verlaufsformen bis zu Duchenne-ähnlichen Verläufen mit Myalgien und Myoglobinurie. Das Erkrankungsalter reicht von 6–40 Jahre. Die ursächlichen Mutationen liegen im „Fukutin-related-protein“- (FKRP-) Gen [73].

LGMD 2J

Die LGMD 2J wird durch Mutationen im Titingen auf Chromosom 2q31 hervorgerufen. Die Erkrankung ist allelisch mit der „Finnish distal myopathy“ [74].

LGMD 2K

Die Erkrankung wurde in einer türkischen konsanguinen Familie mit autosomal rezessiver Muskeldystrophie und

mentaler Retardierung beschrieben. Acht britische nicht konsanguine Patienten hatten einen ähnlichen Phänotyp. Der Erkrankungsbeginn lag zwischen 1 und 6 Jahren [75]. Als Ursache wurde eine Mutation im Protein O-Mannosyltransferase 1- (POMT1-) Gen gefunden. Die Erkrankung ist allelisch mit dem Walker-Warburg-Syndrom [76].

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)

Die FSHD ist die dritthäufigste Muskeldystrophie nach den Dystrophinopathien und der myotonen Dystrophie. Die Erkrankung beginnt meist in der Adoleszenz bzw. im frühen Erwachsenenalter, bei 20–30 % beginnt die Erkrankung im Säuglingsalter mit schwerem Verlauf. Klinisch kommt es zu einer Schwäche der mimischen Muskulatur, die Patienten verlieren die Fähigkeit zu pfeifen oder an einem Strohhalm zu saugen. Zusätzlich tritt eine progrediente Schwäche im Schultergürtelbereich mit Pektoralisatrophie, typischer Horizontalstellung der Klavikulae und einer *Scapula alata* auf. Typisch ist die asymmetrische Verteilung der Muskelbeteiligung und die Aussparung der extraokulären Muskulatur und der Pharynxmuskulatur [77]. Bei manchen Patienten kommt es zu einer Schwäche der distalen tibialen Muskulatur. Der primäre Genlocus (FSHD1A), der für über 90 % der Fälle zutrifft, wurde auf dem telomeren Abschnitt des langen Armes von Chromosom 4 positioniert. Bisher konnte kein Gen identifiziert werden, aber Deletionen einer unterschiedlichen Zahl von 3,3 kb großen Kpn1- (D4Z4-) Wiederholungselementen [78]. Die Anzahl der Kpn1-Kopien bei Gesunden liegt zwischen 11 und 150, bei FSHD-Patienten ist sie durch Deletionen reduziert. Die Größe der Deletion korreliert mit der Schwere der Erkrankung, sodaß bei kongenitalen Fällen nur kleinste Fragmente vorliegen und bei spät beginnenden, langsam verlaufenden Formen eine Kopienzahl zwischen 8 und 10 nachweisbar ist. Die Diagnose ergibt sich in den meisten Fällen aus dem typischen klinischen Bild, Standardbluten, elektrophysiologischen Untersuchungen und dem Vorliegen eines autosomal dominanten Erbganges und wird molekulargenetisch bestätigt. Wenn das molekulargenetische Testergebnis negativ ausfällt, ist die Muskelbiopsie zur weiteren Abklärung indiziert.

Andere Erkrankungen, die Symptome einer FSHD imitieren können, sind mitochondriale Myopathien, Polymyositiden, Inclusion-body-Myositis, Saure Maltase-Defizienz, kongenitale Myopathien und LGMD [77, 79].

Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EDMD)

Die EDMD ist durch Muskelschwäche, Kontrakturen und kardiale Beteiligung charakterisiert. Beide EDMD-Formen, die x-chromosomal rezessive Form (EDMD1) und die autosomal dominante Form (EDMD2) werden durch Mutationen in Genen, die für Kernhüllenproteine kodieren, hervorgerufen. Die EDMD1 wird durch Mutationen im Emerin-Gen (EMD), das für Emerin-Protein kodiert, verursacht [80]. Mutationen können im gesamten Gen auftreten und führen meist zu einem kompletten Verlust von Emerin. Emerin kommt in fast allen Zelltypen vor, mit besonders hoher Expression im Skelett- und Herzmuskel. Klinisch kommt es zu Muskelschwäche, Kontrakturen im Ellbogenbereich, im Bereich der Achillessehne und in der paravertebralen Muskulatur. Diese entwickeln sich oft früh im Krankheitsverlauf. Die muskuläre Schwäche ist meist symmetrisch und betrifft Bizeps und Trizeps, die Gesichts- und die Hüftmuskulatur; Schwäche der distalen Handmuskulatur tritt erst spät auf.

Kardiale Rhythmusstörungen sind häufig und können so ausgeprägt sein, daß eine Schrittmacherimplantation nötig

wird. Kardiomyopathien treten häufig auf und gehen manchmal mit nur milden Myopathien einher (öfter bei EDMD2). Der plötzliche Herztod ist eine häufige Todesursache. 10–20 % der Carrierinnen zeigen eine kardiale Beteiligung bis hin zum plötzlichen Herztod [81].

Die autosomal dominante Form EDMD2 wird durch Mutationen im Lamin A/C-Gen (LMNA) auf Chromosom 1 verursacht [80]. Im deutschsprachigen Raum ist die Erkrankung auch als Hauptmann-Thannhauser-Muskeldystrophie bekannt [82]. Die Mutationen sind über das gesamte Gen verteilt und es ist derzeit keine eindeutige Phänotyp-Genotyp-Korrelation möglich. Die EDMD2 ist klinisch kaum von der EDMD1 unterscheidbar. Die kardiale Beteiligung ist oft ausgeprägter, dilatative Kardiomyopathien und Leitungsstörungen bis hin zu Tachyarrhythmien treten häufiger auf [83]. Die EDMD3 ist eine seltene autosomal rezessive Variante, die mit Mutationen im Lamin A/C-Gen einhergeht [84, 85]. Zur Diagnosestellung sind neben den Routineuntersuchungen (Labor, EMG) eine eingehende kardiologische Abklärung und die Muskelbiopsie indiziert.

In der Muskelbiopsie ist die immunhistochemische Färbung von Emerin und Lamin A/C normal bei Patienten mit EDMD2, bei Patienten mit EDMD1 fehlt die Emerin-Expression.

Die EDMD2 und -3 werden auch als Laminopathien bezeichnet. Sie gehören damit zu einer ganzen Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen, die alle durch Mutationen im Lamin A/C-Gen verursacht werden. Neben der dilatativen Kardiomyopathie mit Leitungsstörung, dem Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom, der mandibuloakralen Dysplasie und einer schweren, letalen Hyperkeratose werden auch die LGMD 1B und CMT2B1 dazugezählt [26, 84]. Auch überlappende Phänotypen wurden beschrieben, z. B. das gleichzeitige Auftreten einer EDMD2, einer LGMD 1B und einer dilatativen Kardiomyopathie innerhalb einer Familie oder bei Patienten mit Symptomen von mehr als einer Laminopathie [86].

Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD)

Die OPMD beginnt im späteren Erwachsenenalter mit einer bilateralen progressiven Ptose, Dysphagie, Dysphonie, Schwäche der mimischen Muskulatur und einer proximal betonten Schwäche der Extremitäten. Die proximale Schwäche der Extremitäten tritt meist erst später im Verlauf auf, wenn die okulären und pharyngealen Schwächen schon ausgeprägt sind [87]. Das Vorhandensein einer zusätzlichen axonalen Neuropathie und neurogene Veränderungen im EMG wurden bei OPMD-Patienten mehrfach beschrieben [88, 89].

Die OPMD ist genetisch heterogen. Der Gendefekt liegt im „poly (A) binding protein nuclear1“- (PABPN1-) Gen auf Chromosom 14q11.2–q13 [90]. Dabei kommt es zur Expansion einer (GCG)₆-Wiederholungseinheit im N-Terminus des Proteins auf (GCG)₇–13. Die klassischen dominanten Mutationen (GCG)₈–13 treten bei Patienten verschiedener ethnischer Herkunft auf. Eine einzelne zusätzliche GCG-Wiederholung, also (GCG)₇, wurde bei der autosomal rezessiven OPMD gefunden [91].

Neben den klassischen reinen GCG-Expansionen wurden auch Patienten beschrieben, bei denen zusätzliche Polyalanin-kodierende Triplets (GCA, GCG) nachgewiesen werden konnten [91].

Die Diagnosestellung erfolgt auf klinischer Basis mit Hilfe von Standarduntersuchungen (Labor, Elektrophysiologie) und wird molekulargenetisch im Blut bestätigt. Die Muskelbiopsie ist in diagnostisch unklaren Fällen indiziert. Falls die typischen Kardinalsymptome fehlen, ist das Vorliegen einer *Myasthenia gravis*, eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer CPEO auszuschließen. Andere Differentialdiagnosen sind die myotonen Dystrophien, spät beginnende LGMD und distale Myopathien, die Kennedy-Erkrankung und Polymyositis.

Myotone Dystrophien

Die myotonen Dystrophien unterscheiden sich von anderen Muskeldystrophien durch eine klinisch und elektrophysiologisch nachweisbare Myotonie und durch Beteiligung anderer Systeme außer der Skelettmuskulatur.

Derzeit unterscheidet man die myotone Dystrophie Typ 1 (DM1), die durch eine CTG-Trinukleotid-Expansion in der 3'-untranslatierten Region des DMPK-Gens („myotonic dystrophy protein kinase“) auf Chromosom 19 verursacht wird und die myotone Dystrophie Typ 2 (DM2, oder auch proximale myotone Muskeldystrophie, PROMM), der eine CCTG-Expansion im Intron 1 des „Zink finger protein 9“- (ZNF 9-) Gens zugrunde liegt [92, 93]. Von molekulargenetischer Seite werden beide Erkrankungen zu den „unstable repeat expansion diseases“ (URED) gerechnet. DM1 wird autosomal dominant vererbt, es besteht außerdem das Phänomen der Antizipation, d. h. nachfolgende Generationen erkranken früher und schwerer. Dies entsteht durch Zunahme der Anzahl der repetitiven CTG-Repeats. Mehr als 45 CTG-Repeats im DMPK-Gen sind beweisend für DM1, bei kongenitalen Fällen liegen mehr als 1000 CTG-Repeats vor. Bei DM2 korreliert die Repeatlänge nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung und die Expansion vergrößert sich selten. Interessanterweise können zwei völlig unterschiedliche Mutationen zu sehr ähnlichen Krankheitsbildern führen. Zur Pathogenese der DM1 und DM2 gibt es verschiedene Theorien, eine davon besagt, daß CUG/CCUG-Repeat-Expansionen in das RNA-Processing verschiedener Gene eingreifen und damit zu falschen alternativen Spleißentscheidungen führen. Daraus resultiert ein Funktionsverlust eines Teils der muskulären Chloridkanäle mit der Folge der Myotonie.

In mehreren Transkripten von DM-Patientenzellen wurde bereits eine Mißregulation des alternativen Spleißens beschrieben (Chloridkanal1, Insulinrezeptor, kardiales Troponin T, Mikrotubuli-assoziiertes Tau-Protein im Gehirn und „myotubularin-related protein 1“) [94].

Klinisch sind beide Erkrankungen Multisystemerkrankungen. Unterschiede liegen im Erkrankungsbeginn und im Verteilungsmuster der muskulären Schwächen. Bei der DM2 wurden bisher keine kongenitalen Fälle beschrieben. Die DM1 kann sowohl mit schweren kongenitalen als auch mit im späteren Erwachsenenalter beginnenden fast asymptomatischen Verläufen einhergehen [94]. Zwischen den einzelnen Formen bestehen fließende Übergänge.

Zu Beginn fällt bei der DM1 häufig eine Schwäche der mimischen Muskulatur mit charakteristischem Gesichtsausdruck, eine leichte Ptosis und eine Schwäche der Nackenflexoren auf (Kopf kann nicht vom Polster gehoben werden, fällt bei Beschleunigungen nach hinten). Im Bereich der Extremitäten tritt die Schwäche zuerst distal auf. Klinisch und elektrophysiologisch ist die Myotonie nachweisbar. Eine Atemmuskelschwäche wird oft durch Infekte

oder Anästhesie manifest, häufig liegt eine reduzierte Vitalkapazität vor. Bei der DM2 betrifft die Schwäche eher die Hüftflexoren und -extensoren, Nackenflexoren, Ellbogenstrecker, tiefe Finger- und Daumenbeuger. Der Beginn der Schwäche ist relativ spät, die respiratorische Insuffizienz stellt kein größeres Problem dar.

Eine kardiale Beteiligung im Sinne von Leitungsabnormalitäten ist bei DM1 häufig und erfordert regelmäßiges Monitoring. Bei der DM2 fehlen entsprechende Studien, zum Teil wurden Arrhythmien beschrieben, die tödlich verliefen. Derzeit wird eine kardiale Überwachung wie bei DM1 empfohlen [94]. Mentale Retardierung, psychologische Dysfunktionen, Persönlichkeitsstörungen und Tagesmüdigkeit sind bei beiden Formen nachweisbar. Eine respiratorische Insuffizienz und Schlafapnoe durch Apnoe (zentral oder obstruktiv) sollte ausgeschlossen werden.

Bei beiden Formen, DM1 und DM2, tritt im Verlauf eine Katarakt auf, die eine chirurgische Intervention erfordert. Endokrine Störungen sind ebenfalls bei beiden Formen bekannt, häufig findet sich eine testikuläre Atrophie mit verminderter Zeugungsfähigkeit, Stirnglatze und Insulinresistenz. Weiters ist bei DM1 häufig der Gastrointestinaltrakt betroffen im Sinne eines irritablen Kolons, manchmal treten Dysphagien auf.

Zur Sicherung der Diagnose ist neben der klinischen und elektrophysiologischen Untersuchung die molekulargenetische Bestätigung im peripheren Blut unerlässlich.

Eine Muskelbiopsie ist im allgemeinen nicht nötig. Hinsichtlich Diabetes, hormoneller Störungen und Hypogammaglobulinämie (besonders IgG und IgM) müssen entsprechende Laboruntersuchungen eingeleitet werden.

Mitochondriale Enzephalomyopathien

Die mitochondrialen Enzephalomyopathien sind eine klinisch und genetisch heterogene Erkrankungsgruppe, bei denen meist mehrere Organsysteme betroffen sind. Mitochondrien sind von inkorporierten Bakterien abstammende Zellorganellen und enthalten eine eigene DNA (mtDNA). Die mtDNA kodiert für 13 Untereinheiten der respiratorischen Atmungskette, zwei rRNAs und 22 tRNAs [95].

Alle anderen Proteine der Atmungskette werden durch die nukleäre DNA kodiert (nDNA) und nach ihrer Synthese im Zytoplasma in die Mitochondrien importiert. Die mtDNA ist ringförmig, doppelsträngig, besteht aus 16.569 Basenpaaren und liegt in jedem Mitochondrium in Form von mehreren DNA-Plasmiden vor. Mitochondriale Erkrankungen können entweder durch Veränderungen in der mtDNA oder durch Mutationen in der nDNA verursacht werden. Obwohl bisher in der mtDNA an die 120 pathogene Mutationen beschrieben wurden, dürfte die Zahl der möglichen Mutationen der nDNA weit höher liegen, da hier nicht nur die Atmungskettenenzyme selbst, sondern auch eine Vielzahl an Proteinen und Enzymen, die für die intergenomische Kommunikation, die Phospholipidsynthese und die mitochondriale Replikation essentiell sind, betroffen sein können [96]. Erkrankungen, die durch Veränderungen in der mtDNA verursacht sind, werden maternal vererbt. Das bedeutet, daß bei der Verschmelzung von Oozyte und Spermien die in viel größerer Anzahl vorliegenden Mitochondrien der Oozyte an alle Tochterzellen weitergegeben werden. Die mtDNA-Moleküle liegen in hoher Kopienzahl

im Mitochondrium vor. Pathogene Mutationen betreffen aber nur einen Teil der mtDNA-Plasmide (Heteroplasmie). Liegt ein kritischer Prozentsatz mutierter mtDNA vor, wird ein gewebespezifischer Schwellenwert überschritten („threshold effect“) und der Energiebedarf des Gewebes kann nicht ausreichend bereitgestellt werden. Gewebespezifische Symptome treten auf. Die unterschiedlichen Heteroplasmieraten in einzelnen Geweben entstehen durch unterschiedliche Segregation der mutierten mtDNA von einer Ausgangszelle auf ihre Tochterzellen. Die klinische Präsentation der mitochondrialen Erkrankungen ist äußerst vielfältig. Es existiert eine Vielzahl an Syndromen und Symptomkonstellationen, die genetisch heterogen sind und hier nicht alle im Detail dargestellt werden können. Klassische mitochondriale Syndrome sind z. B. die chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO), die Myoklonus-Epilepsie mit „ragged-red“-Fasern (MERRF), das MELAS-Syndrom (mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallartige Symptome), NARP (neurogene Schwäche, Ataxie und Retinitis pigmentosa), LS (Leigh-Syndrom) und MNGIE (mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie).

Die CPEO ist eines der häufigsten Symptome im Rahmen der mitochondrialen Myopathien. Sie kann isoliert oder als Symptom eines anderen mitochondrialen Syndroms auftreten. Die meisten Fälle sind sporadisch auf Basis singulärer oder multipler Deletionen. Fälle mit maternalem Erbgang sind mit mitochondrialen Punktmutationen bzw. Deletionen assoziiert. Zusätzlich wurden autosomal dominant und rezessiv vererbte Fälle mit multiplen Deletionen der mtDNA beschrieben. Diese sind vermutlich durch primäre Defekte der nDNA verursacht, die sekundär über eine Beeinträchtigung des mitochondrialen Replikationsprozesses zu multiplen Deletionen in der mtDNA führen. Im nukleären Genom von Patienten mit mitochondrialen Enzephalomyopathien wurden Mutationen in vier Genen beschrieben („Twinkle“, POLG [polymerase gamma1], ANT1 [adenosine-nucleotide translocator1] und Thymidin-Phosphorylase) [97–99].

Ein weiteres Syndrom mit multiplen Deletionen der mtDNA ist das SANDO-Syndrom (sensible Ataxie bei Neuropathie, Dysarthrie, Ophthalmoplegie). Bei dieser Symptomkonstellation konnten Mutationen im POLG- und im Twinkle-Gen beschrieben werden [100].

Das MERRF-Syndrom wird maternal vererbt und tritt in der zweiten Lebenshälfte auf. Die Symptomatik ist interindividuell verschieden und kann mit anderen Symptomen überlappen. Meist liegt eine heteroplasmische tRNA-Lys-A>G-Punktmutation an der Position 8344 der mtDNA vor. Andere beschriebene Punktmutationen (T8356C, G8363A) liegen im tRNA-Lys-Gen oder im tRNA-Ser-Gen [96]. Es besteht ein maternaler Erbgang. Die erste molekulargenetische Untersuchung sollte zum Nachweis einer A8344G, wenn negativ T8356G-Mutation im mitochondrialen Genom aus dem Skelettmuskel erfolgen. Bei negativem Befund ist ein erweitertes Mutationsscreening bzw. die Sequenzierung des mitochondrialen Genoms indiziert.

Das genetisch heterogene MELAS-Syndrom manifestiert sich in den ersten vier Lebensdekaden mit einer Belastungsintoleranz, proximaler Muskelschwäche, Übelkeit, Erbrechen, schlaganfallartigen Episoden und einer Laktatazidose im Blut. Hinzu können geistige Retardierung, epileptische Anfälle, kardiomyopathische Veränderungen und Diabetes mellitus kommen. Die Ursache sind Mutationen

im mitochondrialen Genom, bei mehr als 80 % der Patienten liegt eine Punktmutation A>G tRNA-Leucin (UUR) an Position 3243 vor. Eine Mutation (G13513A) im ND5- (NADH-Dehydrogenase-) Gen verursacht ebenfalls MELAS, aber auch LS- und MELAS/LHON-überlappende Syndrome. Im selben Gen wurden 5 weitere Mutationen beschrieben, die mit MELAS-, MELAS/LS-, MELAS/MERRF-überlappenden Syndromen assoziiert sind [101].

NARP ist assoziiert mit einer heteroplasmischen T>G-Transversion auf Position 8993 im ATPase 6-Gen. „Raggedred“-Fasern fehlen in der Muskelbiopsie. Liegt mehr als 95 % mutierte mtDNA vor, entsteht phänotypisch ein Leigh-Syndrom.

Beispielhaft seien nur einige nukleäre Mutationen, die zu mitochondrialen Phänotypen führen, erwähnt: z. B. Mutationen in SURF1, die für die meisten Formen des Leigh-Syndroms mit schwerer Cytochrom-C-Oxidase-Defizienz verantwortlich sind (LITX) [102]. Für das Leigh-Syndrom mit Komplex I- (NADH-Ubiquin-Oxidoreduktase-) Defekt wurden Mutationen im NDUFS1, NDUFS2, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1 und NDUFV2 beschrieben. Alle Patienten entwickelten bald nach der Geburt Symptome und starben vor dem 3. Lebensjahr. Klinisch zeigte sich eine Enzephalopathie mit LS-ähnlichen symmetrischen Läsionen oder mit Leukodystrophie und hypertropher Kardiomyopathie [95].

Auch in anderen nukleären Genen, die für andere Proteine der Atmungskette kodieren, wurde eine Vielzahl an Mutationen beschrieben [95].

Die Diagnostik mitochondrialer Enzephalomyopathien setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen. Neben Klinik und Standardlaboruntersuchungen sollten auch Ruhelaktat bzw. Pyruvat und Laktat Spiegel unter standardisierter Belastung im Blut erfaßt werden. Auch der Liquorlaktat Spiegel ist ein Indikator für das Vorliegen einer mitochondrialen Erkrankung. In der Muskelbiopsie können in der Gomori-Trichrom-Färbung „Ragged-red“-Fasern zu beobachten sein, diese sind jedoch nicht spezifisch. In der Cytochrom-C-Oxidase-Färbung finden sich häufig COX-negative Fasern. Im Muskelhomogenat ist biochemisch eine eventuell vorliegende erniedrigte Aktivität der Atmungskettenkomplexe erfaßbar. In der Kernspintomographie sind auf T2-gewichteten Aufnahmen bilateral symmetrische und asymmetrische Läsionen zu beobachten. Die molekulargenetische Untersuchung dient der Diagnosebestätigung. Der fehlende Nachweis einer der bekannten Mutationen schließt eine mitochondriale Erkrankung nicht aus. Sollten alle oben angeführten Untersuchungen nicht eindeutig auf eine mitochondriale Genese schließen lassen, aber dennoch klinisch der dringende Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung bestehen, ist die Untersuchung des mitochondrialen Genoms angezeigt.

Nukleär verursachte mitochondriale Erkrankungen sind derzeit der Routinediagnostik nicht zugänglich.

Hereditäre Motoneuronerkrankungen

Spinale Muskelatrophien (SMA)

Spinale Muskelatrophien sind autosomal rezessiv vererbte degenerative Erkrankungen der motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks und führen zu einer symmetrischen Muskelschwäche und Atrophie. Nach der zystischen

Fibrose ist die SMA die zweithäufigste letale autosomal rezessiv vererbte Erkrankung unter Kaukasiern [103].

Proximale SMA

Abhängig vom Erkrankungsalter unterscheidet man 4 Typen: Typ-I-SMA-Patienten (infantile schwere SMA, Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) zeigen einen Erkrankungsbeginn in den ersten sechs Lebensmonaten. Die infantile chronische SMA Typ II beginnt nach den ersten sechs Lebensmonaten. Die Patienten erlernen das Sitzen, aber nicht das Stehen. Bei Typ-III-SMA-Patienten (juvenile SMA, Kugelberg-Welander-Erkrankung) treten erste Symptome im 2.–3. Lebensjahr auf und Typ IV (Erwachsenenform) ist charakterisiert durch einen Erkrankungsbeginn nach dem 30. Lebensjahr. Der Verlauf reicht daher vom Tod in der Kindheit durch vorwiegend respiratorische Komplikationen bis zu spät manifestierenden Formen mit variabler Atrophie. Allen gemeinsam sind eine progressive Schwäche und Hypotonie, Faszikulationen der Zunge und ein feinschlägiger Tremor der Hände. Alle Formen werden durch rezessive Mutationen, meist Deletionen, im „Survival motor neuron“- (SMN1-) Gen auf Chromosom 5q12.2–q13.3 verursacht. Das Gen kodiert für das SMN-Protein. Das SMN-Gen liegt auf Chromosom 5q in zwei fast identischen Varianten vor. Man unterscheidet eine telomerische Kopie SMN1 und eine zentromerische Kopie SMN2. SMN1 und SMN2 unterscheiden sich in nur 2 Exons (Exon 7 und Exon 8). Eine Nukleotidtransition C zu T im Exon 7 von SMN2 beeinflußt das Spleißmuster von SMN2. Die normale Transkription von SMN1 führt zu einem normalen, voll funktionstüchtigen SMN-Protein. Dem Haupttranskript von SMN2 (SMN Δ 7) fehlt Exon 7, es wird nur wenig funktionstüchtiges Protein produziert. Patienten haben nur geringe Mengen dieses Proteins, die SMN Δ 7-Isoform ist instabil. SMA-Patienten haben eine unterschiedliche Anzahl von SMN2-Genen, je größer die Anzahl ist, desto milder ist der Phänotyp. So tragen z. B. 70 % der Typ I SMA-Patienten zwei SMN2-Kopien, über 80 % der Typ II SMA-Patienten tragen drei SMN2-Kopien [104–106]. Die Kopienanzahl von SMN2 variiert in der Normalbevölkerung, 5 % der Bevölkerung haben gar kein SMN2-Gen. Es wurden bisher keine Patienten beschrieben, bei denen sowohl die SMN1- als auch die SMN2-Komponente fehlt. Das SMN-Protein wird in allen Geweben exprimiert, besonders hoch im Zentralnervensystem. Warum der Gendefekt im SMN1-Gen so eng mit Motoneuronerkrankungen verknüpft ist, ist bislang nicht bekannt.

Distale SMA

Ein seltener Subtyp ist die autosomal rezessive SMA mit schwerer Diaphragmaschwäche (SMARD1) und einer distal betonten Muskelschwäche. Dieser Typ macht weniger als 1 % der infantilen SMA aus. Der Gendefekt für SMARD1 liegt im „immunoglobulin mu binding protein 2“ (IGHMBP2) auf Chromosom 11q13.2–q13.4 [107].

Die dominanten Formen der SMA sind seltener, treten eher im Erwachsenenalter auf und sind weniger genau definiert als die kindlichen Formen. Es wurde ein verursachendes Gen identifiziert. Es handelt sich um eine distal betonte Form der SMA mit Prädominanz der oberen Extremitäten, diese Form beginnt in der 2.–5. Dekade mit distaler Amyotrophie der Hände und pathologisch lebhaften Reflexen. Genetische Studien zeigten, daß diese distale Form der SMA und die CMT2D dieselbe Erkrankung sind. Das verursachende Gen ist identifiziert als Glycyl-Transfer-RNA-Synthetase-Gen und war das erste Gen für die dominante SMA [108].

Tabelle 2: Familiäre Amyotrophe Lateralsklerose (FALS)

Subtyp	Erbgang	Genort	Gen	Beschreibung
FALS1	AD, AR	21q22.1	SOD1	beschriebene Mutationen Datenbank: www.also.org [114]
FALS2	AR	2q33.2	Alsin	[112, 115, 116]
FALS3	AD	18q21	unbekannt	[117]
FALS4	AD	9q34	SETX	juvenile Form der ALS [118]
FALS5	AR	15q15.1	unbekannt	[119]
FALS6	AD	9q21–q22	unbekannt	kombiniert mit FTD [112, 117]
FALS7	AD	16q12.1	unbekannt	[117]
FALS8	AD	20q13.33	VAPB	[120]

AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, SOD1: Superoxiddismutase1, SETX: Senataxin, FTD: Frontotemporale Demenz, VAPB: „vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin-associated membrane protein B“

Die distale SMA mit Prädominanz der unteren Extremitäten ist sporadisch oder autosomal dominant vererbt. Diese Formen zeigen eine langsame Progression und erhaltene lebhaftere Reflexe. Manche Formen linken zu Chromosom 12q24.

Andere Formen sind die distale SMA mit Stimmbandlähmung, die in britischen Familien beschrieben und zu Chromosom 2q14 gemappt wurde [109].

Bulbospinale Muskelatrophie Typ Kennedy

Die spinale und bulbäre Muskelatrophie (SBMA) Typ Kennedy gehört zu den Trinukleotid-Repeat-Erkrankungen, es kommt zur Expansion eines Trinukleotids CAG (> 35 CAGs) im Androgenrezeptorgen auf Chromosom Xq11–12.91 [110]. Die Erkrankung wird x-chromosomal vererbt und betrifft vorwiegend Männer, aber auch Konduktorinnen können symptomatisch werden. Betroffene fortpflanzungsfähige Männer übertragen das mutierte Allel auf jede Tochter. Konduktorinnen haben eine 50%ige Chance, die Expansion auf jedes Kind zu übertragen. Klinisch kommt es zu einer proximal betonten Muskelschwäche, Faszikulationen und einem Haltetremor. Häufig besteht eine ausgeprägte Zungenatrophie mit Faszikulationen und einer Dysarthrie. Dazu kommen endokrine Störungen, die zu Gynäkomastie und testikulärer Atrophie mit Oligo- oder Azoospermie führen. Es gibt keine Zeichen einer Beteiligung des 1. Motoneurons wie Spastik oder Hyperreflexie. Die Erkrankung verläuft langsam progredient, es kann zu schweren bulbären Symptomen und Gehunfähigkeit kommen.

Das Androgenrezeptorgen ist derzeit das einzige Gen, das mit einer SBMA assoziiert ist. Die Diagnose wird klinisch und molekulargenetisch aus dem Blut erstellt, eine Muskelbiopsie ist im allgemeinen nicht erforderlich.

Amyotrophe Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progrediente degenerative Erkrankung, die zum Untergang des ersten („upper motor neuron“, UMN) und des zweiten Motoneurons („lower motor neuron“, LMN) führt. Die Erkrankung beginnt meist asymmetrisch mit Muskelschwäche, Atrophien, Muskelkrämpfen, Faszikulationen, zusätzlich Hyperreflexie, positiven Pyramidenbahnzeichen und einer bulbären Symptomatik. Die Betroffenen versterben meist 2–4 Jahre nach Erkrankungsbeginn an respiratorischer Insuffizienz oder sich daraus ergebenden Komplikationen. In nur wenigen Fällen kommt es zu einem längeren Überleben [111]. Mehr als 90 % der ALS-Fälle sind sporadisch (SALS), d. h. sie weisen keine positive Familienanamnese auf. Die Ursache ist in den meisten Fällen unbekannt. Etwa 10 % aller ALS-Fälle sind familiär (FALS) bedingt. Klinisch sind FALS-Patienten kaum von SALS-Patien-

ten zu unterscheiden. Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn ist bei der FALS mit 46 Jahren niedriger als bei der SALS mit 56 Jahren [112]. Die Diagnosestellung erfolgt nach den El Escorial-Kriterien [113]. Die FALS ist eine genetisch heterogene Erkrankung. Derzeit sind vier verursachende Gene bekannt: das „superoxid dismutase Gen1“ (SOD1), das Alsin-Gen, das Senataxin-Gen (SETX) und das „vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin-associated membrane protein B“ (VAPB) [112]. Die verschiedenen Subtypen ergeben sich je nachdem, welches spezifische Gen oder Chromosom betroffen ist. Es werden nur jene Formen, deren genetische Ursache näher bekannt ist, beschrieben. Für die übrigen siehe Tabelle 2.

Die FALS1 wird durch Mutationen im SOD1-Gen verursacht und meist autosomal dominant vererbt. Das SOD1-Gen liegt auf Chromosom 21q22.1, ist 12 kb schwer und besteht aus 5 Exons und 4 Introns [114]. Bisher wurden über 100 Mutationen, vor allem „missense“-Mutationen, beschrieben. Die Mutationen treten am häufigsten in Exon 4 und Exon 5 auf.

Das Genprodukt, das SOD1-Protein, ist eine CuZn-SOD aus 153 Aminosäuren, kommt ubiquitär vorwiegend in Zytosol vor und macht ca. 1 % aller Proteine des Zytosols aus [114, 117]. Der Erkrankungsbeginn bei Betroffenen variiert auch intrafamiliär erheblich. Eine der häufigsten Mutationen ist die A4V- (Alanin wird am Kodon 4 durch Valin ersetzt) Mutation, die ca. 50 % aller SOD1-Mutationen in Nordamerika ausmacht und mit einem durchschnittlich rascheren Verlauf assoziiert ist [112]. In den meisten europäischen Ländern ist die rezessiv vererbte D90A-Mutation am häufigsten, die einen langsameren Verlauf zeigt. Andererseits gibt es Mutationen, bei denen ein langsamerer Verlauf beschrieben wird (G37R, G41D, G93A, H46R und E100K [121, 122]). Bei der H46R-Mutation beträgt die mittlere Lebenserwartung 18 Jahre von Erkrankungsbeginn an [112]. Bei bestimmten Mutationen wurde eine geringe Penetranz beschrieben (I113T, D90A) [123]. Mutationen, die einen frühen Krankheitsbeginn bedingen, sind nicht dieselben, die mit einem raschen, kürzeren Verlauf einhergehen, sodaß wahrscheinlich unterschiedliche Mechanismen vorliegen. 12–23 % der FALS-Patienten und 2–7 % der SALS-Patienten haben SOD1-Mutationen [111].

Die FALS2 wurde erstmals in einer großen konsanguinen tunesischen Familie beschrieben [115]. Sie ist durch einen sehr frühen Beginn in der 1. oder 2. Lebensdekade charakterisiert. Klinisch werden 3 Typen unterschieden, einerseits Patienten mit Paresen, Atrophien und leichter Spastik aller Extremitäten, andererseits Patienten mit Spastik der unteren Extremitäten und Patienten mit Spastik im Gesicht und im Bereich der oberen Extremitäten [112]. Als Ursache

wurde das mutierte Alsin-Gen (ALS 2) auf Chromosom 2q33.2 entdeckt [116].

Das Alsin-Gen besteht aus 34 Exons und kodiert für das Alsin-Protein. Deletionen im Alsin-Gen werden auch für die familiäre juvenile primäre Lateralsklerose und bestimmte Formen der hereditären spastischen Paraparese verantwortlich gemacht.

Die FALS4 ist eine seltene autosomal dominante Form der juvenilen ALS mit distaler Muskelschwäche und Atrophie. Die Erkrankung beginnt vor dem 25. Lebensjahr und zeigt eine langsame Progredienz. Es wurde eine Linkage zu Chromosom 9q34 nachgewiesen [124]. Zuletzt wurden drei „missense“-Mutationen im Senataxin-Gen (SETX), die FALS4 verursachen, beschrieben [118]. SETX-Mutationen werden auch bei Patienten mit Ataxie-okulomotorischer Apraxie Typ 2 beschrieben.

Die FALS8 wurde 2004 in einer brasilianischen Familie beschrieben [119]. Die Erkrankung ist selten, beginnt im Erwachsenenalter zwischen dem 31. und 45. Lebensjahr und verläuft langsam progredient. Mit einer Linkage-Analyse wurde ein neuer Locus auf Chromosom 20q13.33 identifiziert. Es wurde eine „missense“-Mutation im „vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin-associated membrane protein B“ (VAPB) beschrieben [125].

Literatur:

- Holmberg BH. Charcot-Marie-Tooth disease in northern Sweden: an epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 416–22.
- Berciano J, Combarros O, Calleja J, Polo JM, Leno C. The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counselling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve* 1989; 12: 302–6.
- Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology* 1993; 43: 2664–7.
- Vance JM, Barker D, Yamaoka LH, Stajich JM, Loprest L, Hung WY, Fischbeck K, Roses AD, Pericak-Vance MA. Localization of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A) to chromosome 17p11.2. *Genomics* 1991; 9: 623–8.
- Reilly MM. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: the fog is slowly lifting! *Neurology* 2005; 65: 186–7.
- Hayasaka K, Himoro M, Sato W, Takada G, Uyemura K, Shimizu N, Bird TD, Conneally PM, Chance PF. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P(0) gene. *Nature Genet* 1993; 5: 31–4.
- Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempe BL, Lipe HP, Scherer SS, Bird TD, Chance PF. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* 2003; 60: 22–6.
- Warner LE, Mancias P, Butler IJ, McDonald CM, Keppen L, Koob KG, Lupski JR. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nature Genet* 1998; 18: 382–4.
- Sambuughin N, de Bantel A, McWilliams S, Sivakumar K. Deafness and CMT disease associated with a novel four amino acid deletion in the PMP22 gene. *Neurology* 2003; 60: 506–8.
- Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel CF, Takashima H, De Vriendt E, Ceuterick C, Martin JJ, Butler IJ, Mancias P, Papisosomenos SC, Terespolsky D, Potocki L, Brown CW, Shy M, Rita DA, Tournev I, Kremensky I, Lupski JR, Timmerman V. Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2003; 126: 590–7.
- Ring HZ, Chang H, Guilbot A, Brice A, LeGuern E, Francke U. The human neuregulin-2 (NRG2) gene: cloning, mapping and evaluation as a candidate for the autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease linked to 5q. *Hum Genet* 1999; 104: 326–32.
- Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Takeda S, Yang HW, Terada S, Nakata T, Takei Y, Saito M, Tsuji S, Hayashi Y, Hirokawa N. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1B-beta. *Cell* 2001; 105: 587–97.
- Vucic S, Kennerson M, Zhu D, Miedema E, Kok C, Nicholson GA. CMT with pyramidal features. *Neurology* 2003; 60: 696–9.
- Zhu D, Kennerson ML, Walizada G, Zuchner S, Vance JM, Nicholson GA. Charcot-Marie-Tooth with pyramidal signs is genetically heterogeneous: families with and without MFN2 mutations. *Neurology* 2005; 65: 496–7.
- Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, FitzPatrick D, Schmedding E, De Vriendt E, Jacobs A, Van Gerwen V, Wagner K, Hartung HP, Timmermann V. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 722–7.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, Aronson AE. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol* 1994; 35: 608–15.
- Klein CJ, Cunningham JM, Atkinson EJ, Schaid DJ, Hebring SJ, Anderson SA, Klein DM, Dyck PJB, Litchy WJ, Thibodeau SN, Dyck PJ. The gene for HMSN2C maps to 12q23–24: a region of neuromuscular disorders. *Neurology* 2003; 60: 1151–6.
- Pericak-Vance MA, Speer MC, Lennon F, West SG, Menold MM, Stajich JM, Wolpert CM, Slotterbeck BD, Saito M, Tim RW, Rozear MP, Middleton LT, Tsuji S, Vance JM. Confirmation of a second locus for CMT2 and evidence for additional genetic heterogeneity. *Neurogenetics* 1997; 1: 89–93.
- Sambuughin N, Sivakumar K, Selenge B, Lee HS, Friedlich D, Baasanjav D, Dalakas MC, Goldfarb LG. Autosomal dominant distal spinal muscular atrophy type V (dSMA-V) and Charcot-Marie-Tooth disease type 2D (CMT2D) segregate within a single large kindred and map to a refined region on chromosome 7p15. *J Neurol Sci* 1998; 161: 23–8.
- Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, Bertolasi L, Cabrini I, Ferrarini M, Rizzuto N. Giant axon and neurofilament accumulation in Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Neurology* 2004; 62: 1429–31.
- Tang B, Liu X, Zhao G, Luo W, Xia K, Pan Q, Cai F, Hu Z, Zhang C, Chen B, Zhang F, Shen L, Zhang R, Jiang H. Mutation analysis of the small heat shock protein 27 gene in Chinese patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1201–7.
- Nelis E, Berciano J, Verpoorten N, Coen K, Dierick I, Van Gerwen V, Combarros O, De Jonghe P, Timmerman V. Autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2G) maps to chromosome 12q12–q13.3. *J Med Genet* 2004; 41: 193–7.
- Barhoumi C, Amouri R, Ben Hamida C, Ben Hamida M, Machghoul S, Gueddiche M, Hentati F. Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromusc Disord* 2001; 11: 27–34.
- Auer-Grumbach M, Strasser-Fuchs S, Robl T, Windpassinger C, Wagner K. Late onset Charcot-Marie-Tooth 2 syndrome caused by two novel mutations in the MPZ gene. *Neurology* 2003; 61: 1435–7. Erratum: *Neurology* 2004; 62: 678.
- Birouk N, Azzedine H, Dubourg O, Muriel MP, Benomar A, Hamadouche T, Maissonobe T, Ouazzani R, Brice A, Yahyaoui M, Chkili T, LeGuern E. Phenotypical features of a Moroccan family with autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease associated with the S194X mutation in the GDAP1 gene. *Arch Neurol* 2003; 60: 598–604.
- De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, Szepietowski P, Hammadouche T, Vandenberghe A, Stewart CL, Grid D, Levy N. 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. Erratum: *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1075.
- Leal A, Morera B, Del Valle G, Heuss D, Kayser C, Berghoff M, Villegas R, Hernandez E, Mendez M, Hennies HC, Neundorfer B, Barrantes R, Reis A, Rautenstrauss B. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 269–74.
- Tang B, Zhao G, Luo W, Xia K, Cai F, Pan Q, Zhang R, Zhang F, Liu X, Chen B, Zhang C, Shen L, Jiang H, Long Z, Dai H. Small heat-shock protein 22 mutated in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2L. *Hum Genet* 2005; 116: 222–4.
- Davis CJF, Bradley W, Madrid R. The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. *J Genet Hum* 1978; 26: 311–49.

30. Zuchner S, Noureddine M, Kennerson M, Verhoeven K, Claeys K, De Jonghe P, Merory J, Oliveira SA, Speer M, Stenger JE, Walizada G, Zhu D, Pericak-Vance MA, Nicholson G, Timmerman V, Vance JM. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nature Genet* 2005; 37: 289–94.
31. Mastaglia FL, Nowak KJ, Stell R, Phillips BA, Edmondston JE, Dorosz SM, Wilton SD, Hallmayer J, Kakulas BA, Laing NG. Novel mutation in the myelin protein zero gene in a family with intermediate hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 67: 174–9.
32. Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nature Genet* 1993; 5: 269–73.
33. Hayasaka K, Himoro M, Sawaishi Y, Nanao K, Takahashi T, Takada G, Nicholson GA, Ouvrier RA, Tachi N. De novo mutation of the myelin P0 gene in Dejerine-Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nature Genet* 1993; 5: 266–8.
34. Timmerman V, De Jonghe P, Ceuterick C, De Vriendt E, Lofgren A, Nelis E, Warner LE, Lupski JR, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine-Sottas syndrome phenotype. *Neurology* 1999; 52: 1827–32.
35. Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, Garcia CA, Leber SM, Rhee-Morris L, Lupski JR. Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 325–33. Erratum: *Am J Hum Genet* 2001; 68: 557.
36. Chance PF. Genetic evaluation of inherited motor/sensory neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2004; 57 (Suppl): 228–42.
37. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, Dew-Knight S, Hentati F, Ben Hamida M, Bel S, Stenger JE, Gilbert JR, Pericak-Vance MA, Vance JM. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nature Genet* 2002; 30: 21–2.
38. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MAM, Georgiou DM, Christodoulou K, Hausmanova-Petrusewicz I, Mandich P, Schenone A, Gambardella A, Bono F, Quattrone A, Devoto M, Monaco AP. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nature Genet* 2000; 25: 17–9.
39. Azzedine H, Bolino A, Taieb T, Birouk N, Di Duca M, Bouhouche A, Benamou S, Mrabet A, Hammadouche T, Chkili T, Gouider R, Ravazzolo R, Brice A, Laporte J, LeGuern E. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1141–53.
40. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, Kirfel J, Verpoorten N, De Jonghe P, Timmerman V, Chrast R, Verheijen MHG, Lemke G, Battaloglu E, Parman Y, Erdem S, Tan E, Topaloglu H, Hahn A, Muller-Felber W, Rizzuto N, Fabrizi GM, Stuhmann M, Rudnik-Schoneborn S, Zuchner S, Schroder JM, Buchheim E, Straub V, Klepper J, Huehne K, Rautenstrauss B, Buttner R, Nelis E, Zerres K. 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.
41. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A, Angelicheva D, King RHH, Ishpekova B, Honeyman K, Calafell F, Shmarov A, Petrova J, Turnev I, Hristova A, Moskov M, Stancheva S, Petkova I, Bittles AH, Georgieva V, Middleton L, Thomas PK. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nature Genet* 1996; 14: 214–7.
42. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, de Jonge R, Blechschmidt K, Angelicheva D, Chandler D, Worsley P, Rosenthal A, King RHM, Thomas PK. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 47–58.
43. Warner LE, Hilz MJ, Appel SH, Killian JM, Kolodny EH, Karpati G, Carpenter S, Watters GV, Wheeler C, Witt D, Bodell A, Nelis E, Van Broeckhoven C, Lupski JR. Clinical phenotypes of different MPZ(P0) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996; 17: 451–60.
44. Warner LE, Mancias P, Butler I, Lupski JR. Mutation in the early growth response 2 (EGR2) transcription factor associated with recessive congenital hypomyelinating neuropathy (CHN). *Am J Hum Genet* 1997; 61 (Suppl): A350.
45. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, Russo P, Kennedy S, Teebi AS, Scavina M, Williams LL, Mancias P, Butler IJ, Krajewski K, Shy M, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002; 51: 190–201.
46. Greenberg SA, Walsh RJ. Molecular diagnosis of inheritable neuromuscular disorders. Part II: application of genetic testing in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2005; 31: 431–51.
47. Houlden H, Blake J, Reilly MM. Hereditary sensory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 569–77.
48. Kwon JM, Elliott JL, Yee WC, Ivanovich J, Scavarda NJ, Moosintong PJ, Goodfellow PJ. Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 853–8.
49. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory neuropathies. *Drugs Today* 2004; 40: 385–4.
50. Kok C, Kennerson ML, Spring PJ, Ing AJ, Pollard JD, Nicholson GA. A locus for hereditary sensory neuropathy with cough and gastroesophageal reflux on chromosome 3p22–p24. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 632–7.
51. Lafreniere RG, MacDonald ML, Dube MP, MacFarlane J, O'Driscoll M, Brais B, Meilleur S, Brinkman RR, Dadvivas O, Pape T, Platon C, Radomski C, Risler J, Thompson J, Guerra-Escobio AM, Davar G, Brakefield XO, Pimstone SN, Green R, Pryse-Phillips W, Goldberg YP, Youngusband HB, Hayden MR, Sherrington R, Rouleau GA, Samuels ME. Study of Canadian Genetic Isolates. Identification of a novel gene (HSN2) causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II through the Study of Canadian Genetic Isolates. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1064–73.
52. Leyne M, Mull J, Gill SP, Cuajungco MP, Oddoux C, Blumenfeld A, Maayan C, Gusella JF, Axelrod FB, Slangenaupt SA. Identification of the first non Jewish mutation in familial dysautonomia. *Am J Med Genet* 2003; 118: 305–8.
53. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–28.
54. Bushby KM, Appleton R, Anderson LV, Welch JL, Kelly P, Gardner-Medwin D. Deletion status and intellectual impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 260–9.
55. Beroud C, Carrie A, Beldjord C, Deburgrave N, Lense S, Carelle N, Peccate C, Cuisset JM, Pandit F, Carre-Pigeon F, Mayer M, Bellance R, Recan D. Dystrophinopathy caused by mid-intronic substitutions activating cryptic exons in the DMD gene. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 10–8.
56. Romero NB. Pseudo-metabolic presentation in a DMD symptomatic carrier with de novo duplication of the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 494–8.
57. Finsterer J. Klinik und Genetik der Gliedergürteldystrophien. *Nervenarzt* 2004; 75: 1153–66.
58. Zatz M, Vainzof M, Passos-Bueno MR. Limb-girdle muscular dystrophy: one gene with different phenotypes, one phenotype with different genes. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 511–7.
59. Kirschner J, Bönnemann CG. The congenital and limb girdle muscular dystrophies. *Arch Neurol* 2004; 61: 189–99.
60. Van der Kooij AJ, Van Meegen M, Ledderhof TM, McNally EM, De Visser M, Bolhuis PA. Genetic localization of a newly recognized autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac involvement (LGMD1B) to chromosome 1q11–21. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 891–5.
61. Minetti C, Sotgia F, Bruno C, Scartezzini P, Broda P, Bado M, Masetti E, Mazzocco M, Egeo A, Donati MA, Volonte D, Galbiati F, Cordone G, Bricarelli FD, Lisanti MP, Zara F. Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy. *Nature Genet* 1998; 18: 365–8.
62. Woodman SE, Park DS, Cohen AW, Cheung MW, Chandra M, Shirani J, Tang B, Jelicks LA, Kitsis RN, Christ GJ, Factor SM, Tanowitz HB, Lisanti MP. Caveolin-3 knock out mice develop a progressive cardiomyopathy and show hyperactivation of the p42/44 MAPK cascade. *J Biol Chem* 2002; 277: 38988–97.
63. Woodman SE, Sotgia F, Galbiati F, Minetti C, Lisanti MP. Caveolinopathies: mutations in Caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle disease. *Neurology* 2004; 62: 538–43.
64. Speer MC, Vance J, Grubber JM, Graham FL, Stajich JM, Viles KD, Rogala A, McMichael R, Chutkow J, Goldsmith C, Tim RW, Pericak-Vance MA. Identification of a new autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy locus on chromosome 7. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 556–62.
65. Messina DN, Speer MC, Pericak-Vance MA, McNally EM. Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 909–17.

66. Gamez J, Navarro C, Andreu AL, Fernandez JM, Palenzuela L, Tejeira S, Fernandez-Hojas R, Schwartz S, Karadimas C, DiMauro S, Hirano M, Cervera C. Autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy: a large kindred with evidence for anticipation. *Neurology* 2001; 56: 450–4.
67. Palenzuela L, Andreu AL, Gamez J, Vila MR, Kunimatsu T, Meseguer A, Cervera C, Fernandez Cadenas I, Van der Ven PFM, Nygaard TG, Bonilla E, Hirano M. A novel autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD1F) maps to 7q32.1–32.2. *Neurology* 2003; 61: 404–6.
68. Starling A, Kok F, Passos-Bueno MR, Vainzof M, Zatz M. A new form of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD1G) with progressive fingers and toe flexion limitation maps to chromosome 4p21. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 1033–40. Erratum: *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 264.
69. Richard I, Broux O, Allamand V, Fougerousse F, Chiannilkulchai N, Bourg N, Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C, Hillaire D, Passos-Bueno MR, Zatz M, Tischfield JA, Fardeau M, Jackson CE, Cohen D, Beckmann JS. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995; 81: 27–40.
70. Bashir R, Britton S, Strachan T, Keers S, Vafiadaki E, Lako M, Richard I, Marchand S, Bourg N, Argov Z, Sadeh M, Mahjneh I, Marconi G, Passos-Bueno MR, Moreira ES, Zatz M, Beckmann JS, Bushby K. A gene related to *caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nature Genet* 1998; 20: 37–42.
71. Moreira ES, Wiltshire TJ, Faulkner G, Nilforoushan A, Vainzof M, Suzuki OT, Valle G, Reeves R, Zatz M, Passos-Bueno MR, Jenne DE. Limb-girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin. *Nature Genet* 2000; 34: 163–6.
72. Frosk P, Weiler T, Nylen E, Sudha T, Greenberg CR, Morgan K, Fujiwara TM, Wroegemann K. Limb-girdle muscular dystrophy type 2H associated with mutation in TRIM32, a putative E3-ubiquitin-ligase gene. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 663–72.
73. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, Herrmann R, Anderson LVB, Bashir R, Burgunder JM, Fallet S, Romero N, Fardeau M, Straub V, Storey G, Pollitt C, Richard I, Sewry CA, Bushby K, Voit T, Blake DJ, Muntoni F. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Molec Genet* 2001; 10: 2851–9.
74. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, Sarparanta J, de Seze J, Labeit S, Witt C, Peltonen L, Richard I, Udd B. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 492–500.
75. Dincer P, Balci B, Yuva Y, Talim B, Brockington M, Dincel D, Torelli S, Brown S, Kale G, Haliloglu G, Gerceker FO, Atalay RC, Yakicier C, Longman C, Muntoni F, Topaloglu H. A novel form of recessive limb girdle muscular dystrophy with mental retardation and abnormal expression of alpha-dystroglycan. *Neuromusc Disord* 2003; 13: 771–8.
76. Balci B, Uyanik G, Dincer P, Gross C, Willer T, Talim B, Haliloglu G, Kale G, Hehr U, Winkler J, Topaloglu H. An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the POMT1 gene. *Neuromusc Disord* 2005; 15: 271–5.
77. Tawil R, Figlewicz DA, Griggs RC, Weiffenbach B, FSH Consortium. Facioscapulohumeral dystrophy: a distinct regional myopathy with a novel molecular pathogenesis. *Ann Neurol* 1998; 43: 279–82.
78. Van Overveld PGM, Enthoven L, Ricci E, Rossi M, Felicetti L, Jeanpierre M, Winokur ST, Frants RR, Padberg GW, Van der Maarel SM. Variable hypomethylation of D4Z4 in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005; 58: 569–76.
79. Tawil R, Van der Maarel S. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2006; 34: 1–15.
80. Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G, Toniolo D. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genet* 1994; 8: 323–7.
81. Buckley AE, Dean J, Mahy IR. Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series. *Heart* 1999; 82: 105–8.
82. Hanisch F, Neudecker S, Wehnert M, Zierz S. Die Hauptmann-Thannhauser Muskeldystrophie und Differentialdiagnosen von Myopathien mit Kontrakturen. *Nervenarzt* 2002; 73: 1004–11.
83. Sanna T, Dello Russo A, Toniolo D, Vytopil M, Pelargonio G, De Martino G, Ricci E, Silvestri G, Giglio V, Messano L, Zachara E, Bellocchi F. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. *Eur Heart J* 2003; 24: 2227–36.
84. Rankin J, Ellard S. The laminopathies: a clinical review. *Clin Genet* 2006; 70: 262–74.
85. Raffaele Di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Moranti L, Rumorini A, Voit T, Orstavik KH, Merlini L, Trevisan C, Biancalana V, Housmanowa-Petrusewicz I, Bione S, Ricotti R, Schwartz K, Bonne G, Toniolo D. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1407–12.
86. Brodsky GL, Muntoni F, Miocic S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable muscle involvement. *Circulation* 2000; 101: 473–6.
87. Becher MW, Morrison L, Davis LE, Maki WC, King MK, Bicknell JM, Reinert BL, Bartolo C, Bear DG. Oculopharyngeal muscular dystrophy in Hispanic New Mexicans. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 2437–40.
88. Müller T, Schröder R, Zierz S. GCG repeats and phenotype in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2001; 24: 120–2.
89. Hardiman O, Halperin JJ, Farell MA, Shapiro BE, Wray SH, Brown RH Jr. Neuropathic findings in oculopharyngeal muscular dystrophy. A report of seven cases and a review of the literature. *Arch Neurol* 1993; 50: 481–8.
90. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chretien N, Tome FMS, Lafreniere RG, Rommens JM, Uyama E, Nohira O, Blumen S, Korcyn AD, Heutink P, Mathieu J, Duranceau A, Codere F, Fardeau M, Rouleau GA. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nature Genet* 1998; 18: 164–7.
91. Müller T, Deschauer M, Kolbe-Fehr F, Zierz S. Genetic heterogeneity in 30 German patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Neurol* 2006; 253: 892–5.
92. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvonen V, Johnson K, Harper PS, Shaw DJ, Housman DE. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799–808.
93. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LPW. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864–7.
94. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18.
95. DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromusc Disord* 2005; 15: 276–86.
96. Servidei S. Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 107–16.
97. Deschauer M, Zierz S. Defekte der intergenomischen Kommunikation: Mutationen der Kern-DNA und multiple Deletionen der mitochondrialen DNA bei chronisch progressiver externer Ophthalmoplegie. *Akt Neurol* 2003; 30: 103–6.
98. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nature Genet* 2001; 28: 211–2.
99. Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, Kyttala A, Zeviani M, Comi GP, Keranen J, Peltonen L, Suomalainen A. Role of adenine nucleotide translocator1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000; 289: 782–5.
100. Deschauer M, Hudson G, Buttman M, Schimrigk S, Busse K, Chinnery PF, Zierz S. SANDO-Syndrom bei Patienten mit CPEO und multiplen Defekten der mtDNA. *Akt Neurol* 2005; 32 (Suppl 4): P411.
101. DiMauro S, Davidzon G. Mitochondrial DNA and disease. *Ann Med* 2005; 37: 222–32.
102. Tiranti V, Jaksch M, Hofmann S, Galimberti C, Hoertnagel K, Lulli L, Freisinger P, Bindoff L, Gerbitz KD, Comi GP, Uziel G, Zeviani M, Meitinger T. Loss-of-function mutations of SURF-1 are specifically associated with Leigh syndrome with cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol* 1999; 46: 161–6.
103. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000; 15: 228–37.

104. Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analysis of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and high reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 358–68.
105. Monani UR. Spinal muscular atrophy: a deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron specific disease. *Neuron* 2005; 48: 885–96.
106. Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH, Akutsu T, Takeshima Y, Wada H, Matsuo M, Nishio H. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J Neurol* 2002; 249: 1211–9.
107. Grohmann K, Schuelke M, Diers A, Hoffmann K, Lucke B, Adams C, Bertini E, Leonhardt-Horti H, Muntoni F, Ouvrier T, Pfeufer A, Rossi R, Van Maldergem L, Wilmshurst JM, Wienker TF, Sendtner M, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Hübner C. Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophies with respiratory distress type1. *Nature Genet* 2001; 29: 75–7.
108. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, Jordanova A, Kremensky I, Christodoulou K, Middleton LT, Sivakumar K, Ionasescu V, Funalot B, Vance JM, Goldfarb LG, Fischbeck KH, Green ED. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1293–9.
109. Anderson K, Talbot K. Spinal muscular atrophies reveal motor neuron vulnerability to defects in ribonucleoprotein handling. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 595–9.
110. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77–9.
111. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, Pradat PF, Silani V, Tomik B. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol* 2005; 12: 921–38.
112. Hand CK, Rouleau GA. Familial amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002; 25: 135–59.
113. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124 (Suppl): 96–107.
114. Ceroni M, Curti D, Alimonti D. Amyotrophic lateral sclerosis and SOD1 gene: an overview. *Funct Neurol* 2001; 16 (Suppl 4): 171–80.
115. Hentati A, Bejaoui K, Pericak-Vance MA, Hentati F, Yen-Hung W, Figlewicz DA, Ben Hamida C, Ben Hamida M, Brown RH Jr, Siddique T. The gene for one form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis maps to chromosome 2. *Am J Hum Genet* 1992; 51 (Suppl): A33.
116. Yang Y, Hentati A, Deng HX, Dabbagh O, Sasaki T, Hirano M, Hung WY, Ouahchi K, Yan J, Azim AC, Cole N, Gascon G, Yagmour A, Ben-Hamida M, Pericak-Vance M, Hentati F, Siddique T. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genet* 2001; 29: 160–5.
117. Finsterer J. Genetische Heterogenität der familiären amyotrophen Lateralsklerose. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 1: 7–13.
118. Chen YZ, Bennett CL, Huyn HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, Dierick I, Abel A, Kennerson ML, Rabin BA, Nicholson GA, Auer-Grumbach M, Wagner K, De Jonghe P, Griffin JW, Fischbeck KH, Timmerman V, Cornblath DR, Chance PF. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1128–35.
119. Hentati A, Ouahchi K, Pericak-Vance MA, Nijhawan D, Ahmad A, Yang Y, Rimmler J, Hung WY, Schlotter B, Ahmed A, Ben Hamida M, Hentati F, Siddique T. Linkage of a commoner form of recessive amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 15q15–q22 markers. *Neurogenetics* 1998; 2: 55–60.
120. Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HC, Richieri-Costa A, Middleton S, Cascio D, Kok F, Oliveira JR, Gillingwater T, Webb J, Skehel P, Zatz M. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 822–31.
121. Cudkovic ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Chin W, Geller B, Hayden DL, Schoenfeld DA, Hosler BA, Horvitz HR, Brown RH. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 41: 210–21.
122. Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG, Dave S, Siddique T. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu,Zn superoxide dismutase. *Neurology* 1997; 48: 55–7.
123. Jones CT, Swingler RJ, Simpson SA, Brock DJ. Superoxide dismutase mutations in an unselected cohort of Scottish amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Med Genet* 1995; 32: 290–2.
124. Chance PF, Rabin BA, Ryan SG, Ding Y, Scavina M, Crain B, Griffin JW, Cornblath DR. Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 633–40.
125. Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HC, Oliveira JR, Vainzof M, Zatz M. A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease variant at 20q13. *J Med Genet* 2004; 41: 315–20.

Dr. med. Sigrid Rauch-Shorny

Geboren 1967 in Wien, Medizinstudium in Wien, Promotion 1994, 1995–1998 Assistenzärztin an der 3. Anatomischen Abteilung der Universität Wien, Mitarbeit im Neuromuskulären Department der Abteilung, seit 1998 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie am Neurologischen Zentrum Rosenhügel in Wien.

