

Molekulare Diagnostik erblicher neurologischer Erkrankungen

Positionspapier

Allgemeiner Teil: Möglichkeiten, Grenzen und praktische Durchführung der molekularen Diagnostik neurologischer Erkrankungen

Durch die Fortschritte der Molekulargenetik konnten in den letzten Jahren die molekularen Grundlagen zahlreicher erblicher neurologischer Erkrankungen aufgeklärt werden. Die chromosomale Position vieler Gene, die in mutierter Form neurologische Erkrankungen verursachen, ist heute bekannt. In zunehmender Zahl konnten auch die DNA-Sequenzen dieser Gene und die krankheitsverursachenden Mutationen selbst identifiziert werden. Diese Kenntnisse erweitern bestehende diagnostische Möglichkeiten, erlauben die Untersuchung der Funktion des pathologisch veränderten Genprodukts und ermöglichen damit ein besseres Verständnis der molekularen Pathogenese vieler Erkrankungen.

Bislang kann die frühzeitige molekulare Diagnostik nur in einigen wenigen Fällen zu einer Krankheitsprävention im Sinne einer Verhütung oder Verzögerung des Krankheitsausbruches beitragen. Aber auch bei Erkrankungen, für die es heute noch keine Heilungsmöglichkeiten gibt, kann eine molekulare Diagnostik sinnvoll sein, da sie den betroffenen Personen bzw. Familien die Möglichkeit eröffnet, informierte Entscheidungen über Lebens- und Familienplanung zu treffen.

Die praktischen Möglichkeiten der molekularen Diagnostik erblicher neurologischer Erkrankungen sind zum einen vom aktuellen Kenntnisstand, zum anderen aber auch durch den Grad der genetischen Komplexität der zu untersuchenden Erkrankung bestimmt. Einigen Erkrankungen, wie z. B. der Chorea Huntington, liegt praktisch immer eine einzige, leicht identifizierbare genetische Veränderung zugrunde, in diesem Fall die Verlängerung einer repetitiven Trinukleotid-Sequenz. Oft kann eine Erkrankung jedoch durch verschiedene Mutationen in einem Gen verursacht werden ("allelische Heterogenität"). Abhängig von der Größe des Gens kann dies die technische Durchführung der molekularen Diagnostik z. T. erheblich erschweren. In wieder anderen Fällen können Mutationen in ganz verschiedenen Genen zu klinisch identischen oder sehr ähnlichen Krankheitsbildern führen ("genetische Heterogenität"). Auch dies kann die molekulare Diagnostik komplizieren. Der vorliegende Beitrag soll eine praktische Hilfe zur Anwendung und Verfügbarkeit der molekularen Diagnostik neurologischer Erkrankungen in Deutschland darstellen.

Ziele und Voraussetzungen der molekularen Diagnostik

Ziel der molekularen Diagnostik ist die Hilfe für den einzelnen Patienten oder die einzelne Familie. Voraussetzung für die Durchführung einer molekularen

Diagnostik ist die umfassende Aufklärung des Patienten bzw. Ratsuchenden und dessen selbstbestimmte Einwilligung sowie die Wahrung der Schweigepflicht (American College of Medical Genetics Storage of Genetics Materials Committee 1995; Statement of the Practice Committee Genetics Testing Task Force of the American Academy of Neurology 1996).

Genetische Beratung

Die genetische Beratung ist ein essentieller Teil der Diagnostik erblicher Erkrankungen. Die Aufklärung des Patienten vor Durchführung der Diagnostik beinhaltet neben Informationen über Art und Verlauf der Erkrankung auch die potentiellen Konsequenzen für seine Familie unter Berücksichtigung der wichtigsten genetischen Parameter der Erkrankung wie z. B. Erbgang und Penetranz. Für den Patienten ergibt sich gegenüber Familienangehörigen u. a. eine moralische Verpflichtung, genetisches Wissen zu teilen. Eine "aktive Aufklärung" von Familienangehörigen durch

T. Gasser · M. Dichgans · K. Jurkat-Rott ·
T. Klockgether · T. Klopstock · H. Kretschmar ·
F. Lehmann-Horn · H. Reichmann · A. Rolfs ·
T. Sander · F. Stögbauer

Priv.-Doz. Dr. Thomas Gasser
Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern,
Marchioninstr. 15, 81377 München, E-Mail:
tgasser@brain.nfo.med.uni-muenchen.de

den beratenden Arzt erfolgt jedoch nicht. Eine humangenetische Beratung an einem entsprechend qualifizierten Institut sollte in jedem Fall im Zusammenhang mit der molekularen Diagnostik einer erblichen Erkrankung angeboten werden. Die Inanspruchnahme der Diagnostik, wie auch der genetischen Beratung, ist freiwillig.

Präsymptomatische Diagnostik

Die Identifizierung der molekularen Veränderungen erlaubt heute in vielen Fällen auch eine präsymptomatische Diagnostik, also die Bestimmung der Anlagenträgerschaft bei einer klinisch gesunden Risikoperson. Richtlinien für die Durchführung der präsymptomatischen Diagnostik wurden insbesondere für die Chorea Huntington durch die International Huntington's Disease Society und die World Federation of Neurology erarbeitet (International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea 1994). Diese Richtlinien sollen auch bei anderen erblichen Erkrankungen sinngemäß zugrunde gelegt werden. In der Regel ist die präsymptomatische Diagnostik und der dazugehörige Beratungsprozess die Aufgabe eines humangenetischen Instituts (The World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease 1993).

Für eine ausführlichere Diskussion der Grundlagen der diagnostischen und prädiktiven molekulargenetischen Diagnostik sei auf das Positionspapier der Gesellschaft für Humangenetik e. V. (Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V.: Positionspapier Medizinische Genetik, 1996, 8:125–131) und auf die Leitlinien zur molekulargenetischen Labordiagnostik (Berufsverband Medizinische Genetik e. V.: Leitlinien zur Erbringung humangenetischer Leistungen. Medizinische Genetik, 1996, 8: Sonderbeilage, S 4) verwiesen.

Methoden der molekularen Diagnostik

Die molekulare Diagnostik erfolgt heute in der Mehrzahl der Fälle durch den direkten Nachweis der Mutation (*direkte DNA-Diagnostik*). Der Mutationsnachweis gelingt am leichtesten in den Fällen, in denen eine spezifische Basen-

sequenzänderung zu der jeweiligen Erkrankung führt, wie dies z. B. für die "Trinukleotid-Expansionen" der Fall ist. Ebenfalls relativ einfach nachweisbar sind größere Duplikationen oder Deletionen, wie sie in vielen Fällen bei der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung bzw. der tomakulösen Neuropathie gefunden werden. Der Nachweis von Punktmutationen kann dagegen sehr aufwendig sein, wenn das Gen groß ist, und Mutationen nicht in bestimmten Regionen gehäuft sind.

In solchen Fällen, wie auch bei Erkrankungen, bei denen zwar der Genort, nicht aber das Gen selbst und seine Mutationen bekannt sind, kann gelegentlich noch die Methode der *"indirekten DNA-Diagnostik"* zur Anwendung kommen. Voraussetzung für diese Untersuchung ist, dass mehrere betroffene und nicht betroffene Mitglieder einer Familie zur Verfügung stehen und dass die Diagnose bei mindestens einer Person durch andere Methoden bereits gesichert ist. Es kann dann mit polymorphen DNA-Markern untersucht werden, ob ein weiteres Familienmitglied denjenigen Chromosomenabschnitt geerbt hat, der in dieser Familie das mutierte Gen trägt.

Praktische Durchführung der molekularen Diagnostik neurologischer Erkrankungen

Der Patient bestätigt die angemessene Aufklärung über das angestrebte diagnostische Verfahren durch sein schriftliches Einverständnis. Für die Untersuchung werden 10–20 ml EDTA-Blut benötigt. Das Blut kann ungekühlt mit normalem Postversand gemeinsam mit einer unterzeichneten Einverständniserklärung und den erforderlichen klinischen Informationen an das untersuchende Institut gesandt werden. Die molekulare Diagnostik wird von humangenetischen Instituten und von einigen neurogenetischen Labors innerhalb neurologischer Kliniken angeboten.

Tabelle 1 enthält eine Zusammenstellung wichtiger erblicher neurologischer Erkrankungen und der zugrundeliegenden Mutationen. Tabelle 2 führt diejenigen Institute auf, die eine entsprechende molekulare Diagnostik anbieten. Diese Zusammenstellung kann naturgemäß nicht vollständig sein. Für weitere Informationen sei auf den Katalog "Online Mendelian Inheritance in Man OMIM

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) und auf die Veröffentlichung in der Zeitschrift "Medizinische Genetik" (Berufsverband Medizinische Genetik: Molekulargenetische Diagnostik in Deutschland und den Nachbarländern, Liste Nr. 15. medgen 10 (1998), S 582–612) verwiesen. Eine Übernahme und regelmäßige Aktualisierung auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (<http://www.dgn.org/>) ist vorgesehen. Die molekulare Diagnostik wird bezüglich ihrer Verfügbarkeit in verschiedene Kategorien eingeteilt:

- A) Routinediagnostik: Das angeführte Institut kann in der Regel innerhalb eines Zeitraums von maximal 4 Wochen einen schriftlichen Befund vorlegen. Dies gilt beispielsweise für Erkrankungen, die durch Verlängerung einer repetitiven Trinukleotid-Sequenz oder durch andere spezifische Mutationen hervorgerufen werden.
- B) Molekulare Diagnostik ist im Routineverfahren möglich, kann jedoch aufgrund der Komplexität der Untersuchungen einen längeren Zeitraum beanspruchen. Dies erfordert in der Regel eine persönliche Rücksprache mit dem untersuchenden Institut. Dies gilt insbesondere für Erkrankungen, die durch verschiedene Punktmutationen in einem Gen verursacht werden, wie die familiäre Alzheimer-Erkrankung oder den Morbus Wilson.
- C) Molekulare Diagnostik kann im Rahmen von Forschungsprojekten möglich sein. In diesen Fällen ist *immer* eine persönliche Rücksprache mit dem untersuchenden Institut erforderlich.
- D) Eine molekulare Diagnostik wird nicht angeboten oder ist heute noch nicht möglich.

Spezieller Teil

Leitlinien zur Anwendung der molekularen Diagnostik neurologischer Erkrankungen

Im Folgenden sind die wichtigsten neurogenetischen Erkrankungen kurz dargestellt. Besonderer Wert wird darauf gelegt, Kriterien darzustellen, die die Indikationsstellung zur molekularen Diagnostik erleichtern. Diese Zusammenstellung soll dem praktisch tätigen Neurologen

Tabelle 1

Wichtige neurogenetische Erkrankungen

Erkrankungen	Symbol	Erbgang	Locus	Gen	Mutation	Status	Literatur	Bemerkungen
Ataxien								
Friedreich-Ataxie	FRDA	AR	9q13–21.1	Frataxin	Trinukleotid/Pm	A	[15]	Häufigste rezessiv erbliche
Spinocerebelläre Ataxien	SCA1	AD	6p21.3	Ataxin 1	Trinukleotid	A	[84]	SCA1,2, und 3 zusammen rund 60% der dominant erblichen spinocerebellären Ataxien
	SCA2	AD	12q23–24.1	Ataxin 2	Trinukleotid	A	[31]	
	SCA3/MJD	AD	14q24	Ataxin 3	Trinukleotid	A	[54]	
	SCA4	AD	16q22.1	Unbekannt	Unbekannt	D	[25]	Einzelne Familien
	SCA5	AD	11cen	Unbekannt	Unbekannt	D	[92]	Einzelne Familien
	SCA6	AD	19p13	Kalziumkanal	Trinukleotid	A	[124]	Allelisch zu FHM und EA2
	SCA7	AD	3p12–21.1	Ataxin 7	Trinukleotid	A	[7]	Mit pigmentärer Retinadegeneration
	SCA8	AD	13q21	Unbekannt	Trinukleotid	A	[59]	CTG-Verlängerung im untranslatierten Bereich
	SCA10	AD	22q13	Unbekannt	Unbekannt	D	[125]	Reine zerebelläre Ataxie, Epilepsie
Episodische Ataxie mit Myokymie	SCA12	AD	5q31–q33	Proteinphosphatase 2	Trinukleotid	A	[44]	
Episodische Ataxie ohne Myokymie	EA1	AD	12p13	Kaliumkanal	Pm	C	[14]	
Ataxia mit Vitamin E Mangel	EA2	AD	19p13	Kalziumkanal	Pm	C	[83]	Allelisch zu FHM und SCA6
	AVED	AR	8q13.1–13.3	a-Tocopherol-Transferprotein	Pm	C	[85]	Selten, v. a. in Nordafrika
Dystonien und andere nicht-degenerative Bewegungsstörungen								
Primäre Torsionsdystonie	DYT1	AD	9q34	Torsin A	GAG-Deletion	A	[87]	Früher Beginn, generalisiert, selten isolierter Schreibkrampf
X-chromosomales Dystonie-Parkinson-Syndrom								
Primäre Dystonie, gemischter Typ	DYT3	XL	Xq11.2	Unbekannt	Unbekannt	D	[35]	Nur auf den Philippinen gefunden
Primäre Dystonie, fokaler Typ	DYT6	AD	8cen	Unbekannt	Unbekannt	D	[2]	Bisher nur in 2 Familien beschrieben
Dopa-responsive Dystonie	DYT7	AD	18p13.1	Unbekannt	Unbekannt	D	[67]	
Dopa-responsive Dystonie	DRD	AD	14q22	GTP-Cyclohydrolase I	Pm	B	[48]	5% der idiopathischen Dystonien
„Rapid-onset“ Dystonie-Parkinson-Syndrom	DRD	AR	11p15.5	Tyrosinhydroxylase	Pm	C	[56]	Einzelne Fallberichte
Paroxysmale Dystonie	RDP	AD	19q13	Unbekannt	Unbekannt	D	[60]	Wenige Familien bekannt
Myoklonus-Dystonie-Syndrom	FPD1	AD	2q33–35	Unbekannt	Unbekannt	D	[28]	
	DYT11	AD	7q	Unbekannt	Unbekannt	D	[82]	

Fortsetzung auf Seite 777

Tabelle 1

Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 776)

Erkrankungen	Symbol	Erbgang	Locus	Gen	Mutation	Status	Literatur	Bemerkungen
Dystonien und andere nicht-degenerative Bewegungsstörungen (Fortsetzung)								
Essentieller Tremor	ETM1	AD	3q13	Unbekannt	Unbekannt	D	[37]	
	ETM2	AD	2p25–22	Unbekannt	Unbekannt	D]	[43]	
Familiäre Hyperkplexie	STHE	AD	5q32	Glycinrezeptor	Pm	C	[101]	
Morbus Wilson	WND	AR	13q14.1	Kupfertransportprotein	Pm/Del	B	[106]	
Neurodegenerative Erkrankungen								
Chorea Huntington	HD	AD	4p16.3	Huntingtin	Trinukleotid	A	[46]	Sehr selten, mediterraner Gründereffekt
Familiäres Parkinson-Syndrom	PARK1	AD	4q21	a-Synuclein	Pm	C	[91]	
Autosomal-rezessives juveniles Parkinson-Syndrom	PARK2, AR-JP	AR	6q25–27	Parkin	Del	C	[55]	Keine Lewy-Körper-Pathologie
Familiäres Parkinson-Syndrom	PARK3	AD	2p13	Unbekannt	Unbekannt	D	[30]	Norddeutscher Gründereffekt?
Familiäre Alzheimer-Demenz	AD1	AD	21q21	Amyloid-Precursor	Pm	B	[32]	Sehr selten
	AD2	AD	19q13.2	ApoE ^ε	Pm	A	[90]	Suszeptibilitätsallel
	AD3	AD	14q24.3	Präsenilin 1	Pm	B	[100]	Häufigste Ursache der dominanten Form
	AD4	AD	1q31–q42	Präsenilin 2	Pm	B	[96]	Sehr selten
Frontotemporale Demenz mit Parkinson-Syndrom	FTDP-17	AD	17q21	MAPTAU	Pm	C	[47]	
Familiäre amyotrophe Lateralsklerose	SOD1	AD	21q22	Superoxiddismutase 1	Pm	C	[97]	20% der erblichen ALS
Dentatoruballidolys. Atrophie	DRPLA	AD	12p13.31	DRPLA-Protein	Pm	A	[120]	In Europa selten
Familiäre spastische Paraplegie	SPG1	XL	Xq28	L1CAM	Pm	C	[51]	„Komplizierte“ Form
	SPG2	XL	Xq22	Proteolipidprotein	Pm	B	[99]	„Unkomplizierte“ Form
	SPG3	AD	14q11.2–24.3	Unbekannt	Unbekannt	D	[39]	
	SPG4	AD	2p24-p21	Spastin	Pm	C	[40]	Mit 45% häufigste der dominanten Formen
	SPG5	AR	8p12-q13	Unbekannt	Unbekannt	D	[42]	
	SPG6	AD	15q11.1	Unbekannt	Unbekannt	D	[24]	
	SPG7	AR	16q24.3	Paraplegin	Del/Ins	C	[16]	
	SPG8	AD	8q23–24	unbekannt	Unbekannt	D	[41]	1 Familie
Neurogene Muskelatrophien und Neuropathien								
Spinale Muskelatrophie	SMA1	AR	5q11.2–13	Survival Motoneuron (SMN)	Del	A	[65], [98]	Deletion von Exon 7 des SMN-Gens in mehr als 95% der Fälle. SMA I, II und III sind allelisch

Fortsetzung auf Seite 778

Tabelle 1
Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 777)

Erkrankungen	Symbol	Erbgang	Locus	Gen	Mutation	Status	Literatur	Bemerkungen
Neurogene Muskelatrophien und Neuropathien (Fortsetzung)								
Intermediär	SMA II	AR	5q11.2-13	SMN	Del	A		
Juvenil (Kugelberg-Welander)	SMA III	AR	5q11.2-13	SMN	Del	A		
Adult	SMA IV	(?)	?		?	D		
Charcot-Marie-Tooth Typ Ia	CMT1a	AD	17p11.2	PMP-22	Dupl/Pm	A	[71]	Bei 70% Duplikation eines 1,5 Mb-Fragments
Charcot-Marie-Tooth Typ Ib	CMT1b	AD	1q22-23	MPZ	Pm	B	[38]	
Charcot-Marie-Tooth Typ II (axonal)	CMT2a	AD	1p36	Unbekannt	Unbekannt	C	[6]	In Einzelfällen Mutationen in PMP-22 und MPZ
	CMT2b	AD	3q13-q22	Unbekannt	Unbekannt	D	[61]	
	CMT2d	AD	7p14	Unbekannt	Unbekannt	D	[49]	
Charcot-Marie-Tooth Typ IV	CMT4a	AR	8q	Unbekannt	Unbekannt	D	[5]	Einzelne Familien
	CMT4b	AR	11q23	Unbekannt	Unbekannt	D	[11]	Einzelne tunesische Familien
Charcot-Marie-Tooth, X-chromosomal	CMTX	XL	Xq13.1	Connexin-32	Pm	C	[8]	1 Familie
Hereditäre sensible Neuropathie	HSN I	AD	9q22.1-22.3	Unbekannt	Unbekannt	D	[80]	
Hereditäre motorische Neuropathie	HMN II	AD	12q24	Unbekannt	Unbekannt	D	[108]	
	HMN V	AD	7p	Unbekannt	Unbekannt	D	[19]	
Tomakulöse Neuropathie (liability to pressure palsies)	HNPP	AD	17p11.2	PMP-22	Del/Pm	A	[17]	Meist Deletion eines 1,5 Mb-Fragments (komplementär zu CMT1)
Hereditäre neuralgische Amyotrophie	HNA	AD	17q24-25	Unbekannt	Unbekannt	D	[88]	
Bulbospinale Neuropathie	XBSN	X	Xq13-22	Androgenrezeptor	Trinukleotid	A	[62]	
Myopathien								
Muskeldystrophie Duchenne	DMD	XL	Xp21.2	Dystrophin	Del/Dupl/Pm	A	[58]	Häufigste hereditäre Myopathie (1/3300 Knabengeburten), seltenere und benignere allelische Variante der DMD
Muskeldystrophie Becker	BMD	XL	Xp21.2	Dystrophin	Del/Dupl/Pm	A		
Emery Dreyfuss-Muskeldystrophie	EDMD	XL	Xq28	Emerin	Del/Ins/Pm	B	[10]	Frühe Kontrakturen, kardiale Reizleitungsstörungen
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie	FSH-MD	AD	4qter	Unbekannt	Unbekannt	A	[118]	Assoziation mit einem verkürzten DNA-Fragment
Gliedergürtel-Muskeldystrophie	LGMD1A	AD	5q31	Myotilin	Pm	C	[3], [37a]	
	LGMD1B	AD	1q11-21	Lamin A/C	Pm	C	[110], [77a]	
	LGMD1C	AD	3p25	Caveolin-3	Pm	C	[74a]	
	LGMD2A	AR	15q15-q21	Calpain 3	Pm/Del	C	[93]	

Fortsetzung auf Seite 779

Tabelle 1

Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 778)

Erkrankungen	Symbol	Erbgang	Locus	Gen	Mutation	Status	Literatur	Bemerkungen
Myopathien (Fortsetzung)								
	LGMD2B	AR	2p16-p13	Dysferlin	Pm	C	[4]	
	LGMD2C	AR	13q12	g-Sarkoglykan	Pm	C	[81]	
	LGMD2D	AR	17q12-q21	Adhalin	Pm	C	[95]	
	LGDM2E	AR	4q12	b-Sarkoglykan	Pm	C	[69]	
	LGMD2F	AR	5q33-q34	d-Sarkoglykan	Pm	C	[76]	
	LGMD2G	AR	17q11-q12	Unbekannt	Unbekannt	D	[77]	Klinisch ähnlich wie spinale Muskelatrophie Kugelberg-Welander
	LGMD2H	AR	9q31-q33	Unbekannt	Unbekannt	D	[116]	
Okulopharyngeale Muskeldystrophie	OPMD	AD	14q11.2-q13	Poly(A)-bindendes Protein 2	Trinukleotid	A	[12]	Relativ benigner Verlauf
Myotubuläre Myopathie	MTM1	XL	Xq28	Myotubularin	Pm	C	[64]	Kongenitale Myopathie mit Strukturbesonderheiten
Myotone Dystrophie (Curschmann-Steinert)	DM	AD	19q13.3	Myotonin-Proteinkinase Trinukleotid		A	[13]	
Central-core-Erkrankung	CCO	AD	19q12-q13	Ryanodinrezeptor	Pm	C	[123]	
Maligne Hyperthermie	MHS1	AD	19q12-q13	Ryanodinrezeptor	Pm	C	[75]	Genetisch heterogen
Ionenkanalerkrankungen								
Kalium-sensitive Myotonie	SCN4A	AD	17q23-25	Natriumkanal, a-Untereinheit	Pm	B	[66]	
Hyperkaliämische Parese	SCN4A	AD	17q23-25	Natriumkanal, t a-Untereinheit	Pm	B	[27]	
Paramyotonia congenita	SCN4A ¹	AD	17q23-25	Natriumkanal, a-Untereinheit	Pm	B	[72]	
Hypokaliämische Parese	CACNA1S	AD	1q31-32	Dihydropyridin-Rezeptor, a1-Untereinheit	Pm	B	[53]	
Myotonia congenita (Thomsen)	CLCN1	AD	7q35	Chloridkanal	Pm	B	[57]	
Myotonia congenita (Becker)	CLCN1	AR	7q35	Chloridkanal	Pm/Del/Ins	B	[57]	
Erbliche Tumorsyndrome								
Neurofibromatose 1 (von Recklinghausen)	NF1	AD	17q11.2	Neurofibromin	Del/Pm	B	[113]	
Neurofibromatose 2	NF2	AD	22q12.2	Merlin	Del/Pm	B	[109]	

Fortsetzung auf Seite 780

Tabelle 1
Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 779)

Erkrankungen	Symbol	Erbgang	Locus	Gen	Mutation	Status	Literatur	Bemerkungen
Erbliche Tumorsyndrome (Fortsetzung)								
Von-Hippel-Lindau-Erkrankung	VHL	AD	3p25	Pm/Del	Pm/Del	B	[94]	
Tuberöse Sklerose	TSC1	AD	9q34	Hamartin		B	[11]	
	TSC2	AD	16p13	Tuberin	Del	B	[23]	
Prionerkrankungen								
Familiäre Creutzfeld-Jakob-Erkrankung	PRNP	AD	20pter-p12	Prionprotein	Pm/Ins	B	[86]	5-10% der CID-Fälle
Gerstmann-Sträussler-Syndrom	PRNP	AD	20pter-p12	Prionprotein	Ins/Pm	B	[45]	Teil des CID-Spektrums
Fatal familiar insomnia	PRNP	AD	20pter-p12	Prionprotein	Pm	B	[73]	Teil des CID-Spektrums
Epilepsien								
Benigne Neugeborenen-Epilepsie	EBN1	AD	20q13	Kaliumkanal KCNQ2	Pm	C	[103]	80% der Fälle
	EBN2	AD	8q24	Kaliumkanal KCNQ3	Pm	C	[18]	
Nächtliche Frontallappenepilepsie	ADNFLE	AD	20q13	Acetylcholin-Rezeptor	Pm	C	[104]	Bisher 2 Familien
Fieberkrämpfe plus	GEFS+	AD	19q13.1	Natriumkanal SCN1B	Pm	C	[115]	Bisher 1 Familie
Fieberkrämpfe [vertikal: 2]	FEB1	AD	8q13	Unbekannt	Unbekannt	D	[114]	Evt. Natriumkanal SNC1B
	FEB2	AD	19p13.3	Unbekannt	Unbekannt	D	[50]	
Progressive Myoklonus-Epilepsie (Unverricht-Lundborg)	EPM1	AR	21q23.3	Cystatin B	Pm, 12 bp Repeat-Expansion	B	[89]	In 80% Expansion eines 12-bp-Repeats
Progressive Myoklonus Epilepsie (Lafora-Körper-Erkrankung)	EPM2	AR	6q24	Laforin (PTP)	Del	B	[74]	
Juvenile neuronale Zeroidipofusinose	CLN3	AR	16p12.1	CLN3		B	[107]	
Juvenile myoklonische Epilepsie	EJM1	AD	6p21.3	Unbekannt	Unbekannt	D	[36]	Klinische Variabilität
	EJM2	AD	6p11	Unbekannt	Unbekannt	D	[70]	"Klassische" JME
	EJM3	AR	15q14	Unbekannt	Unbekannt	D	[21]	Kandidatengen: <i>CHRNA7</i>
Benigne zentrotemporale Epilepsie	ECT	AR	15q14	Unbekannt	Unbekannt	D	[79]	
Absence Epilepsie des Kindesalters	ECA1	AD	8q24	Unbekannt	Unbekannt	D	[26]	
Idiopathische generalisierte Epilepsie	EGI	AR	8q24	Unbekannt	Unbekannt	D	[121]	
Neurovaskuläre Erkrankungen								
CADASIL	CADASIL	AD	19p13.1	Notch3	Pm	B	[52]	
Erbliche zerebrale Blutungen mit	HCHWA-D	AD	21q21	Amyloid-Precursor-	Pm	B	[68]	

Fortsetzung auf Seite 781

Tabelle 1

Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 780)

Erkrankungen	Symbol	Erbgang	Locus	Gen	Mutation	Status	Literatur	Bemerkungen
Neurovaskuläre Erkrankungen (Fortsetzung)								
Amyloidangiopathie	HCHWA-I	AD	20p11.2	Protein Cystatin C	Pm	B	[1]	
Familiäre Kavernome	CCM1	AD	7q21–22	KRIT1	Pm/Del/Ins	C	[63]	
	CCM2	AD	7p13–15	Unbekannt	Unbekannt	D	[20]	
	CCM3	AD	3q25.2–27	Unbekannt	Unbekannt	D	[20]	
Familiäre Hemiplegische Migräne	FHM	AD	19p13	Kalziumkanal	Pm	C	[83]	Allelisch zu SCA6 und EA2, s. Ionenkanalerkrankungen
FHM2	AD	1q21–31	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	D	[29]	
Neurolipidosen								
Morbus Gaucher	GBA	AR	1q21	Glucocerebrosidase	Pm/Del/Ins	B	[9]	In ca. 1% Mutationen im Saposingen
Morbus Niemann-Pick Typ C	NPC-1	AR	18q11	NPC-1 Gen	Pm/Ins	C	[119]	
Morbus Niemann-Pick A/B	SMPD1	AR	11p15.4	Sphingomyelinase	Pm/Del/Ins	B	[105]	
Morbus Fabry	GLA	XL	Xq22	α-Galaktosidase	Pm/Del/Ins	C	[22]	
Morbus Tay-Sachs	HEXA	AR	15q23–24	Hexosaminidase	Pm/Del/Ins	C	[78]	
Mitochondriale Erkrankungen								
Myoklonische Epilepsie mit Ragged Red Fibers	MERRF	Mat	nt 8344	tRNA ^{Lys}	Pm	A	[102]	
Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und "stroke-like episodes"	MELAS	Mat	nt 3243 (nt 3271)	tRNA ^{Leu}	Pm	A	[34]	
Leber'sche hereditäre Optikus-Neuropathie	LHON	Mat	nt 11778	Komplex I- Untereinheit ND4	Pm	A	[112]	
Chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie	CPEO	Spor		"Common deletion" der mtDNA	Del>>Pm	A	[33]	
Kearns-Sayre-Syndrom	KSS	Spor		"Common deletion" der mtDNA	Del>>Pm	A	[33]	

α¹"Vulnerabilitäts-Locus": die Anwesenheit des ε4-Allels des Gens für Apolipoprotein E (ApoE) erhöht das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, ist jedoch alleine weder notwendige noch hinreichende Bedingung für die Krankheitsentstehung
 Abkürzungen: A molekulare Diagnostik als Routinediagnostik verfügbar; B molekulare Diagnostik als Routinediagnostik verfügbar; C molekulare Diagnostik prinzipiell möglich; D routinediagnostik prinzipiell möglich

Fortsetzung auf Seite 782

Tabelle 1

Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 781)

lich, kann aber in der Regel nur in Einzelfällen im Rahmen von Forschungsprojekten angeboten werden. Immer Rücksprache mit dem analysierenden Institut erforderlich; D molekulare Diagnostik nicht verfügbar

AD autosomal dominant; AR autosomal rezessiv; Del/Deletion; Ins Insertion; Mat maternal (mitochondrialer) Erbgang; Pm = Punktmutation; Spor sporadisch

Trinukleotid/Trinukleotid-Repeat-Expansion; XLX-chromosomal

Anmerkung: Diese Zusammenstellung der Geneorte und – soweit bekannt – Mutationen und Genprodukte wichtiger neurogenetischer Erkrankungen ist nicht vollständig, die Auswahl der aufgelisteten Erkrankungen ist relativ willkürlich. Sie soll dem Leser lediglich eine Orientierungshilfe bieten. Der rasche Fortschritt der molekulargenetischen Forschung lässt derartige Tabellen rasch veralten. Im Zweifelsfall sind daher immer aktuelle Publikationen oder spezialisierte Zentren zu konsultieren. Für viele, wenn nicht die meisten der hier aufgelisteten Erkrankungen sind wahrscheinlich auch Mutationen in weiteren, bis heute unbekanntem Genen verantwortlich.

Literatur zu Tabelle 1

- Abrahamson M, Jonsdottir S, Olafsson J, Jensen O, Grubb A (1992) Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: identification of the disease-causing mutation and specific diagnosis by polymerase chain reaction based analysis. Hum Genet 89:377–380
- Almasy L, Bressman SB, Raymond D et al. (1997) Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Menonite families. Ann Neurol 42:670–673
- Bartoloni L, Horrigan SK, Viles KD et al. (1998) Use of a CEPH meiotic breakpoint panel to refine the locus of limb-girdle muscular dystrophy type 1A (LGMD1A) to a 2-Mb interval on 5q31. Genomics 54:250–255
- Bashir R, Britton S, Strachan T et al. (1998) A gene related to Caenorhabditis elegans spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. Nat Genet 20:37–42
- Ben Othmane K, Hentati F, Lennox F et al. (1993a) Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. Hum Mol Genet 2:1625–1628
- Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ et al. (1993b) Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. Genomics 17:370–375
- Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, LeGuern E, David G, Ouhabi H, Martin JJ, Durr A, Zaim A (1995) The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. Nat Genet 10:84–88
- Bergoffen J, Scherer SS, Wang S et al. (1993) Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 262:2039–2042
- Beutler E (1992) Gaucher disease: new molecular approaches to diagnosis and treatment. Science 256:794–799
- Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G, Toniolo D (1994) Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nat Genet 8:323–327
- Bolino A, Brancolini V, Bono F et al. (1996) Localization of a gene responsible for autosomal recessive demyelinating neuropathy with focally folded myelin sheaths to chromosome 11q23 by homozygosity mapping and haplotype sharing. Hum Mol Genet 5:1051–1054
- Brais B, Bouchard JP, Xie YG et al. (1998) Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. Nat Genet 18:164–167
- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG et al. (1992) Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell 69:385
- Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, Brunt ER, Smith EA, Kramer P, Litt M (1994) Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. Nat Genet 8:136–140
- Campuzano V, Montermini L, Molto MD et al. (1996) Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science 271:1423–1427
- Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S et al. (1998) Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear encoded mitochondrial metalloprotease. Cell 93:973–983
- Chance PF, Alderson MK, Leppig KA et al. (1993) DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Cell 72:143–151
- Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M (1998) A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. Nat Genet 18:53–55
- Christodoulou K, Kyriakides T, Hristova AH et al. (1995) Mapping of a distal form of spinal muscular atrophy with upper limb predominance to chromosome 7p. Hum Mol Genet 4:1629–1632
- Craig HD, Gunel M, Cepeda O et al. (1998) Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15–13 and 3q25.2–27. Hum Mol Genet 7:1851–1858
- Elmslie FV, Rees M, Williamson MP et al. (1997) Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. Hum Mol Genet 6:1329–1334
- Eng CM, Desnick RJ (1994) Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat 3:103–111
- European Chromosome 16 Tuberos Sclerosis Consortium (1993) Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell 75:1305–1315
- Fink JK, Wu CT, Jones SM et al. (1995) Autosomal dominant familial spastic paraplegia: tight linkage to chromosome 15q. Am J Hum Genet 56:188–192
- Flanigan K, Gardner K, Alderson K et al. (1996) Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. Am J Hum Genet 59:392–399
- Fong GC, Shah PU, Gee MN et al. (1998) Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3–4-Hz spike and multispike-slow wave complexes: linkage to chromosome 8q24. Am J Hum Genet 63:1117–1129
- Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP et al. (1990) Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel alpha-subunit gene. Science 250:1000–1002
- Fouad GT, Servidei S, Simon D, Bertini E, Ptacek LJ (1996) A gene for familial paroxysmal dyskinesia (FDP1) maps to chromosome 2q. Am J Hum Genet 59:135–139

Fortsetzung auf Seite 783

Tabelle 1

Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 782)

29. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP (1997) A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 49:1231–1238
30. Gasser T, Müller-Miyhok B, Wszolek ZK et al. (1998) A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 18:262–265
31. Gispert S, Iwells R, Orozco G et al. (1993) Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23–24.1. *Nat Genet* 4:295–299
32. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M et al. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349:704–706
33. Goto Y, Koga Y, Horai S, Nonaka I (1990) Chromosomal assignment of the locus for a progressive external ophthalmoplegia: a correlative study of mitochondrial DNA deletions and their phenotypic expression in muscle biopsies. *J Neurol Sci* 100:63–69
34. Goto Y, Nonaka I, Horai S (1990) A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348:651–653
35. Graeber MB, Müller U (1992) The X-linked dystonia-parkinsonism syndrome (XDP): clinical and molecular genetic analysis. *Brain Pathol* 2:287–295
36. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Wideltz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, Park MS, Terasaki PI (1988) Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet* 31:185–192
37. Guicher JR, Jonsson P, Kong A et al. (1997) Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 17:84–87
- 37a. Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P, Torian UM, Viles KD, Dancel R et al. (2000) Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. *Hum Mol Genet* 9:2141–2147
38. Hayasaka K, Himoro M, Sato W et al. (1993) Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene. *Nat Genet* 5:31–34
39. Hazan J, Lamy C, Melki J, Munnich A, de Recondo J, Weissenbach J (1993) Autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically heterogeneous and one locus maps to chromosome 14q. *Nat Genet* 5:163–167
40. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D et al. (1999) Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nature Genet* 23:296–303
41. Hedera P, Rainier S, Alvarado D et al. (1999) Novel locus for autosomal dominant hereditary spastic paraplegia, on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 64:563–569
42. Hentati A, Pericak-Vance MA et al. (1994) Linkage of 'pure' autosomal recessive familial spastic paraplegia to chromosome 8 markers and evidence of genetic locus heterogeneity. *Hum Mol Genet* 3:1263–1267
43. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE (1997) A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22–p25. *Mov Disord* 12:859–864
44. Holmes SE, O'Hearn EE, McInnis MG et al. (1999) Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 23:391–392
45. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ et al. (1989) Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 338:342–345
46. Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72:971–983
47. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P et al. (1998) Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393:702–705
48. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E et al. (1994) Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 8:236–242
49. Ionasescu V, Seary C, Sheffield VC, Roklina T, Nishimura D, Ionasescu R (1996) Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy mapped on chromosome 7p (CMT2D). *Hum Mol Genet* 5:1373–1375
50. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS et al. (1998) Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 7:63–67
51. Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G et al. (1994) X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nat Genet* 7:402–407
52. Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al. (1996) Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 383:707–710
53. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A et al. (1994) A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 3:1415–1419
54. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M et al. (1994) CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q23.1. *Nat Genet* 8:221–228
55. Kitada T, Asakawa S, Hattori N et al. (1998) Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392:605–608
56. Knappskog PM, Flatmark T, Mallet J, Ludecke B, Bartholome K (1995) Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381 K) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum Mol Genet* 4:1209–1212
57. Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C et al. (1992) The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 257:797–800
58. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM (1987) Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 50:509–517
59. Koob MD, Moseley ML, Schutt LJ, Benzow KA, Bird TD, Day JW, Ranum LP (1999) An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 21:379–384
60. Kramer PL, Mineta M, Klein C et al. (1999) Rapid-onset dystonia-parkinsonism: linkage to chromosome 19q13. *Ann Neurol* 46:176–182
61. Kwon JM, Elliott JL, Yee WC, Ivanovich J, Scavarda NJ, Moolisintong P, Goodfellow PJ (1995) Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet* 57:853–858
62. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH (1991) Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 352:77–79
63. Labegele CS, Jung HH, Labauge P et al. (1999) Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet* 23:189–193

Fortsetzung auf Seite 784

Tabelle 1

Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 783)

64. Laporte J, Hu LJ, Kretz C et al. (1996) A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nat Genet* 13:175–182
65. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. (1995) Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 80:155–165
66. Lerche H, Heine R, Pika U et al. (1993) Human sodium channel myotonia: slowed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III-IV linker. *J Physiol (Lond)* 470:13–22
67. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Bencke R, Auburger G (1996) Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet* 5:1673–1677.
68. Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid U et al. (1990) Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* 248:1124–1126
69. Lim LE, Duclos F, Broux O et al. (1995) Beta-sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nat Genet* 11:257–265
70. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Gee MN et al. (1996) Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: locus heterogeneity and recombinations. *Am J Med Genet* 63:438–446
71. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S et al. (1991) DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 66:219–232
72. McClatchey AL, Van den Bergh P, Pericak-Vance MA et al. (1992) Temperature-sensitive mutations in the III-IV cytoplasmic loop region of the skeletal muscle sodium channel gene in paramyotonia congenita. *Cell* 68:769–774
73. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A et al. (1992) Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 326:444–449
74. Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA et al. (1998) Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 20:171–174
- 74a. Minetti C, Sotgia F, Bruno C, Scartezzini P, Broda P, Bado M et al. (1998) Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 18:365–368
75. Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, Lunardi J (1997) Malignant hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 60:1316–1325
76. Moreira ES, Vainzof M, Marie SK, Nigro V, Zatz M, Passos-Bueno MR (1998) A first missense mutation in the delta sarcoglycan gene associated with a severe phenotype and frequency of limb-girdle muscular dystrophy type 2F (LGMD2F) in Brazilian sarcoglycanopathies. *J Med Genet* 35:951–953
77. Moreira ES, Vainzof M, Marie SK, Sertie AL, Zatz M, Passos-Bueno MR (1997) The seventh form of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy is mapped to 17q11–12. *Am J Hum Genet* 61:151–159
- 77a. Muchir A, Bonne G, van der Kooij AJ, van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA et al. (2000) Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 9:1453–1459
78. Myerowitz R (1997) Tay-Sachs disease-causing mutations and neutral polymorphisms in the Hex A gene. *Hum Mutat* 9:195–208
79. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B et al. (1998) Centrotropical spikes in families with Rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 51:1608–1612
80. Nicholson GA, Dawkins JL, Blair IP et al. (1996) The gene for hereditary sensory neuropathy type I (HSN-I) maps to chromosome 9q22.1–q22.3. *Nat Genet* 13:101–104
81. Noguchi S, McNally EM, Ben Othmane K et al. (1995) Mutations in the dystrophin-associated protein gamma-sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy. *Science* 270:819–822
82. Nygaard TG, Raymond D, Chen C et al. (1999) Localization of a gene for myoclonus-dystonia to chromosome 7q21–q31. *Ann Neurol* 46:794–798
83. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al. (1996) Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺-channel gene CACNL1A4. *Cell* 87:543–552
84. Orr HT, Chung MY, Banfi S et al. (1993) Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 4:221–226
85. Ouahchi K, Arita M, Kayden H et al. (1995) Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 9:141–145
86. Owen F, Poulter M, Lofthouse R et al. (1989) In-sertion in prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *Lancet* 1:51–52
87. Ozelius L, Hewett JW, Page CE et al. (1997) The early-onset torsion dystonia gene (Dyt1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 17:40–48
88. Pellegrino JE, George RA, Biegel J et al. (1997) Hereditary neuralgic amyotrophy: evidence for genetic homogeneity and mapping to chromosome 17q25. *Hum Genet* 101:277–283
89. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE et al. (1996) Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science* 271:1731–1734
90. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr et al. (1991) Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 48:1034–1050
91. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al. (1997) Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045–2047
92. Ranum LP, Schut LJ, Lundgren JK, Orr HT, Livingston DM (1994) Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet* 8:280–284
93. Richard I, Broux O, Allamand V et al. (1995) Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 81:27–40
94. Richards FM, Phipps ME, Latif F et al. (1993) Mapping the Von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene: identification of germline deletions by pulsed field gel electrophoresis. *Hum Mol Genet* 2:879–882
95. Roberts SL, Leturcq F, Allamand V et al. (1994) Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 78:625–633
96. Rogaeve EI, Sherrington R, Rogaeve EA et al. (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376:775–778

Fortsetzung auf Seite 785

Tabelle 1

Wichtige neurogenetische Erkrankungen (Fortsetzung von Seite 784)

97. Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. (1993) Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362:59–62
98. Roy N, Mahadevan MS, McLean M et al. (1995) The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 80:167–178
99. Saugier-Verber P, Munnich A, Bonneau D et al. (1994) X-linked spastic paraplegia and Pelizaeus-Merzbacher disease are allelic disorders at the proteolipid protein locus. *Nat Genet* 6:257–262
100. Sherrington R, Rogaeiv EI, Liang Y et al. (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375:754–760
101. Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, Hahn AF, O'Connell P, Wasmuth JJ (1993) Mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet* 5:351–358
102. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Balinger SW, Wallace DC (1990) Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell* 61:931–937
103. Singh NA, Charlier C, Stauffer D et al. (1998) A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 18:25–29
104. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al. (1995) A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 11:201–203
105. Takahashi T, Desnick RJ, Takada G, Schuchman EH (1992) Identification of a missense mutation (S436R) in the acid sphingomyelinase gene from a Japanese patient with type B Niemann-Pick disease. *Hum Mutat* 1:70–71
106. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. (1993) The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 5:344–350
107. The International Batten Disease Consortium (1995) Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. *Cell* 82:949–957
108. Timmerman V, De Jonghe P, Simokovic S et al. (1996) Distal hereditary motor neuropathy type II (distal HMN II): mapping of a locus to chromosome 12q24. *Hum Mol Genet* 5:1065–1069
109. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL et al. (1993) A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 72:791–800
110. van der Kooij AJ, van Meegen M, Ledderhof TM, McNally EM, de Visser M, Bolhuis PA (1997) Genetic localization of a newly recognized autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac involvement (LGMD1B) to chromosome 1q11–21. *Am J Hum Genet* 60:891–895
111. van Sleight M, de Hoogt R, Hermans C et al. (1997) Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 277:805–808
112. Wallace DC, Singh G, Lott MT et al. (1988) Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242:1427–1430
113. Wallace MR, Andersen LB, Saulino AM, Gregory PE, Glover TW, Collins FS (1991) A de novo Alu insertion results in neurofibromatosis type 1. *Nature* 353:864–866
114. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC (1996) Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13–21. *J Med Genet* 33:308–312
115. Wallace RH, Wang DW, Singh R et al. (1998) Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 19:366–370
116. Weiler T, Greenberg CR, Zelinski T et al. (1998) A gene for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in Manitoba Hutterites maps to chromosome region 9q31–q33: evidence for another limb-girdle muscular dystrophy locus. *Am J Hum Genet* 63:140–147
117. Wenger DA, Rafi MA, Luzi P (1997) Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat* 10:268–279
118. Wijmenga C, Hewitt JE, Sandkuijl LA et al. (1992) Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nat Genet* 2:26–30
119. Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H et al. (1999) NPC1 gene mutations in Japanese patients with Niemann-Pick disease type C. *Hum Genet* 105:10–16
120. Yazawa I, Nukina N, Hashida H, Goto J, Yamada M, Kanazawa I (1995) Abnormal gene product identified in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA) brain. *Nat Genet* 10:99–103
121. Zara F, Bianchi A, Avanzini G, Di Donato S, Castellotti B, Patel PI, Pandolfo M (1995) Mapping of genes predisposing to idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mol Genet* 4:1201–1207
122. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, Rowland LP (1988) Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 38:1339–1346
123. Zhang Y, Chen HS, Khanna VK et al. (1993) A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nat Genet* 5:46–50
124. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P et al. (1997) Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 15:62–69
125. Zu L, Figueroa KP, Grewal R, Pulst SM (1999) Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *Am J Hum Genet* 64:594–599

helfen, die Möglichkeiten der molekularen Diagnostik gezielt zu nutzen, aber auch Ihre Grenzen zu erkennen.

Molekulare Diagnostik der Ataxien

Friedreich-Ataxie

Bei klinischem Verdacht auf die autosomal rezessiv vererbte Friedreich-Ataxie (Erkrankungsbeginn vor dem 25. Le-

bensjahr, Ataxie, Areflexie, Hinterstrangsensibilitätsstörungen) ist die Untersuchung der GAA-Repeat-Mutation auf Chromosom 9q die Methode der Wahl. Da jedoch Patienten mit kürzerer Repeatlänge häufig nicht die klassische Symptomatik bieten, kann auch bei späterem Erkrankungsalter oder erhaltenen Muskeleigenreflexen nach Ausschluss symptomatischer Ursachen eine Untersuchung indiziert sein.

Autosomal dominante zerebelläre Ataxien

Bei den autosomal dominant vererbten spinocerebellären Ataxien (SCA) ist derzeit für die Subtypen SCA1, 2, 3, 6, 7 routinemäßig eine molekulare Diagnostik verfügbar. Ob die krankheitsverursachende Mutation für SCA8 gefunden ist, ist derzeit noch umstritten. Die Untersuchung der jeweiligen CAG-Repeats

ist die diagnostische Maßnahme der Wahl bei Patienten mit positiver Familienanamnese und progredienter zerebellärer Ataxie mit oder ohne extrazerebelläre Zeichen. Wegen der für die meisten Subtypen beschriebenen Antizipation, der Möglichkeit falscher Vaterschaften und evtl. unvollständiger Familienanamnese muss auch eine Untersuchung von Patienten mit ätiologisch unklarer sporadischer Ataxie in Erwägung gezogen werden. [Übersicht s. Klockgether u. Dichgans J (1997)].

Episodische Ataxien Typ 1 und 2 (EA1, 2)

Für die autosomal dominant vererbten episodischen Ataxien sind unterschiedliche Mutationen im Gen des Kaliumkanals (KCNA1 bei EA1) und des Kalziumkanals (CACNA1A bei EA2) beschrieben. Eine routinemäßige Diagnostik wird nicht angeboten, kann jedoch bei typischer Klinik in Einzelfällen im Rahmen von Forschungsprojekten in Erwägung gezogen werden.

Die Diagnosen *Ataxie-Teleangiektasie (AT, Louis-Bar-Syndrom)*, *Ataxie mit isoliertem Vitamin E-Mangel; Refsum-Krankheit* und *Abetalipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom)* werden routinemäßig anhand des typischen Syndroms und charakteristischer Laborwerte gestellt. Molekulargenetische Untersuchungen sind nicht sinnvoll. Für die früh beginnenden zerebellären Ataxien (*early onset cerebellar ataxia; EOCA*) und *SCA4, SCA5, SCA10 und SCA11* gibt es noch keine Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik.

Molekulare Diagnostik - neurodegenerativer Erkrankungen

Chorea Huntington

Eine molekulare Diagnostik durch die Bestimmung der CAG-Repeatexpansion (Brice 1998) im Gen für Huntingtin ist routinemäßig verfügbar bei klinischem Verdacht auf Chorea Huntington (choreatische Bewegungsstörung, kognitive Einbußen, Persönlichkeitsänderungen mit oder ohne positive Familienanamnese). Die Durchführung dieser Diagnostik bei jungen Patienten (<25 Jahre) ist wegen der vielfältigen klinischen Manifestationsformen der Chorea Huntington im Jugend- und jungen Erwach-

senalter sorgfältig zu prüfen. Ein positives Ergebnis des Gentests bei sporadischen jungen Patienten kann wegen der hohen Variabilität des Erkrankungsalters zu einer ungewollten präsymptomatischen Diagnostik bei den Eltern des Betroffenen führen [Scheidtmann et al. 1997].

Erbliches Parkinson-Syndrom

Mutationen im Gen für α -Synuklein (PARK1) sind eine extrem seltene Ursache der dominant erblichen Form der Parkinson-Krankheit. Mutationen im Parkin-Gen auf Chromosom 6 scheinen jedoch für einen signifikanten Teil der familiären Parkinson-Syndrome mit frühem Beginn und rezessivem Erbgang (z.B. 2 betroffene Geschwister) verantwortlich zu sein. Eine Mutationssuche im PARK2-Gen bei sporadischen Parkinson-Patienten ist nach derzeitigem Kenntnisstand nur bei Patienten mit sehr frühem Krankheitsbeginn (<30 Jahre) sinnvoll (Gasser 1999). Die zahlreichen beschriebenen Assoziationen mit Polymorphismen in verschiedenen Kandidatengen (Debrisoquin-4-hydroxylase, Monoaminoxidase, α -Synuklein u. a.) sind umstritten und können für diagnostische Zwecke nicht genutzt werden.

Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz ist genetisch heterogen. Mutationen in 3 verschiedenen Genen wurden bislang bei monogenen, autosomal dominant erblichen Formen der Erkrankung identifiziert. Eine molekulargenetische Diagnostik, welche die Sequenzierung der 3 Gene Präsenilin-1 (am häufigsten involviert), Präsenilin-2 und Amyloid-Precursor-Protein (jeweils sehr selten) umfasst, ist nur sinnvoll bei eindeutig positiver Familienanamnese und frühem Erkrankungsbeginn (im Mittel der Familie <55 Jahre).

Die Isoform e4 des Plasmaproteins *Apolipoprotein E* wurde als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung der *sporadischen* Form der Alzheimer-Demenz und der spät beginnenden familiären Form identifiziert. Bei Trägern eines e4-Allels ist das Risiko, im Laufe des Lebens an der Alzheimer-Demenz zu erkranken, um den Faktor 3–5, bei Trägern von 2 e4-Allelen um den Faktor 5–15 gegenüber solchen Personen, die kein e4-Allel tragen (sondern die Allele e2 und e3) ge-

steigert. Möglicherweise beeinflusst der Apolipoprotein E-Genotyp vor allem das Erkrankungsalter (Meyer et al. 1998). Da jedoch bei weitem nicht alle Träger eines e4-Allels erkranken und andererseits auch bei fehlendem e4 die Diagnose nicht ausgeschlossen werden kann, ist die ApoE-Genotypisierung nach heutiger Einschätzung *nicht* zu prädiktiven und nur sehr eingeschränkt zu differentialdiagnostischen Zwecken geeignet [Post et al. 1997].

Frontotemporale Demenz mit Parkinson-Syndrom und Kopplung zu Chromosom 17 (FTDP-17)

Es handelt sich dabei um eine erst vor kurzem als genetische Entität erkannte Gruppe von phänomenologisch vielgestaltigen dementiellen Erkrankungen, die Familien umfasst, die vorher unter anderem als familiäre Pick-Erkrankungen, Disinhibition-Dementia-ALS-Parkinsonism-Complex (DDAPC), oder als pontopallidonigrale Degeneration klassifiziert wurden (Foster et al. 1997). Ursächlich sind Mutationen im Gen für das mikrotubuliassoziierte Protein Tau (MAPTau). Wie häufig Tau-Mutationen bei noch nicht klar klassifizierten dementiellen Syndromen mit oder ohne Parkinson-Syndrom sind, ist noch nicht geklärt. Eine molekulare Diagnostik ist nur im Rahmen von Forschungsprojekten möglich.

Spastische Spinalparalysen

Von den vielen verschiedenen dominant, rezessiv und X-chromosomal vererbten Formen der spastischen Spinalparalyse konnten bislang 3 Gene identifiziert werden. Ursächlich für die X-chromosomal erbliche SPG2 sind Mutationen im Proteolipidprotein (andere Mutationen in diesem Gen verursachen die Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung). Ergibt der Familienstammbaum Hinweise auf eine X-chromosomale Vererbung, so sind Mutationsanalysen in diesem Gen möglich. Eine seltene rezessive Form der spastischen Spinalparalyse (SPG7) wird durch Mutationen im Gen für "Paraplegin" auf Chromosom 16 verursacht, eine direkte molekulare Diagnostik wird jedoch noch nicht angeboten. Vor kurzem wurde das Gen für die wahrscheinlich häufigste Form der dominant erblichen spastischen Spinal-

paralysen, SPG4 auf Chromosom 2, identifiziert. Die Tatsache dass viele verschiedene Punktmutationen in diesem Gen, das "Spastin" genannt wurde, ursächlich sein können, erschwert die direkte molekulare Diagnostik.

Molekulare Diagnostik nichtdegenerativer Bewegungsstörungen

Generalisierte Torsionsdystonie

Die Mutationsanalyse (Bestimmung der GAG-Deletion im Gen für Torsin A) ist sinnvoll bei Patienten mit *generalisierter Torsionsdystonie* und kann bei Patienten erwogen werden, die an fokalen, segmentalen oder multifokalen *Extremitätendystonien* (z. B. Graphosasmus; Gasser et al. 1998) mit Beginn im Kindes- und Jugendalter (<20 Jahre) leiden, insbesondere dann, wenn bei anderen Familienmitgliedern eine generalisierte Form der Dystonie besteht. Symptomatische Dystonien (perinatale Hypoxie, M. Wilson) sollten ausgeschlossen sein. Die verminderte Penetranz der Mutation (ca. 30%) ist in der genetischen Beratung zu berücksichtigen. Für andere Formen der Dystonie besteht noch keine routinemäßige molekulare Diagnostik (Gasser 1997).

Andere Bewegungsstörungen

Die Sequenzanalyse des *Wilson*-Gens spielt in Einzelfällen zur präsymptomatischen Diagnostik in Familien mit bereits einem betroffenen Kind eine Rolle. Die aufwendige Mutationssuche kann gerechtfertigt sein, da sich aus dem Ergebnis wichtige präventive und therapeutische Möglichkeiten ergeben können. Einige Institute bieten hier auch eine eingeschränkte Routinediagnostik an, die sich auf die Sequenzierung derjenigen Exons beschränkt, in denen die meisten Mutationen gefunden wurden. Damit kann in der Mehrzahl der Patienten eine molekulare Diagnose gestellt werden, ein sicherer Ausschluss ist aber bei negativem Ergebnis nicht möglich.

Mutationsanalysen für alle anderen in der Tabelle 1 aufgeführten Bewegungsstörungen mit bekanntem Gendefekt werden nur im Rahmen von Forschungsprojekten angeboten.

Der *essentielle Tremor* ist die häufigste Bewegungsstörung. Er wird oft autosomal-dominant vererbt. Bislang

konnten 2 Genorte kartiert, aber noch kein Gen identifiziert werden. Für das ebenfalls sehr häufige *Restless-legs-Syndrom*, das ebenfalls in ca. 50% der Fälle familiär auftritt, konnte noch kein Genort kartiert werden. Wahrscheinlich sind Probleme der diagnostischen Zuordnung wie auch der genetischen Heterogenität dafür verantwortlich.

Molekulare Diagnostik der neurogenen Muskelatrophien und Neuropathien

Spinale Muskelatrophien (SMA)

Die Mutationsanalyse (Nachweis einer homozygoten Deletion im "Survival-of-motor-neuron-Gen"; SMN) ist sinnvoll bei allen Patienten mit sporadischer oder familiärer (rezessiver Erbgang) spinaler Muskelatrophie vom Typ I, II oder III bis zu einem Erkrankungsalter von etwa 30 Jahren. Etwa 95% der Patienten sind Träger dieser Mutation. SMA-Mutationen werden auch bei den seltenen Formen, die mit kongenitalen Herzfehlern oder einer Arthrogrypose vergesellschaftet sind, gefunden.

Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung, Typ 1, CMT1 (HMSN 1)

Die CMT1, eine autosomal dominant vererbte demyelinisierende Neuropathie mit typischen Fußdeformitäten, ist die häufigste Form einer hereditären Neuropathie. In mehr als 70% der Fälle wird eine Duplikation eines 1,5 Mb großen DNA-Fragmentes auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 gefunden. Der molekulare Nachweis dieser Mutation kann routinemäßig und relativ einfach durchgeführt werden. Wegen der erheblichen Variabilität des Phänotyps ist die molekulargenetische Diagnostik auch bei Patienten mit demyelinisierenden Polyneuropathien unklarer Genese ohne positive Familienanamnese zur Klärung der relevanten Differentialdiagnosen (z. B. chronisch inflammatorische demyelinisierende Neuropathie, CIDP) von Nutzen. Bei eindeutigem Phänotyp und fehlendem Nachweis der DNA-Duplikation kann im Einzelfall die sehr aufwendige komplette Sequenzierung der 3 Gene erwogen werden, in denen Mutationen bei CMT1 gefunden wurden (peripheral myelin protein-22 (PMP-22), myelin protein-0 (MPZ) und Connexin-32). [Übersichten

s. Pareyson (1999) sowie Schenone u. Mancardi (1999)].

Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen (HNPP)

Bei Patienten mit rezidivierenden Engpasssyndromen peripherer Nerven sollte auch ohne typische Familienanamnese an das Vorliegen einer HNPP gedacht werden, da diese eine erhebliche phänotypische Varianz auch innerhalb einzelner Familien aufweisen kann. Die Diagnostik der für die HNPP typischen DNA-Deletion auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 ist in der Routine verfügbar. Die molekulargenetische Diagnostik ist vor allem für die sozialmedizinische Beratung der Patienten (z. B. Berufswahl) relevant.

Andere hereditäre Neuropathien

Mit *Dejerine-Sottas-Syndrom* (HMSN III) wird eine besonders schwer verlaufende demyelinisierende Neuropathie des frühen Kindesalters bezeichnet. Molekulargenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Reihe von HMSN III-Patienten die für die CMT1 (s. oben) typischen Mutationen (DNA-Duplikation auf Chromosom 17, Mutationen im PMP-22- und im MPZ-Gen) aufweisen. In diesen Fällen stellt die HMSN III eine schwere Verlaufsform der CMT1 dar. Die molekulargenetische Diagnostik dient vor allem der Abgrenzung gegenüber anderen, behandelbaren Neuropathien (z. B. CIDP).

Für alle anderen in Tabelle 1 aufgeführten hereditären Neuropathien werden molekulargenetische Analysen nur im Rahmen von Forschungsprojekten angeboten.

Bulbospinale Neuronopathie (spinobulbäre Muskelatrophie, SBMA; Kennedy-Syndrom)

Die SBMA wird X-chromosomal vererbt und ähnelt klinisch der SMA vom Typ III. Sie ist von dieser durch den späteren Erkrankungsbeginn, eine bulbäre Beteiligung, eine Gynäkomastie und Hodenatrophie zu unterscheiden. Der Nachweis der CAG-Repeatexpansion im Androgenrezeptorgen ist routinemäßig verfügbar und in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit SBMA zu führen. Die molekulargenetische Diagnostik ist darüber hinaus hilfreich zur

Klärung der bisweilen schwierigen Differentialdiagnose der SBMA zur amyotrophen Lateralsklerose, wenn noch keine Zeichen der Beteiligung des ersten Motoneurons vorliegen, sowie zur SMA III.

Molekulare Diagnostik der Myopathien

Muskeldystrophie Duchenne (DMD) und Muskeldystrophie Becker-Kiener (BMD)

DMD und BMD sind die häufigsten genetisch bedingten Muskelerkrankungen. Deletionen, selten auch Duplikationen, im X-chromosomalen Dystrophinogen werden bei ca. 70% der DMD- und ca. 85% der BMD-Patienten gefunden, in den restlichen Fällen sind Punktmutationen verantwortlich. Selten kann sich eine milde Dystrophinopathie auch nur mit Muskelschmerzen, Krämpfen und CK-Erhöhung manifestieren. Zur Diagnosesicherung kann zunächst die molekulargenetische Untersuchung auf Deletionen aus Blut erfolgen. Falls hier keine Deletion nachgewiesen werden kann oder prognostische Aussagen getroffen werden sollen, ist eine Muskelbiopsie mit Immunhistochemie und Westernblot für Dystrophin erforderlich. Wenn bei einem Indexpatienten eine Mutation gefunden wird, kann die Diagnostik von Überträgern und sekundären Fällen in der Familie sowie die pränatale Diagnostik ausschließlich molekulargenetisch erfolgen.

Muskeldystrophie Emery-Dreyfuss (EMD)

Die EMD ist eine seltene X-chromosomal rezessive Muskeldystrophie mit frühen Kontrakturen, humeroperonealer Muskelschwäche und Kardiomyopathie. Das verantwortliche Gen liegt auf Chromosom Xq28 und kodiert für das ubiquitär exprimierte Kernmembranprotein Emerin. Die Diagnose kann mittels Immunhistochemie oder Westernblot nicht nur aus Muskel, sondern auch aus Fibroblasten oder Leukozyten gestellt werden. Eine direkte molekulargenetische Diagnostik ist mit Einschränkungen möglich.

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSH-MD)

Der Genort für die autosomal dominant vererbte FSH-MD liegt auf Chromosom 4q35. Das verantwortliche Gen ist noch nicht bekannt, aber bei einem Großteil der Fälle findet sich im Southernblot ein verkürztes DNA-Fragment in der Region Chromosom 4q35. Dieser molekulargenetische Test hat eine Sensitivität von ca. 92% und eine Spezifität von ca. 99%, und ist aufgrund des Fehlens spezifischer morphologischer oder immunhistochemischer Befunde von großer Bedeutung.

Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD)

Die OPMD ist eine oft benigne verlaufende autosomal dominante Muskeldystrophie. Verantwortlich ist eine GCG-Expansionsmutation in dem Gen für poly(A)-bindendes Protein 2 auf Chromosom 14q. Die molekulargenetische Untersuchung ist seit kurzer Zeit möglich.

Gliedergürtel-Muskeldystrophien (limb girdle muscular dystrophy, LGMD)

Unter den LGMD konnten durch die Molekulargenetik inzwischen verschiedene autosomal dominante (LGMD1A, B) und autosomal rezessive (LGMD2A-H) Formen unterschieden werden. Die Diagnostik erfolgt im wesentlichen immunhistochemisch, genetische Untersuchungen sind nicht routinemäßig verfügbar.

Myotone Dystrophie Curschmann-Steinert (MD)

Die autosomal dominante MD beruht auf der instabilen Verlängerung eines CTG-Repeats im Myotonin-Protein-Kinase-Gen auf Chromosom 19q. Durch die routinemäßig verfügbare molekulargenetische Diagnostik ist eine Muskelbiopsie nicht mehr nötig.

X-chromosomale zentronukleäre Myopathie und Central-core-Myopathie (CCM)

Bei diesen Erkrankungen aus der Gruppe der kongenitalen Myopathien mit

Strukturbesonderheiten ist eine molekulargenetische Diagnostik zwar prinzipiell möglich, aber in der Regel nicht praktikabel, so dass die Diagnose muskelmorphologisch erfolgt. [Übersicht s. Gencik et al. (1999)].

Molekulare Diagnostik der Phakomatosen

Zu den traditionell als "Phakomatosen" bezeichneten Erkrankungen gehören die *Neurofibromatose Typ 1 und 2*, die *von-Hippel-Lindau-Erkrankung* und die *tuberöse Sklerose*. Diese Erkrankungen sind klinisch äußerst vielgestaltig, ihr gemeinsamer Nenner ist das gehäufte Auftreten von Hamartomen und verschiedenen benignen und malignen Tumoren. Ursache der Erkrankungen sind Mutationen in Tumorsuppressorgenen. Funktionsstörungen ihrer Genprodukte führen zu einem Verlust der Kontrolle des Zellzyklus. Die gegenwärtige pathogenetische Vorstellung folgt dem "2-Treffer-Modell": Patienten mit diesen Erkrankungen tragen eine funktionell relevante Mutation in einem der involvierten Tumorsuppressorgene in ihrer Keimbahn und damit in jeder Körperzelle. Eine zusätzlich auftretende somatische Mutation im 2. Allel führt zu einem kompletten Funktionsverlust des betreffenden Genprodukts in einer Körperzelle, was dann zum unkontrollierten (malignen) Zellwachstum führt.

Die bekannten Tumorsuppressorgene sind in der Regel große Gene, viele unterschiedliche (in der Regel Punkt-) Mutationen wurden beschrieben. Darüberhinaus sind Neumutationen sehr häufig. Eine molekulare Diagnostik ist damit aufwendig und teuer. Allerdings ergeben sich aus einer frühen oder präsymptomatischen Diagnosestellung u. U. wichtige therapeutische Konsequenzen im Sinne einer verschärften Überwachung bezüglich des Auftretens von Tumoren, so dass der hohe Aufwand bei entsprechend kritischer Indikationsstellung durchaus gerechtfertigt sein kann. Es kann beispielsweise sinnvoll sein, bei einem Indexpatienten nach einer Keimbahnmutation zu suchen, um dann im positiven Fall bei den (noch) asymptomatischen Geschwistern eine Ausschlussdiagnostik durchzuführen.

Tabelle 2

Anbieter molekularer Diagnostik an neurologischen Kliniken, neuropathologischen oder humangenetischen Instituten

Ort	Institut	Erkrankung	Status
Bochum	Abt. für Molekulare Humangenetik, Universitätstr. 150, 44801 Bochum, Prof. Dr. Jörg Epplen, Tel.: 0234/322-3839, Fax: 0234/700-3828/3831, E-Mail: joerg.t.epplen@ruhr-uni-bochum.de	DM	A
		Fragiles X-Syndrom	A
		HD	A
		DRPLA	A
		SCA 1,2,3,6,7	B
		CMT1	A
		Familiäre Alzheimer Demenz	A
		RETT-Syndrom	A
Bonn	Institut für Humangenetik der Universität, Wilhelmstr. 31, 53111 Bonn, Priv.-Doz. Dr. Steinlein, Tel.: 0228/287-2644	CMT/HNPP	A
		SMA I	A
		DMD	A
		EBN	C
		ADNFLE	C
Düsseldorf	Neurologische Klinik der Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Prof. Dr. Müller, Tel.: 0211/81-17887, Fax: 0221/81-18411, E-Mail: Mueller@neurologie.uni-duesseldorf.de	CMT 1A	B
		HNPP	B
Dresden	Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Prof. Dr. H. Reichmann, Tel.: 0351/458-3565, Fax: 0351/458-4365, E-Mail: Heinz.Reichmann@mailbox.tu-dresden.de, Prof. Seibl, Tel.: 0351/458-3834/3174	MELAS, MERRF, LHON	A
		NARP, Lipomatose,	A
		Southern Blot-Deletionssuche	A
		Leigh-Syndrom	A
Erlangen	Institut für Humangenetik der Universität, Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen, Dr. rer. nat. Bernd Rautenstrauß, Tel.: 09131/85-2352, Fax: 09131/22005, E-Mail: berndwr@humgenet.uni-erlangen.de	Sjögren-Larsson Syndrom	A
		CMT 1a/1b	A
		CMT2	B
		HNPP	A
Giessen	Institut für Humangenetik, Schlangenzahl 14, 35392 Giessen, Prof. Dr. Ulrich Müller, Dr. Kostrzewa, Tel.: 0641/702-62400, Fax: 0641/99416001/2, E-Mail: ulrich.mueller@humangenetik.med.uni-giessen.de	FAP	A
		DRD	A
		Familiäre Alzheimer Demenz	B
		SPG4	A
		Pränatale Diagnostik v. Neuralrohrdefekten	A
		DYT-1	A
Kraniosynostosen	A		
Göttingen	Institut für Humangenetik, Goßlerstr. 12d, 37073 Göttingen, Dr. med. Franco Antonio Laccone, Tel.: 0551/39-7597, Fax: 0551/39-9303, E-Mail: flaccon@gwdg.de	HD	A
		FA	A
		SCA 1,2,3,6	A
		Fragiles-X-Syndrom	A
		RETT-Syndrom	A
		CF	A
		Connexin32	A

Fortsetzung auf Seite 790

Übersicht

Tabelle 2

Anbieter molekularer Diagnostik an neurologischen Kliniken, neuropathologischen oder humangenetischen Instituten (Fortsetzung von Seite 789)

Ort	Institut	Erkrankung	Status
Lübeck	Institut für Humangenetik, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Prof. Dr. med. E. Schwinger, Dr. rer. nat. Christine Zühlke, Tel.: 0451/500-2622/6219, Fax: 0451/500-4187	FA	A
		SCA 1,2,3,6,7,12	A
		DM	A
		DRPLA	A
		HD	A
		Fragiles X-Syndrom	A
		OPMD	B
		SBMA	A
	Neurologische Klinik der Universität, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Prof. Dr. P. Vieregge, Dr. C. Klein, Tel.: 0451/500-2993, Fax: 0451/500-2489, E-Mail: Klein_ch@neuro.mu-luebeck.de	DYT1	A
		DRD	C
		PARK2	C
Marburg	Neurologische Klinik der Universität, Rudolf Bultmannstr. 8, 35033 Marburg, Dr. O. Bandmann , Tel.: 06421/2865200, Fax: 06421-2868955, E-Mail: Bandmann@mail.uni-marburg.de	DYT1	A
		DRD	B
	Institut für Humangenetik, Bahnhofstr. 7a, 35037 Marburg, Prof. Dr. Manuela Koch, Tel.: 06421/286-4080, Fax: 06421/28-5630, E-Mail: grzeschi@Mailer.Uni-Marburg.de	FSHD	A
		DM	A
München	Neurologische Klinik, LMU, Marchioninstr. 15, 81377 München, Priv.-Doz. Dr. T. Gasser, Dr. L. Riedel, Tel.: 089/7095-3673/4810, Fax: 089/7095-3677, E-Mail: tgasser@brain.nefo.med.uni-muenchen.de	HD	A
		SCA1,2,3,6	A
		SBMA	A
		CMT 1	A
		DYT1	A
		DRD	C
		PARK2	C
		FTDP-17	C
	Neurologische Klinik, LMU, Marchioninstr. 15, 81377 München, Priv.-Doz. Dr. M. Dichgans, Tel.: 089/7095-4815, Fax: 089/7095-3677, E-Mail: mdichgans@brain.nefo.med.uni-muenchen.de	CADASIL	A
		Fam. Cavernome	C
		FHM	C
		EA2	C
	Neurologische Klinik, LMU, Marchioninstr. 15, 81377 München, Dr. T. Klopstock, Tel.: 089/7095-4807, Fax: 089/7095-3677, E-Mail: klopstock@brain.nefo.med.uni-muenchen.de	KSS	A
		CPEO	A
		MERRF	A
		MELAS	A
		LHON	A
		Leigh-Syndrom	A
		NARP	A
		Mitochondriale Taubheit	A

Fortsetzung auf Seite 791

Tabelle 2

**Anbieter molekularer Diagnostik an neurologischen Kliniken, neuropathologischen oder humangenetischen Instituten
(Fortsetzung von Seite 790)**

Ort	Institut	Erkrankung	Status
München (Fortsetzung)	Institut für Neuropathologie, LMU, Marchioninstr. 17, 81377 München, Prof. Dr. H. Kretzschmar, Tel.: 089/7095-4900, Fax: 089/7095-4903, E-Mail: Hans.Kretzschmar@inp.med.uni-muenchen.de	Prionerkrankungen	B
		FTDP-17	B
	Abteilung für Medizinische Genetik, LMU, Goethestr. 29, 80366 München, Dr. Thomas Meitinger, Tel: 089/5160-4466, Fax: 089/5160-4780, E-Mail: thomas@pedgen.med.uni-muenchen.de	HD	A
		SCA1,2,3,6	A
		DRPLA	A
		DMD, BMD	A
		SBMA	A
		DM	A
Münster	Neurologische Klinik, Priv.-Doz. Dr. F. Stögbauer, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster, Tel: 0251/83-48178, Fax: 0251/83-48181, E-Mail: Stogbau@uni-muenster.de	CMT 1A	A
		CMT 1B	A
		CMT X	A
		CMT X	A
		CMT X	A
		HNPP	A
		HNA	C
CADASIL	A		
Ulm	Institut für Angewandte Physiologie, Albert-Einstein-Allee 11, 89069 Ulm, Prof. Dr. F. Lehmann-Horn, Dr. K. Jurkat-Rott, Tel: 0731/502-3250, Fax: 0731/502-3260, E-Mail: frank.lehmann-horn@medizin.uni-ulm.de	Paramyotonia, PAM	B
		MC Thomsen	B
		MC Becker	B
		Periodische Paralysen	B
		MH und CCD	B
		PROMM	B
		FHM und EA	B
		Monogene Epilepsien	B
		FALS (SOD1)	B
		FTDP17	C
SPG4	C		
SPG7	C		
Rostock	Zentrum für Nervenheilkunde, Klinik für Neurologie, Gehlsheimer Str. 20, 18055 Rostock, Prof. Dr. A. Rolfs, Tel: 0381/494-9540, Fax: 0381/494-9542, E-Mail: arndt.rolfs@med.uni-rostock.de	GALC	A
		GBA	A
		NPC-1	A
		SMPD1	A
		GLA	A
		Hexa	A
		SCA1,2,3,6,7	A
		FA	A
		HD	A
		SMA Typ 1,2,3	A
		HMSN I, II, HNPP	A
		SBMA	A
		DM	A
		DRPLA	A
		Morbus Wilson	A

Fortsetzung auf Seite 792

Tabelle 2

Anbieter molekularer Diagnostik an neurologischen Kliniken, neuropathologischen oder humangenetischen Instituten (Fortsetzung von Seite 791)

Ort	Institut	Erkrankung	Status
Rostock	Abt. für Medizinische Genetik, Rembrandtstraße 16, 18057 Rostock, Prof. Dr. Olaf Riess, Tel.: 0381/494-7089, E-Mail: Olaf.Riess@med.uni-rostock.de	DYT-1	A
		HD	A
		SCA 1,2,3,6,7	A
Würzburg	Institut für Humangenetik, Biozentrum, Am Hubland, 97094 Würzburg Prof. Dr. Clemens R. Müller-Reible, Tel.: 0931/888-4063, Fax.: 0931/888.4069, E-Mail: crm@biozentrum.uniwoerzburg.de	DMD/BMD	A
		PROMM	C
		MH	B
	Dr. Gerhard Meng, Tel.: 0931/888-4064, Fax: 0931/888-4069, E-Mail: gmeng@biozentrum.uni-woerzburg.de	SMA Typ1,2,3	A
		DM	A
		FSHD	A
	Dr. Wolfram Kreß	OPMD	A
		SBMA	A
		Williams-Syndrom	A
		EMD	A
Priv.-Doz. Dr. Schindler, Tel.: 0931/888-4088	APO E2, E3, E4-Allele	A	
	Fragiles X-Syndrom	A	
Priv.-Doz. Dr. Bernhard Weber, Tel.: 0931/888-4062, Fax: 0931/888-4069, E-Mail: bweb@biozentrum.uni-woerzburg.de	HD	A	

Erkrankung:

ADNFLE autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie;
BFNC benignen familiären Neugeborenen-Epilepsie;
BMD Muskeldystrophie Becker;
CADASIL zerebral autosomal dominante Arteriopathie mit subcortikalen Infarkten und Leukoencephalopathie;
CPEO chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie;
CMT Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung;
DM myotone Dystrophie; *DMD* Muskeldystrophie Duchenne;
DRD dopa-responsive Dystonie;
DRPLA dentatorubrale-pallidolysiale Atrophie;
DYT-1 primäre Torsionsdystonie;
EA episodische Ataxie;
EMD Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie;
FA Friedreich'sche Ataxie;
FAP familiäre Amyloidpolyneuropathie;
FHM familiäre hemiplegische Migräne;
FSHD fazioskapulohumerale Muskeldystrophie;
FRAXA/FRAXE fragiles X-Syndrom;
GALC Morbus Krabbe;
GBA Morbus Gaucher;
HD Huntington-Krankheit;
HEXA Morbus Tay-Sachs;
HMSN hereditäre motorische und sensible Neuropathien;
HNPP hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen;

KSS

LHON

MELAS

MERRF

NARP

NPC-1

PARK2

OPMD

SBMA

SCA

SMA

MPD1

SPG4

Kearns-Sayre-Syndrom;
Leber'sche hereditäre Optikus-Neuropathie;
mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und "stroke-like episodes";
mitochondriale Enzephalomyopathie mit Ragged Red Fibers;
Neuropathie, Ataxie Retinitis pigmentosa;
Morbus Niemann-Pick Typ C;
autosomal-rezessives juveniles Parkinson-Syndrom;
okulopharyngeale muskuläre Dystrophie;
spinale und bulbäre Muskelatrophie;
spinozerebelläre Ataxie;
spinale Muskelatrophie; S
Morbus Niemann-Pick A/B;
spastische Spinalparalyse

Status (Verfügbarkeit der molekularen Diagnostik):

- A Molekulare Diagnostik verfügbar als Routinediagnostik;*
- B Molekulare Diagnostik als Routinediagnostik verfügbar. Da aufwendige Sequenzanalysen notwendig sind, wird zur genauen Indikationsstellung Rücksprache mit dem analysierenden Institut vorgeschlagen;*
- C Molekulare Diagnostik prinzipiell möglich, kann aber in der Regel nur in Einzelfällen im Rahmen von Forschungsprojekten angeboten werden. Immer Rücksprache mit dem analysierenden Institut erforderlich;*

Molekulare Diagnostik der Ionenkanalerkrankungen

Diese Gruppe von Erkrankungen ist klinisch durch reine Erregbarkeitsstörungen der Muskelfasermembran ohne nennenswerte Muskelumbauprozesse charakterisiert, wobei sich Übererregbarkeit als Muskelsteifigkeit und Untererregbarkeit als Schwäche äußern (Lehmann-Horn u. Jurkat-Rott 1999). Ursache sind Mutationen in skelettmuskelspezifischen, spannungsgesteuerten Chlorid-, Natrium- und Kalziumkanälen. Der Schweregrad der Symptomatik fluktuiert stark, wobei symptomlose Intervalle vorkommen und akutes Wiederauftreten auf äußere oder interne Trigger zurückgeführt werden kann. Entsprechend der Klinik werden diese Krankheitsbilder als nichtdystrophische Myotonien und periodische Paralysen zusammengefasst. Generell gilt, dass wertvolle Informationen durch eine ausführliche Familienanamnese gewonnen werden, da die Klinik intra- und interpersonelle Variabilität zeigt. Die Diagnosen werden im allgemeinen klinisch, elektromyographisch und durch Provokation mit auslösenden Agentien gestellt, wobei der genetischen Untersuchung eine bestätigende Funktion zukommt. Allerdings können wertvolle Hinweise auf Heterogenität und Epidemiologie durch die genetischen Untersuchungen gewonnen werden, so dass diese hierfür allgemein empfehlenswert sind. Zudem können sie eine Muskelbiopsie überflüssig machen und sollten daher dieser in jedem Fall vorausgehen.

Myotonia congenita Thomsen und Becker

Für beide nichtdystrophischen myotonen allelischen Erkrankungen sollte die wichtigste Differentialdiagnose der myotonen Dystrophie (s.o.) routinemäßig genetisch ausgeschlossen werden. Genetische Untersuchungen können darüber hinaus in etwa 30% der Fälle die Diagnose sichern und sind prognostisch empfehlenswert.

Kaliumsensitive Myotonie

Genetische Untersuchungen sind wichtig zur Unterscheidung dieses Krankheitsbildes von der Thomsen-Myotonie und bringen in etwa 20% der Fälle ein

Ergebnis, auch wenn nur ein Individuum untersucht wird. Ein weit höherer Anteil kann allerdings genetisch durch Testung weiterer betroffener und nichtbetroffener Familienmitglieder und Prüfung der Kopplung zum Natriumkanalgen gesichert werden.

Paramyotonia congenita und hyperkaliämische periodische Paralyse

Neueste Forschungsergebnisse zeigen, dass diese Erkrankungen heterogen sind, wobei für die häufige Form genetische Untersuchungen besonders vielversprechend sind und eine bekannte Mutation in über 50% der Fälle bestätigen. Bei negativem Ergebnis ist auch für diese Gruppe die Testung weiterer Familienmitglieder für Kopplungsuntersuchungen sinnvoll.

Hypokaliämische periodische Paralyse

Bei positiver Familienanamnese kann eine genetische Untersuchung in etwa 60% der Fälle eine Bestätigung erzielen und die Unterscheidung zur hyperkaliämischen periodischen Paralyse sichern. Diese Unterscheidung ist sowohl von prognostischer und als auch von therapeutischer Relevanz. Wegen Schwierigkeiten in der Diagnosestellung sollten auch hier weitere Familienmitglieder mitgetestet werden.

Molekulare Diagnostik von Prionkrankheiten

Prionkrankheiten (spongiforme Enzephalopathien, beim Menschen meist *Creutzfeld-Jakob-Krankheit CJD*) treten als idiopathische, erworbene oder familiäre Erkrankungen auf. 10–20% der beobachteten Prionerkrankungen sind familiär. Neben einer großen Anzahl von Punktmutationen und Insertionsmutationen des Prionproteingens (*PRNP*), die familiäre Prionkrankheiten verursachen (autosomal dominant, Penetranz 100%), ist ein Methionin-Valin-Polymorphismus des *PRNP* bekannt, der die Suszeptibilität bzw. Inkubationszeit bei den erworbenen Prionkrankheiten bestimmt. Bei den idiopathischen (sporadischen) Fällen besteht ein deutliches Überwiegen der Methioninhomozygoten. Alle bislang identifizierten Fälle der neuen Variante der CJD (*nvCJD*), die mit größ-

ter Wahrscheinlichkeit durch die Übertragung der bovinen spongiformen Enzephalopathie ("Rinderwahn") auf den Menschen verursacht wird, waren Methioninhomozygote. Die Konstellation an diesem Kodon bestimmt auch den klinischen und pathologischen Phänotyp der Krankheit dergestalt, dass z. B. Valinhomozygote in der überwiegenden Mehrzahl die typischen EEG-Veränderungen nicht zeigen. Valinhomozygote werden deshalb nach den gültigen diagnostischen Kriterien meist als "mögliche CJD" oder andere Krankheit diagnostiziert. Zur vollständigen Diagnostik aller Formen der Prionkrankheiten, auch der idiopathischen oder sporadisch auftretenden, gehört deshalb immer die Untersuchung des *PRNP*.

Molekulare Diagnostik von Epilepsien

Obwohl eine Reihe von Genmutationen als Ursache seltener, monogener Epilepsien identifiziert wurden, wird derzeit in Deutschland keine molekulargenetische Diagnostik außerhalb wissenschaftlicher Fragestellungen angeboten.

Progressive Myoklonus-Epilepsien (PME)

Die PME umfassen eine heterogene Gruppe seltener, meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, in deren progredientem Verlauf epileptische Anfälle, Myoklonien und weitere neurologische Störungen auftreten. Bei der häufigsten Unterform, der PME vom *Unverricht-Lundborg-Typ*, wurde eine Expansion eines instabilen repetitiven Motivs von 12 Nukleotiden in der Promotor Region des Cystatin B-Gens (21q22.3) als häufigste Mutation identifiziert. Eine Deletion und mehrere Punktmutationen im Gen für eine Tyrosinphosphatase (6q24) wurden als Ursache der PME vom *Lafora-Typ* gefunden. Für die *juvenile neuronale Zeroidlipofuszinose*, der häufigsten progressiven Enzephalopathie des Kindesalters in Europa, die sich ebenfalls unter dem klinischen Bild einer PME manifestiert, sind Mutationen eines Gens (*CLN3*) in der chromosomalen Region 16p12.1 verantwortlich. Progressive Myoklonus-Epilepsien können auch durch Mutationen im mitochondrialen Genom verursacht werden. Diese Erkrankungen sind in dem entsprechenden Abschnitt besprochen.

Monogene idiopathische Epilepsien

Bei einigen dieser seltenen, meist autosomal dominant vererbten Epilepsien wurden Mutationen in Genen gefunden, die für Ionenkanäle kodieren (s. Tabelle 1). Auch wenn sich diese Befunde nur auf eine geringe Anzahl von Familien beschränken, sind die Erkenntnisse bedeutsam für die Aufklärung der Epileptogenese. Eine molekulargenetische Diagnostik ist nur in seltenen Fällen erfolgversprechend und wird bisher nicht als Routinemethode angeboten.

Idiopathische Epilepsien mit komplexer genetischer Disposition

Idiopathische Epilepsien weisen oft familiäre Häufungen auf, ohne dass sie einem klaren Mendel-Erbgang folgen. Für sie wird eine polygene Vererbung oder eine multifaktorielle Entstehung angenommen. Zahlreiche potentielle Erkrankungsloci (6p21, 6p11, 8q24, 15q14) werden aktuell noch kontrovers diskutiert. Eine molekulargenetische Diagnostik ist heute noch nicht möglich.

Molekulare Diagnostik neurovaskulärer Erkrankungen

CADASIL

Die zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) ist eine generalisierte Angiopathie mit Schwerpunkt an den kleinen zerebralen Arterien. Die Erkrankung beruht auf Mutationen in *Notch3*. Bei klinisch begründetem Verdacht (zerebrale Ischämie, MR-tomographisch nachgewiesene Leukenzephalopathie ohne erkennbare andere Ursache, positive oder zumindest möglicherweise positive Familienanamnese) kann folgendes Vorgehen empfohlen werden: 1. Schritt: direkte Sequenzierung von Exon 3 und 4 des *Notch3* Gens (Mutationsnachweis in ca 70% der CADASIL-Fälle). Falls keine Mutation gefunden wird, sollte eine Hautbiopsie mit ultrastruktureller(!) Untersuchung auf charakteristische Gefäßwandablagerungen durchgeführt werden (2. Schritt).

Amyloid-Angiopathien

Der Großteil zerebraler Amyloid-Angiopathien tritt sporadisch auf. Es gibt al-

lerdings auch seltene autosomal dominant vererbte Varianten. Zerebrale Durchblutungsstörungen finden sich v. a. bei zwei Formen:

- ▶ “Typ Holland”: In mehreren Holländischen Familien konnte eine Punktmutation in dem Gen für das Amyloid-Vorläuferprotein APP (Amyloid-Precursor-Protein) nachgewiesen werden.
- ▶ “Typ Island”: Diese Erkrankung findet sich nahezu ausschließlich auf Island. Ursache ist eine Punktmutation im *Cystatin-C-Gen*. Die Erkrankung kann durch eine einfache PCR-Reaktion mit anschließendem Restriktionsenzymverdaulich nachgewiesen werden.

Beide Erkrankungen sind in Deutschland extrem selten. Bei frühem Krankheitsbeginn, mikroangiopathischen Veränderungen in der Bildgebung und einer positiven Eigen- und Familienanamnese für Hirnblutungen sollte an diese Diagnosen gedacht werden.

Familiäre Kavernome

Kavernome sind vaskuläre Malformationen. Hauptsymptome zerebraler Kavernome sind hämorrhagische Schlaganfälle und epileptische Anfälle. In bis zu 50% der Fälle liegt ein Gendefekt mit autosomal dominantem Erbgang zugrunde. Die Erkrankung ist genetisch heterogen. *CCM1* liegt auf Chromosom 7q21–22 und wurde kürzlich kloniert. Die meisten Familien haben Mutationen in diesem Gen. Eine Mutationsuche ist prinzipiell möglich, jedoch aufgrund einer Vielzahl von Mutationen derzeit noch recht aufwendig.

Bei Patienten mit multiplen Kavernomen und bei solchen, die eine positive Familienanamnese für Hirnblutungen oder epileptische Anfälle aufweisen, sollte an das Vorliegen einer familiären Form gedacht werden.

Familiäre hemiplegische Migräne

Für die autosomal dominant vererbte familiäre hemiplegische Migräne sind 2 Genloci bekannt. Für einen dieser beiden Loci (Chromosom 19p) ist der verantwortliche Gendefekt identifiziert (Mutationen in der α_1 -Untereinheit eines P/Q-Typ-Kalziumkanals). Patienten mit Mutationen in diesem Gen haben nicht selten zusätzliche Symptome einer

zerebellären Ataxie. Bei entsprechender Klinik ist eine Mutationssuche im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten möglich.

Molekulare Diagnostik der Neurolipidosen

Obwohl die Neurolipidosen traditionell der Pädiatrie oder Neuropädiatrie zugeordnet werden, manifestieren sich ca. 15–40% dieser Erkrankungen erst im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter. Kausal begründete Therapieansätze finden zunehmend Eingang in die Klinik, so dass eine frühzeitige Diagnostik wichtig ist. Neben dem biochemischen Nachweis des Stoffwechseldefekts kann und sollte – wegen der methodischen Probleme der Biochemie – die Diagnose heute auch molekulargenetisch gesichert werden.

Der *Morbus Gaucher* wird in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch einen rezessiv vererbten Defekt der β -Glucocerebrosidase verursacht. Von besonderer Bedeutung für den Neurologen ist die subakute neuronopathische Form der Erkrankung (Typ III nach Fredrickson). Die zerebrale Beteiligung äußert sich hier in einer mentalen Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten, meist myoklonischen Anfällen, Choroathetose sowie supranukleären Blickparesen.

Die *Globoid-Zell-Leukodystrophie (Morbus Krabbe)* beginnt zwar meist im Kindesalter mit Symptomen wie Irritabilität und hypersensitiven Reaktionen auf externe Stimuli, ca. 20% aller Patienten weisen jedoch eine Spätmanifestation oberhalb des 40. Lebensjahres auf. Hier stehen okuläre Störungen, periphere Neuropathien in Kombination mit Zeichen des 1. Motoneurons im Vordergrund. Vereinzelt werden auch asymptotische Träger beschrieben. Die Ursache des Morbus Krabbe ist der genetische Defekt der Galaktosylceramidase, einem lysosomalen Enzym, das Galactocerebroside zu Ceramid und Galaktose degradiert. Es ist davon auszugehen, dass ein toxischer Metabolit, Psychosin, zu einer frühen Destruktion der Oligodendrogliazellen führt.

In über 90% der Fälle der autosomal rezessiven *Niemann-Pick-Erkrankung Typ C (NP-C)* finden sich Mutationen in einem Cholesterintransportergen (NPC1) Der ausgeprägteste zelluläre

Phänotyp von NP-C ist die perinukleäre Akkumulation von unverestertem Cholesterol. Auch für diese Erkrankung sind Manifestationen im Erwachsenenalter mit häufig milderer Symptomen bekannt.

Molekulare Diagnostik mitochondrialer Enzephalopathien

CPEO, Ophthalmoplegia plus, KSS

Die Krankheitsbilder der *chronisch progressiven externen Ophthalmoplegie* (CPEO), der *Ophthalmoplegia plus* und des *Kearns-Sayre-Syndroms* (KSS) werden überwiegend durch relativ leicht nachweisbare Deletionen oder Duplikationen des mitochondrialen Genoms (mtDNA) verursacht. Beim Kearns-Sayre-Syndrom weisen bis zu 90%, bei der CPEO bis zu 60% der Patienten eine Deletion der mtDNA auf. Bei einem Teil der übrigen Patienten wird die mit dem MELAS-Syndrom (s. unten) assoziierte Punktmutation an Position 3243 der mtDNA gefunden, andere dürften weitere, z. T. noch nicht identifizierte Punktmutationen haben.

Der Nachweis dieser Mutationen gelingt aus dem Blut. Die Sensitivität der Untersuchung ist aber wesentlich höher, wenn postmitotisches Gewebe wie eine Muskelbiopsie zur Isolation der mtDNA verwendet wird. Es gibt nur sehr wenige familiäre Fälle, so dass das Vererbungsrisiko gering ist.

MELAS, MERRF

Das Akronym MELAS steht für mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und Schlaganfall-ähnlichen Episoden, das Akronym MERRF für Myoklonus-Epilepsie mit "ragged red fibers". Beide Krankheitsbilder beruhen auf Punktmutationen des mtGenoms. Beim MELAS-Syndrom ist meist eine Punktmutation an Position 3243 (tRNA für Leucin), beim MERRF-Syndrom an Position 8344 (tRNA für Lysin) für die Erkrankung verantwortlich. Das Vererbungsrisiko ist ungleich höher als bei CPEO und KSS und hängt ganz wesentlich vom Anteil mutierter mtDNA in den Zellen der Mutter ab. Die semiquantitative Bestimmung dieses Anteils kann daher über die Diagnosesicherung hinaus wichtige Informationen zur genetischen Beratung beitragen.

LHON

Die *Leber'sche hereditäre Optikus-Neuropathie* (LHON) führt bei jungen Erwachsenen zu einseitiger oder beidseitiger Erblindung. Dazu kommen zum Teil noch andere neurologische Symptome. Im Gegensatz zu MELAS und MERRF liegen die für die LHON typischen Punktmutationen in kodierenden Genomabschnitten für den Komplex I der Atmungskette und sind homoplasmisch. Die 3 wichtigsten Punktmutationen sind bei Kaukasieren: 11778 (ND4-Untereinheit des Komplex I), 3460 (ND1-Untereinheit) und 14484 (ND6-Untereinheit). Die Analyse dieser Punktmutationen kann in Blutzellen erfolgen. Die genetische Beratung hängt davon ab, ob die Mutter nicht nur die Punktmutation trägt, sondern auch betroffen ist. In letzterem Fall entwickeln ca. 70% der Söhne und 40% der Töchter das volle Krankheitsbild.

NARP/maternal vererbtes Leigh-Syndrom

Das Akronym NARP steht für Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa. Interessanterweise führt die Punktmutation an Position 8993 entsprechend dem Grad der Heteroplasmie zu unterschiedlichen Krankheitsbildern. Liegt der Anteil an mutierter mtDNA im Gewebe unter 70% gibt es keine Auffälligkeiten, liegt er zwischen 70% und 90% entwickelt sich ein NARP-Syndrom, und erst bei über 90% mutierter mtDNA kommt es zur Enzephalomyelopathie (Morbus Leigh). Diese Erkrankung wird in diesen Fällen maternal vererbt. Da aber auch Defekte der Pyruvatdehydrogenase, Zytochrom-C-Oxidase und Pyruvatcarboxylase zugrunde liegen können, sind auch autosomal-rezessive und X-chromosomale Erbgänge beschrieben. Die 8993-Punktmutation kann im Blut bestimmt werden.

Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson

Obwohl unstrittig mitochondriale Enzymaktivitätsdefizite mit diesen Krankheiten assoziiert sind, gibt es entgegen anderer Berichte in der Literatur nach wie vor keinen Nachweis pathognomonischer Punktmutationen oder Deletionen des mtGenoms.

[Übersichten s. Klopstock u. Gasser (1999) sowie Simon u. Johns (1999)].

Die Autoren danken Herrn Dr. Thomas Meitinger, Abteilung für Medizinische Genetik, LMU München, für wertvolle Diskussionen.

Literatur

- The World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease (1993) Presymptomatic testing for Huntington's disease: a world wide survey. *J Med Genet* 30:1020–1022
- American College of Medical Genetics Storage of Genetics Materials Committee (1995) ACMG statement. Statement on storage and use of genetic materials. *Am J Hum Genet* 57:1499–1500
- Statement of the Practice Committee Genetics Testing Task Force of the American Academy of Neurology (1996) Practice parameter: genetic testing alert. *Neurology* 47:1343–1344
- Brice A (1998) Unstable mutations and neurodegenerative disorders. *J Neurol* 245:505–510
- Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S (1997) Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 41:706–715
- Gasser T (1997) Idiopathic, myoclonic and Dopa-responsive dystonia. *Curr Opin Neurol* 10:357–362
- Gasser T (1999) Is Parkinson's disease an inherited condition? *Adv Neurol* 80:143–5
- Gasser T, Windgassen K, Bereznoi B, Kabus C, Ludolph AC (1998) Phenotypic expression of the DYT1-mutation: a family with writer's cramp of juvenile onset. *Ann Neurol* 44:126–128
- Gencik M, Epplen JT, Mortier W (1999) Diagnosis of neuromuscular diseases: progress with molecular genetic techniques. *Dtsch Med Wochenschr* 124:85–87
- International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea (1994) Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 31:555–559
- Klockgether T, Dichgans J (1997) The genetic basis of hereditary ataxia. *Prog Brain Res* 114:569–76
- Klopstock T, Gasser T (1999) Genetic counseling and prenatal diagnosis in mitochondrial diseases. *Nervenarzt* 70:504–508
- Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K (1999) Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 79:1317–1372
- Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Wyse BW, Breitner JC (1998) APOE genotype predicts when—not whether—one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet* 19:321–322
- Pareyson D (1999) Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve* 22:1498–1509
- Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, Bird TD et al. (1997) The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease. An ethical perspective. *JAMA* 277:832–836

- Scheidtmann K, Schwarz J, Holinski E, Gasser T, Trenkwalder C (1997) Paroxysmal choreoathetosis—a disorder related to Huntington's disease? *J Neurol* 244:395–398
- Schenone A, Mancardi GL (1999) Molecular basis of inherited neuropathies. *Curr Opin Neurol* 12:603–616
- Simon DK, Johns DR (1999) Mitochondrial disorders: clinical and genetic features. *Annu Rev Med* 50:111–27
- Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR, Ferrari MD (1998) Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Eur J Hum Genet* 6:297–307

Verzeichnis neurogenetischer Erkrankungen und Anbieter molekularer Diagnostik

In Tabelle 1 sind wichtige neurogenetische Erkrankungen aufgelistet, für die sich in der Praxis immer wieder die Frage der Möglichkeit einer molekularen Diagnostik stellt. Diese Zusammenstellung kann nicht vollständig sein und wird zum Teil durch subjektive Wertungen und die spezifischen Kompetenzen der Autoren bestimmt. So finden beispielsweise eine große Gruppe von erblichen Erkrankungen mit bekannten (und zum Teil noch unbekanntem) Stoffwechseldefekten, die vorwiegend zu Erkrankungen im Säuglings- oder Kindesalter führen, keine Berücksichtigung, obwohl sie sich gelegentlich auch im Erwachsenenalter manifestieren können und damit in die Differentialdiagnose etwa von dementiellen Erkrankungen einbezogen werden müssen.

Für einen umfassenden Katalog erblicher Erkrankungen des Menschen sei auf die Datenbank "Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)" unter der Internet-Adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/search/omim.html> verwiesen.

In der Tabelle 2 sind Labors aufgeführt, die molekulare Diagnostik für erbliche neurologische Erkrankungen anbieten. Diese Zusammenstellung kann nicht vollständig sein. Weitere Anbieter sind einer Zusammenstellung des Berufsverbands Medizinische Genetik (Molekulargenetische Diagnostik in Deutschland und den Nachbarländern, Liste Nr. 15, *medgen* 10 (1998), 582–612) zu entnehmen.

Arbeitskreis Neurogenetik der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
Priv.-Doz. Dr. Thomas Gasser,

München (Sprecher)

Prof. Dr. Georg Auburger, Frankfurt

Dr. Oliver Bandmann, Marburg

Prof. Dr. Reiner Benecke, Rostock

Priv.-Doz. Dr. Martin Dichgans,

München

Priv.-Doz. Dr. O. Hanemann, Ulm

Prof. Dr. Thomas Klockgether, Bonn

Dr. Thomas Klopstock, München

Prof. Dr. Hans Kretzschmar, Göttingen

Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeier,

Ulm

Prof. Dr. Lehmann-Horn, Ulm

Prof. Dr. Albert Ludolph, Ulm

Prof. Dr. Wolfgang Oertel, Marburg

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden

Prof. Dr. A. Rolfs, Rostock

Dr. Thomas Sander, Berlin

Priv.-Doz. Dr. Florian Stögbauer,

Münster

Prof. Dr. Peter Vieregge, Lübeck

Neue Bücher

In den vergangenen Wochen erreichten uns die unten aufgeführten Neuankündigungen. Ausgewählte Titel werden in nächster Zeit besprochen.

G. Sieben, M. Litsch (Hrsg.)

Krankenhausbetriebsvergleich

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000. 200 S., 22 Abb., 35 Tab., (ISBN 3-540-67178-1), geb., DM 98,-

E. Beubler

Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie

Wien: Springer, 2000. 92 S., mit zahl. Abb. u. Tab., (ISBN 3-211-83431-1), brosch., DM 39,-

L. Finken

Koreanische Handakupunktur

Stuttgart: Hippokrates, 2000. 85 S., 91 Abb., (ISBN 3-7773-1337-8), DM 49,-

M. Grüßer, V. Jörgens

Diabetes mellitus

Patientenberatung in der Praxis

3., völlig neu bearb. Aufl.; Köln: Dt. Ärzte-Vlg., 2000. 54 S., durchgängig vierfarb. Abb., (ISBN 3-7691-0359-9), Spiralheftung, DM 69,-

P. Eichhorn, H.-J. Seelos,

J.-M. Graf von der Schulenburg

Krankenhausmanagement

München: Urban & Fischer, 2000. 832 S., 70 Abb., (ISBN 3-437-21590-6), geb., DM 298,-