WISSENSWERTES

Hereditär motorisch-sensorische Neuropathien (HMSN) oder Neurale Muskelatrophien

DGM · Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

DGM

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

DGM · Bundesgeschäftsstelle · Im Moos 4 · 79112 Freiburg

Telefon 07665/9447-0 e-mail: info@dgm.org
Telefax 07665/9447-20 Internet: www.dgm.org

Spendenkonto Bank für Sozialwirtschaft

KTO 777 2200 · BLZ 660 205 00

Unsere Arbeit ist von den obersten Finanzbehörden als besonders förderungswürdig und gemeinnützig anerkannt. Ihre Spende und Ihr Förderbeitrag sind deshalb steuerlich abzugsfähig.

Die Hereditär motorisch-sensorischen Neuropathien (HMSN) oder Neurale Muskelatrophien

Unter dem Begriff „Hereditär motorisch-sensorische Neuropathien" (abgekürzt HMSN, zu deutsch: erbliche, die Bewegungs- und Empfindungsnerven betreffende Krankheiten) fasst man eine Gruppe von Krankheiten zusammen, bei denen die peripheren Nerven langsam forschreitend zugrunde gehen *(degenerieren)*. Fast immer liegt dem eine Schädigung der Erbanlage *(Gendefekt)* zugrunde. Dabei sind die für die Steuerung der Bewegung verantwortlichen *motorischen Nervenfasern* meist wesentlich stärker betroffen als die für die Vermittlung von Empfindungen (Berührung, Schmerz, Temperatur, Gelenkstellung) zuständigen *sensorischen Fasern*. Die Funktion von Blase und Mastdarm bleibt erhalten.

Früher wurden diese Krankheiten auch „neurale Muskelatrophien" genannt. Wegen der besonders starken Ausprägung der Lähmungen im Bereich der vom Nervus peronaeus versorgten Unterschenkelmuskulatur nennt man sie auch „peronäale Muskelatrophien". Nach den drei Erstbeschreibern des Krankheitsbildes spricht man auch von der *Charcot-Marie-Tooth-Krankheit*, abgekürzt C.M.T.

Die wichtigsten Symptome

Allen Formen von HMSN ist gemeinsam, dass sich zunächst an den Füßen *Muskelschwund* und damit verbunden *Muskelschwäche* entwickeln. Die Symptome steigen dann an den Unterschenkeln auf, betreffen später die Hände und Unterarme und sehr spät oder auch gar nicht die Oberschenkel.

Die Empfindungsstörungen sind meist nur gering ausgeprägt. Sie liegen etwa in dem Bereich, der von Socken und/oder Handschuhen bedeckt wird. Auch vegetative Störungen, wie ein Zuviel oder später ein Zuwenig an Schweißbildung, und Hautdurchblutungsstörungen (bläulich-marmorierte Haut) kommen vor.

Außerdem finden sich bei einem Teil der Patienten *Skelettanomalien*, die vor allem die Wirbelsäule und die Füße betreffen (u.a. Rückgratverkrümmung [Skoliose], unvollständiger Bogenschluss an den Wirbelkörpern, Hohlfußbildung).

Manche Formen können zusätzlich Pupillen- und Sehnervenstörungen, Veränderungen an der Netzhaut des Auges, Störungen der Riech- und Hörfunktionen in seltenen Fällen Lähmungen der Gesichtsmuskulatur sowie Schluck- und Artikulationsstörungen und schließlich sogar leichte spastische Symptome an den Beinen aufweisen (Muskelverspannungen).

Geschwindigkeit des Fortschreitens

Die Lähmungen und Empfindungsstörungen schreiten meist nur sehr langsam fort.

Im höheren Lebensalter kann es zwar zu einer erheblichen Gangstörung und zu einer Beeinträchtigung der Feinbeweglichkeit der Hände kommen, die Lebenserwartung ist jedoch nicht wesentlich vermindert.

Die verschiedenen Formen der HMSN

Die Einteilung der verschiedenen Krankheitsformen richtet sich nach den strukturellen Veränderungen an den peripheren Nerven.

Man unterscheidet dementsprechend zwei Hauptformen:

- Eine Form, bei der vor allem die Hüllen der Nervenfasern geschädigt und z.T. abnorm dick werden *(die „Markscheiden hypertrophieren")*. Man nennt sie den „demyelinisierenden Typ.
- Eine zweite, bei der die *Nervenfasern (Axone)* selbst zugrunde gehen. Man spricht vom „axonalen" Typ.

Bei beiden Formen unterscheidet man weiter nach unterschiedlichen *Erbgängen*. Diese werden später im Kapitel Vererbung genauer erklärt werden.

Beide Formen werden sowohl autosomal dominant wie auch autosomal rezessiv oder x-chromosomal vererbt.

Die am häufigsten vorkommende Form der HMSN ist der autosomal dominant vererbte *hypertrophische Typ (HMSN-Typ IA)* mit einer Häufigkeit von 2–20 Fällen pro 100.000 Personen.

Er beginnt zumeist zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr. Gelegentlich sind die peripheren Nerven durch Regenerationsvorgänge tastbar verdickt. Man spricht von *„Zwiebelschalenbildungen"*. Die Geschwindigkeit, mit der die Nerven ihre Signale leiten *(Nervenleitgeschwindigkeit)*, ist verlangsamt.

Seltener ist der vorwiegend autosomal rezessiv erbliche Typ *(HMSN-Typ III)*, der ebenfalls wegen sehr stark ausgeprägter Regenerationsvorgänge immer mit einer deutlichen Verdickung der peripheren Nerven einhergeht. Von seinen Erstbeschreibern Déjérine und Sottas wurde er *„progressive hypertrophische Neuritis"* genannt. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist hier extrem verlangsamt. Diese Form, die bereits im Kindesalter oder schon bei der Geburt vorliegen kann, führt zu schweren Sympomen mit relativ schnellem Fortschreiten und zu einer Verkürzung der Lebenserwartung. Die X-chromosomalen Erbgänge werden nur extrem selten beobachtet.

Die *axonale Form* der HMSN *(HMSN-Typ II)* zeichnet sich durch einen etwas späteren Krankheitsbeginn aus; im Durchschnitt liegt er im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist normal oder gering verlangsamt. Die Symptome sind bei der autosomal rezessiv erblichen Variante stärker ausgeprägt, als bei der Erkrankung mit autosomal dominantem Erbgang.

Von manchen Ärzten wird die sogenannte *Refsum-Krankheit* als *HMSN-Typ IV* angeführt. Es handelt sich hierbei um eine genau bestimmte erbliche Stoffwechselstörung mit Mangel an einem bestimmten körpereigenen Eiweiß (Enzym). Dadurch kommt es zu einem Anstieg einer Säure (Phytansäure) im Gewebe, was zu einer ausgeweiteten peripheren Nervenerkrankung (Polyneuropathie), Kleinhirnstörungen, Veränderungen an der Netzhaut und an der Haut führt.

Unterschiede zwischen den beiden Hauptformen

Bei den HMSN-Typen I und III (hypertrophische Formen) werden die kleinen Handmuskeln stärker betroffen als beim Typ II (axonale Form) und die Empfindungsstörungen sind, insbesondere bei der Form mit autosomal rezessivem Erbgang (HMSN-Typ III, progressive hypertrophische Neuritis) ausgeprägter. Beim HMSN-Typ II sind die Lähmungserscheinungen an den Beinen in der Regel stärker als bei den HMSN-Typen I und III.

Diagnose

Zuständig für die Diagnosestellung und Betreuung sind bei Kindern die Kinderärzte, ansonsten die Nervenärzte (Neurologen), insbesondere solche, die an entsprechend spezialisierten Zentren tätig sind (Adressen dieser Ärzte und Spezialsprechstunden können von der Geschäftsstelle der DGM erfahren werden).

Sorgfältige *neurologische* und *internistische* Untersuchungen sind wichtig, weil viele andere Ursachen (z.B. Alkoholismus, Zuckerkrankheit) auch zu einer Erkrankung der peripheren Nerven (Polyneuropathie) führen können.

Bedeutsam ist auch die Untersuchung weiterer Familienmitglieder für die Feststellung, wie sich die Erkrankung vererbt. Allerdings kommen bei beiden Formen auch häufig sog. sporadische Fälle vor, d.h. dass keine anderen Betroffenen in den Familien vorzufinden sind. Die Untersuchung umfasst in der Regel auch ein *Elektromyogramm* (EMG); denn mit Hilfe einer in den Muskel eingeführten Nadelelektrode lässt sich zwischen nervlich bedingtem Muskelschwund (Muskelatrophie) und eigentlichen Muskelkrankheiten (Myopathie, z.B. Muskeldystrophie) unterscheiden.

Weiterhin wird mit Hilfe der *Elektroneurographie* die Nervenleitgeschwindigkeit bestimmt. Dadurch kann die Unterscheidung zwischen hypertrophischer und axonaler Hauptform der HMSN vorgenommen werden. In manchen Fällen ist es zur Sicherung der Diagnose nötig, ein kleines Stückchen eines Nervs unter örtlicher Betäubung zu entnehmen und mikroskopisch zu untersuchen.

Diese Entnahme *(Nervenbiopsie)* erfolgt am Nervus suralis, einem kleinen Hautnerven an der Außenseite des Unterschenkels. Der Eingriff ist so geringfügig, dass lediglich ein ca. 2-Eurostück-grosser Hautbezirk an der Außenseite des Fußrückens unempfindlich wird, manchmal wird er allerdings auch überempfindlich auf Berührung.

Die Nervenbiopsie ist vor allem dann wichtig, wenn das Vorliegen einer Entzündung ausgeschlossen werden soll. Bei begründetem Verdacht auf einen Typ I der HMSN ist inzwischen auch eine direkte molekulargenetische Diagnosestellung möglich, wozu lediglich eine Blutprobe entnommen werden muss.

Vererbung

Die HMSN sind erblich bedingt. Was bedeutet nun, ob es sich um einen autosomal dominanten, autosomal rezessiven oder X-chromosomalen Erbgang handelt?

Im Kern jeder einzelnen menschlichen Zelle (mit Ausnahme der Keimzellen) gibt es *23 Chromosomenpaare*, und in jedem dieser Paare ist ein Chromosom vom Vater und das andere von der Mutter ererbt. Die Grundeinheit der Vererbung, die *Gene*, sind auf den Chromosomen jeden Paares in entsprechender Positionsfolge angeordnet. Die einander entsprechenden Gene nennt man *Allele;* diese bestimmen miteinander die charakteristischen Erbmerkmale eines Menschen.

Eines der Allele kann oft einen größeren Einfluss auf sein Erbmerkmal ausüben als das entsprechende andere Allel. In diesem Fall nennt man das Gen mit dem größeren Einfluss *dominant*, das mit dem geringeren Einfluss *rezessiv*. Wenn ein rezessives Gen sich bei der Vererbung durchsetzen soll, ist es nötig, dass auch das andere Gen in gleicher Weise rezessiv ist.

Dieses Gesetz gilt für alle Merkmale, die durch eines der 22 von 23 Chromosomenpaaren übertragen werden, die gleiche Größe haben, und die man *Autosomen* nennt. Bei einem Paar ist die Situation etwas anders, weil hier die Chromosomen unterschiedlich groß sind. Dieses ungleiche Paar, welches auch das Geschlecht eines Individuums festlegt, wird durch spezielle Symbole gekennzeichnet: *X für das größere weibliche, Y für das kleinere männliche Chromosom.*

Beim weiblichen Geschlecht enthält jeder Zellkern zwei X-Chromosomen, eines vererbt von der Mutter und das andere vom Vater. Beim männlichen Geschlecht enthält jeder Zellkern nur ein X-Chromosom, vererbt von der Mutter, und ein kürzeres Y-Chromosom, vererbt vom Vater. Auf dem Y-Chromosom haben weniger Gene Platz als auf dem X-Chromosom. Vielleicht ist das der Grund, dass die meisten Gene des X-Chromosoms sich deshalb beim männlichen Individuum durchsetzten, sogar die rezessiven.

Liegt ein Defekt auf dem X-Chromosom vor, so nennt man den Erbgang X-chromosomal. Hier beträgt das Risiko für die Weitergabe der Erkrankung 50%, wenn ein Elternteil erkrankt ist.

Liegt der Defekt auf einem der 22 Autosomen, nennt man den Erbgang autosomal. Liegt er im dominanten Allel, ist die Vererbung dominant. Jedes Kind eines Genträgers hat bei autosomal dominantem Erbgang eine Wahrscheinlichkeit von 50%, ebenfalls Genträger zu sein und damit zu erkranken. Betrifft der Defekt das rezessive Allel, ist die

Vererbung rezessiv, d.h. ein Nachkomme erkrankt nur dann, wenn er von beiden Eltern dieses defekte Gen geerbt hat.

Für den autosomal rezessiven Erbgang ist es gerade typisch, dass betroffene Kinder in der Regel von gesunden Eltern stammen, die beide das Gen, das für das Leiden verantwortlich ist, nur auf einem Chromosom – also in einfacher Dosis – tragen. Bei ihnen selbst überdeckt das Gen mit der „günstigen" Erbanlage dasjenige, das die Krankheit vermittelt.

Die Krankheit tritt nur zutage, wenn das Kind von beiden Eltern die ungünstige Anlage geerbt hat. Es lässt sich leicht ausrechnen, dass die Wahrscheinlichkeit dafür 25% beträgt. Somit tragen die Eltern eines Kindes mit einer autosomal rezessiven Erberkrankung auch ein Wiederholungsrisiko von 25% für ein zweites Kind, das wiederum zwei ungünstige Anlagen erbt und mithin erkranken wird.

Der Krankheitsverlauf bei Geschwistern ähnelt sich meist, wir kennen jedoch auch deutliche Unterschiede des Verlaufs unter Geschwistern. Solche Unterschiede können auch Hinweise auf den Erbgang liefern.

Inzwischen weiß man, auf welchen Chromosomen bei den verschiedenen HMSN Typen der Gendefekt lokalisiert ist. Dabei ergab sich, dass zahlreiche Unterformen existieren, die sich von der Genlokalisation und z.T. auch von der klinischen Symptomatik her unterscheiden lassen.

Beim am häufigsten vorkommenden HMSN Typ IA liegt die Genstörung auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 (17p11), beim selteneren Typ IB auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (1q22-1q23). Inzwischen weiß man auch, welche Anteile der Markscheideneiweiße durch die verschiedenen Gendefekte geschädigt sind (z.B. PMOP; PMP22; CMTX).

Genetische Beratung

Für eine genetische Beratung von Eltern betroffener Kinder, von Betroffenen und deren gesunden Geschwistern sowie weiteren Familienangehörigen sind eine genaue Diagnosestellung und exakte Kenntnisse über die individuelle Familiensituation unerlässlich. Es gibt nämlich ungewöhnliche Familienkonstellationen mit mehreren betroffenen Personen, die sich nicht mit Hilfe eines einfachen Erbganges erklären lassen. Hier sollte auf jeden Fall ein Humangenetiker zur Risikoabschätzung befragt werden.

Therapie

Da wir bei den HMSN den zugrunde liegenden Defekt nicht kennen, gibt es keine ursächliche Therapie. Eine Ausnahme bildet die Refsum-Krankheit (HMSN-Typ IV), bei der das Fortschreiten durch eine Phytansäure-freie Diät aufgehalten werden kann. Aber auch bei den anderen Formen kann manches getan werden, um Symptome zu lindern und zu verhindern, dass Folgeerscheinungen der Erkrankung (z.B. Kontrakturen) auftreten.

Krankengymnastik ist die wichtigste Behandlung. Bewegungstherapie mit passiver Mobilisierung der befallenen Glieder dient dem Training der nicht befallenen Muskeln und der Vermeidung von Fehlstellungen von Gelenken. Vorsichtige Massage und Wassergymnastik gehören ebenso dazu wie Atemtraining. Überanstrengung der Muskulatur soll dabei tunlichst vermieden werden. In fortgeschrittenen Stadien müssen Patienten und Betreuer zusammen mit dem Arzt und dem Krankengymnasten überlegen, ob und welche speziellen Hilfsmittel (orthopädisches Schuhwerk, Schienen, Rollstuhl) eingesetzt werden sollen.

Auch kommen eventuell operative Eingriffe in Frage, z.B. wenn bei Hammerzehen die Gefahr einer Geschwürbildung

am Großzehenballen besteht oder wenn durch Überwiegen der Fuß- und Zehenheberschwäche eine Verrenkungsstellung des Fußes in Einwärtsdrehung droht. Schließlich können unter Umständen auch Gelenkversteifungsoperationen nützlich sein. Der Entschluss zu solchen Eingriffen muss in jedem Fall sehr genau überlegt werden. Schonende Narkose ist dabei angezeigt. Eine Liste der für HMSN-Patienten bedenklichen Medikamente kann bei der Geschäftsstelle der DGM angefordert werden.

Bei Schmerzen sollten zunächst peripher wirksame Analgetika, wie z.B. Ibuprofen eingesetzt werden. Bei deren Unwirksamkeit kommen zentralwirksame Analgetika wie Amitriptylin, Gabapentin, Prägabalin, Tramadol oder Oxycodon in Betracht.

Weshalb sollen Patienten mit HMSN Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke werden?

Die DGM ist der älteste und größte Selbsthilfeverband muskelkranker Menschen in Deutschland. Sie bietet ihren Mitgliedern Informationen über Krankheitsbilder und deren Behandlungsmöglichkeiten, Beratung in sozialen, rechtlichen und medizinischen Fragen und zu Hilfsmitteln sowie Kontakte zu Ärzten und anderen Betroffenen.

Ihre Ziele sind:

- Beratung und Begleitung der Betroffenen und ihrer Angehörigen,
- Forschungsförderung
- Öffentlichkeitsarbeit und
- Politische Vertretung der Anliegen Muskelkranker

Auf Initiative der DGM ist die kompetente Diagnosestellung, Behandlung sowie Erforschung der Muskelerkrankungen in jedem Bundesland durch mindestens ein sog. Neuromuskuläres Zentrum gewährleistet.

Die ca. 7.500 Mitglieder, darunter viele nicht Betroffene, vermitteln mit ihrem Beitrag ihre Solidarität mit muskelkranken Menschen. Als Mitglied unterstützen Sie die Arbeit der DGM aber nicht nur aus ideeller Sicht. Auf die Mitgliedsbeiträge sowie auf die großzügigen Spenden von Freunden und Förderern aus allen Lebensbereichen ist die DGM zur Aufrechterhaltung ihres Angebots angewiesen.

Deshalb bitten wir auch Sie herzlich:

Werden Sie Mitglied der DGM!
Helfen Sie mit Ihrer Spende!

Beitrittserklärung

☐ Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied der
Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg

☐ Ich bin Betroffene(r) ☐ Ich bin Angehörige(r)
☐ Ich bin Förderer ☐ Körperschaft (Unternehmen, Verein)

Name

Vorname

Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

PLZ, Wohnort (bzw. Firmensitz)

Telefon e-mail

Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

Jährlicher Mindestbeitrag für Mitglieder:

☐ € 50,00 für Betroffene/Förderer
☐ € 200,00 für Körperschaften (Unternehmen, Vereine)

Ich bezahle einen Zusatzbeitrag von

☐ € |_|_|_|_|,_|_| zum jährlichen Beitrag

Ich zeichne eine einmalige Spende von

☐ € |_|_|_|_|,_|_|

Ich bezahle per

☐ Überweisung Kto 777 22 00 · BLZ 660 205 00
Bank für Sozialwirtschaft Karlsruhe

☐ Bankeinzug*

Kto.-Nr. Bankleitzahl

Kreditinstitut

Datum Unterschrift

*Sie helfen uns, Verwaltungskosten zu sparen, wenn Sie die Option „Bankeinzug" wählen. Damit kommt ein noch höherer Anteil der Mittel direkt den Muskelkranken zugute. Danke!