

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Schlafmedizin und neuromuskuläre Erkrankungen
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young-

**Geschlechterspezifische Unterschiede bei Patient(inn)en mit
Charcot-Marie-Tooth(CMT)-Neuropathie**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Wozniak, Magdalena
aus Rybnik, Polen
2018

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.08.2018

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Schlafmedizin und neuromuskuläre Erkrankungen
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

ZUSAMMENFASSUNG

Geschlechterspezifische Unterschiede bei Patient(inn)en mit Charcot-Marie-Tooth(CMT)-Neuropathie

Wozniak, Magdalena

Patient(inn)en mit hereditären Neuropathien wie die CMT-Neuropathie sind ein bislang wenig erforschtes Kollektiv. Das Verständnis über Krankheitsverlauf und Vererbbarkeit gewinnt zunehmend an Bedeutung, was insbesondere durch neue molekulargenetische Untersuchungsmethoden und die Behandlung in spezialisierten Zentren bedingt wird. Allmählich etablieren sich Parameter, die den Krankheitsverlauf und die Wirkung von Therapieoptionen auf diesen Verlauf darstellen können. Wir stellten uns die Frage, ob es einen Unterschied zwischen betroffenen Männern und Frauen gibt und ob Patienten dadurch individueller beraten werden könnten. Wir verglichen hierzu klinische Angaben sowie etablierte Scores, Nervenleitgeschwindigkeits- und Kraftmessungen in einer Kohorte aus 84 CMT1A-Patient(inn)en, die wir im Rahmen des CMT-Registers in unsere Klinik rekrutierten. Hierbei konnten wir wenige signifikante Unterschiede bei oben genannten Parametern feststellen, sodass wir in Zusammenschau aller Befunde davon ausgehen müssen, dass kein Geschlechterunterschied in unserer Kohorte besteht. Unsere Ergebnisse decken sich mit der bisherigen Literatur, wobei wir auf den Aspekt der Lebensqualität nicht eingegangen sind. In zahlreichen Studien wurde für Frauen eine geringere Lebensqualität im Vergleich zu Männern verzeichnet, die Gründe hierfür bleiben spekulativ.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.08.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Geschlechterspezifische Unterschiede bei Patient(inn)en mit Charcot-Marie-Tooth(CMT)-Neuropathie

in der: Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen

unter der Anleitung von: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Ort, Datum

Magdalena Wozniak

Inhaltsverzeichnis

Anmerkungen	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1. Einleitung	6
1.1 Definition und Klassifikation	6
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Ätiologie und Vererbung	7
1.4 Klinisches Bild	8
1.5 Diagnostik	11
1.5.1 Körperliche Untersuchung	11
1.5.2 Elektroneurographie	11
1.5.3 Biopsie und Histopathologie	12
1.5.4 Bildgebung	12
1.5.5 Genetik	13
1.6 Therapie	14
1.6.1 Konservativ	14
1.6.2 Operativ	16
1.7 Prognose	18
2. Fragestellung	20
2.1 Stand der Forschung	20
3. Methodik	21
3.1 Patienten	21
3.2 Material	22
3.3 Untersuchungs- und Messmethoden	23
3.3.1 Diagnose, Vererbung, Subtyp	24
3.3.2 Körperliche Untersuchung	26
3.3.3 Kraftmessung	27
3.3.4 Elektroneurographie	27
3.3.5 Scores	29

3.4 Datenerhebung und -überprüfung.....	30
4. Auswertung.....	31
5. Ergebnisse.....	33
5.1 Subtypen und Alter.....	33
5.2 Hand- und Fußoperationen	34
5.3 CMT Neuropathy Scores	36
5.4 Elektroneurographie	42
5.5 Muskelkraft.....	50
6. Schlussfolgerung	57
7. Diskussion	58
8. Ausblick	68
9. Literaturverzeichnis.....	70
10. Anhang	78
Votum der Ethikkommission.....	94
Lebenslauf	96
Danksagung	98

Anmerkungen

Gender-Hinweis: Im Sinne einer besseren Lesbarkeit werden in dieser Dissertation personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Männer und Frauen beziehen, nur in der männlichen Form angeführt. Beispiel: "Patienten" statt "Patientinnen und Patienten" oder „Patient(inn)en“. Grundsätzlich bezieht sich die Form jedoch immer auf beide Geschlechter.

Foto-Hinweis: Alle Fotos in dieser Dissertation wurden von mir selbst aufgenommen. Auf insgesamt sechs dieser Fotos sind Patienten anonym abgebildet, die ich im Rahmen meiner ärztlichen Tätigkeit untersucht habe. All diese Patienten haben eine Einwilligungserklärung entsprechend den Richtlinien des Universitätsklinikums Münster zur Veröffentlichung der Fotos in meiner Dissertation unterzeichnet. Diese liegen dem UKM in der Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen vor.

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	<i>Six-minute walk test</i>
9HPT	<i>Nine-hole peg test</i>
α	Regressionskoeffizient
AA	<i>Ascorbic acid</i>
ADM	M. abductor digiti minimi
APB	M. abductor pollicis
BBS	<i>Berg Balance Scale</i>
CMAP	<i>Compound muscle action potential</i>
CMT	Charcot-Marie-Tooth
CMTES	<i>Charcot-Marie-Tooth Examination Score</i>
CMTESv2	<i>Charcot-Marie-Tooth Examination Score 2nd version</i>
CMTNS	<i>Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score</i>
CMTNSv2	<i>Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score 2nd version</i>
CMPedS	<i>CMT Pediatrics Score</i>
CSA	<i>Cross-sectional area</i>
dHMN	Distale hereditäre motorische Neuropathie
DGKN	Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DML	Distal-motorische Latenz
EGR2	<i>Early growth response 2 (Gen)</i>
F	Frauen
FD	Faszikeldurchmesser

FWL	F-Wellen-Latenz
GOTS	Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin
H	Häufigkeit, Anzahl/Fallzahl
HMSN	Hereditäre motorische und sensible Neuropathie
HNPP	<i>Hereditary neuropathy with pressure palsies</i>
HSAN	Hereditäre sensible und autonome Neuropathie
HSN	Hereditäre sensible Neuropathie
IBKF	Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Münster
iPSC	<i>Induced pluripotent stem cells</i>
KTS	Karpaltunnel-Syndrom
L	Links
LITAF	<i>Lipopolysaccharide induced TNF factor (Gen)</i>
M	Männer
M.	Musculus
Max	Maximum
MFN2	<i>Mitofusin 2 (Gen)</i>
Min	Minimum
mNLG	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit
MPZ	<i>Myelin protein zero (Gen)</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	Muskelsummenaktionspotenzial
MTA	Medizinisch-technische/r Assistent/-in
MVIC	<i>Maximal voluntary isometric contraction</i>
MW	Mittelwert

N.	Nervus
NEFL	<i>Neurofilament light (Gen)</i>
NGS	<i>Next-generation-sequencing</i>
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
ODSS	<i>Overall Disability Sum Score</i>
OMs	<i>Outcome measures</i>
ONLS	<i>Overall Neuropathy Limitations Scale</i>
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
p	Fehlerwahrscheinlichkeit, Signifikanzniveau
PB	M. peroneus brevis
PL	M. peroneus longus
PMP22	<i>Peripheral myelin protein 22 (Gen)</i>
QoL	<i>Quality of life</i>
R	Rechts
RAB7A	<i>Member RAS oncogene family (Gen)</i>
RLS	Restless-legs-Syndrom
SA	Standardabweichung
SF-36	<i>Short-form health survey</i>
SNAP	Sensibles Nervenaktionspotenzial
sNLG	Sensible Nervenleitgeschwindigkeit
T10MW	<i>Ten-meter timed walking test</i>
TBS	<i>Tinetti Balance Scale</i>
TNS	<i>Total Neuropathy Score</i>

TA M. tibialis anterior

WFR *Wrist-forearm-ratio*

1. Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation

Die Charcot-Marie-Tooth(CMT)-Neuropathie, auch hereditäre motorische und sensible Neuropathie (HMSN) genannt, ist eine seit dem 19. Jahrhundert bekannte seltene Form der Polyneuropathien ¹. Namensgeber waren der Neurologe Jean-Martin Charcot (1825–1893) und der Neuropathologe Pierre Marie (1853–1940) aus Frankreich, die die Erkrankung in einer gemeinsamen Arbeit erstmalig beschrieben haben ², sowie unabhängig davon der britische Neurologe Howard H. Tooth (1856–1926) ³. Die erste Klassifikation erfolgte 1968 durch die US-amerikanischen Neurologen Peter J. Dyck und Edward H. Lambert ⁴.

Die Schädigung der peripheren Nerven kommt bei der CMT-Neuropathie durch Mutationen in Genen, die für Proteine des Myelins bzw. der Axone kodieren, zustande. Die Demyelinisierungen bzw. die Axonläsionen können in der Elektroneurographie nachgewiesen werden, erstere durch eine verminderte Nervenleitgeschwindigkeit (mNLG bzw. sNLG), zweitere durch eine verminderte Amplitude (MSAP bzw. SNAP). Stärker als die sensiblen Nerven sind in den meisten Fällen die motorischen Nerven der Arme und Beine betroffen. Für die Patienten relevant ist die damit einhergehende Muskelatrophie und der Kraftverlust, weshalb die Erkrankung zunächst als neurale Muskelatrophie bezeichnet wurde.

Der „klassische Phänotyp“ der CMT äußert sich durch folgende Merkmale ⁵:

1. Abnormes Gangbild
2. Fußdeformitäten, meist Ballen-Hohlfüße und Krallenzehen
3. Distale Paresen, z. B. Fußheberparese
4. Distale Atrophien, z. B. Wadenatrophie
5. Sensibilitätsverlust
6. Hyporeflexie bzw. Areflexie an den unteren Extremitäten

Die CMT wird eingeteilt in die vier großen Gruppen CMT1, CMT2, CMTX und CMT4. Daneben gibt es noch einige sehr seltene Sonderformen, wie das Dejerine-Sottas-Syndrom ⁶, die CMT5, die HSN oder die HNPP.

1.2 Epidemiologie

Die CMT-Erkrankung gehört zur Gruppe der hereditären, also genetisch bedingten Neuropathien, und macht hierbei den größten Anteil aus. Diese gehört wiederum zur heterogenen Gruppe der peripheren Polyneuropathien (Prävalenz: 2,4 % gesamt, bis 8 % im

hohen Alter⁷⁾, wobei sie hierunter nur einen geringen Prozentsatz von 6-16 % ausmacht und damit als seltene Erkrankung anzusehen ist⁸⁾. Lange Zeit galt eine Prävalenz von 1:5.000 als wahrscheinlich⁹⁾. Nach neueren Daten wird sie jedoch auf bis zu 1:1.214 geschätzt¹⁰⁾. Eine erste Untersuchung zur Häufigkeit der CMT fand 1974 in Finnland statt. Damals wurde unterschieden zwischen autosomal-dominanter CMT mit einer Prävalenz von 36/100.000 (1:2.778), X-chromosomaler CMT mit einer Prävalenz von 3,6/100.000 (1:27.778) und autosomal-rezessiver CMT mit einer Prävalenz von 1,4/100.000 (1:71.429)¹¹⁾. Konkrete epidemiologische Daten sind schwer zu eruieren und Prävalenzen variieren von Land zu Land, wobei die meisten Daten aus Europa stammen¹²⁾.

Unter den Subgruppen ist die CMT1A mit 40-50 % am häufigsten vertreten, gefolgt von der CMTX, der CMT1B oder CMT2A und der CMT2B^{13,14)}. Die CMT-Neuropathie der Gruppe 4, mit den Subtypen A bis F, ist äußerst selten¹⁵⁾. Formen, die nur die sensiblen und autonomen (hereditäre sensible und autonome Neuropathie = HSAN)¹⁶⁾ oder nur die motorischen Nerven betreffen (distale hereditäre motorische Neuropathie = dHMN)¹⁷⁾ sind ebenfalls sehr selten und weisen einen heterogenen Phänotyp auf¹⁸⁾.

Eine dagegen häufige, aber getrennt zu betrachtende Gruppe, ist die HNPP (*Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*), zu Deutsch hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen. Erstmals beschrieben wurde die HNPP 1947 in den Niederlanden von de Jong¹⁹⁾. Die Prävalenz wurde 1997 in einer epidemiologischen Studie in Finnland mit 16/100.000 (1:6.250) bemessen, wahrscheinlich lag sie noch deutlich höher²⁰⁾. Obwohl dasselbe Gen betroffen ist wie bei der CMT1A, manifestieren sich die beiden Erkrankungen gänzlich anders. Ein atypischer Verlauf kann die jeweils andere Erkrankung aber imitieren²¹⁾.

1.3 Ätiologie und Vererbung

Ursächlich für alle Formen der CMT-Neuropathie sind Veränderungen bestimmter Gene. Bisher konnten mindestens 80 solcher Gene identifiziert werden, auf denen diverse Mutationen möglich sind²²⁾.

Die häufigste Mutation und ursächlich für die CMT1A ist eine autosomal-dominant vererbte Duplikation auf Chromosom 17p11.2²³⁾, eine Verbindung zum Chromosom 17 konnte erstmals 1989 hergestellt werden^{24,25)}. Sie betrifft das 22 kDa große Myelin Protein (*PMP22*), welches Bestandteil der Myelinhülle der peripheren Nerven ist. Das fehlerhafte Myelin bewirkt eine verringerte Nervenleitgeschwindigkeit und macht sich als

demyelinisierende Neuropathie bemerkbar. Eine Deletion desselben Gens führt hingegen zur HNPP. Punktmutationen im *PMP22*-Gen können sowohl die HNPP als auch eine demyelinisierende CMT verursachen, die dann als CMT1E bezeichnet wird ²⁶. Weitere Subtypen und Gene aus der CMT1-Gruppe sind die CMT1B mit einer Punktmutation im *MPZ*-Gen, die CMT1C mit *LITAF*-, die CMT1D mit *EGR2*- und die CMT1F mit *NEFL*-Mutationen ¹⁸.

Die gonosomal-dominante CMTX wird über das X-Chromosom vererbt und betrifft das Gen *GJB1* bzw. das Genprodukt Connexin-32 (Cx32) ²⁷. Man klassifiziert die CMTX als intermediäre Neuropathie, weil zu der primären, teilweise milden demyelinisierenden Komponente eine axonale Komponente hinzukommt. Da Cx32 sowohl in Schwann-Zellen als auch in Axonen vorkommt, kann der Verlust dieses Proteins beide Schädigungsformen erklären ²⁸. Aufgrund der Tatsache, dass Männer nur ein X-Chromosom besitzen, sind sie stärker und früher betroffen als gleichaltrige Frauen mit CMTX ²⁹. Durch die zufällige Inaktivierung der X-Chromosomen in den Schwann-Zellen variiert die Ausprägung einer CMTX bei betroffenen Frauen sehr stark ^{30,31}. Madrid et al. schlugen 1977 vor, den Begriff der intermediären Neuropathie in die Klassifikation der CMT mitaufzunehmen und damit primär den CMTX-Typ zu beschreiben ^{28,32}.

Die Gruppe der CMT2 beschreibt eine primäre Schädigung des Axons und wird überwiegend autosomal-dominant vererbt ¹⁸. Mutationen des *MFN2*- (CMT2A), des *RAB7A*- (CMT2B) und des *GARS*-Gens (CMT2D) seien hier beispielhaft zu nennen ³³.

Autosomal-rezessive Mutationen werden in der Gruppe der CMT4 zusammengefasst. Bisher konnten zehn CMT4-Subtypen benannt und einem Genprodukt zugeordnet werden: CMT4A (*GDAP1*), CMT4B1 (*MTMR2*), CMT4B2 (*SBF2*), CMT4B3 (*SBF1*), CMT4C (*B3SH3TC2*), CMT4D (*NDRG1*), CMT4E (*EGR2*), CMT4F (*PRX*), CMT4H (*FGD4*) und CMT4J (*FIG4*) ^{34,35}.

1.4 Klinisches Bild

Die Erkrankung geht einher mit einer langsam progredienten Muskelatrophie, die normalerweise prätibial beginnt, sich dann auf die gesamten Unterschenkel und die Füße ausweitet. Durch das Ungleichgewicht der Unterschenkel- und Fußmuskulatur scheint es zur Ausbildung von Hohlfüßen (Pes cavus/cavovarus/excavatus), zu Krallenzehen und zum Bild des „invertierten Champagnerglases“ der Unterschenkel zu kommen (s. Foto 1-3 auf S. 9) ³⁶⁻³⁸. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei der Schwächung eines

Muskels der Antagonist vermehrten Zug ausübt und so zu Deformitäten des passiven Bewegungsapparates führt ³⁹. Bei Patienten mit Fußdeformitäten sind bis zu 80 % von neurologischen Erkrankungen betroffen, davon sind wiederum der Großteil CMT-Patienten ⁴⁰. Der Beginn der Muskelschwäche zeigt sich in den kleinen Fußmuskeln mit der längsten axonalen Innervation, gefolgt vom M. peroneus brevis (PB) und dem M. tibialis anterior (TA). Der M. peroneus longus (PL) kompensiert lange Zeit den PB und führt durch Zug am Os metatarsale I (Plantarflexion) zur Verstärkung eines Hohlfüßes ³⁹. Aus der Fußheberschwäche resultiert vermutlich der charakteristische „Stepper-“ oder „Storchengang“ mit vermehrter Flexion in der Hüfte ⁴¹. Dass neben der Extremitäten- auch die Körperstammuskulatur betroffen sein kann, zeigt das häufige Vorkommen von Skoliose bei Kindern ⁴².



■Foto 1-3: Typischer CMT1A-Phänotyp der Beine: Durch Muskelatrophie wirken die Unterschenkel wie „invertierte Champagnergläser“, der Fuß ist verkürzt und das Fußgewölbe erhöht (Pes cavovarus), es imponieren Krallenzehen und eine massive Hornhautbildung an den Außenkanten der Füße.

Im späteren Verlauf manifestiert sich die Erkrankung auch an der oberen Extremität und zeigt sich zunächst in einer Atrophie der kleinen Handmuskeln mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Kraftminderung (s. Foto 4-5 auf S. 10). Als erste Muskeln sind hier die Mm. interossei dorsales betroffen, die für die Fingerspreizung verantwortlich sind. Die dominante Hand scheint dabei schwerer betroffen zu sein ⁴³. Als Folgen der Handmuskelatrophie kann es zum Oppositionsverlust des Daumens und zu Kontrakturen der Finger kommen, sog. Krallenfingern, von denen am stärksten der kleine und der Ringfinger betroffen sind ⁴⁴. Für den Patienten resultiert daraus z. B. die Unfähigkeit, Knöpfe zu öffnen und zu schließen oder Schleifen zu binden.



Foto 4-5: Typischer CMT1A-Phänotyp der Hände: Atrophien der Handmuskulatur, besonders gut am Thenar sichtbar, und Krallenfinger.

Zu den dominierenden motorischen Ausfällen können auch sensible Symptome hinzukommen. Diese können sich als Taubheitsgefühle, Parästhesien, Dysästhesien, eine verminderte Spitz-Stumpf-Diskrimination und eine Pallhyp- bzw. Pallanästhesie manifestieren. Sensible Symptome und Schmerzen scheinen bei CMT1A-Patienten seltener bzw. milder ausgeprägt zu sein als bei anderen CMT-Subtypen^{45,46}. Bei Kindern korrelieren Schmerzen nicht mit der Erkrankungsschwere, beeinträchtigen aber deutlich die Lebensqualität⁴⁷. Extremitäten, an denen sich sensible Symptome manifestieren, sind auch von überdurchschnittlich häufigen Crampi betroffen⁴⁸.

Krankheiten wie ein Diabetes mellitus können sowohl die klinischen Symptome als auch elektrophysiologische Parameter deutlich verschlechtern, wobei die NLG nicht beeinträchtigt wird^{49,50}. Die CMT geht zudem gehäuft mit anderen Erkrankungen einher, dazu gehören die sexuelle Dysfunktion⁵¹, das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), das Restless-legs-Syndrom (RLS), die allgemeine Erschöpfung (sog. „Fatigue“), die pathologisch vermehrte Tagesschläfrigkeit und Schlafstörungen im Allgemeinen^{52,53}.

Die autosomal-rezessiven CMT4-Subtypen sind gemischt axonal-demyelinisierend und gehen mit besonderen Symptomen einher. So können je nach Subtyp auch Skoliosen und andere Skelettdeformitäten (CMT4A, CMT4B1, CMT4C), juvenile Glaukome (CMT4B2), Stimmbandparesen (CMT4A, CMT4B1) und sensorineurale Taubheit (CMT4D) auftreten³⁴. Die CMT4E präsentiert sich wie ein Dejerine-Sottas-Syndrom mit einer sehr früh auftretenden Verlangsamung der NLG³⁴. CMT4-Patienten sind häufig bereits in frühen Jahren schwer betroffen und werden häufiger in der 3. bis 4. Lebensdekade rollstuhlpflichtig³⁴. CMT-Neuropathien, die mit Spastik und Pyramidenbahnzeichen einhergehen, werden als CMT5 zusammengefasst¹⁸.

Die HNPP kann entweder einen (sub-)akuten Beginn aufweisen oder es kommt zu einer progredienten, langsamen Verschlechterung wie bei einer CMT1A⁵⁴. Am auffälligsten dabei ist der Zusammenhang zwischen Nervenkompression und Lähmungserscheinungen. Es kann einerseits zum kompletten Rückgang der Symptome innerhalb von Tagen

bis Monaten kommen, andererseits werden auch unvollständige Remissionen beobachtet⁵⁴.

Der Beginn der klinischen Manifestationen einer CMT variiert von Mensch zu Mensch, allerdings lassen sich Muster erkennen. So scheint es sich bei Patienten mit dem sog. „klassischen Phänotyp“ vor allem um Patienten mit CMT1A und Männer mit CMTX zu handeln⁵⁵. Dieser klassische Phänotyp ist charakterisiert durch die Erstmanifestation in den ersten beiden Lebensdekaden und einem langsamen Fortschreiten. Ein zweiter häufiger Manifestationstyp ist der mit Beginn im hohen Lebensalter, in jedem Fall nicht vor dem 40. Lebensjahr. Hierunter zählen etwa die Hälfte der Patienten mit CMT1B und der Frauen mit CMTX⁵⁵. Von diesen beiden Gruppen abzugrenzen sind Patienten mit einer infantilen Manifestation, bei der es bereits im Alter von 3-10 Jahren zu einer massiven Verschlechterung kommt⁵⁶.

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik der Erkrankung basiert zum einen auf einer umfassenden neurologischen Untersuchung inklusive Elektroneurographie und zum anderen auf dem molekulargenetischen Nachweis einer Mutation auf bekannten ursächlichen Genen.

1.5.1 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung stellt die erste Methode der Wahl dar, um gesunde von kranken Patienten zu unterscheiden. Dabei wird zunächst der Phänotyp beurteilt. CMT-typische klinische Zeichen können ein abnormes Gangbild, Fußdeformitäten (meist im Sinne eines Ballen-Hohlfußes mit oder ohne Krallenzehen), distal-betonte Paresen und Sensibilitätsverluste an Armen und Beinen mit Atrophien der betroffenen Muskulatur sowie Hypo- und Areflexie an der unteren Extremität sein⁵⁷. Mit bestimmten CMT-Subtypen einhergehende zusätzliche Symptome können z. B. mitbetroffene Hirnnerven (am häufigsten N. cochlearis mit Hörverlust), andere Nerven wie der N. phrenicus mit Zwerchfellschwäche oder Wirbelsäulendeformitäten wie Skoliose sein¹⁸.

1.5.2 Elektroneurographie

Die Elektroneurographie stellt die erste Untersuchungsmethode dar, um die Verdachtsdiagnose einer Neuropathie zu sichern⁵⁸. Eine Unterscheidung zwischen einer hereditären und einer erworbenen Neuropathie ist hierbei jedoch nicht eindeutig möglich.

In einer Arbeit von Saporta et al. fand man heraus, dass die Subtypen charakteristische motorische NLG-Bereiche des N. ulnaris aufwiesen. So zeigten CMT1A-Patienten vor allem Werte > 15 und ≤ 25 m/s, Frauen mit CMTX und HNPP-Patienten v. a. Werte > 45 m/s und Männer mit CMTX v. a. Werte > 25 und ≤ 45 m/s. Alle CMT2A-Patienten wiesen Werte > 45 m/s auf (hier als Normalwert formuliert, je nach elektrophysiologischen Labor würde man erst bei Werten > 50 m/s von einer normwertigen mNLG sprechen). Die CMT1B-Patienten ließen sich keinem Wertebereich eindeutig zuordnen⁵⁵. Entsprechend solcher Ergebnisse werden Flussdiagramme erstellt, die dann als Leitfaden für eine schrittweise genetische Testung benutzt werden können (vergl. Abb. 2 auf S. 26).

Elektroneurographisch ist es außerdem möglich, betroffene Familienmitglieder auffindig zu machen, noch bevor erste phänotypische Anzeichen für eine CMT-Erkrankung auftreten⁵⁹. Dies gilt insbesondere für HNPP-Betroffene, von denen laut Schätzungen 10-15 % klinisch asymptomatisch bleiben⁵⁴. Dazu bedient man sich vor allem der Beinerven, während bei fortgeschrittener Erkrankung an den Beinen häufig keinerlei Reizantworten mehr ableitbar sind und hier stattdessen die Armnerven untersucht werden müssen¹⁸.

1.5.3 Biopsie und Histopathologie

Die invasive biopsische Sicherung einer CMT-Neuropathie stellt heute nicht mehr den diagnostischen Standard dar, da sie nur eine Aufklärungsquote von ca. 24 % erreicht und mit Komplikationen einhergehen kann⁶⁰. Eine Biopsie kann aber in bestimmten Fällen die genetische Diagnostik unterstützen und zur Abgrenzung gegenüber erworbenen Neuropathien, z. B. einer vaskulitischen oder inflammatorischen Neuropathie, wichtig sein⁶¹. In Zeiten, als die genetische Diagnostik noch nicht ausgereift war, stellte die Muskel-, Nerven- oder kombinierte Muskel-Nerven-Biopsie jedoch eine Möglichkeit dar, den Verdacht auf eine hereditäre Neuropathie zu erhärten und mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen. Als Nerv wird in den meisten Fällen der N. suralis einer Seite entnommen. Die Biopsie erfolgt dabei im lateralen Drittel des Unterschenkels.

Fokale Myelinverdickungen, die mehr als 50 % des Strangdurchmessers betragen und als Tomaculae bezeichnet werden, sind ein häufiger, aber nicht spezifischer Befund bei HNPP, weshalb dieser Subtyp synonym als tomaculöse Neuropathie bezeichnet wurde^{54,59}.

1.5.4 Bildgebung

Eine weitere, aber selten verwendete Möglichkeit zwischen einzelnen CMT-Subtypen zu unterscheiden, stellt die Sonographie, also Ultraschalluntersuchung peripherer Nerven

dar. Schreiber et al. untersuchten dies am Beispiel des N. medianus und konnten zeigen, dass die *cross-sectional area* (CSA), also Querschnittsfläche des Nerven bei CMT1A signifikant größer ist als bei gesunden Kontrollprobanden, während bei der CMT2A der Faszikeldurchmesser (FD) signifikant vergrößert ist ⁵. Sie zeigten außerdem, dass das Größenverhältnis des Nerven zwischen Handgelenk und Unterarm (*wrist-forearm-ratio* = WFR) annähernd 1 ist, was bedeutet, dass die vergrößerte CSA sich nicht auf einen Teil des Nerven beschränkt, sondern in der Peripherie homogen ist.

Insbesondere für Kinder ist die Sonographie peripherer Nerven eine willkommene, da nicht unangenehme Alternative zur Neurographie. Wie bei den Erwachsenen zeigte sich auch bei Kindern mit CMT1A eine signifikant erhöhte CSA im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen, gleichzeitig nahm die CSA bei CMT1A-Kindern mit dem Alter überdurchschnittlich schnell zu und korrelierte mit dem Ausmaß der Behinderung ⁶².

Als bislang nicht etablierte, aber zunehmend erforschte Bildgebungsmethode bei Neuropathien gilt die Magnetresonanztomographie (MRT). Diese scheint zum einen das Ausmaß der Demyelinisierung oder Entzündung anzuzeigen ⁶¹ und dadurch mit der Erkrankungsschwere zu korrelieren ^{63,64}, und zum anderen Unterschiede in der fettigen Degeneration von Muskulatur zwischen verschiedenen CMT-Subtypen zu zeigen. So ist bei der CMT1A die Extensor- und Fibularisloge des Unterschenkels besonders betroffen und bei der CMT2A die oberflächliche Flexorenloge ⁶⁵.

1.5.5 Genetik

Häufig kann anhand der Familienanamnese und dem Phänotyp ein erster Verdacht auf eine Pathologie gestellt werden. Die Elektroneurographie bestätigt dann die Verdachtsdiagnose Polyneuropathie und ordnet sie dem axonalen, demyelinisierenden oder intermediären Typ zu. Die endgültige Diagnose ist nur mithilfe molekulargenetischer Diagnostik möglich. Ist bereits eine solche Diagnostik innerhalb einer Familie erfolgt, so werden zunächst weitere potenziell betroffene Familienmitglieder auf die bekannte Mutation untersucht. Wird eine molekulargenetische Diagnostik erstmalig durchgeführt, so erfolgt zunächst die Testung auf die wahrscheinlichsten Gene. Hierbei wird anhand der elektrophysiologischen Untersuchungen unterschieden zwischen CMT1 (demyelinisierend) und CMT2 (axonal). Anhand der häufigsten Gene kann ein Großteil der CMT-Patienten bereits einem Subtyp zugeordnet werden. Die Erfolgswahrscheinlichkeiten („*hit rates*“) sind am größten bei Testung auf CMT1A bzw. HNPP, weil beide Mutation auf ein- und demselben Gen zu finden sind: Duplikation bzw. Deletion. Hier liegt die Erfolgswahrscheinlichkeit bei 80 % ⁵⁵. Bei anderen Subtypen sind die Erfolgswahrscheinlichkeiten deutlich geringer: 29 % bei MPZ, 24 % bei *GJB1* und 13 % bei *MFN2* ⁵⁵. Einem Review von 2009 zufolge konnten

damals 70 % der Patienten eine präzise genetische Diagnose erhalten ¹³, in einer internationalen Analyse von 1652 Patienten im Jahr 2014 erhielten dagegen nur 60 % eine solche Diagnose ¹⁴.

Bei negativem Befund besteht die Möglichkeit einer *Next-generation-sequencing*-Diagnostik (NGS), die im Allgemeinen als „Panel-Diagnostik“ bezeichnet wird ^{66,67}. Für alle gängigen Gruppen von neuromuskulären Erkrankungen enthält ein solches Gen-Chip-basiertes Panel alle bekannten Gene, die mit der jeweiligen Erkrankung assoziiert werden ¹⁸. Anhand einer aufwendigen Multigenanalyse werden Genmutationen jedweder Art auf all diesen Genen registriert. Diese von spezialisierten Laboren durchgeführte Methode ist im Gegensatz zur Einzelgenanalyse deutlich kosten- und zeitintensiver. Ein weiterer Nachteil ist die schwierige Interpretationsfähigkeit sog. „unklarer Varianten“. Darunter versteht man bisher unbeschriebene Genvarianten, deren klinische Relevanz als fraglich einzustufen ist. Eine Klärung der Pathogenität solcher Varianten ist möglich, indem weitere Familienangehörige des Indexfalls molekulargenetisch untersucht werden. Finden sich dieselben genetischen Varianten bei nicht-betroffenen Angehörigen, so gilt die Pathogenität als nahezu ausgeschlossen. Mit zunehmendem Einsatz dieser Panel-Diagnostik erweitert sich die genetische Datenbank und das steigert die Interpretationsfähigkeit bisher unklarer Befunde. Ein zum Zeitpunkt der Durchführung negativer Panel-Befund kann eine CMT-Erkrankung letztendlich nicht widerlegen, wenn der klinische Befund eindeutig auf eine CMT-Neuropathie hinweist.

1.6 Therapie

1.6.1 Konservativ

Eine Therapie, die die kausale genetische Ursache der Erkrankung behandelt, gibt es bislang nicht. Auch Ansätze zu Gentherapien mit viralen Vektoren, Plasmid-DNA und Stammzellen stellten sich bislang als schwierig umzusetzen dar ⁶⁸. Stattdessen behilft man sich heutzutage damit, den Fortschritt der Erkrankung durch Physio- und Ergotherapie einzudämmen und die Funktionsfähigkeit der Extremitäten zu erhalten. Rehabilitation zielt auf die Erhaltung der Lebensqualität und auf die Verlangsamung der Progredienz ab. Genaue Angaben und Standards zur Rehabilitation fehlten lange Zeit, was auf eine geringe Menge an publizierten Studien in diesem Bereich zurückzuführen ist ⁶⁹.

Körperliches Training sollte vorrangig im aeroben Bereich betrieben werden und gelenkschonend sein ¹³, während sog. „*High impact*“-Sportarten wie Joggen vermieden werden sollten ⁶⁹. Training an bzw. mit Geräten oder mit dem eigenen Körpergewicht ist nur so

lange wirksam und hilfreich, wie es nicht zu schneller Ermüdung, zu Muskelkater oder Muskelkrämpfen führt⁶⁹. Ein 12-wöchiges moderates Training mit Gewichten an Händen und Füßen und „*hand grippern*“ zeigte in einer Gruppe von Patienten mit langsam progressiven neuromuskulären Erkrankung bei allen Patienten der Testgruppe und der Kontrollgruppe einen positiven Effekt⁷⁰. Erstaunlicherweise zeigte selbst die zufällig ausgewählte, nicht-trainierte Körperseite diesen Effekt, also ein leichtes Plus an erworbener Muskelkraft⁷⁰. Ein Training mit hohem Widerstand, also großer Intensität, zeigte hingegen keinen Vorteil gegenüber einem moderatem Training⁷¹. Dennoch kann es zur Verschlechterung von bereits geschädigter Skelettmuskulatur führen, ohne eine generelle Erschöpfung hervorzurufen⁷¹. Neben Übungen zur Muskelkräftigung hat sich auch Balance-Training als hilfreich für CMT-Patienten erwiesen, welches v. a. das Gehen verbessert^{72,73}. Lange gab es keine Studie, die den Langzeiteffekt von körperlichem Training untersucht⁷⁴. Eine aktuelle randomisierte, doppelblinde und scheinkontrollierte Studie an 60 australischen Kindern mit CMT-Neuropathie konnte zeigen, dass ein sechsmonatiges progressives Widerstandstraining der Fußhebung das Fortschreiten der Muskelschwäche im Langzeitverlauf verlangsamt und keine Risiken birgt⁷⁵.

Diäten und Lebensstiländerungen konnten die CMT bislang nicht heilen oder signifikant verbessern⁶⁹. Übergewicht sollte natürlich vermieden werden, um das Laufen nicht durch zusätzliches Körpergewicht zu erschweren. Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamine, Kreatin und Co-Enzym Q zeigten keinen Effekt auf die CMT⁶⁹. Der Einfluss von intermittierendem Fasten wurde an transgenen Mäusen über einen Zeitraum von fünf Monaten getestet. Die Mäuse entwickelten ein verbessertes Gangbild, was unter anderem durch die vermehrte Expression von Myelinproteinen erklärt wurde⁷⁶. Inwieweit der Einfluss beim Menschen greift, wurde bisher nicht untersucht.

Was den Einsatz von Arzneimitteln anbelangt, so konnte bisher keine heilende pharmakologische Therapie gefunden werden⁶⁹. Prinzipiell sind Medikamente zu vermeiden, die eine Neuropathie hervorrufen bzw. eine bereits vorhandene verschlechtern können, z. B. Vinkaalkaloide³⁴. CMT-Patienten, die Vincristin bekamen, entwickelten daraufhin teilweise eine Muskelschwäche wie bei einem Guillain-Barré-Syndrom⁶⁹. Diese Medikamente können also zu einem beschleunigten Krankheitsverlauf führen und sollten nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung verabreicht werden.

Ein großer Hoffnungsträger war Anfang des 21. Jahrhunderts Ascorbinsäure (*ascorbic acid* = AA), besser bekannt als Vitamin C. In Tierversuchen hatte sich gezeigt, dass AA den Phänotyp transgener Mäuse verbesserte, weil es positiven Einfluss auf die Myelinisierung von Axonen nahm und die Expression von *PMP22* hemmte⁷⁷. In Menschen

konnte dieser Effekt jedoch nicht bestätigt werden: Eine einjährige Hochdosistherapie mit bis zu 4 g AA/Tag zeigte in zahlreichen doppel-blinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien keinen Vorteil gegenüber Placebo^{78–80}. Ein weiterer Versuch bei Erwachsenen über zwei Jahre brachte ebenfalls keinen Vorteil von AA zum Vorschein⁸¹. Auch der Einsatz bei jungen Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit CMT1A, die eine geringere Krankheitsausprägung zeigten als Erwachsene, konnte weder die Nervenleitgeschwindigkeiten des N. medianus verbessern, noch den sog. *Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score* (CMTNS) herabsenken⁸². Die Nebenwirkungen beinhalten gastrointestinale, muskuloskeletale und ZNS-Beschwerden sowie Hautauschläge und Infektionen^{79,80,82,83}. Bei recht guter Verträglichkeit und Sicherheit, aber keiner Evidenz der Wirksamkeit wurde AA schließlich zur Behandlung der CMT-Neuropathie verworfen.

Ein zweiter Ansatzpunkt einer pharmakologischen Therapie entwickelte sich 2010 und wurde 2014 veröffentlicht: Eine explorative, randomisierte, doppel-blinde und Placebo-kontrollierte Phase 2-Studie mit PXT3003, einer Kombination aus Baclofen, Naltrexon und Sorbitol⁸⁴. Ausgangspunkt dieser Studie an Menschen war ein Tiermodell von Chumakov et al.⁸⁵, welches zeigen konnte, dass die Kombination aus den drei genannten Substanzen das überexprimierte *PMP22* in transgenen CMT1A-Ratten und -Mäusen herunterregulieren konnte. Dieser positive Effekt konnte vielfach durch eine Verbesserung des Phänotyps dieser Tiere bewiesen werden und zeigte entsprechende histologische Korrelate. Weiterhin wurde im Nervenläsions-Versuch (sog. „Crush“) gezeigt, dass eine Regeneration von Nervenläsionen an Wildtypmäusen durch das Präparat beschleunigt wurde. In der sich anschließenden Phase-2-Studie von Attarian et al. wurden drei unterschiedliche Dosen der Dreierkombination gegen Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten an 80 Patienten getestet. Als Endpunkte wurden der CMTNS und der *Overall Neuropathy Limitation Score* (ONLS) gewählt. Die Gruppe mit der höchsten Dosis zeigte signifikante Verbesserung gegenüber allen anderen Gruppen. Andererseits blieb die Erkrankung unter Placebo stabil. Die Hypothese entstand, dass milder Betroffene, darunter vor allem Kinder, stärker von diesem Präparat profitieren könnten. Multizentrische Folgestudien (erweiterte Phase-2- bzw. Phase-3-Studien) sind aktuell in Planung.

Eine Metaanalyse von 2015 summierte und bestätigte diese Ergebnisse⁸⁶.

1.6.2 Operativ

Bei schweren Deformitäten, besonders der Füße, die die Lebensqualität einschränken und das Anfertigen von orthopädischem Schuhwerk unmöglich machen, bestehen viele

Möglichkeiten der operativen Intervention. Meistens werden aufgrund flexibler Deformitäten zunächst Weichteile operiert, spätestens bei krankheitsbedingter fixierter Deformität werden Eingriffe am Knochen notwendig ⁴⁰. Bei der Weichteil-Chirurgie besteht die Möglichkeit der Plantarfasziotomie, der Sehnenverlängerung und des Sehnentransfers, bei der Knochenchirurgie stehen verschiedene Formen der Osteotomie und der Arthrodesse zur Verfügung ⁸⁷. Die Triple-Arthrodesse wird am häufigsten durchgeführt; dabei werden das talocalcaneale, das talonaviculare und das calcaneocuboide Gelenk miteinander verschmolzen ¹³. Bei nur leichter Parese des TA ist ein Sehnentransfer zum Os cuneiforme laterale möglich, um die Pronation des Fußes zu unterstützen ⁴⁰. Dass insbesondere Kinder von diesen Operationen profitieren könnten, zeigte eine Studie zu Ganganalysen von Ferrarin et al. ⁸⁸.

Was die obere Extremität betrifft, so gibt es auch hier die Möglichkeit diverser Sehnentransfers, um z. B. die Oppositionsfähigkeit des Daumens wiederherzustellen ⁴⁴. Der Nutzen einer Operation eines Karpaltunnelsyndroms ist nicht eindeutig. So ist generell bei HNPP-Patienten die Verlängerung der DML des N. medianus auf beiden Seiten ein typischer Ausdruck der Erkrankung und kein Karpaltunnelsyndrom im eigentlichen Sinne ⁵⁴.

1.7 Prognose

Aufgrund der starken Variabilität der Ausprägung ist eine generelle Prognose für ein neu diagnostiziertes Individuum nicht möglich. Eine Studie von 2008 fand Hinweise darauf, dass die Schwere einer CMT1A-Neuropathie über mehrere Generationen zunehmend sein könnte ⁸⁹.

Ein Leben mit einer CMT-Neuropathie ohne erhebliche Behinderung ist gut möglich, das bestätigt uns die Erfahrung von und mit Patienten. Durch die meist langsame Progredienz der Erkrankung ist ein schrittweises Anpassen des Lebensstils an die Besonderheiten, die die Erkrankung mit sich bringt, möglich. Dazu gehören primär die genannten konservativen und operativen Maßnahmen, die das Laufen verbessern bzw. wieder ermöglichen sollen. Bei schneller Progredienz, wie wir sie eher bei den autosomal-rezessiven Neuropathien sehen, kann der frühzeitige Erwerb eines Rollstuhls notwendig sein. CMT1A-Patienten, die den Großteil der Gruppe ausmachen, werden hingegen selten rollstuhlpflichtig. Gegebenenfalls kann ein Rollstuhl bei diesen Patienten hilfreich sein, wenn größere Strecken zurückgelegt werden sollen. Die meisten CMT1A-Patienten behelfen sich aber auch in diesen Fällen mit anderen Hilfsmitteln, wie Orthesen, orthopädischen Schuhen, Gehstöcken und Rollatoren (s. Foto 6).



Foto 6: Starre Unterschenkelorthesen, sog. Peroneusschienen, und ein Rollstuhl als typische Hilfsmittel von CMT-Patienten.

Mithilfe von Scores lässt sich der Zustand des Patienten kategorisieren in leicht-, mittel- und schwergradig und eine Verschlechterung über die Zeit erkennen. Einer der ersten Scores dieser Art war der *Total Neuropathy Score* (TNS), der bei peripheren Neuropathien, und hier hauptsächlich bei Diabetikern, angewendet wurde ⁹⁰. Die am häufigsten gebräuchlichen Scores speziell für CMT-Neuropathien sind der bereits erwähnte

CMTNS⁹¹ bzw. der modifizierte CMTNSv2 (Abb. 25-26 auf S. 82-83 im Anhang)⁹². Daneben existiert der von Shy et al. als komplementär zum CMTNS beschriebenen *Neuropathy Impairment Score* (NIS), der Punkte für eine quantitative körperliche Untersuchung liefert und ursprünglich *Neurology Disability Score* genannt wurde⁹³. In den letzten Jahren häufiger verwendet wurde außerdem der *Overall Neuropathy Limitation Score* (ONLS) (Abb. 27 auf S. 84 im Anhang)¹⁰, der sich vom *Overall Disability Sum Score* (ODSS) ableitet und für alle Formen von Polyneuropathien verwendet werden kann, also nicht HMSN-spezifisch ist⁹⁴.

2. Fragestellung

Die hier durchgeführte Studie stellt eine explorative Kohortenstudie dar. Das Ziel unserer Untersuchungen war es, deduktiv die Unterschiede zwischen betroffenen Männern und Frauen herauszufinden, um induktiv prognostische Aussagen bezüglich des Verlaufs treffen zu können. Durch die subjektive Wahrnehmung unserer Klinikärzte drängte sich der Verdacht auf, dass Männer schwerer von einer CMT-Neuropathie betroffen sein könnten als gleichaltrige Frauen. Da wir alle Formen der CMT zu Gesicht bekamen, war eine Unterscheidung nach Subtypen notwendig, um objektive Aussagen treffen zu können. Als einziger zu untersuchender Subtyp bot sich die CMT1A wegen ihrer zahlenmäßigen Überlegenheit an.

2.1 Stand der Forschung

Mit den Unterschieden zwischen den Geschlechtern bei der CMT-Neuropathie haben sich bereits mehrere Arbeitsgruppen weltweit auseinandergesetzt. Dabei wurde vor allem die Lebensqualität als Marker für die Schwere der Erkrankung untersucht, sprich die subjektive Einschätzung der Patienten⁹⁵⁻¹⁰¹. Zusammenfassend zeigten sich hierbei entweder keine Geschlechterunterschiede oder eine signifikant schlechtere Lebensqualität bei den untersuchten Frauen. Auf die genauen Ergebnisse wird in der Diskussion ausführlich eingegangen.

Die Hypothese des Geschlechterunterschieds bei Nervenerkrankungen und -verletzungen wurde etwa zeitgleich bei Nagetieren aufgestellt. In einer Studie von Caruso et al. mit transgenen *PMP22*- im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen zeigte sich eine vermehrte Expression von *PMP22* bei den weiblichen Mäusen, die man auf das unterschiedliche Verhältnis neuroaktiver Steroide zurückführte¹⁰². Insbesondere die aktivierende Wirkung von Progesteron auf die Promotor-Region des *PMP22*-Gens ist schon länger bekannt und könnte einen Geschlechterunterschied hervorrufen¹⁰³⁻¹⁰⁵. In einer Studie von Kovacic et al. ging die Regeneration von nozizeptiven Axonen einem *N. suralis-Crush* bei weiblichen Ratten deutlich schneller voran als bei männlichen, während die Anzahl der sich regenerierenden Axone bei beiden Geschlechtern gleich war. Da sich dieser Umstand auch nach Ovariectomie nicht veränderte, schlussfolgerte man, dass nicht die Sexualhormone als solche bzw. alleine ursächlich für den Geschlechterunterschied sein können¹⁰⁶.

3. Methodik

3.1 Patienten

Die Patienten unserer Studie wurden herangezogen mit Hilfe des online verfügbaren deutschen CMT-Patientenregisters (<http://www.cmt-register.de>). Dieses Register wurde im August 2013 vom CMT-NET (<http://www.cmt-net.de>) unter Federführung des Friedrich-Baur-Instituts des Universitätsklinikums München (<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Friedrich-Baur-Institut/de/patientenregister/cmt>) ins Leben gerufen und ist Teil eines internationalen Registers mit Sitz in Florida, USA. Es dient der Erfassung von Patienten mit HMSN, also den CMT-Neuropathien. Die Registrierung der Patienten erfolgt auf freiwilliger Basis. Motivation sollte sein, einen Beitrag zur Erforschung dieser seltenen Neuropathie leisten zu wollen, finanzielle/materielle Vorteile oder Sonderbehandlungen gibt es keine. Anschließend werden die Patienten eingeladen, sich in einem der folgenden Neuromuskulären Zentren Deutschlands vorzustellen, wo alle erforderlichen Daten erhoben werden: Universitätsklinikum Aachen, Göttingen, München und Münster. Einige der registrierten Patienten waren dort bereits bekannt und wurden von ihrem behandelnden Arzt bzw. ihrer behandelnden Ärztin auf das CMT-Patientenregister aufmerksam gemacht. Andere stellten sich erstmalig an einer der vier Universitätskliniken vor, nachdem sie im Internet, in Selbsthilfegruppen oder von Verwandten vom CMT-Register gehört hatten. Es war nicht unüblich, dass die CMT-Neuropathie zum Zeitpunkt der Registrierung nur eine Verdachtsdiagnose war und erst in der weiterführenden ärztlichen Behandlung bestätigt bzw. widerlegt werden konnte.

Das Register zählte am 25.06.2015 insgesamt 646 registrierte Teilnehmer, von denen 289 männlich und 357 weiblich waren. Für das Studienzentrum Münster hatten sich 172 angemeldet, davon waren 82 männlich und 90 weiblich (schriftliche Auskunft: Simone Thiele, Sachbearbeiterin am Friedrich-Baur-Institut in München). Von diesen 172 Patienten waren 140 (81,4 %) in unserer Klinik untersucht worden und konnten in unsere Analyse einbezogen werden. Einschlusskriterien waren eine als hochwahrscheinlich einzustufende CMT-Neuropathie sowie die Vorstellung in unserer Klinik mit allen notwendigen Untersuchungen und optional die elektroneurographische Untersuchung eines Arms. Ausschlusskriterien waren ein Diabetes mellitus und andere schwerwiegende neurologische Erkrankungen. Eine Altersbegrenzung gab es nicht: Der jüngste untersuchte Patient war 14 Jahre, der älteste 80 Jahre alt.

3.2 Material

Elektrophysiologische Untersuchung:

- Dantec™ Keypoint® G4 EMG/NLG/EP Workstation der Firma Natus Medical Incorporated



Abb. 1: NLG-Workstation, gefunden auf http://www.natus.com/index.cfm?page=products_1&crd=982 am 02.07.2015.

- Klebeelektroden (motorische Ableitung des N. ulnaris und N. medianus, sensible Ableitung des N. radialis)
- Ringelektroden (sensible Ableitung des N. ulnaris und N. medianus)

Körperliche Untersuchung:

- Untersuchungsliege (notwendig zur Prüfung der Kraftgrade der unteren Extremität)
- Augenleuchte (Hirnnervenstatus)
- Reflexhammer (Reflexe an Armen und Beinen)
- Briefklammer bzw. Mundspatel (Spitz-stumpf-Diskrimination)
- Stimmgabel (Pallästhesie = Vibrationsempfinden)

Dynamometrische Untersuchung:

- Cytec Dynamometer mit adaptierbarem Rahmen, für die Messung der Fußheberkraft geeignet (s. Foto 7-8 auf S. 23)

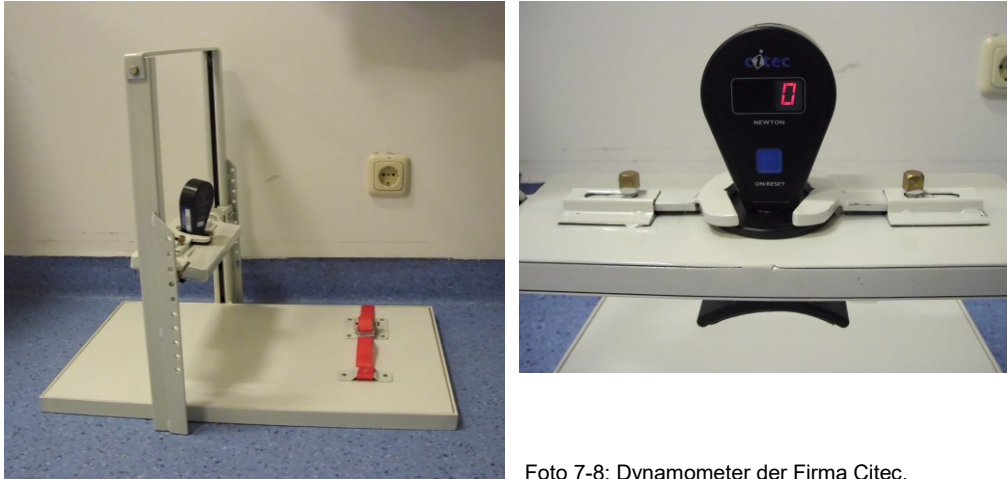


Foto 7-8: Dynamometer der Firma Citec.

Datenerhebungsbögen:

- Abb. 22-24 auf S. 79-81 im Anhang. Diese wurden vom Friedrich-Baur-Institut in München zur Verfügung gestellt.

3.3 Untersuchungs- und Messmethoden

Die in Münster registrierten Patienten wurden zu einer Untersuchung eingeladen, die aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und einer optionalen Elektroneurographie bestand. Zusammengetragen wurden neben den demographischen Angaben zu Alter und Geschlecht dann vor Ort folgende Daten:

1. Diagnose: demyelinisierend, axonal, intermediär
2. Vererbung: dominant, rezessiv, X-gekoppelt, unbekannt
3. CMT-Subtyp: 1, 2, 4, X, HNPP, HSAN, intermediär, unbekannt
4. CMT-Subtyp Fortsetzung: A, B, C, D, E, F, unbekannt
5. Operation: Hand, Fuß, rechts/links
6. Sensible Symptome, motorische Symptome, Spitz-stumpf-Diskrimination, Pall-ästhesie
7. Kraftmessung: M. dorsalis interosseus I (Fingerabduktion), M. tibialis anterior (Dorsalflexion), M. gastrocnemius (Plantarflexion)
8. MSAP und SNAP des N. ulnaris (alternativ des N. medianus) sowie SNAP des N. radialis, jeweils der nicht-dominanten Seite

3.3.1 Diagnose, Vererbung, Subtyp

Die erste wegweisende Unterteilung in einen bestimmten CMT-Typ erfolgte anhand der gemessenen Nervenleitgeschwindigkeiten. Diese sind bei einer demyelinisierenden Verlaufsform (entsprechend CMT1) stark verlangsamt, eine international festgelegte Klassifikation spricht von einer NLG < 38 m/s¹⁰⁷. Währenddessen ist bei einer axonalen Verlaufsform (entsprechend CMT2) die NLG höher, aber nicht normwertig, nämlich ≥ 38 m/s und < 50 m/s. Dafür ist in diesem Fall die Amplitude deutlich herabgesenkt auf Werte für MSAP ≤ 5 mV. Bei einer NLG zwischen 38 m/s und 50 m/s und normwertigen Aktionspotenzialen (MSAP/SNAP) diagnostizierten wir eine intermediäre Verlaufsform.

Bei positiver Familienanamnese konnte der Vererbungstyp in vielen Fällen als autosomal-dominant bzw. X-chromosomal vererbt definiert werden. Autosomal-dominant Erkrankte geben das betroffene Gen theoretisch an 50 % ihrer Nachkommen weiter und zwar in jeder Generation. Häufen sich die Erkrankungsfälle in zwei oder mehr Generationen, kann also primär von einem dominanten oder X-chromosomal gelegenen Gen ausgegangen werden. Der Unterschied zur X-chromosomalen Vererbung besteht darin, dass ein betroffenes X-Chromosom nie vom Vater auf den Sohn vererbt werden kann. Tritt ein solcher Fall in einer betroffenen Familie auf, kann eine CMTX praktisch ausgeschlossen werden. Stattdessen erfolgt immer die Weitergabe des erkrankten X-Chromosoms auf alle Töchter eines betroffenen Mannes, die als Konduktorinnen das mutierte *GJB1*-Gen dann zu 50 % an ihre Kinder weitergeben. Erst in der 3. Generation wäre ein männlicher Betroffener zu erwarten, wenn das kranke Gen einer Konduktorin an Söhne weitergegeben wird.

Bei der autosomal-rezessiven Vererbung ist es üblich, dass ein Patient der erste und einzige Betroffene in der Familie ist. Hierbei tragen beide Elternteile ein betroffenes Gen, welches erst in Kombination zur Merkmalsausprägung führt. Das Erkrankungsrisiko für Kinder dieser Eltern liegt also bei 25 %. Die anderen 75 % der Kinder sind phänotypisch gesund, wobei 2 von 3 als Konduktoren fungieren und die Mutation an die nächste Generation weitergeben können. Somit ist nur 1 von 3 (insgesamt 25 % der Kinder) genotypisch und phänotypisch gesund. Der Patient selbst gibt das erkrankte Allel zu 100 % an seine Kinder weiter, diese erkranken aber nur in dem sehr seltenen Fall, dass der zweite Elternteil dieselbe Mutation besitzt und mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % weitergibt.

Bei negativer Familienanamnese war eine Zuordnung zum Vererbungstyp nicht möglich. Hier lag entweder ein autosomal-rezessiver Erbgang vor, bei dem die phänotypisch gesunden Eltern des Betroffenen Träger der Mutation waren, oder es lag eine Spontanmu-

tation im Index-Patienten vor, bei der jeder Vererbungstyp denkbar war. Über die molekulargenetische Diagnostik konnte dann rückwirkend der Vererbungstyp festgelegt werden. Hierbei konnte auch der CMT-Subtyp durch Mutationsnachweis bei dem Betroffenen selbst oder als mit hoher Wahrscheinlichkeit übereinstimmend mit dem genetischen Mutationsnachweis eines Verwandten 1. Grades gestellt werden.

Leider war es bei einigen Patienten trotz ausgiebiger Testung nicht möglich, einen ursächlichen Gendefekt nachzuweisen. Stellte sich das Vorhandensein der häufigsten ursächlichen Gene als negativ heraus, strebten wir die bereits erwähnte Panel-Diagnostik an, für die ein Großteil der Patienten ihr Einverständnis zur Durchführung gab. Bei einigen Patienten lag ein Konflikt mit der zuständigen Krankenversicherung bzgl. der Finanzierung vor, sodass eine Gen-Sequenzierung von uns empfohlen wurde, aber letztendlich nicht durchgeführt werden konnte. Da diese Diagnostik von der Blutabnahme bis zur Beurteilung mindestens 6 Monate an Zeit in Anspruch nahm, lagen uns zum Zeitpunkt der Studienauswertung nicht alle genetischen Befunde vor. Bei einigen Patienten konnte trotz Panel-Diagnostik keine ursächliche Mutation gefunden bzw. identifiziert werden, sodass wir es hier beim Verdacht auf eine CMT-Neuropathie belassen mussten und den Subtyp „unbekannt“ definierten.

Unsere Vorgehensweise wird in Abb. 2 auf S. 26 zusammengefasst, das spezialisierte Zentrum waren in unserem Fall wir selbst.

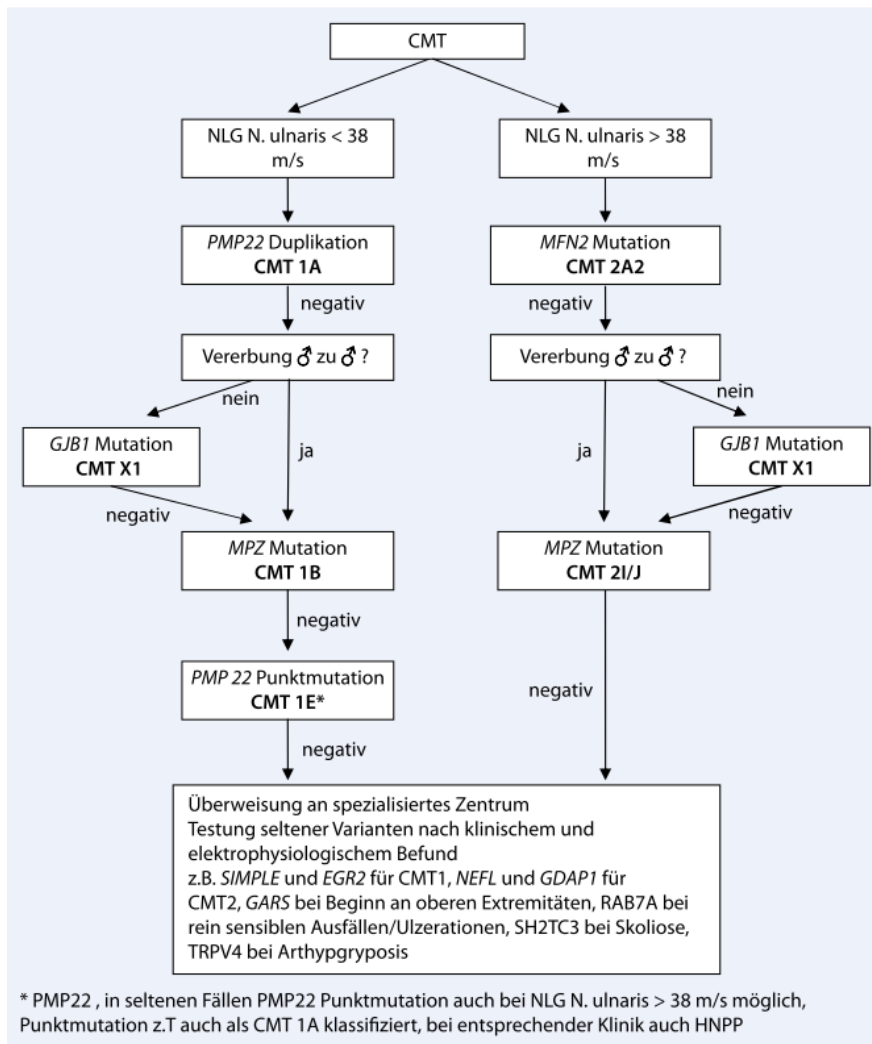


Abb. 2: Diagnostischer Algorithmus zur genetischen Bestimmung einer CMT-Neuropathie (aus Gess et al., 2013).

3.3.2 Körperliche Untersuchung

Die neurologisch-orientierte körperliche Untersuchung beinhaltet die Prüfung der Hirnnerven, der Kraftgrade der Muskulatur, der Sensibilität (alles im Seitenvergleich) und der Gang- und Standprüfung.

Die Spitz-stumpf-Diskrimination, also die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen beiden Reizqualitäten, wurde mithilfe einer aufgebogenen Briefklammer bzw. eines zerbrochenen Mundspatels überprüft. Dabei lag es im Auge des Prüfers, wann er die Ergebnisse als normal und wann als vermindert einstufte. Es mussten nicht 100 % aller Berührungen richtig gedeutet werden, aber zumindest annähernd 100 %.

Die Überprüfung des Vibrationsempfindens (Pallästhesie) erfolgte an ausgewiesenen Körperstellen: 1. Metatarsophalangealgelenk der Großzehe, 2. Malleolus medialis, 3. Tuberositas tibiae, 4. Spina iliaca anterior superior, 5. Sternum, 6. Palmarseite des

Handgelenks und 7. distales Interphalangealgelenk des Mittelfingers. Ab einem Wert von $\leq 6/8$ diagnostizierten wir eine Pallhypästhesie. Ein Vibrationsempfinden über dem Sternum von $\leq 6/8$ bedeutete, dass eine Pallhypästhesie des gesamten Körpers vorlag und nicht auf die Akren beschränkt war.

3.3.3 Kraftmessung

Die Kraftbeurteilung von Fingerspreizung, Fußhebung und Fußsenkung erfolgte mithilfe der Medical Research Council Skala (MRC). Demnach konnten jeweils Punkte von 0 (keine Muskelkontraktion sichtbar, kein Bewegungseffekt) bis 5 (normale Kraft) vergeben werden. Der Punktwert 4 konnte noch weiter differenziert werden durch ein + und ein -, der Unterschied lag hier im Überwinden eines bestimmten Widerstands (stark, mäßig, minimal) ¹⁰⁸. Die Einschätzung war subjektiv und für eine spätere statistische Auswertung ungeeignet, da eine Rechnung mit + und - nicht möglich war. Stattdessen wurden 4+, 4 und 4- als 4 zusammengefasst. Kraftgrad 3 bedeutete, dass die jeweilige Bewegung gegen die Schwerkraft möglich war, jedoch nicht mehr gegen Widerstand. Beim Kraftgrad 2 war die Bewegung nur nach Aufhebung der Schwerkraft durchführbar, lag eine Muskelkontraktion ohne Bewegungseffekt vor, entsprach dies dem Kraftgrad 1.

Da ein Wechsel von Kraftgrad 4 auf 3 klinisch relevant und gut zu unterscheiden war, entschlossen wir uns, die Ergebnisse in zwei Gruppen zu unterteilen und diese miteinander zu vergleichen: $MRC \geq 4$ und $MRC \leq 3$.

Weiterhin erfolgte eine objektive Kraftmessung der Fußhebung mithilfe eines Dynamometers am liegenden Patienten. Der Patient führte dafür einen Fuß unter das Dynamometer und der Prüfer adjustierte die messende Fläche so, dass sie dem Bereich der proximalen Metatarsalia ohne Druck auflag. Das andere Bein lag entspannt neben dem Gerät. Dreimal hintereinander hob der Patient seinen Fuß gegen das Gerät an. Dazwischen erfolgte eine kurze Pause von 3-5 Sekunden. Um zu verhindern, dass der Patient anstatt des Fußes das gesamte Bein anhob, übte der Untersucher während der Prüfung Druck auf Knie und Oberschenkel des Patienten aus und verhinderte so eine übermäßige Flexion in der Hüfte.

3.3.4 Elektroneurographie

Elektroneurographisch gemessen wurde stets der N. ulnaris auf der nicht-dominanten Körperseite, in den allermeisten Fällen war dies die linke Seite. In Ausnahmefällen, wenn für den N. ulnaris keine Antwort erhältlich war, erfolgte die Messung am gleichseitigen

N. medianus. Notiert wurden die Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG), die F-Wellen-Latenzen (FWL), die distal-motorischen Latenzen (DML) und die Amplituden der motorischen (MSAP) und sensiblen Potenziale (SNAP).

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit (mNLG) bestimmten wir, indem wir den Nerv an drei Stellen (Punkt 1-3) entlang seines Verlaufs supramaximal stimulierten. Die NLG zwischen zwei Stimulationspunkten berechnet sich durch Division der Distanz zwischen den Stimulationspunkten in mm und der Differenz der Leitungszeit zum Muskel nach proximaler und distaler Stimulation in ms⁵⁸. Die Stimulationsorte für den N. ulnaris befanden sich dabei ca. 2 cm proximal des palmaren Handgelenks über der Ulna (Punkt 1, s. Foto 9), ca. 4 cm distal des Sulcus ulnaris (Punkt 2) und ca. 6 cm proximal des Ulnar sulcus (Punkt 3). Für den N. medianus stimulierten wir ca. 2 cm proximal des palmaren Handgelenks (Punkt 1), etwas medial in der Ellenbeuge (Punkt 2) und in der Mitte des Oberarms, medial des M. biceps brachii (Punkt 3).



Foto 9: Motorische Ableitung des N. ulnaris am Punkt 1.

Für die Berechnung der FWL stimulierten wir mit 10 aufeinanderfolgenden Reizen im Bereich des Handgelenks. Bei jedem Reiz wird die Erregung sowohl orthodrom als auch antidrom fortgeleitet. Das antidrome Aktionspotenzial wandert entgegen der physiologischen Richtung zu den Vorderhornzellkörpern des Rückenmarks. Dort wird das AP weitergegeben an eine Gruppe von Motorneuronen, die die Erregung an der Stimulations-elektrode vorbei zum Muskel geben. Diese spät abgeleiteten Potenziale werden F-Wellen genannt und sehen immer unterschiedlich aus. Deshalb ist eine repetitive Stimulation von mindestens 10 Reizen notwendig, um auf einen repräsentativen Mittelwert zu kommen.

Die motorischen Antworten wurden als Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP), im englischsprachigen Raum als *compound muscle action potential* (CMAP) bezeichnet,

am Zielmuskel abgeleitet. Der Zielmuskel für den N. ulnaris war der M. abductor digiti minimi (ADM), der für den N. medianus der M. abductor pollicis brevis (APB).

Die DML erhielten wir zeitgleich mit Ableitung des MSAPs. Sie stellt die Zeit zwischen der Stimulation am Handgelenk und dem Auftreten des MSAPs dar.

Die Messung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (sNLG) sowie des sensiblen Nervenaktionspotenzials (SNAP) erfolgte für alle drei Handnerven in antidromer Richtung. Dabei wurden der N. ulnaris und der N. medianus jeweils am bereits genannten Punkt 1 stimuliert. Die Ableitung erfolgte für den N. ulnaris an der proximalen Phalanx des Digitus V und für den N. medianus an der proximalen Phalanx des Digitus II, beides mithilfe von Ringelektroden. Für den N. radialis wählten wir Klebeelektroden und platzierten diese über dem dorsalen M. interosseus I (Spatium interosseum I). Die Stimulation erfolgte hierbei dorsal über dem Radius, ca. 10 cm oberhalb der Ableitelektrode.

3.3.5 Scores

Aus den Werten der Kraftmessungen inklusive den Angaben der Patienten bzgl. sensiblen und motorischen Symptomen, den Untersuchungsergebnissen zur Spitz-stumpf-Diskrimination und zur Pallästhesie erhoben wir den *CMT Examination Score* (CMTES). Dies ist ein Score, der die Grundlage des CMTNS bildet und einen Wert von 0 bis 28 einnehmen kann. Je höher der Wert, desto stärker sind die negativen Ausprägungen der Erkrankung und desto eingeschränkter ist der Patient im alltäglichen Leben.

Zu dem Wert des CMTES addierten wir die Werte des MSAPs und des SNAPs (je max. 4 Punkte) vom N. ulnaris bzw. N. medianus und errechneten damit den CMTNS ($28 + 8 = \text{max. } 36$ Punkte). Auch hier gilt die Regel: Je höher der Wert des CMTNS, umso schwerer ist der Patient betroffen.

Shy et al., die die Reliabilität und Validität des CMTNS beweisen konnten, kategorisierten die CMT-Neuropathie in folgende drei Gruppen: (1) $\text{CMTNS} \leq 10$ als moderate, (2) $\text{CMTNS} \geq 11$ und ≤ 20 als intermediäre und (3) $\text{CMTNS} \geq 21$ als schwere Neuropathie

109

Im Verlauf der Datensammlung entschlossen wir uns dazu, neben dem CMTES und dem CMTNS auch den CMTESv2 und den CMTNSv2, eine modifizierte Form der ersten beiden Scores, zu verwenden und hinterher zu vergleichen. Unterschiede vom CMTNS zum CMTNSv2 sind:

1. Anstatt des SNAPs des N. ulnaris bzw. N. medianus wird der des N. radialis abgeleitet.
2. Aus dem 4-Punkte-Wert „Vibrationsempfinden über Knie hinaus vermindert“ wird „Vibrationsempfinden an Knie nicht vorhanden“.
3. Der bisherige 3-Punkte-Wert „chirurgische Fußgelenksstabilisierung“ wird zum 2-Punkte-Wert „Fuß-OPs“ dazugezählt.
4. Aus „Unfähigkeit auf einer Tastatur zu schreiben“ wird bei gleichem Punktwert „Unfähigkeit Essen zu schneiden“.

3.4 Datenerhebung und -überprüfung

Alle Ergebnisse wurden zunächst auf den im Anhang gezeigten Erhebungsbögen (S. 76-78) notiert, hinterher im Arztbrief erwähnt und schließlich ins Onlineregister eingetragen. Eine Kontrolle der Erhebungsbögen und der Registerdaten erfolgte im Verlauf sowie kurz vor Auswertung, wodurch mögliche Übertragungsfehler sicher entdeckt werden konnten.

Dadurch, dass einige Patienten die elektrophysiologische Untersuchung verweigerten, erhielten wir deutlich mehr Werte für die Kraftgrade und den CMTES/CMTESv2 als für die Neurographie und dementsprechend den CMTNS/CMTNSv2.

Einige Erhebungsbögen waren leider unvollständig ausgefüllt worden. Hier versuchten wir die Patienten erneut einzubestellen bzw. Fragen telefonisch zu klären und die lückenhafte Dokumentation zu korrigieren.

Lagen neurographische Messwerte für den N. ulnaris und den N. medianus vor, benutzten wir stets die Werte des N. ulnaris für die Berechnung des CMTNS/CMTNSv2, da diese Untersuchungsdaten zahlenmäßig deutlich überlegen waren und somit eine bessere Vergleichbarkeit bestand.

4. Auswertung

Die betrachteten Daten entstammen einer Gesamtgruppe von 140 Patienten mit annähernd gleichem Geschlechterverhältnis (69 Männer zu 71 Frauen, also 49,3 % zu 50,7 %). Eine statistische Analyse aller untersuchten Personen war von vornherein nicht angedacht gewesen, da davon auszugehen war, dass einige Subtypengrößen zu gering ausfallen würden.

Die CMT1A-Gruppe war mit einer Anzahl von 84 Patienten und einem Anteil von 60 % am stärksten vertreten. An zweiter Stelle positionierte sich die Gruppe der CMTX, die mit 12 Patienten einen Anteil von 8,6 % ausmachte. Die anderen genetisch gesicherten Subtypen CMT1E, CMT1B, CMT2A, CMT2C, CMT2D, CMT2P, CMT4C, CMT4F, HNPP und HSN machten jeweils nur einen Prozentsatz von 0,7 bis maximal 2,9 % aus. Es verblieben 20 Patienten (14,3 %) mit negativer Familienanamnese und/oder negativem molekulargenetischen Befund (vergl. Tab. 1 auf S. 33).

Aufgrund der zahlenmäßigen Überlegenheit entschlossen wir uns zur alleinigen Analyse der CMT1A-Gruppe und benutzten die Software IBM SPSS Statistics v22®. Dabei bedienten wir uns diversen statistischen Tests, dazu gehörten:

- t-Test bei unabhängigen Stichproben
- Uni- und multivariate Analyse
- Lineare Regression
- Binär-logistische Regression
- Chi-Quadrat-Test und Fischers exakter Test
- Mann-Whitney-U-Test

Mithilfe eines t-Tests überprüften wir zunächst, ob ein Unterschied zwischen den CMT-Scores von Männern und Frauen bestand. Um den Einfluss des Alters miteinzubringen, testeten wir anschließend multivariat, ob der CMTNS und CMTNSv2 abhängig waren vom Geschlecht und/oder vom Alter. Eine ähnliche Auswertung erfolgte in Bezug auf die Muskelkraft. Hier waren die Kraftgrade der drei getesteten Muskelgruppen rechts und links die abhängigen Variablen. Den CMTNS/CMTNSv2 setzten wir außerdem in einer linearen Regressionsanalyse in Bezug zum Alter. Die Kraftgrade unterteilten wir in zwei Gruppen, um die Fallzahlen pro Gruppe zu steigern. Wir definierten die Gruppen als MRC-Kraftgrad ≤ 3 und ≥ 4 . Nach Auflistung in einer Kreuztabelle erfolgte anschließend eine Analyse mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fischer. Aufgrund

einiger nicht-normalverteilter Untersuchungsergebnisse innerhalb der Elektroneurographie erfolgte hier der Geschlechtervergleich neben dem t-Test teilweise mit dem Mann-Whitney-U-Test.

5. Ergebnisse

5.1 Subtypen und Alter

Wie bereits erwähnt, bildete die CMT1A die größte Subtyp-Gruppe mit 60 % (84 Patienten), die in die Analyse eingeschlossen werden konnte (Tab. 1). Die der CMT1A unterliegenden Subtypen wurden bei der weiteren Auswertung nicht weiter berücksichtigt, alle Daten beziehen sich im Folgenden auf die CMT1A-Patienten.

CMT-Subtypen				
	H	%	gültige %	kumulative %
Gültig unbekannt	20	14,3	14,3	14,3
1A	84	60,0	60,0	74,3
2A	4	2,9	2,9	77,1
1B	4	2,9	2,9	80,0
4C	3	2,1	2,1	82,1
4F	1	,7	,7	82,9
1E	1	,7	,7	83,6
HNPP	3	2,1	2,1	85,7
X	12	8,6	8,6	94,3
HSAN	5	3,6	3,6	97,9
2P	1	,7	,7	98,6
2C	1	,7	,7	99,3
2D	1	,7	,7	100,0
Gesamtsumme	140	100,0	100,0	

Tab. 1: Häufigkeiten, absolut und prozentual, der CMT-Subtypen.

Die Geschlechterverteilung in der CMT1A-Gruppe war ausgeglichen. Wir zählten 40 Männer (47,6 %) und 44 Frauen (52,4 %).

Das Durchschnittsalter der CMT1A-Patienten lag bei 48,4 Jahren und war normalverteilt. Das Durchschnittsalter der Männer war mit 49,9 Jahren (SA= 14,0) um fast 3 Jahre höher als das von Frauen mit 47,0 Jahren (SA= 11,8). Auch innerhalb der Geschlechtergruppen herrschte eine Normalverteilung (Abb. 3 auf S. 34).

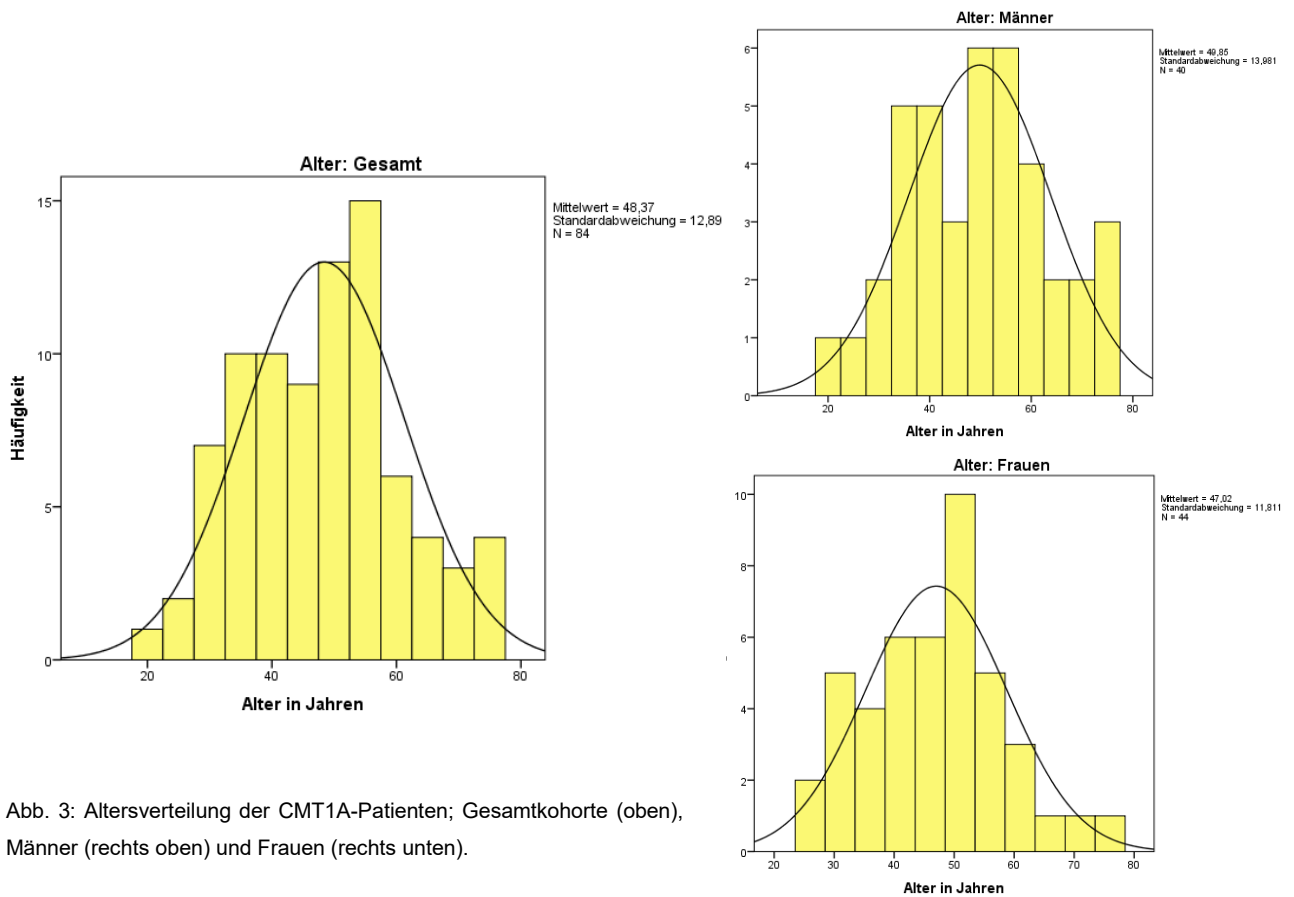


Abb. 3: Altersverteilung der CMT1A-Patienten; Gesamtkohorte (oben), Männer (rechts oben) und Frauen (rechts unten).

5.2 Hand- und Fußoperationen

Es gaben 58,3 % der Patienten an, dass sie sich keinerlei Operationen an den Füßen und/oder Händen unterzogen hatten. Bei den Männern betrug der Anteil der Nicht-Operierten 57,5 % und bei den Frauen 59,1 % (Tab. 2).

Durchgeführte Operationen bei Männern und Frauen

	Häufigkeit M	Prozent M	Häufigkeit F	Prozent F
keine Operationen	23	57,5	26	59,1
rechter Fuß	4	10	0	0
linker Fuß	1	2,5	2	4,5
rechte Hand	1	2,5	0	0
linke Hand	0	0	0	0
beide Füße	9	22,5	15	34,1
rechte Hand und rechter Fuß	1	2,5	0	0
rechte Hand und linker Fuß	1	2,5	0	0
linke Hand und linker Fuß	0	0	1	2,3
linke Hand und rechter Fuß	0	0	0	0
Gesamtsumme	40	100	44	100

Tab. 2: Häufigkeiten durchgeführter Operationen an Händen und/oder Füßen bei Männern (M) und Frauen (F).

Es bestand somit praktisch kein Unterschied in der Häufigkeit von Fußoperationen bei den Geschlechtern dieser Kohorte (Abb. 4).

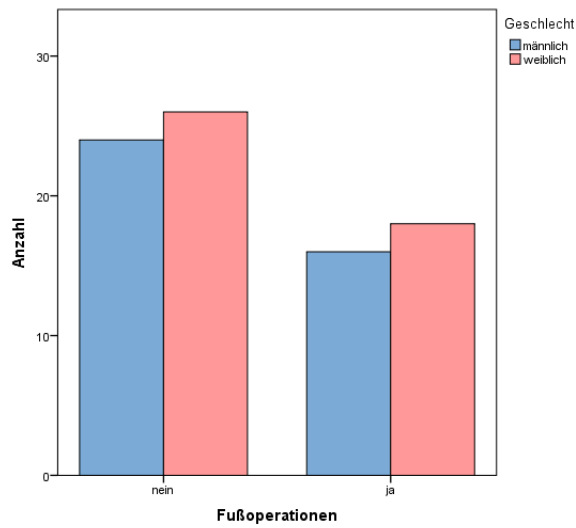


Abb. 4: Verhältnis von operierten zu nicht-operierten Männern und Frauen an den Füßen.

Bei 22,5 % der Männer und 34,1 % der Frauen waren dabei Operationen auf beiden Seiten erfolgt (Tab. 2 auf S. 34). Anteilig an der Menge der Fußoperierten waren es 56,3 % (9 von 16) bei den Männern und 83,3 % (15 von 18) bei den Frauen. Somit waren Frauen häufiger an beiden Füßen voroperiert (Abb. 5).

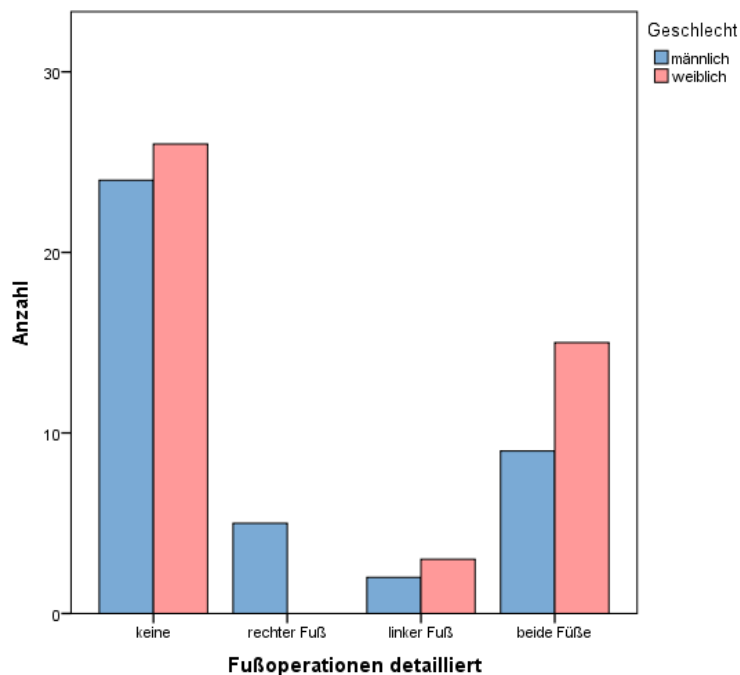


Abb. 5: Fußoperationen bei Männern und Frauen im Detail.

Operationen an den Händen wurden insgesamt deutlich seltener durchgeführt. Nur 3 Männer (7,5 % aller Männer) und 1 Frau (2,3 % aller Frauen) waren jemals an den Händen operiert worden. Niemand war an beiden Händen operiert, sondern alle Männer nur an der rechten Hand und die Frau nur an der linken Hand (Tab. 3).

Handoperationen detailliert				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig nicht operiert	80	95,2	95,2	95,2
rechte Hand	3	3,6	3,6	98,8
linke Hand	1	1,2	1,2	100,0
Gesamtsumme	84	100,0	100,0	

Tab. 3: Durchgeführte Operationen an den Händen bei allen CMT1A-Patienten.

Auch in Bezug auf die obere Extremität war das Verhältnis von Operierten zu Nicht-Operierten annähernd gleich und somit kein Unterschied zwischen Männern und Frauen dieser Kohorte erkennbar (Abb. 6).

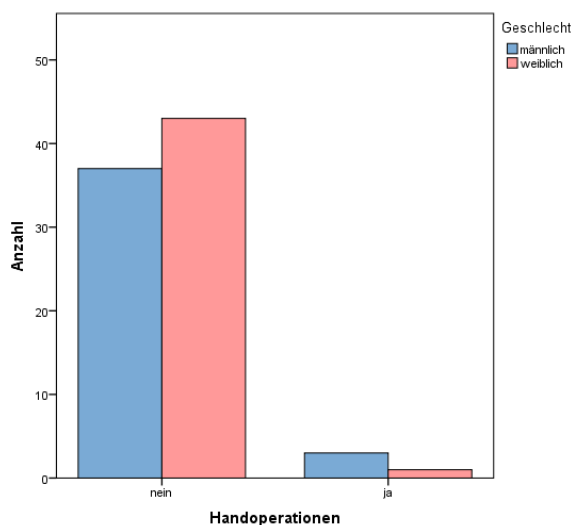


Abb. 6: Verhältnis von operierten zu nicht-operierten Männern und Frauen mit CMT1A an den Händen.

5.3 CMT Neuropathy Scores

Die Mittelwerte (MW) aller vier genannten *CMT Neuropathy Scores* waren bei den Männern größer als bei den Frauen (Tab. 4 auf S. 37). Der mittlere CMTNS (18,2 / SA= 5,4) und CMTNSv2 (17,6 / SA= 5,5) von Männern war höher als der von Frauen (16,5 / SA= 3,9; 15,8 / SA= 4,2). Gleiches galt für den CMTES (Männer: 12,8 / SA= 5,0; Frauen: 11,9 / SA= 3,6) und den CMTESv2 (Männer: 12,5 / SA= 5,1; Frauen: 11,1 / SA= 3,7) (Abb. 7-8 auf S. 37).

Gruppenstatistik: CMT Neuropathy Scores

		H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
CMTES	männlich	39	12,77	4,950	,793
	weiblich	43	11,86	3,583	,546
CMTNS	männlich	39	18,15	5,353	,857
	weiblich	40	16,45	3,935	,622
CMTESv2	männlich	31	12,45	5,098	,916
	weiblich	29	11,10	3,726	,692
CMTNSv2	männlich	31	17,55	5,494	,987
	weiblich	28	15,82	4,146	,784

Tab. 4: CMT Neuropathy Scores (MW) bei Männern und Frauen im Vergleich.

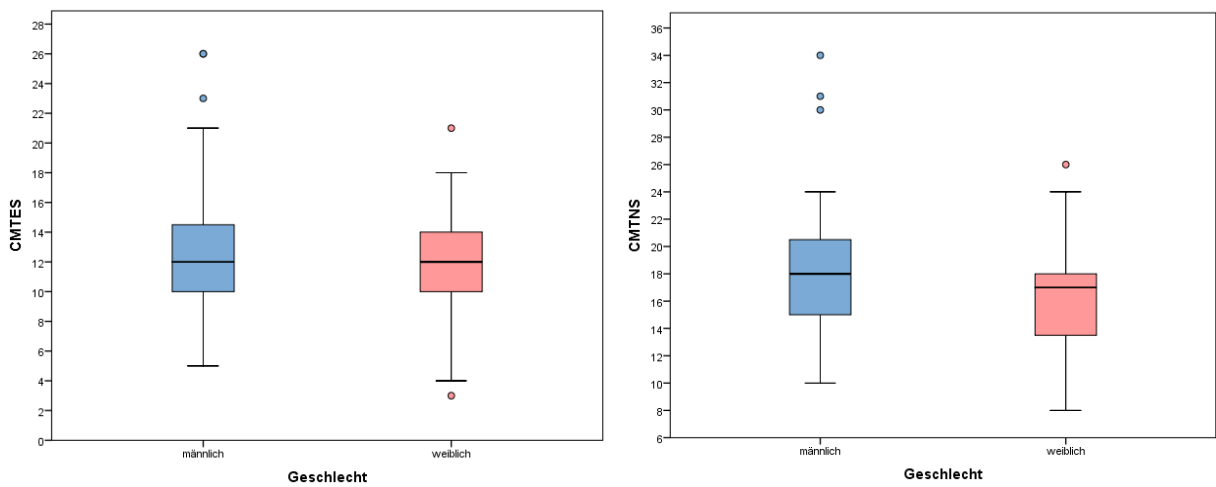


Abb. 7: CMTES (links) und CMTNS (rechts) im Vergleich bei Männern und Frauen.

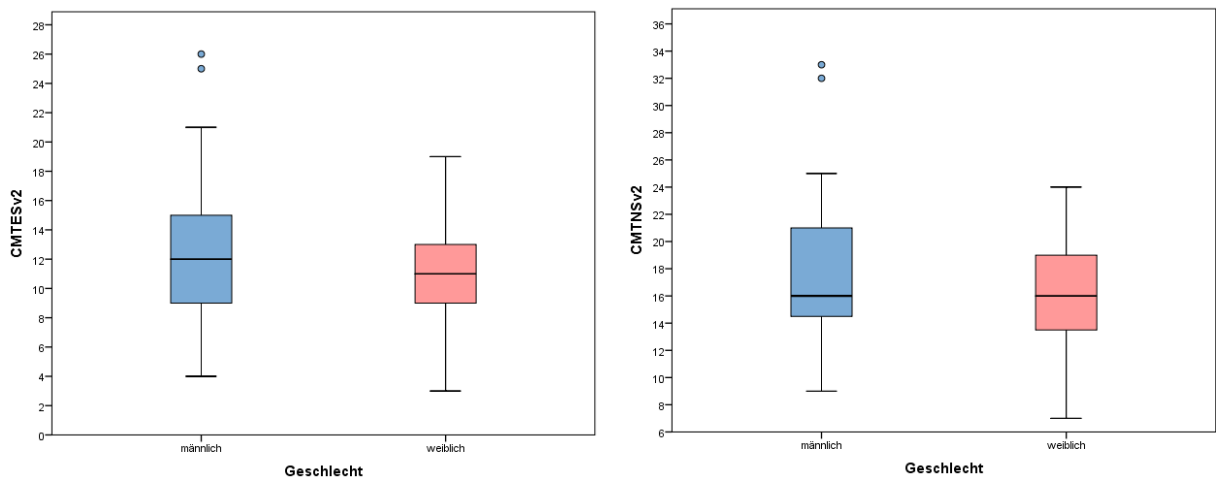


Abb. 8: CMTESv2 (links) und CMTNSv2 (rechts) im Vergleich bei Männern und Frauen.

Mithilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben konnten wir zeigen, dass diese Unterschiede nicht signifikant waren. Die Signifikanzwerte betragen in einer zweiseitigen Testung für den CMTES $p= 0,341$, für den CMTNS $p= 0,110$, für den CMTESv2 $p= 0,250$ und für den CMTNSv2 $p= 0,182$ (Tab. 5).

t-Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz	95 % Konfidenzintervall der Differenz	
								Unterer	Oberer
CMTES	2,544	,115	,959	80	,341	,909	,948	-,978	2,795
			,944	68,670	,348	,909	,963	-1,012	2,829
CMTNS	1,495	,225	1,615	77	,110	1,704	1,055	-,397	3,805
			1,609	69,727	,112	1,704	1,059	-,409	3,817
CMTESv2	2,281	,136	1,163	58	,250	1,348	1,160	-,973	3,669
			1,175	54,872	,245	1,348	1,148	-,952	3,648
CMTNSv2	,914	,343	1,351	57	,182	1,727	1,278	-,832	4,286
			1,371	55,319	,176	1,727	1,260	-,798	4,252

Tab. 5: t-Test bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der *CMT Neuropathy Scores* von Männern und Frauen (obere Zeile = Varianzgleichheit angenommen).

In einer multivariaten Analyse von CMTES/CMTNS und CMTESv2/CMTNSv2 mit dem Geschlecht als festen Faktor und dem Alter als Kovariate zeigte sich ebenfalls, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die *Neuropathy Scores* hatte ($p= 0,584$ für CMTES und $p= 0,225$ für CMTNS; $p= 0,586$ für CMTESv2 und $p= 0,455$ für CMTNSv2). Stattdessen zeigte das Alter in allen vier Scores einen signifikanten Zusammenhang zum jeweiligen Punkte-Score-Wert. Am stärksten war die Abhängigkeit von Alter und CMTNS mit $p= 0,011$, gefolgt vom CMTES mit $p= 0,025$, dann dem CMTESv2 mit $p= 0,032$ und dem CMTNSv2 mit $p= 0,041$ (Tab. 6-7 auf S. 39).

Zwischensubjektfaktoren			
		Wertelabel	H
Geschlecht	0	männlich	39
	1	weiblich	40

Parameterschätzer: Abhängige Variable = CMTES bzw. CMTNS							
		B	Standardfehler	t	Sig.	95 % Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
CMTES	Konstanter Term	7,918	1,857	4,265	,000	4,220	11,615
	Alter	,086	,038	2,285	,025	,011	,162
	[Geschlecht=0]	,532	,966	,550	,584	-1,393	2,456
	[Geschlecht=1]	0 ^a					
CMTNS	Konstanter Term	11,634	1,982	5,869	,000	7,686	15,581
	Alter	,105	,040	2,605	,011	,025	,185
	[Geschlecht=0]	1,263	1,032	1,224	,225	-,792	3,317
	[Geschlecht=1]	0 ^a					

a. Dieser Parameter wurde auf den Wert null gesetzt, da er redundant ist.

Tab. 6: Multivariate Analyse von CMTES und CMTNS mit den Kovariaten Geschlecht und Alter.

Zwischensubjektfaktoren			
		Wertelabel	H
Geschlecht	0	männlich	31
	1	weiblich	28

Parameterschätzer: Abhängige Variable = CMTESv2 bzw. CMTNSv2							
		B	Standardfehler	t	Sig.	95 % Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
CMTESv2	Konstanter Term	6,721	2,147	3,131	,003	2,421	11,021
	Alter	,098	,045	2,197	,032	,009	,187
	[Geschlecht=0]	,651	1,189	,548	,586	-1,731	3,034
	[Geschlecht=1]	0 ^a					
CMTNSv2	Konstanter Term	11,322	2,334	4,851	,000	6,647	15,997
	Alter	,101	,048	2,090	,041	,004	,198
	[Geschlecht=0]	,973	1,293	,753	,455	-1,617	3,564
	[Geschlecht=1]	0 ^a					

a. Dieser Parameter wurde auf den Wert null gesetzt, da er redundant ist.

Tab. 7: Multivariate Analyse von CMTESv2 und CMTNSv2 mit den Kovariaten Geschlecht und Alter.

Wir bedienen uns eines linearen Regressionsmodells (ANOVA), um die Abhängigkeit von Alter und *CMT Neuropathy Scores* zu verdeutlichen. Hierbei zeigte sich in allen vier Fällen eine positive Korrelation.

Beim CMTES und CMTESv2 war die Fehlerwahrscheinlichkeit mit $p=0,018$ gleich signifikant (Tab. 8).

Koeffizienten: Abhängige Variable = CMTES

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.	Konfidenzintervall für B (95 %)	
	B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1 (Konstante)	8,098	1,791		4,521	,000	4,533	11,664
Alter	,087	,036	,261	2,422	,018	,016	,158

Koeffizienten: Abhängige Variable = CMTESv2

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.	Konfidenzintervall für B (95 %)	
	B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1 (Konstante)	6,896	2,090		3,300	,002	2,712	11,079
Alter	,101	,041	,305	2,435	,018	,018	,183

Tab. 8: ANOVA-Analyse von Alter mit CMTES (oben) bzw. CMTESv2 (unten).

Die Regressionskurve zeigte eine geringfügig höhere Steigung beim CMTES an ($\alpha = 0,1$ gegen $\alpha = 0,09$ beim CMTESv2), jedoch war die Überschneidung mit der y-Achse niedriger. Dadurch fallen die Werte für den CMTESv2 bei gleichem Alter etwas höher aus. Erst um das 80. Lebensjahr herum überschneiden sich die beiden Kurven und zeigen dann gleiche Werte an (Abb. 9).

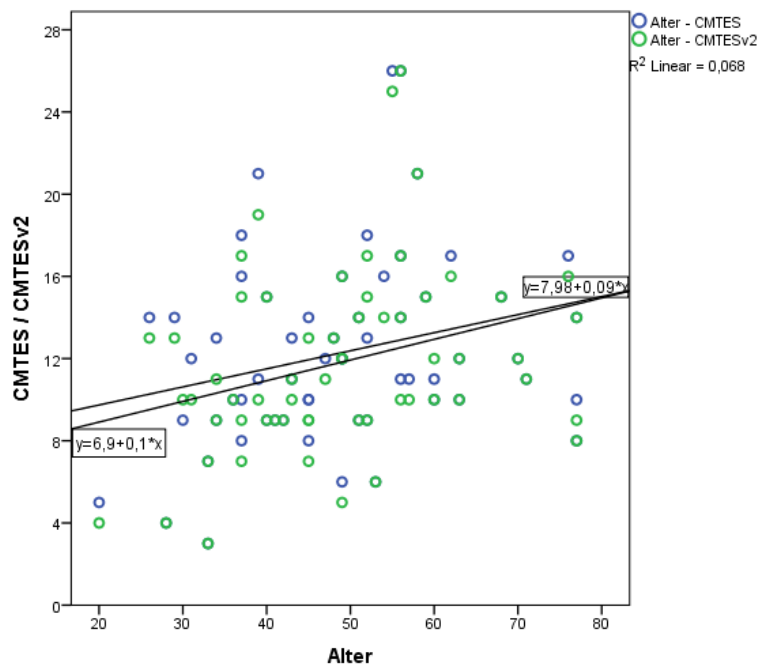


Abb. 9: Regressionskurven von Alter und CMTES (untere Kurve) bzw. CMTESv2 (obere Kurve).

Beim CMTNS war die Signifikanz der Abhängigkeit vom Alter zum Score mit $p= 0,006$ am größten, beim CMTNSv2 mit $p= 0,020$ am geringsten (Tab. 9).

Koeffizienten: Abhängige Variable = CMTNS

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.	Konfidenzintervall für B (95 %)	
	B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1 (Konstante)	11,869	1,979		5,997	,000	7,928	15,810
Alter	,113	,040	,308	2,836	,006	,034	,193

Koeffizienten: Abhängige Variable = CMTNSv2

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.	Konfidenzintervall für B (95 %)	
	B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1 (Konstante)	11,342	2,325		4,879	,000	6,686	15,997
Alter	,111	,046	,303	2,404	,020	,019	,204

Tab. 9: ANOVA-Analyse von Alter mit CMTNS (oben) bzw. CMTNSv2 (unten).

Auch hier sahen wir einen Unterschied in den Regressionsgeraden, wobei der CMTNS bei gleichem Alter um etwa 0,6 Punkte höher lag als der CMTNSv2. Dieser Unterschied setzte sich über alle Lebensjahre hinweg fort, da die Steigungen identisch waren und die Kurven somit parallel zueinander verliefen (Abb. 10).

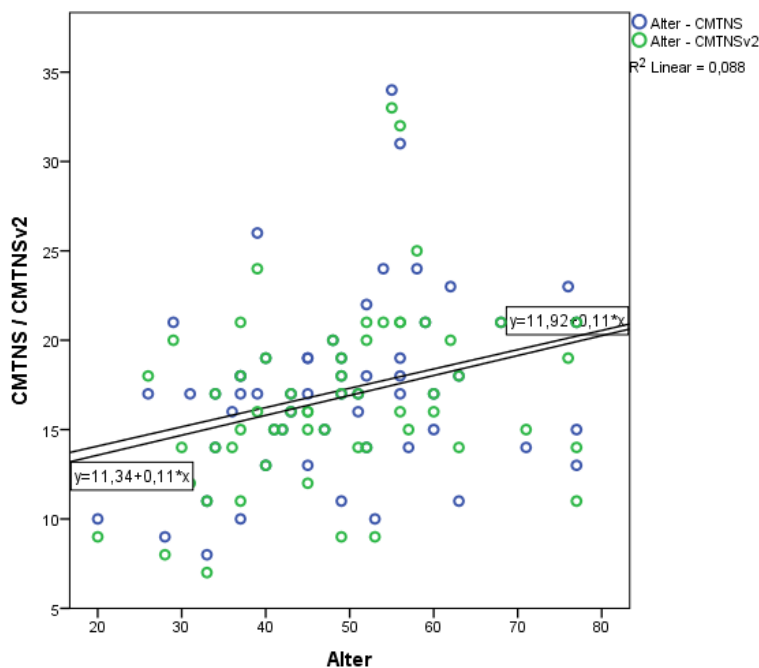


Abb. 10: Regressionskurven von Alter und CMTNS (obere Kurve) bzw. CMTNSv2 (untere Kurve).

Abschließend stellten wir uns noch die Frage, ob unsere Entscheidung, den N. ulnaris anstatt des N. medianus für die Berechnung der *Neuropathy Scores* zu verwenden, die Werte verfälschte. Deshalb kontrollierten wir probatorisch, wie sich der CMTNSv2 veränderte, wenn wir die Werte des N. medianus im Vergleich zum N. ulnaris betrachteten. Bei einer Fallzahl von 36 Patienten stellten wir fest, dass sich die Mittelwerte und Mediane kaum unterschieden (Tab. 10).

	CMTNSv2 mit N. ulnaris	CMTNSv2 mit N. medianus
Mittelwert	19,67	19,94
Median	18	19

Tab 10: Vergleich des CMTNSv2 bei Verwendung der Messwerte des N. ulnaris bzw. des N. medianus.

5.4 Elektroneurographie

Bei der Elektroneurographie fiel zu allererst auf, dass wir unterschiedlich viele valide Messwerte (H zwischen 9 und 41) zu den verschiedenen Parametern erhielten, was die Auswertung und die Vergleichbarkeit erheblich erschwerte (vergl. Tab. 13 auf S. 46).

Zunächst verglichen wir deshalb, wie häufig bei Männern und Frauen keine Reizantworten gemessen werden konnten. Dies betraf überdurchschnittlich häufig die sensiblen Reizantworten des N. ulnaris und des N. radialis. Beim N. ulnaris konnte in 62,5 % kein SNAP und in 67,1 % keine sNLG bestimmt werden. Beim N. radialis erhielten wir beim SNAP und bei der sNLG jeweils in 54,2 % der Fälle keine Reizantworten. Außerdem waren bei einem Großteil der Patienten keine F-Wellen-Latenzen in den Ableitungen des N. ulnaris abgrenzbar, nämlich bei 37,5 % (Tab. 11).

	FWL N. ulnaris	SNAP N. ulnaris	sNLG N. ulnaris	SNAP N. radialis	sNLG N. radialis	DML N. ulnaris	MSAP N. ulnaris	mNLG N. ulnaris
Keine Reizantwort [%]	37,5	62,5	67,1	54,2	54,2	6,0	3,7	4,9

Tab. 11: Prozentuale Häufigkeiten nicht messbarer Parameter bei der Elektroneurographie.

Bei genauerer Betrachtung zeigte sich, dass der prozentuelle Anteil bei den Männern bei folgenden drei Parametern deutlich höher war im Vergleich zum Anteil bei den Frauen: 48,7 zu 26,8 % bei der FWL, 74,4 zu 51,2 % beim SNAP des N. ulnaris und 73,5 zu 52,9 % bei der sNLG des N. ulnaris (Abb. 11). Bei den sensiblen Ableitungen des N. radialis waren die prozentualen Häufigkeiten nahezu identisch.

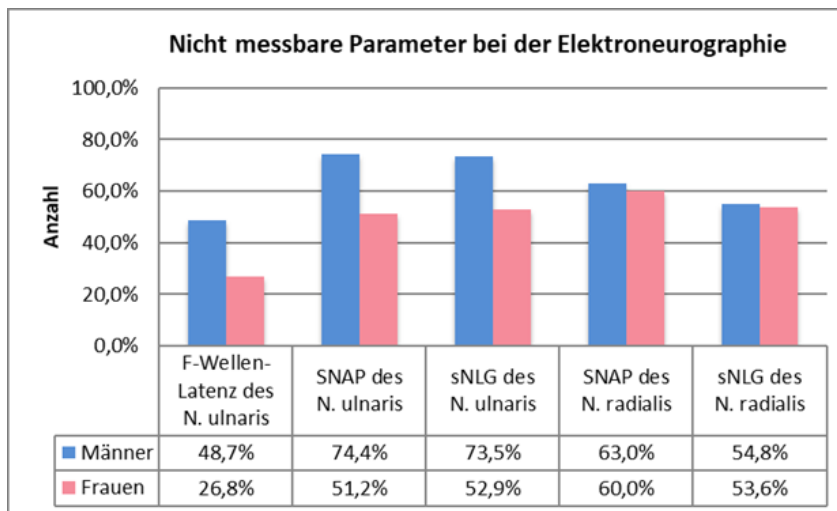


Abb. 11: Gegenüberstellung der mengenmäßig überlegenen nicht-messbaren Parameter bei der Elektroneurographie von Männern und Frauen.

Zur Abklärung, ob dieser Unterschied signifikant ist, führten wir anschließend einen Chi-Quadrat-Test durch. Hierbei zeigte sich, dass signifikant häufiger bei Männern keine Reizantworten für die SNAP und die FWL des N. ulnaris abgeleitet werden konnten. Die Fehlerwahrscheinlichkeiten lagen hier bei $p = 0,0326$ und $p = 0,0432$, bei der NLG des N. ulnari wurde die Signifikanz-Grenze mit $p = 0,0783$ knapp verfehlt (Tab. 12 auf S. 44).

	SNAP des N. ulnaris		
	Männer	Frauen	
messbar	10 14.62	20 15.38	30
nicht-messbar	29 24.38	21 25.62	50
	39	41	80

$$\chi^2 = 4.566, \quad df = 1, \quad \chi^2/df = 4.57, \quad P(\chi^2 > 4.566) = 0.0326$$

	FWL des N. ulnaris		
	Männer	Frauen	
messbar	20 24.38	30 25.62	50
nicht-messbar	19 14.62	11 15.38	30
	39	41	80

$$\chi^2 = 4.086, \quad df = 1, \quad \chi^2/df = 4.09, \quad P(\chi^2 > 4.086) = 0.0432$$

	sNLG des N. ulnaris		
	Männer	Frauen	
messbar	9 12.50	16 12.50	25
nicht-messbar	25 21.50	18 21.50	43
	34	34	68

$$\chi^2 = 3.100, \quad df = 1, \quad \chi^2/df = 3.10, \quad P(\chi^2 > 3.100) = 0.0783$$

Tab. 12: Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests zur Demonstration des Unterschieds zwischen messbaren und nicht-messbaren Reizantworten bei Männern und Frauen: SNAP des N. ulnaris (oben links), FWL des N. ulnaris (unten links) und sNLG des N. ulnaris (rechts).

Im weiteren Verlauf untersuchten wir die verbleibenden Messwerte mit Ausschluss der Nullwerte der FWL, des SNAP und der sNLG sowohl des N. ulnaris als auch des N. radialis (jeweils mit * markiert). Für die allermeisten Parameter lag eine Normalverteilung vor, hierzu zählten die DML, die FWL, die mNLG und das MSAP des N. ulnaris sowie die sNLG des N. ulnaris und des N. radialis (Abb. 12 auf S. 45).

Beim Vergleich derer Mittelwerte zeigte sich, dass Frauen stets einen geringfügig besseren Wert (also hinsichtlich der Erkrankung günstigeren Wert) hatten als Männer, mit Ausnahme der DML, wo es genau andersherum war (Tab. 13 auf S. 46).

Anhand eines t-Tests konnten wir zeigen, dass kein Unterschied zwischen Männern und Frauen bestand bezüglich folgenden Parametern: mNLG des N. ulnaris ($p=0,646$), MSAP des N. ulnaris ($p=0,748$), F-Wellen-Latenz des N. ulnaris ($p=0,895$), die sNLG des N. ulnaris ($p=0,934$) und die sNLG des N. radialis ($p=0,102$) (Tab. 14 auf S. 46). Lediglich bei der DML des N. ulnaris zeigte sich ein geringer signifikanter Unterschied mit $p=0,042$, wobei die Männer mit einer kürzeren Latenzzeit von durchschnittlich 5,9 zu 7,2 ms besser abschnitten (Tab. 13 auf S. 46).

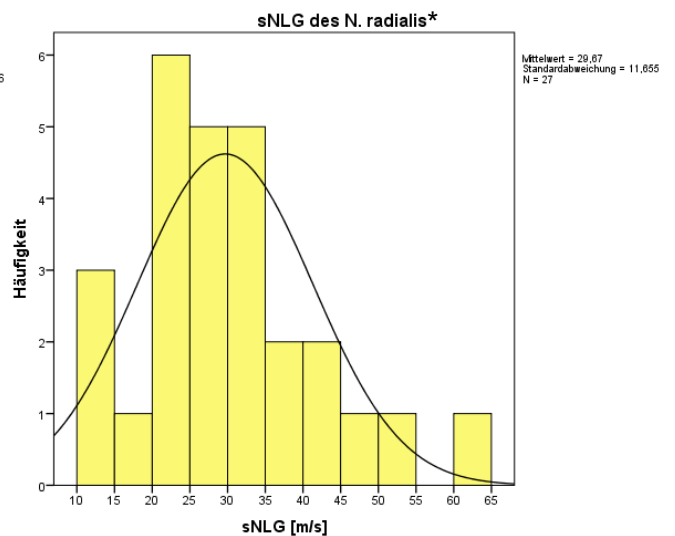
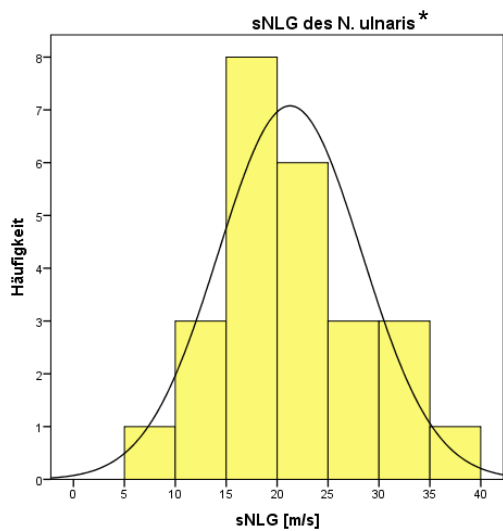
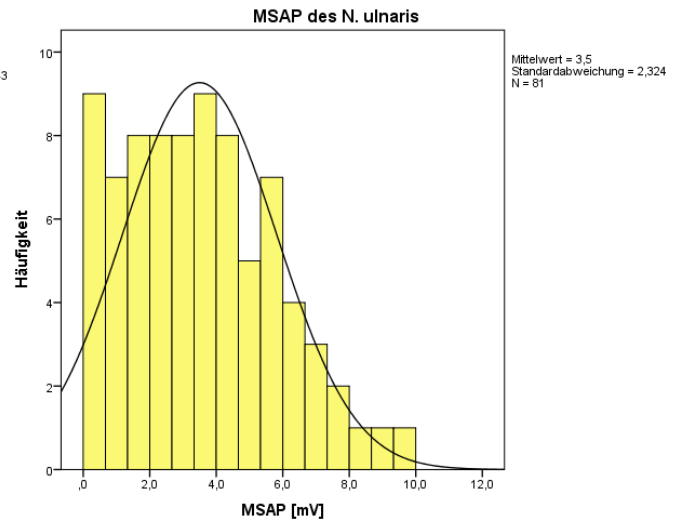
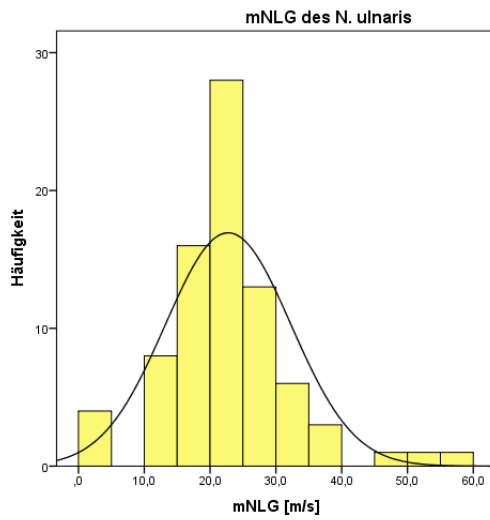
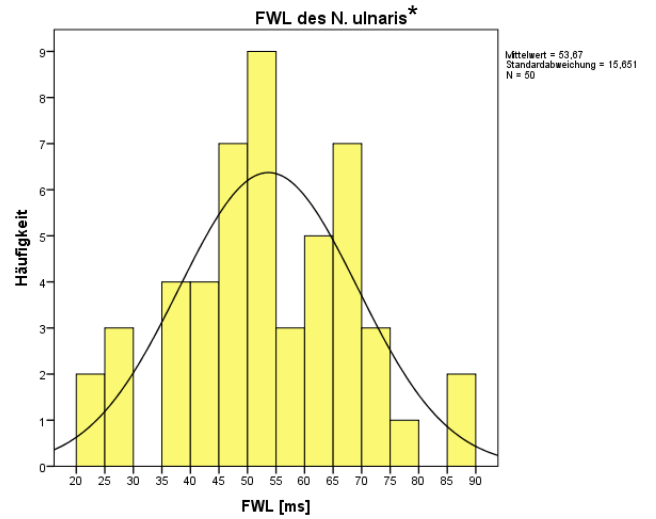
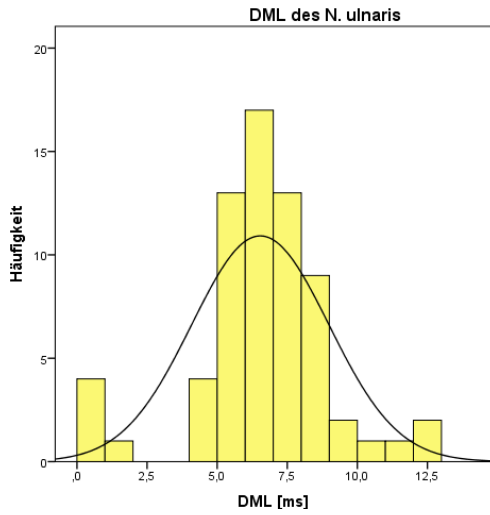


Abb. 12: Normalverteilte Messwerte für die DML (oben links), die FWL (oben rechts), die mNLG (mittig links), das MSAP (mittig rechts) und die sNLG des N. ulnaris (unten links) sowie für die sNLG des N. radialis (unten rechts).

Gruppenstatistik: Elektroneurographie I

		H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
DML des N. ulnaris	männlich	34	5,940	2,8986	,4971
	weiblich	33	7,153	1,7105	,2978
mNLG des N. ulnaris	männlich	40	22,250	10,9910	1,7378
	weiblich	41	23,234	7,9919	1,2481
MSAP des N. ulnaris	männlich	40	3,412	2,5374	,4012
	weiblich	41	3,580	2,1244	,3318
F-Wellenlatenz des N. ulnaris*	männlich	20	54,0350	18,24443	4,07958
	weiblich	30	53,4300	13,98852	2,55394
sNLG des N. ulnaris*	männlich	9	21,1111	7,94126	2,64709
	weiblich	16	21,3625	6,76569	1,69142
sNLG des N. radialis*	männlich	14	26,1286	9,97161	2,66502
	weiblich	13	33,4923	12,49516	3,46553

Tab. 13: Elektroneurographie I (MW) bei Männern und Frauen im Vergleich.

t-Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz	95 % Konfidenzintervall der Differenz	
								Unterer	Oberer
DML des N. ulnaris	4,547	,037	-2,079	65	,042	-1,2133	,5837	-2,3791	-,0476
			-2,094	53,786	,041	-1,2133	,5795	-2,3752	-,0515
mNLG des N. ulnaris	1,454	,232	-,462	79	,646	-,9841	2,1314	-5,2265	3,2582
			-,460	71,153	,647	-,9841	2,1396	-5,2502	3,2819
MSAP des N. ulnaris	,734	,394	-,323	79	,748	-,1678	,5195	-1,2017	,8662
			-,322	75,950	,748	-,1678	,5206	-1,2046	,8691
FWL des N. ulnaris*	3,214	,079	,133	48	,895	,60500	4,56417	-8,57187	9,78187
			,126	33,445	,901	,60500	4,81306	-9,18230	10,39230
sNLG des N. ulnaris*	,328	,573	-,084	23	,934	-,25139	2,99850	-6,45425	5,95148
			-,080	14,571	,937	-,25139	3,14133	-6,96420	6,46142
sNLG des N. radialis*	,443	,512	-1,699	25	,102	-7,36374	4,33455	-16,29091	1,56343
			-1,684	22,973	,106	-7,36374	4,37176	-16,40799	1,68052

Tab. 14: t-Test bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der DML, mNLG, MSAP, FWL und sNLG des N. ulnaris sowie der sNLG des N. radialis bei Männern und Frauen (obere Zeile = Varianzgleichheit angenommen).

Beim SNAP des N. ulnaris und des N. radialis lag trotz des Ausschlusses der Nullwerte keine Normalverteilung gemessen an der Schiefe vor (Abb. 13). Deshalb betrachteten wir diese gesondert und wendeten den Mann-Whitney-U-Test zum Geschlechtervergleich an.

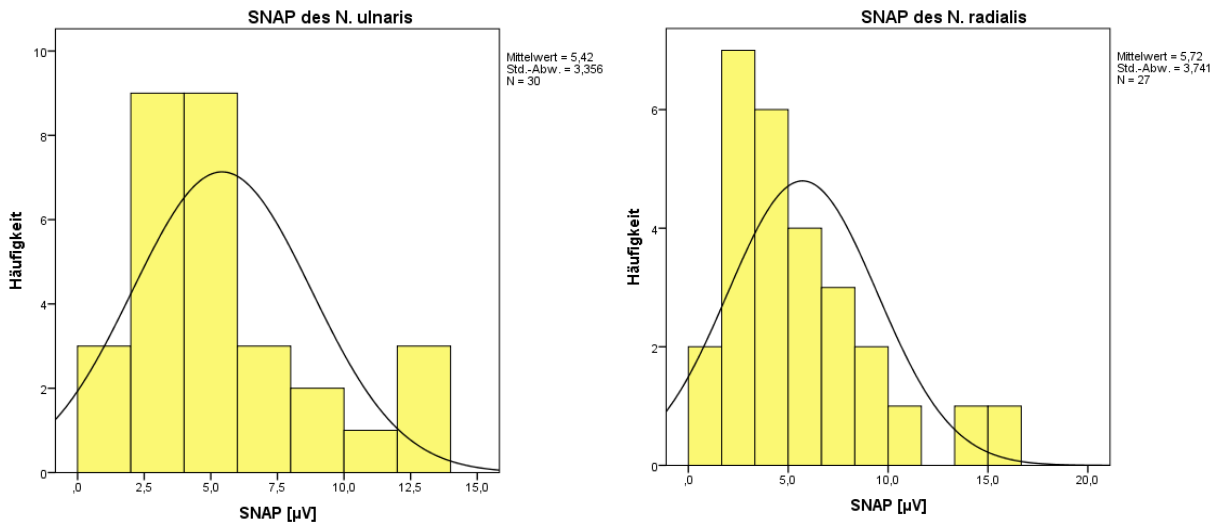


Abb. 13: Nicht-normalverteilte Messwerte für das SNAP des N. ulnaris (links) und des N. radialis (rechts).

Auch bei diesen Mittelwerten zeigten die Frauen etwas höhere und somit günstiger Werte für beide Parameter an (Tab. 15).

Gruppenstatistik: Elektroneurographie II

	H	Mittelwert	Standardabweichung
SNAP des N. ulnaris* männlich	10	4,513	1,8459
SNAP des N. ulnaris* weiblich	20	5,875	3,8628
SNAP des N. radialis* männlich	14	5,480	2,9347
SNAP des N. radialis* weiblich	13	5,971	4,5676

Tab. 15: Elektroneurographie II (MW) bei Männern und Frauen im Vergleich.

Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich jedoch statistisch kein Unterschied zwischen den Mittelwerten von Männern und Frauen: Die Fehlerwahrscheinlichkeit lag bei $p = 0,502$ für den N. ulnaris und bei $p = 0,867$ für den N. radialis (Abb.14 auf S. 48, vergl. Abb. 28-29 auf S. 85-86 im Anhang).

Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von SNAP_ uln_ neu ist über die Kategorien von Geschlecht identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,502 ¹	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

¹Für diesen Test wird die exakte Signifikanz angezeigt.

Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von SNAP_ rad_ neu ist über die Kategorien von Geschlecht identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,867 ¹	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

¹Für diesen Test wird die exakte Signifikanz angezeigt.

Abb. 14: Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben zur Testung der Hypothese, ob ein Unterschied beim SNAP des N. ulnaris oder N. radialis (Nullwerte ausgeschlossen) von Männern und Frauen vorliegt.

Nach linearer Regressionsanalyse konnten wir sehen, dass das Alter lediglich mit dem MSAP des N. ulnaris korrelierte, nämlich bei $p = 0,042$ (Tab. 16). Die Regressionsgerade hatte die Gleichung $y = 5,46 - 0,04x$ (Abb. 15 auf S. 49). Das bedeutet, dass pro Lebensjahr-Zunahme das MSAP um 0,04 mV absinkt.

Koeffizienten: Abhängige Variable = MSAP des N. ulnaris

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			
1 (Konstante)	5,458	,983			5,550	,000
Alter	-,041	,020	-,226		-2,064	,042

Tab. 16: ANOVA-Analyse von Alter mit MSAP des N. ulnaris.

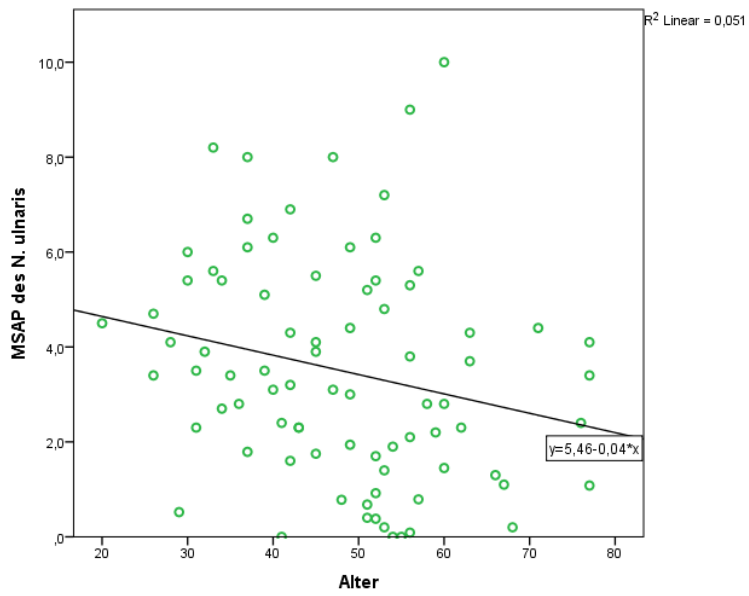


Abb. 15: Regressionskurve von Alter und MSAP des N. ulnaris.

5.5 Muskelkraft

Zunächst betrachteten wir die Kraftgrade als metrische Werte und verglichen die Mittelwerte bzw. Mediane miteinander. Hierbei zeigte sich, dass die Mittelwerte der Männer in allen Fällen etwas niedriger ausfielen als die der Frauen (Abb. 16). Die Mediane der Fingerspreizung fielen mit dem Wert 4 bei den Geschlechtern in allen Kategorien gleich aus.

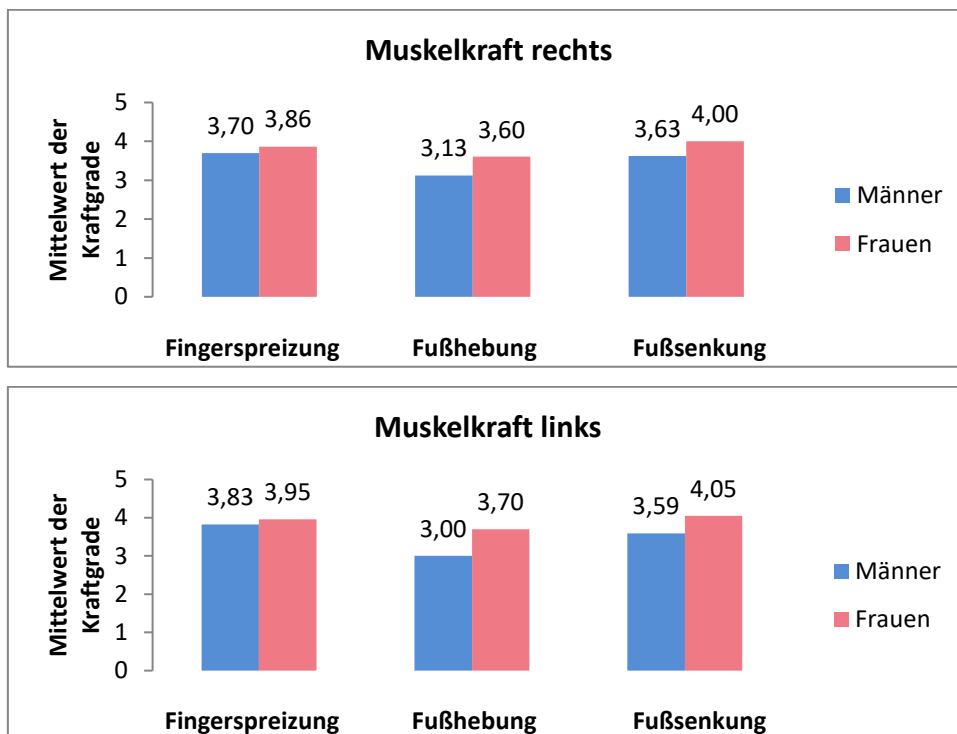


Abb. 16: Mittelwerte der Muskelkraft nach MRC rechts- (oben) bzw. linksseitig (unten).

Da es sich bei der MRC-Skala weder um eine metrische noch um eine echte ordinale Skala handelt, war eine Modifikation notwendig. Wir entschlossen uns dazu, die Kraftmessungen in zwei Gruppen einzuteilen. Hierbei wählten wir den Übergang von Kraftgrad 3 zu 4 als bedeutende Schwelle, die zum einen gut unterscheidbar und zum anderen klinisch sehr relevant ist. Damit konnten gleichzeitig Fehler, die durch die subjektive Messung der MRC entstanden sind, minimiert werden.

Die Gruppen beider Geschlechter verglichen wir mithilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher, stets bei zweiseitiger Betrachtung. An der oberen Extremität fand sich kein Unterschied in der Fingerspreizung der rechten (R) und linken Hand (L) von Männern und Frauen ($p = 0,813 / 0,804$ bei R / L) (Tab. 17 und Abb. 17 auf S. 51).

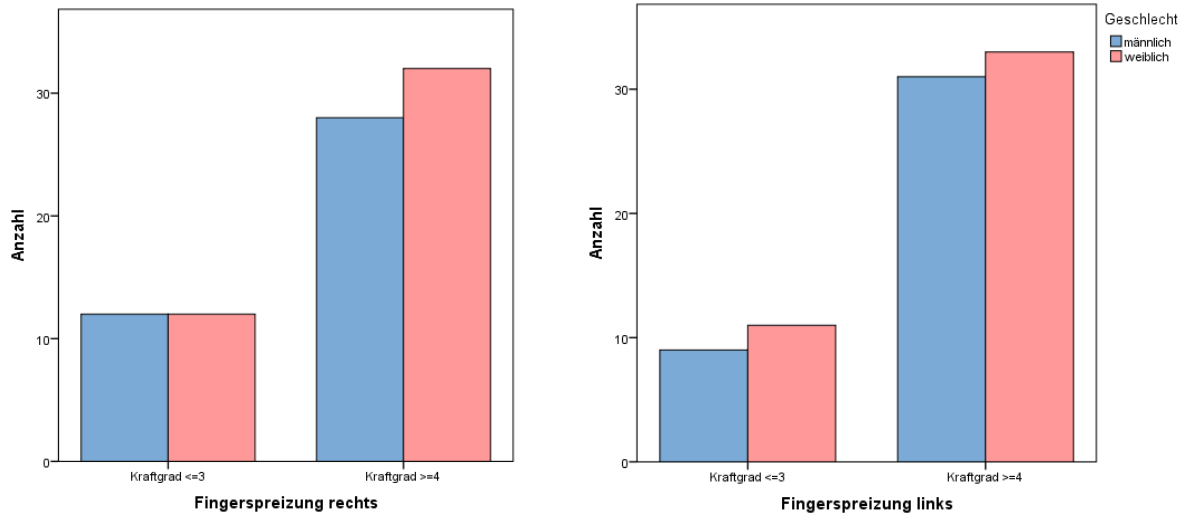


Abb. 17: Vergleich der gruppierten Fingerspreizung rechts (links) und links (rechts) bei Männern und Frauen.

Bei der unteren Extremität zeigte sich lediglich bei der Fußhebung auf der linken Seite ein signifikanter Geschlechterunterschied, wobei Männer schlechter abschnitten (Abb. 18 auf S. 52, Signifikanz mit * dargestellt). Die Fehlerwahrscheinlichkeiten betragen hier $p = 0,112 / 0,019$ für die Fußhebung und $p = 0,194 / 0,172$ (jeweils R / L) für die Fußsenkung (Tab. 17, vergl. Tab. 24-26 auf S. 87-89 im Anhang).

Chi-Quadrat-Test: Kraftgrade gruppiert

	Finger- spreizung R	Finger- spreizung L	Fuß- hebung R	Fuß- hebung L	Fuß- senkung R	Fuß- senkung L
Signifikanz (p)	0,813	0,804	0,112	0,019	0,194	0,172
Männer (H)	40	40	40	39	40	39
Frauen (H)	44	44	43	42	42	43
Gesamt (H)	84	84	83	82	82	82

Tab 17.: Zusammenfassung der zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests zum Vergleich der gruppierten Kraftgrade von Männer und Frauen.

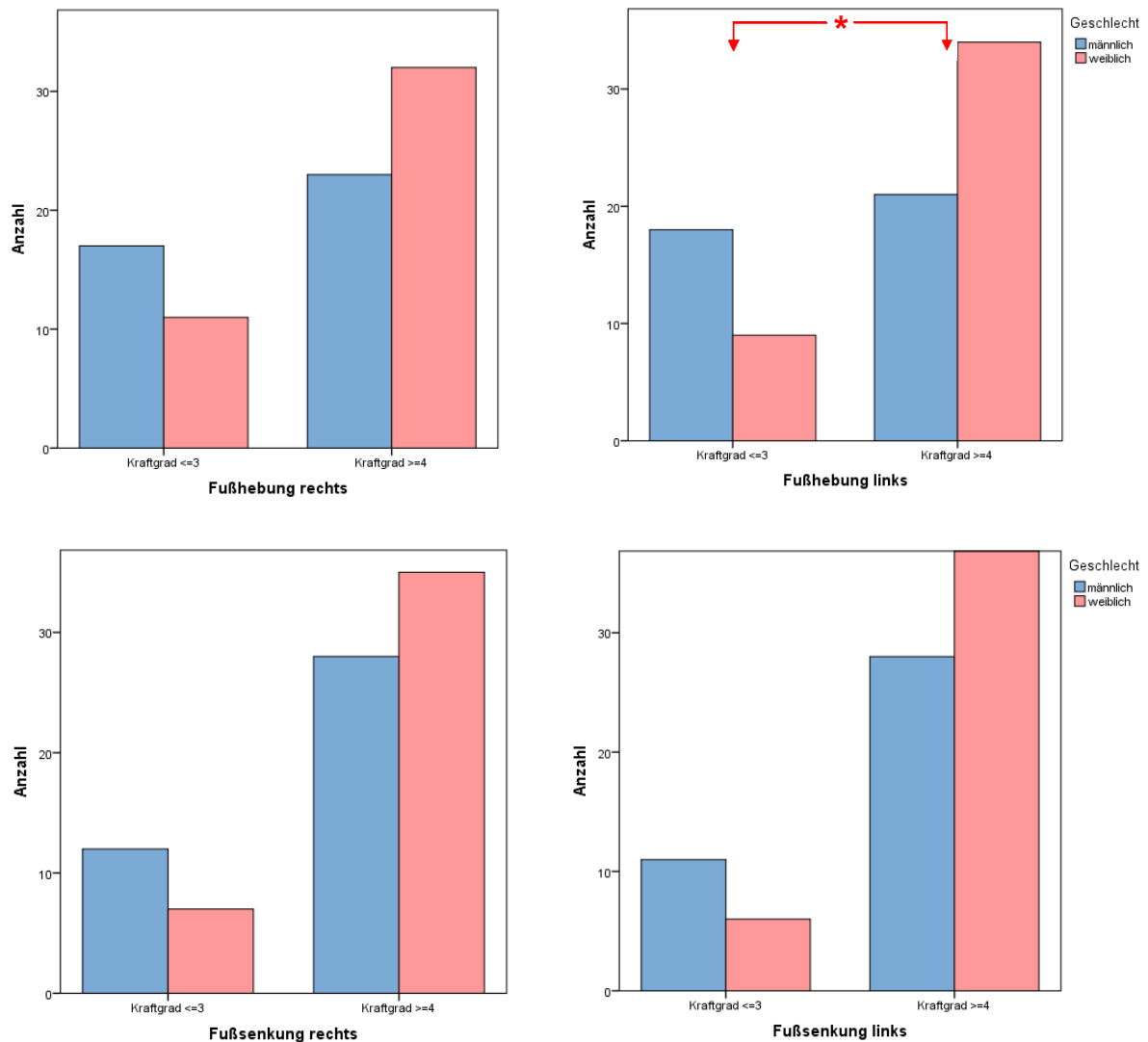


Abb. 18: Verhältnis der gruppierten Fußhebung rechts und links (oben links und rechts) sowie der Fußsenkung rechts und links (unten links und rechts) bei Männern und Frauen.

Mithilfe binär-logistischer Regression und multivariater Analyse bestätigten sich unsere Ergebnisse. Bei der oberen Extremität zeigte sich überhaupt kein Unterschied (Tab. 27 auf S. 90 im Anhang). Bei der unteren Extremität konnten wir zeigen, dass die Muskelkraft unabhängig vom Alter war und unabhängig davon, ob Operationen erfolgt sind oder nicht. Bei listenweisem Ausschlussverfahren war stets das Geschlecht der stärkste Faktor, mit Ausnahme der Fußsenkung rechts, wo sich die Fußoperationen stärker auf einen möglichen Unterschied auswirkten (Tab. 29 auf S. 91 im Anhang). Wir erinnern uns, dass 14 Männer und 15 Frauen am rechten Fuß voroperiert waren, davon 5 Männer (und keine Frau) nur am rechten Fuß (Tab. 2 auf S. 34).

Insgesamt zeigte sich überall eine Tendenz zum Geschlechterunterschied (vergl. Tab. 28-30 auf S. 91-93 im Anhang), allerdings konnte dieser auch hier nur eindeutig und hochsignifikant ($p < 0,001$) bei der Fußhebung links mit $p = 0,017$ für die Variable Geschlecht errechnet werden (Tab. 18).

Fußhebung links: Variablen in der Gleichung									
	B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer	Oberer	
Schritt 1 ^a	Alter	-,023	,019	1,360	1	,243	,978	,941	1,015
	Ge- schlecht(1)	-1,218	,514	5,625	1	,018	,296	,108	,809
	OP_Fuß_li	-,584	,536	1,185	1	,276	,558	,195	1,596
	Konstante	2,650	1,064	6,202	1	,013	14,153		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Fuß_li.

Fußhebung links: Ausschluss, Variablen in der Gleichung									
	B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer	Oberer	
Schritt 1 ^a	Alter	-,023	,019	1,360	1	,243	,978	,941	1,015
	Ge- schlecht(1)	-1,218	,514	5,625	1	,018	,296	,108	,809
	OP_Fuß_li	-,584	,536	1,185	1	,276	,558	,195	1,596
	Konstante	2,650	1,064	6,202	1	,013	14,153		
Schritt 2 ^a	Alter	-,020	,019	1,113	1	,291	,980	,944	1,017
	Ge- schlecht(1)	-1,123	,498	5,075	1	,024	,325	,123	,864
	Konstante	2,282	,992	5,293	1	,021	9,798		
Schritt 3 ^a	Ge- schlecht(1)	-1,175	,494	5,665	1	,017	,309	,117	,813
	Konstante	1,329	,375	12,572	1	,000	3,778		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Fuß_li.

Tab. 18: Binär-logistische Regression der abhängigen Variable Fußhebung links und listenweiser Ausschluss der Kovariaten Alter, Z. n. Operation am linken Fuß und Geschlecht.

Außerdem verglichen wir Kraftwerte für die Dorsalflexion des Fußes, gemessen mithilfe eines Dynamometers. Diese folgten einer Normalverteilung und zeigten einen leichten Verteilungsunterschied zwischen rechter und linker Seite (Abb. 19).

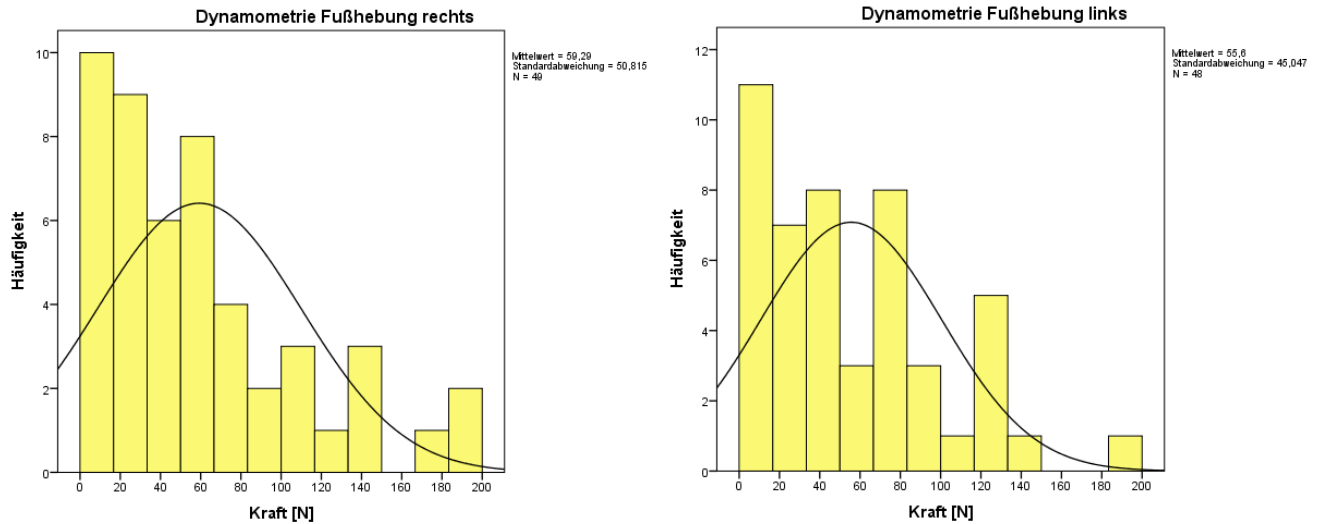


Abb. 19: Normalverteilte Häufigkeiten der Dynamometrie der Fußhebung rechts (links) und links (rechts).

Die Fallzahl betrug hier lediglich 49 (25 Männer, 24 Frauen) für den rechten Fuß bzw. 48 (je 24 pro Geschlecht) für den linken Fuß. Der t-Test zeigte hierbei keine Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppe der Männer im Bezug zu der Gruppe der Frauen ($p= 0,488 / 0,808$ für R / L) (Tab. 20 auf S. 55). Aufgrund ihres größeren Kraftpotenzials zeigten Männer unseren Erwartungen entsprechend etwas höhere Kraftwerte als Frauen: Die Mittelwerte betragen 64,28 / 54,08 (R / L) für Männer und 57,21 / 54,00 (R / L) für Frauen, bei sehr hohen Standardabweichungen (37,5 bis 55,3) (Tab. 19).

Gruppenstatistik: Dynamometrie

		H	Mittelwert	Standardabweichung
Dynamometrie Fußhebung rechts	männlich	25	64,28	55,257
	weiblich	24	54,08	46,342
Dynamometrie Fußhebung links	männlich	24	57,21	52,274
	weiblich	24	54,00	37,534

Tab. 19: Dynamometrie (MW) von Männern und Frauen im Vergleich.

t-Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95 % Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
Dynamometrie Fußhebung rechts	1,836	,182	,698	47	,488	10,197	14,600	-19,174	39,568
			,701	46,183	,487	10,197	14,547	-19,082	39,475
Dynamometrie Fußhebung links	3,428	,071	,244	46	,808	3,208	13,136	-23,233	29,650
			,244	41,736	,808	3,208	13,136	-23,306	29,723

Tab. 20: t-Test bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der Dynamometrie der Fußhebung rechts und links bei Männern und Frauen (obere Zeile = Varianzgleichheit angenommen).

In einer multivariaten Analyse mit den Kovariaten Alter und Z. n. Fußoperation ließ sich der nicht-vorhandene Unterschied der beiden Geschlechter auf beiden Körperseiten bestätigen (Tab. 21, Tab. 22 auf S. 56).

Zwischensubjektfaktoren

		Wertelabel	H
Geschlecht	0	männlich	25
	1	weiblich	24

Parameterschätzer: Abhängige Variable = Dynamometrie Fußhebung rechts

Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	T	Sig.	95 %-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	103,286	30,684	3,366	,002	41,486	165,086
Alter	-,968	,602	-1,609	,115	-2,180	,244
OP_Fuß_re [Geschlecht=0]	-11,821	16,560	-,714	,479	-45,175	21,533
[Geschlecht=1]	13,045	14,853	,878	,384	-16,871	42,961
	0 ^a					

a. Dieser Parameter wird auf Null gesetzt, weil er redundant ist.

Tab. 21: Multivariate Analyse der Dynamometrie der Fußhebung rechts mit den Kovariaten Alter, Z. n. Fußoperation und Geschlecht.

Zwischensubjektfaktoren

		Wertelabel	H
Geschlecht	0	männlich	24
	1	weiblich	24

Parameterschätzer Abhängige Variable = Dynamometrie Fußhebung links

Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	T	Sig.	95 %-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	93,865	26,571	3,533	,001	40,315	147,415
Alter	-,668	,534	-1,251	,217	-1,744	,408
OP_Fuß_li	-20,716	14,824	-1,397	,169	-50,593	9,160
[Geschlecht=0]	1,063	13,681	,078	,938	-26,508	28,635
[Geschlecht=1]	0 ^a					

a. Dieser Parameter wird auf Null gesetzt, weil er redundant ist.

Tab. 22: Multivariate Analyse der Dynamometrie der Fußhebung links mit den Kovariaten Alter, Z. n. Fußoperation und Geschlecht.

6. Schlussfolgerung

Wir untersuchten insgesamt 84 Patienten mit einer CMT1A-Neuropathie und einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis. Das Durchschnittsalter der Männer war um etwa 3 Jahre höher als das der Frauen. Bezüglich Voroperationen an Händen und Füßen zeigte sich kein Unterschied, Frauen hatten sich geringfügig mehr Operationen an den Füßen und Männer an den Händen unterzogen. Die *CMT Neuropathy Scores* zeigten bei Männern stets höhere Punktwerte und damit eine schwerwiegendere Erkrankung als bei Frauen, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auch die schlechteren Ergebnisse bei der Elektroneurographie von Männern waren statistisch nicht signifikant, ebenso könnte die signifikant bessere DML der Männer auf reinem Zufall beruhen. Insgesamt lieferte die Elektroneurographie bei Männern signifikant häufiger keine Reizantworten, insbesondere der sensiblen Ableitungen sowie der FWL. Bezüglich der Dynamometrie erbrachten Männer erwartungsgemäß höhere Kraftwerte als Frauen. In der subjektiven MRC-Messung schnitten sie hingegen stets etwas schlechter ab, bei der Fußhebung auf der linken Seite sogar signifikant schlechter. Dabei waren nur 11 Männer am linken Fuß voroperiert, im Vergleich zu 18 Frauen.

In Zusammenschau aller Befunde scheint es keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Schwere der Erkrankung zwischen Männern und Frauen mit einer CMT1A-Neuropathie zu geben. Weder bei den *CMT Neuropathy Scores* noch bei den übrigen Kraftgraden oder elektroneurographischen Messwerten ließen sich eindeutige Beweise für einen Unterschied errechnen. Die wenigen Signifikanzniveaus unter 5 % können ebenso gut rein zufällig entstanden sein.

Eine Korrelation der *Neuropathy Scores* mit dem Alter konnte gezeigt werden, diese war am stärksten beim CMTNS ausgeprägt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine vorangegangene Studie⁹⁶. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ältere Menschen mit CMT1A-Neuropathie einen höheren Punktwert beim CMTNS erreichen als jüngere Menschen, unabhängig vom Krankheitsbeginn und Verlauf, der interindividuell sehr stark variieren kann. Ein zunehmender Punktwert ist im Übrigen auch bei Menschen ohne CMT-Neuropathie feststellbar. Das MSAP des N. ulnaris korrelierte ebenfalls mit dem Alter, jedoch im negativen Sinne, das Potenzial nimmt im Laufe des Lebens also ab. Auch dies könnte der Fall bei gesunden Menschen sein¹⁰⁹.

7. Diskussion

Als sehr positiv an unserer Studie ist initial zu nennen, dass wir als Neuromuskuläres Zentrum mit Expertise ein relativ großes Patientenkollektiv mit einer sehr seltenen Nervenkrankung bei annähernd gleichem Geschlechterverhältnis vergleichen konnten. Eine vorab durchgeführte Power-Analyse im Institut für Biometrie und Klinische Forschung (IBKF) in Münster hatte eine Mindestanzahl von 68 Patienten für eine Power von 85 % errechnet. Mit 84 Patienten lagen wir deutlich über dieser Zahl und senkten damit die Fehlerwahrscheinlichkeit, obwohl natürlich nicht für jeden untersuchten Parameter 84 Werte zur Verfügung standen. Dafür gab es verschiedene Gründe.

Vorab hatten z. B. nicht alle Patienten in eine elektroneurographische Untersuchung eingewilligt, bei diesen fehlten dann nicht nur die elektroneurographischen Parameter, sondern es konnten auch kein CMTNS und kein CMTNSv2 berechnet werden. Daneben hatten wir Patienten untersucht, bei denen wir für bestimmte Parameter keine Reizantworten erhielten. Hier konnten wir immerhin alle *CMT Neuropathy Scores* bestimmen.

Ein Problem ganz anderer Art stellte die Sicherung der Diagnose dar. Vergleichbar mit Studien aus anderen Ländern konnten auch wir nicht bei allen Patienten einen positiven genetischen Befund liefern. Saporta et al. beispielsweise konnten lediglich bei 67 % ihrer untersuchten Patienten eine molekulargenetische Diagnose sichern, bei einer sehr großen Fallzahl von 787 Patienten. Bei den restlichen 33 % war eine CMT-Erkrankung hochwahrscheinlich gewesen, mögliche Differentialdiagnosen waren ausgeschlossen worden⁵⁵. Die molekulargenetische Sicherung der Diagnose ist aber Voraussetzung für die eindeutige Zuordnung von Patienten zu einem CMT-Subtyp. Durch mehr genetische Befunde hätten wir ggf. mehr Subtypen-Gruppen zum Vergleich heranziehen können. Immerhin war es sehr unwahrscheinlich, dass die Patienten mit unbekannter Diagnose an der für uns entscheidenden CMT1A-Neuropathie erkrankt waren.

Ein Großteil der Patienten konnte prospektiv und von ein- und demselben Arzt untersucht werden. Lediglich bei Anlauf der Studie kümmerte sich ein anderer Arzt um die Erfassung aller Vergleichsparameter. Zur gleichen Beurteilbarkeit erfolgte eine Schulung des zweiten durch den ersten Arzt. Im Verlauf kam es dann zu einer Delegation der zeitaufwendigen, standardisierten Elektroneurographie an einen Medizinisch-technischen Assistenten (MTA). Der Grund hierfür war zum einen die steigende Anzahl an zu untersuchenden Patienten, für die weiterhin nur ein Arzt zur Verfügung stand. Zum anderen zeigte der MTA eine deutliche Überlegenheit in der Durchführung der Untersuchung, was sich sowohl in der kürzeren Zeit der Untersuchung (quantitativ) als auch in

den gefundenen Reizantworten (qualitativ) bemerkbar machte. Insofern muss man davon ausgehen, dass die Elektroneurographie stark untersucherabhängig ist. Während dadurch die absoluten Werte verfälscht werden könnten, minimiert sich der Fehler beim Errechnen der Punktwerte für die *CMT Neuropathy Scores*.

Ebenfalls untersucherabhängig, da sehr subjektiv, sind die Kraftgrade nach MRC-Skala und die Messung der Spitz-stumpf-Diskrimination. Bei ersterem konnten wir Fehler in der genauen Zuordnung der Kraftgrade zweier Untersucher dadurch umgehen, dass wir die Gruppierung in Kraftgrad ≤ 3 und ≥ 4 vollzogen. Jetzt war nur noch entscheidend, ob der Patient einen leichten Widerstand überwinden konnte oder eben nicht. Bei der Spitz-stumpf-Diskrimination dominierte meist ein „sanfter Übergang“ von pathologischem Tastempfinden zu normaler Empfindung. Denn es ist davon auszugehen, dass auch ein gesunder Mensch nicht jeden Reiz genau zuordnen könnte. So schwankten die Untersucher gelegentlich bei zwei Punktwerten und verfälschten die *CMT Neuropathy Scores* so um maximal einen Punktwert. Ähnlich, aber seltener, verhielt es sich im Übrigen auch beim Vibrationsempfinden, wo bei mehrfachem Anlegen der Stimmgabel gelegentlich unterschiedliche Messwerte erreicht wurden und der Untersucher schließlich die Entscheidung der Zuordnung treffen musste.

Im Rahmen der Dynamometrie der Fußhebung fiel uns auf, dass der erreichte Kraftwert häufig nicht dem subjektiven Empfinden des Untersuchers bei der Kraftmessung mittels MRC entsprach. Außerdem ergaben sich besonders bei männlichen Probanden falschhohe Messwerte bei Einsatz des Dynamometers, da nicht primär die Schienbeinmuskulatur für die Fußhebung eingesetzt wurde, sondern das gesamte Bein angehoben wurde bzw. eine Überstreckung im Kniegelenk stattfand. Dadurch ergaben sich Verfälschungen durch Einsatz des M. iliopsoas bzw. des M. quadriceps femoris, die deutlich über dem lagen, was der M. tibialis anterior allein ergeben hätte. Mit einem ähnlichen Problem hatte es auch die Arbeitsgruppe um Solari et al. zu tun, die keine zuverlässigen Ergebnisse bei der Untersuchung der maximalen isometrischen Kontraktionskraft (*maximal voluntary isometric contraction* = MVIC) der Unterschenkelmuskulatur erhalten hatte. Sie lösten das Problem, indem der jeweilige Fuß am Gerät fixiert wurde ¹¹⁰.

Bei Betrachtung der Ergebnisse aus unserer CMT1A-Kohorte ließ sich ein Geschlechterunterschied lediglich bei der Fußhebung auf einer Seite ausmachen. Unsere Hypothese, dass Männer schwerer betroffen sein könnten als Frauen, mussten wir deshalb verwerfen, da dieser Wert nicht ausreicht, um die Erkrankungsschwere ausreichend zu

beeinflussen. Schließlich stellt der CMTNS bzw. der CMTNSv2 das Gesamtbild aus klinischem und elektroneurographischem Befund dar und geht somit über die Kraft der Muskulatur hinaus. Und bei beiden konnten wir keinen signifikanten Unterschied errechnen. Stattdessen konnten wir bestätigen, dass das Alter wesentlich zur Schwere der Erkrankung beiträgt. CMTNS und CMTNSv2 nahmen pro Jahr um 0,11 Punkte zu, gemessen ab dem 12. Lebensjahr. Vergleichbar hierzu kamen Shy et al. sogar zu einer Steigerung um 0,686 Punkte pro Jahr beim CMTNS und um 1,368 Punkte beim NIS. Interessanterweise nahm der CMTNS mit fortgeschrittenem Alter schneller zu, nämlich um 0,011 Punkte pro Jahr, die der Patient vom Durchschnittsalter der untersuchten Kohorte entfernt war ⁹³.

Wenn unsere Analyse die Gesamtheit richtig widerspiegelt, dürften keine krankheitsmodifizierenden Geschlechterfaktoren vorhanden sein, zumindest nicht bei der CMT1A. Bei anderen Subtypen der CMT, insbesondere der CMTX, könnte das anders sein. Aufgrund der zu kleinen Patientenzahlen konnten die anderen Subtypen in unserer Studie aber nicht systematisch untersucht werden.

Obwohl eine ausreichende Power in der statistischen Analyse für z. B. den CMTNS/CMTNSv2 erreicht wurde, ließe sich die Fallzahl durch das Hinzuziehen von Patientendaten aus den anderen Neuromuskulären Zentren mit Bezug zum CMT-Register (Aachen, Göttingen und München) deutlich steigern. Zufällige (Nicht-)Unterschiede könnten dadurch verringert werden. Auch ein internationaler Vergleich wäre sicherlich lohnenswert, zumal das CMT-Register weltweit verbreitet ist. Daneben existieren viele weitere Datenbanken und Wissenschaftler sprechen sich für eine stärkere weltweite Vernetzung aus ¹¹¹.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien zum konkreten Geschlechterunterschied von CMT1A-Patienten. Die erste dieser Art wurde 2007 von Swan et al. durchgeführt: Sie verglichen Frauen mit CMT1A, die nie schwanger gewesen waren, mit solchen, die mindestens eine Schwangerschaft durchgemacht hatten. Als Zielgröße diente erstmals nicht die Lebensqualität (*quality of life* = QoL), sondern der CMTNS. Es zeigte sich, dass schwangere Frauen zwar während der Schwangerschaft schlechtere Punktwerte zeigten als nicht-schwangere, dass sich diese Werte aber nach Beendigung der Schwangerschaft wieder angleichen. Gleichzeitig verglich das Team die Gesamtheit dieser Frauen (H= 59, 56 %) mit einer Vergleichsgruppe von männlichen CMT1A-Patienten (H= 47). Hierbei konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf den CMTNS

festgestellt werden, ebenso verhielt es sich bei den NLGs und MSAPs, beim *25-foot walk*-Test und bei einem Fragebogen zur Handfunktion. Der mittlere NIS fiel bei Männern zwar höher aus, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ⁹⁶.

Später untersuchten Verhamme et al. 44 CMT1A-Patienten (53 % weiblich) im Verlauf von 5 Jahren und benutzten als Vergleichsparameter u. a. einen sog. *generic sickness impact profile*, einen Score, der als Prozentanteil der maximalen Dysfunktion definiert ist. Dabei stellten sie fest, dass die körperliche Behinderung bei der Erstuntersuchung bei den Frauen erhöht war (9,5 zu 5,2 %) und dass gleichzeitig die Zunahme in 5 Jahren bei den Frauen signifikant höher war als bei den Männern (2,3 zu 0,5 %). Eine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und Erkrankungsschwere konnte in einer univariaten Analyse hingegen nicht errechnet werden, sodass in Bezug darauf keine Vorhersage über den 5-Jahresverlauf getroffen werden konnte. Das MSAP des N. ulnaris und dessen Verschlechterung im Verlauf zeigte keinen Geschlechterunterschied. Ebenso verhielt es sich mit dem CMTNS, diversen zeitabhängigen Bewegungstests wie dem *nine-hole peg test* (9HPT) und der Muskelkraft, wobei Frauen wie erwartet geringere Kraftwerte erbrachten als Männer ¹¹².

Colomban et al. fanden in einer Studie mit 189 CMT1A-Patienten (62 % weiblich) heraus, dass Frauen ausgehend von der Lebensqualität und von einigen klinischen Parametern schwerer betroffen waren als Männer. Aus der Befragung stellten sie fest, dass Frauen signifikant häufiger stürzten, Medikamente einnahmen, operiert wurden und an einem Karpaltunnel-Syndrom (KTS) litten. Objektiv gesehen zeigten Frauen mehr Schwierigkeiten bei Bewegungsabläufen der Arme - gemessen am ONLS für die obere Extremität - und beim Laufen - gemessen am 10-Meter-auf-Zeit-Gehtest (*Ten-meter timed walking test* = T10MW). Der ONLS für die untere Extremität zeigte hingegen keinen Geschlechterunterschied, ebensowenig unterschied sich der mittlere CMTNS von Frauen von dem der Männer. Auch bei den restlichen abgefragten Aspekten (Fußdeformitäten, Gleichgewichtsstörungen, Verstauchungen, Feinmotorik der Hände/Schreiben, Ballengang, Skoliose, Tremor, Handkrämpfe, Hörstörungen, Schlafapnoe, Schmerzmedikation, Physiotherapie, Hilfsmittel) fanden die Wissenschaftler keine Präferenz eines Geschlechts ⁹⁷.

Unser Ergebnis, dass sich der CMTNS und elektroneurographische Parameter von Männern und Frauen nicht unterscheiden, wird demnach durch die bisherigen Forschungsergebnisse bestätigt. Statistische Signifikanz entspricht aber nicht unbedingt der medizinischen Relevanz. So können Männer und Frauen objektiv gleich schwer betroffen

sein, doch die Frauen könnten die Erkrankung als gravierender und belastender empfinden. Diese Hypothese könnte der Grund für die Ergebnisse bisheriger Studien sein, die sich mit dem Unterschied in der Lebensqualität von Männern und Frauen mit CMT-Neuropathien beschäftigen. Die QoL wird hierbei anhand von subjektiven Angaben der Patienten in Fragebögen ermittelt, objektive oder tatsächlich messbare Daten werden dabei nicht herangezogen.

Es wäre also denkbar, dass Frauen tatsächlich mehr unter einer CMT1A leiden, weil Sie häufiger verantwortlich sind für Kinder und Haushalt und womöglich zusätzlich noch einem Beruf nachgehen. Aufgrund der Vererbbarkeit der Erkrankung müssen sich betroffene Frauen dann nicht nur um die eigene Erkrankung, sondern auch um die der betroffenen Kinder kümmern und sorgen. Bei der Erledigung all dieser Aufgaben wird ihnen ihre Krankheit womöglich deutlicher bewusst als Männern mit CMT-Neuropathie, deren gesunde Partnerinnen ihnen viele Aufgaben abnehmen können. Diese psychosozialen Faktoren wurden in unserer Arbeit allerdings nicht erfasst und sind auch nicht aus der Literatur belegt, bleiben insofern spekulativ.

Einen ähnlichen Gedanken verfolgten allerdings bereits 2005 Vinci et al. in einer der ersten Studien zur Lebensqualität von CMT-Patienten. Sie benutzten einen QoL-Fragebogen vom Typ *short-form health survey* (SF-36) und fanden heraus, dass Frauen ihrer Kohorte niedrigere Werte aufwiesen als Männer, ebenso Ältere im Vergleich zu Jüngeren und Nicht-Arbeitende im Vergleich zu Arbeitenden. Allerdings setzten sie ihre Ergebnisse nicht in Bezug zu einem CMT-Subtyp, da nur 53 ihrer 121 Patienten (44 %) zur damaligen Zeit eine genetische Diagnose erhielten, nur ein knappes Drittel hatte eine gesicherte CMT1A ¹⁰¹. Shy et al. bekräftigen im Anschluss die Vermutung, dass psychologische Faktoren und affektive Störungen den Geschlechterunterschied erklären könnten, unabhängig von der tatsächlichen Erkrankungsschwere ¹¹³.

Auch bei Padua et al. fiel die Lebensqualität von 127 Frauen (59 %) mit CMT gemessen am SF-36 geringer aus als die der 87 betroffenen Männer der Kohorte. Von den 214 Patienten hatten immerhin 92 % eine genetische Diagnose erhalten, bei 78,5 % davon war von einer CMT1 die Rede ⁹⁵. Vinci et al. widmeten sich im Anschluss an diese Studie der Frage, inwieweit Depressionen den mentalen Aspekt der QoL beeinflussen und einen Geschlechterunterschied provozieren, fanden in ihrer untersuchten Kohorte allerdings keinen Zusammenhang zwischen Ausmaß einer Depression und erreichtem QoL-Wert ¹¹⁴.

Bei Redmond et al. fand sich unter Anwendung des SF-36 an 295 betroffenen CMT-Patienten verschiedener Subtypen (58 % weiblich) kein Geschlechterunterschied, obwohl Männer durchschnittlich schlechtere Werte erreichten. In dieser Kohorte gaben 31 % an, an einer CMT1A zu leiden und 47 % war ihre Diagnose unbekannt. Lediglich das Alter korrelierte hier signifikant mit der Erkrankungsschwere ¹⁰⁰.

Weiteren Aspekten der Erkrankung bzw. Komorbiditäten widmeten sich Boentert et al. Sie fanden in einer Internet-basierten Befragung von 227 CMT-Patienten (57 % weiblich, insgesamt 47 % mit CMT1-Neuropathie) heraus, dass die Frauen signifikant häufiger und stärker von einem Restless-legs-Syndrom (RLS) betroffen waren als Männer. Ein RLS korrelierte wiederum stark mit einer verminderten Lebensqualität. In Bezug auf die Fatigue, die Tagesschläfrigkeit und die Schlafqualität fanden sie hingegen keine Hinweise auf einen Geschlechterunterschied ⁵². Ein OSAS tritt bewiesenermaßen gehäuft bei CMT1A-Patienten auf, eine eindeutige Geschlechtspräferenz war hierbei bislang nicht zu ermitteln ^{115,116}.

Taniguchi et al. führten an einer kleinen Gruppe von 25 CMT1A-Patienten (60 % weiblich) ebenfalls den SF-36 durch. Bei ihrer Auswertung teilten sie den Fragenkatalog in die Kategorien funktionale Kapazität, körperliche Aspekte, Schmerzen, allgemeiner Gesundheitsstatus, mentale Gesundheit, Vitalität, soziale sowie emotionale Aspekte auf. Dann untersuchten sie diese in Bezug auf Geschlecht, Alter und Beschäftigungsverhältnis, fanden jedoch keinerlei Korrelation zueinander ⁹⁹.

Bei Johnson et al. wurden mittels eines Fragebogens 214 Symptome über 20 Themen an 407 CMT-Patienten (64 % weiblich) abgefragt. Fast die Hälfte der Patienten (H= 198, 49 %) hatte keine genetisch gesicherte Diagnose, der Anteil der CMT1A betrug 36 %. Es fanden sich wenige Unterschiede zwischen einzelnen CMT-Subtypen, lediglich die proximale Beinschwäche wurde bei den CMT2A-Patienten (7 %) überdurchschnittlich häufig beobachtet. In Bezug auf das Geschlecht gaben Frauen signifikant häufiger eine proximale Beinschwäche, Aktivitätseinschränkungen, Erschöpfung, Schmerz, Taubheit und gastrointestinale Symptome an ⁹⁸.

In Zusammenschau all dieser Studien sehe ich bei fast allen den großen Nachteil, dass CMT-Patienten verschiedener Subtypen miteinander verglichen wurden und somit keine konkrete Aussage zum Geschlechterunterschied von CMT1A-Patienten getroffen wer-

den kann. Auch muss man leider davon ausgehen, dass die genetisch nicht-diagnostizierten und damit möglicherweise nicht an CMT erkrankten Patienten, die bis zu 50 % pro Studie ausmachten, das Gesamtergebnis verfälschten.

Auffällig ist, dass in allen Studien der Anteil von Frauen höher war als der von Männern. Hier könnte man die Hypothese aufstellen, dass entweder mehr Frauen von einer CMT-Neuropathie betroffen sind, dass sie häufiger ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen oder dass die Beteiligung an Studien bei Frauen höher ist. Diese Fragestellungen möchte ich an dieser Stelle nicht weiter ausführen.

Es ist in meinen Augen fraglich, inwieweit der CMTNS bzw. der CMTNSv2 tatsächlich die Schwere der Erkrankung wiedergeben kann. Mir fehlt hierbei vor allem eine Differenzierung zwischen oberer und unterer Extremität. So gaben einige unserer Patienten sensible Symptome an den oberen Extremitäten an, die Scores bildeten aber nur die sensiblen Symptome an den unteren Extremitäten ab. Ein anderes Beispiel: Viele Patienten besaßen einen Rollstuhl, den sie aber sehr selten nutzten. Es musste abgewogen werden, was anzukreuzen ist: Häufig benutzte Gehhilfe oder selten benutzter Rollstuhl? Vielleicht hätten Patienten mit Gehhilfen auch von einem Rollstuhl profitiert, diesen aber noch nicht beantragt bzw. nicht genehmigt bekommen. Als besonders problematisch am CMTNS und CMTNSv2 empfinde ich die elektrophysiologischen Messwerte, die herangezogen werden. Ein MSAP und eine mNLG an den Armen waren in den meisten Fällen erhältlich und sind sicherlich sinnvolle Parameter, um den Fortschritt der Erkrankung zwischen den Individuen zu vergleichen. Sensible Potenziale hingegen waren nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle ableitbar, sodass hier für einen Großteil der Patienten 4 maximale Punkte vergeben wurden und kaum Differenzierung stattfand. Dies zeigte sich beim SNAP des N. ulnaris, der beim CMTNS einberechnet wurde, noch deutlicher als beim SNAP des N. radialis, der für den CMTNSv2 verwendet wurde. Nicht umsonst hatte sich die Arbeitsgruppe um Murphy bewusst für den N. radialis als sensiblen Nerven für den CMTNSv2 entschieden, weil der N. ulnaris bei deren Untersuchungen ebenfalls häufiger nicht abgeleitet werden konnte (64 % aller Fälle vs. 48 % beim N. radialis). Der CMTNSv2 sollte auch deshalb den CMTNS ablösen, weil er weniger abhängig vom Untersucher gewesen sein soll, was in unserer Studie weniger Relevanz hatte⁹². Das SNAP des N. radialis sei laut Sadjadi et al. lediglich dafür geeignet, Unterschiede bei milde Erkrankten deutlich zu machen; insbesondere die Motorik und Kraft der Arme zeigten eine deutliche Differenzierungskraft bei schwer Erkrankten¹¹⁷. Dass ein SNAP möglicherweise generell ungeeignet sein könnte, um zwischen der Schwere verschiedener

Patienten mit CMT zu unterscheiden, verdeutlichten Mannil et al. am Beispiel des N. ulnaris, wie im weiteren Verlauf noch erläutert wird ¹⁰.

Der geringen Veränderung der Erkrankungsschwere im Zeitverlauf, die sich nur schwer detektieren lässt, haben sich auch Piscoquito et al. gewidmet. Sie nennen in diesem Zusammenhang zum ersten Mal den Begriff *sensitive-to-change outcome measures* (OMs). Sie verglichen bisherige klinische Studien miteinander und konnten zeigen, dass insbesondere der CMTNS den Progressionsverlauf über zwei Jahre nur unzureichend darstellen konnte. Im Gegensatz dazu hätten insbesondere die Kraft- und Schnelligkeitstest die Verschlechterung im Verlauf am besten anzeigen können, allen voraus der 9HPT und die klinisch relevante Kraftmessung des Faustschlusses und der Fußhebung ¹¹⁸.

Zu einem ähnlichen Entschluss kam auch die Gruppe um Mannil et al., die die untersuchten Parameter in primäre und sekundäre aufteilten und sie in Ihrer Diskriminationsstärke gegenüberstellten (Abb. 20).

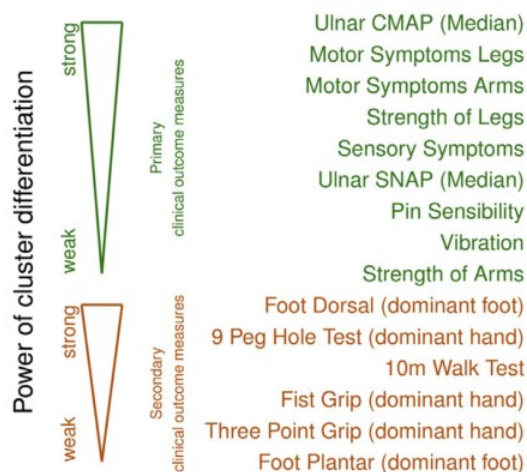


Abb. 20: Diskriminationsstärke verschiedener Parameter im Vergleich (aus Mannil et al., 2014).

Auch in deren Studie wurden der 9HPT und die Dynamometrie der Fußhebung als besonders sensitiv für Veränderungen in der Erkrankungsschwere bewertet. Dies galt ebenfalls für den T10MW, die motorischen Symptome an Armen und Beinen, die Kraftgrade der Beine und die sensiblen Symptome. Als wenig geeignete Parameter konnten das SNAP des N. ulnaris, die Feinsensibilität, das Vibrationsempfinden und die Kraftgrade der Arme, die alle Teil des CMTNS bzw. CMTNSv2 sind, identifiziert werden. Als schwach stellten sich im Unterschied zu Piscoquito et al. die Kraft des Faustschlusses, die des Dreipunktgriffes (das Messgerät wird hierbei von Digitus I-III gedrückt gehalten) und der Fußsenkung heraus, wobei hier jeweils nur die dominante Seite beurteilt wurde. Anhand dieser Ergebnisse stellten sie dem klassischen CMTNS drei unterschiedliche Variationen gegenüber, die in Tab. 23 aufgeführt sind. In ihrer statistischen Analyse

stellte sich der sog. CMTNSmod als der Score mit der meisten Diskriminationskraft in Bezug auf die Krankheitsschwere bei CMT1A-Patienten heraus ¹⁰.

	CMTNSfull	CMTNSsignif	CMTNSmod
Primäre Parameter	MSAP des N. ulnaris	MSAP des N. ulnaris	MSAP des N. ulnaris
	Motorische Symptome der Beine	Motorische Symptome der Beine	Motorische Symptome der Beine
	Motorische Symptome der Arme	Motorische Symptome der Arme	Motorische Symptome der Arme
	Kraft der Beine	Kraft der Beine	Kraft der Beine
	Sensible Symptome	Sensible Symptome	Sensible Symptome
	SNAP des N. ulnaris	SNAP des N. ulnaris	
	Feinsensibilität	Feinsensibilität	
	Vibrationsempfinden	Vibrationsempfinden	
	Kraft der Arme	Kraft der Arme	
Sekundäre Parameter	Fußhebung	Fußhebung	Fußhebung
	9HPT	9HPT	9HPT
	T10MW	T10MW	T10MW
	Faustschluss		
	Dreipunktgriff		
	Fußsenkung		
Max. Punktzahl	60	48	32

Tab. 23: Gegenüberstellung von CMTNSfull, CMTNSsignif und CMTNSmod, nach dem Modell von Mannil et al., 2014.

Im Gegensatz hierzu hatte sich übrigens bei Padua et al. die Kraft der oberen Extremität stärker auf die Lebensqualität ausgewirkt als die der unteren Extremität, vermutlich, weil die Kraft der Arme eine stärkere Differenzierung zuließ. Motorische Symptome der Beine resultierten v. a. in Schmerzen und zunehmender Behinderung und korrelierten so gesehen negativ mit der Lebensqualität ¹¹⁹.

Der von Mannil et al. definierte CMTNSmod wurde bislang in keiner anderen Studie aufgegriffen. Auch alternative Scores, die den Schweregrad und die Progression der CMT mit Zahlenwerten wiederzugeben vermögen, wie z. B. der NIS oder der ONLS wurden in bisherigen Studien deutlich seltener verwendet als der CMTNS bzw. der CMTNSv2. Die Beurteilung von Gleichgewichtsstörungen wäre ein weiterer möglicher Vergleichsparameter. Hierfür stünden z. B. die *Tinetti Balance Scale* (TBS) und die *Berg Balance Scale* (BBS) zur Verfügung. Beide Tests zeigten eine hochsignifikante Korrelation zueinander, zum CMTNS und zur distal-betonten Muskelschwäche ¹²⁰.

Eine Untersuchung von Kindern war nicht Bestandteil unserer Arbeit, obwohl auch Kinder im CMT-Register repräsentiert werden, ihr Anteil ist bislang allerdings sehr gering. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass Kinder häufiger bei Neuropädiatern in Behandlung sind und die erste Vorstellung in einem Neuromuskulären Zentrum normalerweise erst mit Erreichen der Adoleszenz erfolgt. Ein Geschlechtervergleich bei Kindern ist problematisch, da sich diese in verschiedenen Stadien der Entwicklung befinden und Geschlechtsmerkmale unterschiedlich stark ausgeprägt sind (präpubertär, frühpubertär, spätpubertär und interindividuell). So wundert es nicht, dass in der Literatur keine Studien zu diesem Thema zu finden sind, wohingegen die Detektion sinnvoller Verlaufsparemtern bei Kindern einen wichtigen Forschungsaspekt darstellt.

So untersuchten Pagliano et al. 21 Patienten mit CMT1A im Alter von 6 bis 17 Jahren bezüglich der Hand- und Fußkraft (Dynamometrie), des CMTNS und CMTES, dem ONLS, dem *Walk-12*-Fragebogen sowie dem 9HPT. Sie zeigten, dass die Kinder bei allen genannten Parametern mehrheitlich pathologische Werte präsentierten, forderten jedoch kindgerechte OMs und einen eigenen Score, der kurze Zeit später folgte ⁴².

Burns et al. untersuchten 172 Kinder und junge Erwachsene im Alter von 3 bis 20 Jahren mit unterschiedlichen CMT-Subtypen aus vier verschiedenen Ländern. Als Vergleichsparameter führten sie einen neuen Score für Kinder ab 3 Jahren ein, den sog. *CMT Pediatric Scale* (CMTPedS). Dieser setzt sich aus 11 Bereichen zusammen, für die eine maximale Punktzahl von 44 vergeben werden kann. Der Test erwies sich in ihren Analysen als zuverlässig, valide und sensitiv zur Detektion der Krankheitsprogression bei Kindern ¹²¹. Die Arbeitsgruppe betonte in einer anderen Untersuchung, dass der CMTPedS für Kinder der bislang geeignetste Test sei, dieser jedoch im Laufe des Lebens durch den CMTNSv2 ersetzt werden solle. Die Verwendung eines Scores über die gesamte Lebensspanne sei nicht sinnvoll ¹²².

8. Ausblick

Die CMT-Neuropathie zählt zu den seltenen Nervenerkrankungen, die selbst von erfahrenen Neurologen verkannt wird und unter Ärzten anderer Fachrichtungen oftmals gänzlich unbekannt ist. Zu viele CMT-Neuropathien werden deshalb jahrelang übersehen oder fehlgedeutet. Eine stärkere Vernetzung zwischen Neurologen, Neuropädiatern, Pädiatern und Orthopäden ist deshalb notwendig. Außerdem muss das Wissen über hereditäre Neuropathien stärker in die Öffentlichkeit und an die Ärzteschaft getragen werden. Die Gründung von Neuromuskulären Zentren, wie sie an einigen Unikliniken in Deutschland bereits existieren, hat in den letzten Jahren schon wesentlich zu einer höheren Aufklärungsrate geführt. Die Erleichterung der Patienten, nach Jahren der Unwissenheit den Grund für ihre Beschwerden zu erkennen, ist enorm, selbst wenn es sich dabei um eine bislang unheilbare Erkrankung handelt und die Entscheidung über Lebensführung und Familienplanung wesentlich von dieser Diagnose abhängig ist.

Dennoch werden wir uns weiterhin mit dem Problem beschäftigen müssen, nicht allen Patienten eine Diagnose nennen zu können, trotz ausgeklügelter molekulargenetischer Testverfahren. Die Hoffnung besteht darin, die verantwortlichen Gene in Zukunft besser kennen und verstehen zu lernen und die diagnostischen Möglichkeiten auszuweiten und wirtschaftlicher zu machen.

Ein aktuelles Review von Ekins et al. geht übersichtlich auf bisherige Errungenschaften und zukünftige Forschungsziele im Bereich der CMT-Neuropathien ein, eine Übersicht der Forschungsschwerpunkte ist in Abb. 21 auf S. 69 dargestellt ¹¹¹. Laut Review existieren zahlreiche neue experimentelle Studien, vom Tiermodell (Mäuse, Ratten, Fische, Fliegen) zum besseren Verständnis seltener CMT-Subtypen, über die Erforschung intrazellulärer Regulationsproteine und deren Beeinflussung (Neuregulin-1, Bryostatin, Bortezomib, Rapamycin, Ethoxyquin⁵⁹ und andere) bis hin zur Geneersatztherapie und dem Einsatz von induzierten pluripotenten Stammzellen (*induced pluripotent stem cells* = iPSC).

Im Bereich der Geneersatztherapie wird das Neurotrophin-3 (NT-3) genannt, welches mittels adenoassoziiertem Virus (AVV) in Muskelzellen eingeschleust werden konnte und zu einer Verbesserung von motorischer Funktion, Histopathologie und Elektrophysiologie peripherer Nerven bei demyelinisierender CMT führte ¹²³. Einen weiteren Erfolg dieser Art hatte die Arbeitsgruppe um Kagiava et al. zu verbuchen: GJB1-Knockout-Mäusen wurde intrathekal mittels lentiviralen Vektoren das GJB1-Gen injiziert und so die

Expression von Connexin32 in untersuchten Schwann-Zellen um bis zu 50 % gesteigert. Sowohl klinisch als auch elektrophysiologisch konnte ein deutlicher Benefit dieser Therapie verzeichnet werden ¹²⁴. Diese Forschungsergebnisse geben Grund zur Annahme, dass solche Therapieformen in Zukunft auch für die Anwendung am Menschen möglich sein könnten.

Priority Level	Projects
Highest	Ensure clinical trials for potential treatments for CMT1A are successful and drugs are approved rapidly by regulators. (Short term impact)
	Develop sensitive, robust outcome measures for CMT. (Long term impact)
	Demonstrate the impact of therapeutics through a measurable impact on quality of life of CMT patients. (Short term and long term impact)
	Ensure early accurate diagnosis of patients with CMT. (Long term impact)
	Set up multiple HTS using FDA and proprietary compounds against various <i>in vitro</i> models for different CMT forms. (Long term impact)
Medium	Translate early mid stage preclinical discoveries for CMT. (Mid-long term impact)
	Prioritize promising preclinical candidates for other forms of CMT that can be quickly assessed for efficacy in multiple <i>in vivo</i> animal models. (Long term impact)
	Foster increased academic-industry-foundation collaborations. (Long term impact)
	Identify new mechanisms and targets for treatment of CMT. (Long term impact)
	Recruit patients through registries for future clinical trials. (Short term impact)
Lower	Provide research materials and models in central repositories. (Long term impact)
	Explore gene therapy and stem cells as longer term approaches. (Long term impact)

Abb. 21: Forschungsschwerpunkte der CMT-Neurophathien, sortiert nach Priorität und unterteilt in Lang- und Kurzeinfluss (aus Ekins et al., 2015).

Was die OMs angeht, so werden sich die bereits genannten Parameter in der MRT-Diagnostik (vergl. 1.5.4 Bildgebung auf S. 12) möglicherweise weiter etablieren und neue Biomarker entdeckt werden. Alternativ zum 6MWT beim Neurologen könnte das Laufen z. B. mithilfe des *StepWatch Step Activity Monitors* im Alltag des Patienten aufgezeichnet und später in der Klinik ausgewertet werden ¹²⁵.

Es bleibt offen, ob der CMTNS bzw. der CMTNSv2 in zukünftigen Studien weiterhin als primärer Parameter benutzt oder ob neue Scores wie der CMTNSmod ¹⁰ Einzug finden werden. Auch ist unklar, ob die QoL zur Beurteilung von Behandlungserfolgen stärker in den Vordergrund rücken wird ¹¹¹.

9. Literaturverzeichnis

1. Kazamel M, Boes CJ. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J Neurol*. 2015;262(4):801-805.
2. Charcot J, Marie P. Sur une forme paritculaire d'atrophie musculaire progressive souvent familial debutant par les pieds et les jamber et atteignant plus tard les mains. *Rev Med*. 1886.
3. Tooth H. The peroneal type of progressive muscular atrophy. *London: Lewis*. 1886.
4. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 1968;18(6):619-625.
5. Schreiber S, Oldag A, Kornblum C, et al. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP. *Muscle Nerve*. 2013;47(3):385-95.
6. Dejerine J, Sottas J. Sur la névrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. *C R Soc Biol*. 1893;45:63-96.
7. Merkies ISJJ, Faber CG, Lauria G. Advances in diagnostics and outcome measures in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*. 2015;596:3-13.
8. Remiche G, Kadhim H, Maris C, Mavroudakis N. [Peripheral neuropathies, from diagnosis to treatment, review of the literature and lessons from the local experience]. *Rev Med Brux*. 2013;34(4):211-20.
9. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet*. 1996;4(1):25-33.
10. Mannil M, Solari A, Leha A, et al. Selected items from the Charcot-Marie-Tooth (CMT) Neuropathy Score and secondary clinical outcome measures serve as sensitive clinical markers of disease severity in CMT1A patients. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(11):1003-1017.
11. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*. 1974;6(2):98-118.
12. Barreto LCLS, Oliveira FS, Nunes PS, et al. *Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review*. Vol 46.; 2016:157-165.
13. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8:654-667.
14. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(8):873-878.
15. Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat J-M. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst*. 2013;18:113-29.
16. Rotthier A, Baets J, Timmerman V, Janssens K. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(2):73-85.
17. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):6-14.
18. Gess B, Schirmacher A, Young P. [Genetics of neuropathies]. *Nervenarzt*. 2013;84(2):157-65.

19. Koehler PJ, Baas F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Diagnosis in the first family (1947) confirmed. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(4):412-3.
20. Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord.* 1997;7:529-532.
21. Mathis S, Corcia P, Tazir M, et al. Peripheral myelin protein 22 gene duplication with atypical presentations: a new example of the wide spectrum of Charcot-Marie-Tooth 1A disease. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):524-8.
22. Timmerman V, Strickland A V, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease within the Frame of the Human Genome Project Success. *Genes (Basel).* 2014;5(1):13-32.
23. Valentijn LJ, Bolhuis PA, Zorn I, et al. The peripheral myelin gene PMP-22/GAS-3 is duplicated in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet.* 1992;1(3):166-170.
24. Vance JM, Nicholson GA, Yamaoka LH, et al. Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a to chromosome 17. *Exp Neurol.* 1989;104(2):186-9.
25. Raeymaekers P, Timmerman V, De Jonghe P, et al. Localization of the mutation in an extended family with Charcot-Marie-Tooth neuropathy (HMSN I). *Am J Hum Genet.* 1989;45(6):953-8.
26. Lenssen PPA, Gabreels-Festen AAWM, Valentijn LJ, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. *Brain.* 1998;22(17):1451-1458.
27. Kleopa KA, Scherer SS. Molecular genetics of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med.* 2006;8:107-122.
28. Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med.* 2006;8:123-130.
29. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, Gouider R. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain.* 2001;30:1958-1967.
30. Murphy SM, Ovens R, Polke J, et al. X inactivation in females with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(7):617-21.
31. Siskind CE, Murphy SM, Ovens R, Polke J, Reilly MM, Shy ME. Phenotype expression in women with CMT1X. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(2):102-107.
32. Madrid R, Bradley WG, Davis CJ. The peroneal muscular atrophy syndrome. Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. Part 2. Observations on pathological changes in sural nerve biopsies. *J Neurol Sci.* 1977;32(1):91-122.
33. Shy ME, Patzkó A. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:475-483.
34. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 4. In: *GeneReviews.* ; 1998.
35. Nicholson G, Ouvrier R. GDAP1 mutations in CMT4: Axonal and demyelinating phenotypes?: The exception "proves the rule." *Neurology.* 2002;59(12):1835-1836.
36. de Retana PF, Poggio D. Charcot-Marie-Tooth syndrome: Orthopaedic considerations. *Rev Española Cirugía Ortopédica y Traumatol English Ed.* 2011;55(2):151-157.

37. Berciano J, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Infante J, Combarros O. Charcot-Marie-Tooth disease: a review with emphasis on the pathophysiology of pes cavus. *Rev Española Cirugía Ortopédica y Traumatol English Ed.* 2011;55(2):140-150.
38. Howcroft DWJ, Kumar S, Makwana N. Charcot Marie Tooth Disease. *Orthop Trauma.* 2009;23(4):274-277.
39. Boffeli TJ, Tabatt JA. Minimally invasive early operative treatment of progressive foot and ankle deformity associated with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Foot Ankle Surg.* 2014:1-8.
40. Ward CM, Dolan L a, Bennett DL, Morcuende JA, Cooper RR. Long-term results of reconstruction for treatment of a flexible cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(12):2631-2642.
41. Don R, Serrao M, Vinci P, et al. Foot drop and plantar flexion failure determine different gait strategies in Charcot-Marie-Tooth patients. *Clin Biomech.* 2007;22(8):905-916.
42. Pagliano E, Moroni I, Baranello G, et al. Outcome measures for Charcot-Marie-Tooth disease: clinical and neurofunctional assessment in children. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(3):237-42.
43. Arthur-Farraj PJ, Murphy SM, Laura M, et al. Hand weakness in Charcot-Marie-Tooth disease 1X. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(7):622-6.
44. Wood VE, Huene D, Nguyen J. Treatment of the upper limb in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hand Surg Br.* 1995;20(4):511-518.
45. Gemignani F, Melli G, Alfieri S, Inglese C, Marbini A. Sensory manifestations in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2004;9(1):7-14.
46. Ribiere C, Bernardin M, Sacconi S, et al. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012;55(3):160-173.
47. Ramchandren S, Jaiswal M, Feldman E, Shy ME. Effect of pain in pediatric inherited neuropathies. *Neurology.* 2014;82(9):793-7.
48. Johnson NE, Sowden J, Dilek N, et al. Prospective study of muscle cramps in Charcot-Marie-tooth disease. *Muscle Nerve.* 2015;51(4):485-8.
49. Sheth S, Francies K, Siskind CE, Feely SME, Lewis RA, Shy ME. Diabetes mellitus exacerbates motor and sensory impairment in CMT1A. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13(4):299-304.
50. Ursino G, Alberti MA, Grandis M, et al. Influence of comorbidities on the phenotype of patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(11):902-906.
51. Gargiulo P, Vinci P, Navarro-Cremades F, Rellini AH. Sexual functioning in women with mild and severe symptoms of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Sex Med.* 2013;10(7):1800-6.
52. Boentert M, Dzierwas R, Heidbreder A, et al. Fatigue, reduced sleep quality and restless legs syndrome in Charcot-Marie-Tooth disease: a web-based survey. *J Neurol.* 2010;257(4):646-52.
53. Boentert M, Knop K, Schuhmacher C, Gess B, Okegwo A, Young P. Sleep disorders in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(3):319-25.
54. Dubourg O, Mouton P, Brice A, LeGuern E, Bouche P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord.* 2000;10(3):206-208.

55. Saporta AS, Sottile SL, Miller L, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2011;69:22-33.
56. Cornett KMD, Menezes MP, Bray P, et al. Phenotypic variability of childhood Charcot-Marie-Tooth disease. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):1-7.
57. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T. Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.
58. Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Electrodiagnosis of polyneuropathy. *Neurophysiol Clin.* 2000;30:339-351.
59. Verhagen WIM, Gabreëls-Festen AAWM, van Wensen PJM, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies : a clinical , electroneurophysiological and morphological study. *J Neurol Sci.* 1993;116:176-184.
60. Ruth A, Schulmeyer FJ, Roesch M, Woertgen C, Brawanski A. Diagnostic and therapeutic value due to suspected diagnosis, long-term complications, and indication for sural nerve biopsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(3):214-7.
61. Young P. [Sural nerve biopsy for unclear polyneuropathy. Against]. *Nervenarzt.* 2014;85(8):1018-20.
62. Yiu EM, Brockley CR, Lee KJ, et al. Peripheral nerve ultrasound in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology.* 2015;84(6):569-74.
63. Dortch RD, Dethrage LM, Gore JC, Smith SA, Li J. Proximal nerve magnetization transfer MRI relates to disability in Charcot-Marie-Tooth diseases. *Neurology.* 2014;83(17):1545-53.
64. Gallardo E, García A, Combarros O, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain.* 2006;129(Pt 2):426-37.
65. Chung KW, Suh BC, Shy ME, et al. Different clinical and magnetic resonance imaging features between Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and 2A. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(8):610-8.
66. Høyer H, Braathen GJ, Busk ØL, et al. Genetic diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease in a population by next-generation sequencing. *Biomed Res Int.* 2014;2014:210401.
67. Choi BO, Koo SK, Park MH, et al. Exome sequencing is an efficient tool for genetic screening of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat.* 2012;33(11):1610-1615.
68. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1304-1314.
69. Grandis M, Shy ME. Current Therapy for Charcot-Marie-Tooth Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2005;7:23-31.
70. Aitkens SG, McCrory MA, Kilmer DD, Bernauer EM. Moderate resistance exercise program: Its effect in slowly progressive neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:711-715.
71. Kilmer DD, McCrory MA, Wright NC, Aitkens SG, Bernauer EM. The effect of a high resistance exercise program in slowly progressive neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75:560-563.
72. Matjacić Z, Zupan A. Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy. *Disabil Rehabil.* 2006;28(23):1455-1459.
73. Lencioni T, Rabuffetti M, Piscoquito G, et al. Postural stabilization and balance assessment in Charcot-Marie-Tooth 1A subjects. *Gait Posture.* 2014;40:481-486.

74. Kilmer DD. Response to aerobic exercise training in humans with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(11 Suppl):S148-150.
75. Burns J, Sman AD, Cornett KMD, et al. Safety and efficacy of progressive resistance exercise for Charcot-Marie-Tooth disease in children: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2017;1(2):106-113.
76. Madorsky I, Opalach K, Waber A, et al. Intermittent fasting alleviates the neuropathic phenotype in a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurobiol Dis*. 2009;34(1):146-154.
77. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med*. 2004;10:396-401.
78. Lewis RA, McDermott MP, Herrmann DN, et al. High-dosage ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: results of a randomized, double-masked, controlled trial. *JAMA Neurol*. 2013;70(8):981-987.
79. Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, Baas F, de Visser M, van Schaik IN. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *BMC Med*. 2009;7(70):1-9.
80. Micallef J, Attarian S, Dubourg O, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1103-1110.
81. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):320-328.
82. Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:537-544.
83. Toth C. Poor tolerability of high dose ascorbic acid in a population of genetically confirmed adult Charcot-Marie-Tooth 1A patients. *Acta Neurol Scand*. 2009;120:134-138.
84. Attarian S, Vallat JM, Magy L, et al. An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(199):1-15.
85. Chumakov I, Millet A, Cholet N, et al. Polytherapy with a combination of three repurposed drugs (PXT3003) down-regulates PMP22 over-expression and improves myelination, axonal and functional parameters in models of CMT1A neuropathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(201):1-16.
86. Mandel J, Bertrand V, Lehert P, et al. A meta-analysis of randomized double-blind clinical trials in CMT1A to assess the change from baseline in CMTNS and ONLS scales after one year of treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):74.
87. Watanabe K. [Treatment for Patients with Charcot-Marie-Tooth disease: Orthopaedic aspects]. *Shinkei kenkyū no shinpo*. 2016;68(1):51-57.
88. Ferrarin M, Lencioni T, Rabuffetti M, Moroni I, Pagliano E, Pareyson D. Changes of gait pattern in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a 18 months follow-up study. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;10(1):65.
89. Steiner I, Gotkine M, Steiner-Birmanns B, et al. Increased severity over generations of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neurol*. 2008;255(6):813-

90. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology*. 1999;53:1660-1664.
91. Padua L, Aprile I, Caliandro P, Pazzaglia C, Commodari I, Tonali P. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability [5]. *Neurology*. 2006;66:614-615.
92. Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, et al. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(3):191-198.
93. Shy ME, Chen L, Swan ER, et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*. 2008;70(5):378-83.
94. Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):973-6.
95. Padua L, Aprile I, Cavallaro T, et al. Variables influencing quality of life and disability in Charcot Marie Tooth (CMT) patients: Italian multicentre study. *Neurol Sci*. 2006;27(6):417-423.
96. Swan ER, Fuerst DR, Shy ME. Women and men are equally disabled by Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*. 2007;68(11):873.
97. Colomban C, Micallef J, Lefebvre MN, et al. Clinical spectrum and gender differences in a large cohort of Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):155-160.
98. Johnson NE, Heatwole CR, Dilek N, et al. Quality-of-life in Charcot-Marie-Tooth disease: The patient's perspective. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(11):1018-23.
99. Taniguchi JB, Elui VMC, Osório FL, et al. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):392-6.
100. Redmond AC, Burns J, Ouvrier RA. Factors that influence health-related quality of life in Australian adults with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord*. 2008;18(8):619-25.
101. Vinci P, Serrao M, Millul A, et al. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*. 2005;65(6):922-4.
102. Caruso D, Scurati S, Roglio I, Nobbio L, Schenone A, Melcangi RC. Neuroactive Steroid Levels in a transgenic rat model of CMT1A Neuropathy. *J Mol Neurosci*. 2008;34(3):249-53.
103. Désarnaud F, Do Thi AN, Brown AM, et al. Progesterone stimulates the activity of the promoters of peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells. *J Neurochem*. 1998;71(4):1765-8.
104. Melcangi RC, Magnaghi V, Cavarretta I, et al. Progesterone derivatives are able to influence peripheral myelin protein 22 and P0 gene expression: possible mechanisms of action. *J Neurosci Res*. 1999;56(4):349-57.
105. Martini L, Magnaghi V, Melcangi RC. Actions of progesterone and its 5alpha-reduced metabolites on the major proteins of the myelin of the peripheral nervous system. *Steroids*. 2003;68(10-13):825-829.
106. Kovacic U, Zele T, Osredkar J, Sketelj J, Bajrović FF. Sex-related differences in the regeneration of sensory axons and recovery of nociception after peripheral nerve crush in the rat. *Exp Neurol*. 2004;189(1):94-104.
107. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*. 1980;103(2):259-280.

108. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med*. 2008;40(8):665-71.
109. Shy ME, Blake J, Krajewski K, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*. 2005;64(7):1209-14.
110. Solari A, Laurà M, Salsano E, Radice D, Pareyson D. Reliability of clinical outcome measures in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord*. 2008;18(1):19-26.
111. Ekins S, Litterman NK, Arnold RJG, et al. A brief review of recent Charcot-Marie-Tooth research and priorities [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research*. 2015;4:53.
112. Verhamme C, Van Schaik IN, Koelman JHTM, De Haan RJ, De Visser M. The natural history of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: A 5-year follow-up study. *Brain*. 2009;132(12):3252-3262.
113. Shy ME, Rose MR. Charcot-Marie-Tooth disease impairs quality of life: why? And how do we improve it? *Neurology*. 2005;65(6):790-1.
114. Vinci P, Gargiulo P, Navarro, Cremades FP, Baldini L, Panunzi. Depression and Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Phys Med Rehabil Eura Medicophys*. 2006;5:140-149.
115. Dematteis M, Pépin JL, Jeanmart M, Deschaux C, Labarre-Vila A, Lévy P. Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Lancet*. 2001;357(9252):267-272.
116. Dziewas R, Waldmann N, Böntert M, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):829-31.
117. Sadjadi R, Reilly MM, Shy ME, et al. Psychometrics evaluation of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNSv2) second version, using Rasch analysis. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(3):192-196.
118. Piscosquito G, Reilly MM, Schenone A, et al. Responsiveness of clinical outcome measures in Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(12).
119. Padua L, Aprile I, Cavallaro T, et al. Relationship between clinical examination, Quality of Life, disability and depression in CMT patients: Italian Multicenter study. *Neurol Sci*. 2008;29(3):157-162.
120. Monti Bragadin M, Francini L, Bellone E, et al. Tinetti and Berg balance scales correlate with disability in hereditary peripheral neuropathies: a preliminary study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(4):423-427.
121. Burns J, Ouvrier R, Estilow T, et al. Validation of the Charcot-Marie-Tooth disease pediatric scale as an outcome measure of disability. *Ann Neurol*. 2012;71(5):642-52.
122. Burns J, Menezes M, Finkel RS, et al. Transitioning outcome measures: relationship between the CMTPedS and CMTNSv2 in children, adolescents and young adults with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2013;18(2):177-180.
123. Sahenk Z, Galloway G, Clark KR, et al. AAV1.NT-3 Gene Therapy for Charcot-Marie-Tooth Neuropathy. *Mol Ther*. 2014;22(3).
124. Kagiava A, Sargiannidou I, Theophilidis G, et al. Intrathecal gene therapy rescues a model of demyelinating peripheral neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(17):1-9.

125. Schmidt AL, Pennypacker ML, Thrush AH, Leiper CI, Craik RL. Validity of the StepWatch Step Activity Monitor: preliminary findings for use in persons with Parkinson disease and multiple sclerosis. *J Geriatr Phys Ther.* 2011;34(1):41-5.

10. Anhang

DATENERFASSUNG CMT-REGISTER

Patient:

Geburtsdatum:

Diagnose

demyelinisierend
axonal
intermediate

Vererbung

dominant
rezessive
X-linked
Unbekannt

CMT subtype

1 2 4 X intermediate unbekannt

CMT subtype 2

A B B1 B2 C D E

Operationen

Hand links / rechts
Fuß links / rechts

Kraft

Medical Research Council (MRC)

MRC	Test
5	Normale Kraft
4+	Wie 4, bewegt jedoch gegen stärkeren, durchgehenden Widerstand
4	Schwach, bewegt aber gegen Schwerkraft und mäßigen Widerstand
4-	Wie 4, bewegt aber nur gegen minimalen, durchgehenden Widerstand
3	Kann nicht gegen Widerstand, wohl aber im vollen Umfang gegen die Schwerkraft bewegen
2	Bewegt nur nach Aufhebung der Schwerkraft
1	Nur sichtbare Kontraktion, kein Bewegungseffekt

Gelenk	Muskel	Funktion	rechts	links
Metacarpalia	M. dorsalis interosseus I	Abd. digiti I+II		
oberes Sprunggelenk	M. tibialis ant.	Fusshebung		
oberes Sprunggelenk	M. gastrocnemius	Fussenkung		

Abb. 22: Datenerhebungsbogen des Friedrich-Baur-Instituts für Anamnese und die Kraftgrade nach MRC.

CMTNS:

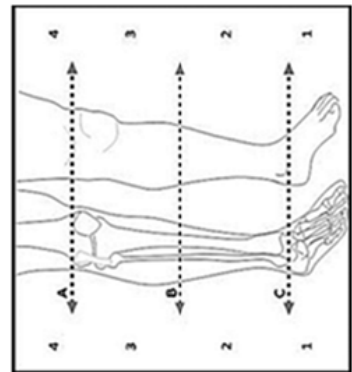
(bitte Zutreffendes ankreuzen; nur ein Kreuz pro Spalte)

Parameter	0	1	2	3	4
sensible Symptome:	keine <input type="checkbox"/> ja	auf Zehen begrenzt <input type="checkbox"/> ja	einschließlich Knöchel <input type="checkbox"/> ja	einschließlich Knie <input type="checkbox"/> ja	Knie überschreitend <input type="checkbox"/> ja
Motorische Symptome:					
-Beine:	keine <input type="checkbox"/> ja	Stolpern, Hängenbleiben mit den Zehen, Fußheberschwäche <input type="checkbox"/> ja	Unterschenkel-Fuß-Orthese an mind. einem Bein <input type="checkbox"/> ja	Gehstock, Gehwagen, chirurg. Fußgelenksstabilisierung <input type="checkbox"/> ja	Rollstuhl <input type="checkbox"/> ja
-Arme:	keine <input type="checkbox"/> ja	Schwierigkeiten, Knöpfe und Reißverschlüsse zu benutzen <input type="checkbox"/> ja	Unfähigkeit, Knöpfe/Reißverschlüsse zu benutzen, Schreiben möglich <input type="checkbox"/> ja	Schreiben oder Tastaturbenutzung unmöglich <input type="checkbox"/> ja	Symptome an prox. Armen <input type="checkbox"/> ja
Spitz-Stumpf-Diskrim.	normal <input type="checkbox"/> ja	an Fingern/Zehen herabgesetzt <input type="checkbox"/> ja	einschließlich Handgelenk/ Knöchel herabgesetzt <input type="checkbox"/> ja	Bis einschließl. Ellbogen/ Knie herabgesetzt <input type="checkbox"/> ja	bis über Ellbogen/Knie hinaus herabgesetzt <input type="checkbox"/> ja
Pallästhesie:	normal <input type="checkbox"/> ja	an Fingern/Zehen herabgesetzt <input type="checkbox"/> ja	bis einschließlich Handgelenk/ Knöchel herabgesetzt <input type="checkbox"/> ja	Bis einschließlich Ellbogen/ Knie herabgesetzt <input type="checkbox"/> ja	bis über Ellbogen/Knie hinaus herabgesetzt <input type="checkbox"/> ja
Kraft					
-Beine:	normal <input type="checkbox"/> ja	Kraftgrad 4+, 4-, 4- Dorsalflexion Fuß <input type="checkbox"/> ja	KG \leq 3 Dorsalflexion Fuß <input type="checkbox"/> ja	\leq 3 Dorsalflexion und Plantarflexion Fuß <input type="checkbox"/> ja	proximale Parese <input type="checkbox"/> ja
-Arme:	normal <input type="checkbox"/> ja	4+, 4-, 4- kurze Handmuskeln/Finger-Extensoren <input type="checkbox"/> ja	\leq 3 Handmuskeln/Finger-Extensoren <input type="checkbox"/> ja	$<$ 5 Handextensoren <input type="checkbox"/> ja	Parese Oberhalb des Ellbogens <input type="checkbox"/> ja
Ulnaris CMAP: (Medianus)	$>$ 6 mV ($>$ 4mV) <input type="checkbox"/> ja	4.0–5.9 mV (2.8–3.9 mV) <input type="checkbox"/> ja	2.0-3.9 mV (1.2-2.7 mV) <input type="checkbox"/> ja	0.1-1.9 mV (0.1-1.1 mV) <input type="checkbox"/> ja	nicht ableitbar <input type="checkbox"/> ja
Ulnaris SNAP: (Medianus)	$>$ 9 μ V $>$ 22 μ V <input type="checkbox"/> ja	6.0-8.9 μ V 14.0-21.9 μ V <input type="checkbox"/> ja	3.0-5.9 μ V 7.0-13.9 μ V <input type="checkbox"/> ja	0.1-2.9 μ V 0.1-6.9 μ V <input type="checkbox"/> ja	nicht ableitbar <input type="checkbox"/> ja
Summe (max.36)					

Abb. 23: Datenerhebungsbogen des Friedrich-Baur-Instituts für den CMTNS.

Patientenetikett

DYNAMOMETRY CITEC			
Messung (Newton)	1	2	3
Fussheber rechts			Höchster Wert
Fussheber links			
NINE-HOLE-PEG TEST			
rechts			Zeit (m:ss)
links			
10-METER GEHTEST			



CMTNS Version 2					
Parameter	0	1	2	3	4
Sensibilität					
sensorische Symptome*	keine <input type="checkbox"/>	auf Zehen begrenzt <input type="checkbox"/>	einschließlich Knöchel <input type="checkbox"/>	einschließlich Knie <input type="checkbox"/>	Knie überschreitend <input type="checkbox"/>
Spitz-Stumpf-Diskriminierung*	normal <input type="checkbox"/>	herabgesetzt unterhalb/ am Knöchel <input type="checkbox"/>	herabgesetzt bis zur distalen Hälfte des US <input type="checkbox"/>	herabgesetzt bis einschließlich Knie <input type="checkbox"/>	Knie überschreitend herabgesetzt <input type="checkbox"/>
Vibrationsempfinden	normal <input type="checkbox"/>	an Großzehe herabgesetzt <input type="checkbox"/>	bis zum Knöchel herabgesetzt <input type="checkbox"/>	bis Knie herabgesetzt (Tuberositas tibiae) <input type="checkbox"/>	an Knie und Knöchel nicht vorhanden <input type="checkbox"/>
Motorik					
Symptomatik Beine	keine <input type="checkbox"/>	Stolpern, Hängenbleiben mit den Zehen, Fußheberschwäche <input type="checkbox"/>	Orthese für mind. ein Fußgelenk, Fuß-Ops <input type="checkbox"/>	Gehhilfen (Stock, Rollator) <input type="checkbox"/>	Rollstuhl <input type="checkbox"/>
Symptomatik Arme	keine <input type="checkbox"/>	Schwierigkeiten, Knöpfe, Reißverschlüsse zu benutzen <input type="checkbox"/>	Unfähigkeit, Knöpfe/ Reißverschlüsse zu benutzen <input type="checkbox"/>	Schneiden d. meisten Nahrungsmittel unmöglich <input type="checkbox"/>	Symptome an prox. Armen <input type="checkbox"/>
Kraft					
Beine	normal <input type="checkbox"/>	Kraftgrad 4+, 4- in Dorsalext. oder Plantarflex ob. Sprunggelenk <input type="checkbox"/>	Kraftgrad \leq /= 3 Dorsalext. oder Plantarflex ob. Sprunggelenk <input type="checkbox"/>	Dorsalext. + Plantarflexion OSG Kraftgrad \leq /= 3 <input type="checkbox"/>	proximale Parese <input type="checkbox"/>
Arme**	normal <input type="checkbox"/>	Kraftgrad 4+, 4- M. abd. pollicis brev. + first dorsal interosseus <input type="checkbox"/>	Kraftgrad \leq /= 3 M. abd. pollicis brev. + first dorsal interosseus <input type="checkbox"/>	Handextensoren Kraftgrad \leq 5 <input type="checkbox"/>	Parese oberhalb des Ellenbogens <input type="checkbox"/>
CMAP					
Ulnaris (Medianus)	≥ 6 mV (≥ 4 mV) <input type="checkbox"/>	4.0-5.9 mV (2.8-3.9 mV) <input type="checkbox"/>	2.0-3.9 mV (1.2-2.7 mV) <input type="checkbox"/>	0.1-1.9 mV (0.1-1.1 mV) <input type="checkbox"/>	nicht ableitbar <input type="checkbox"/>
Seite? rechts/links					
SNAP					
Radialis; antidromic	≥ 15.0 μ V <input type="checkbox"/>	10.0-14.9 μ V <input type="checkbox"/>	5.0-9.9 μ V <input type="checkbox"/>	1.0-4.9 μ V <input type="checkbox"/>	< 1.0 μ V <input type="checkbox"/>
Seite? rechts/links					
Summe					gesamt <input type="checkbox"/>

* siehe Abbildung links
 ** beide genannte Muskeln testen; Score des stärkeren wählen

Abb. 24: Datenerhebungsbogen des Friedrich-Baur-Instituts für den CMTNSv2 und die Dynamometrie.

CMT Neuropathy Score version 1 (CMTNSv1)

Parameter	Score				
	0	1	2	3	4
Sensory symptoms	None	Limited to toes	Extends up to and may include ankles	Extends up to and may include knees	Extends above Knees
Motor symptoms Legs	None	Trips, catches toes, slaps feet	AFO on at least 1 leg or ankle support	Cane, walker, ankle surgery	Wheelchair most of the time
Motor symptoms Arms	None	Difficulty with buttons/zips	Unable to do buttons or zip but can write	Can not write or use keyboard	Proximal arms
Pin Sensibility	Normal	Reduced in fingers/toes	Reduced up to and may include wrist/ankle	Reduced to and may include elbow/knee	Reduced above elbow/knee
Vibration	Normal	Reduced at fingers/toes	Reduced at wrist/ankle	Reduced at elbow/knee	Reduced above elbow/knee
Strength Legs	Normal	4+, 4, or 4- on foot dorsiflexion	≤ 3 on foot dorsiflexion	≤ 3 on dorsiflexion and plantar flexion	Proximal weakness
Strength arms	Normal	4+, 4, or 4- on intrinsic or finger extensors	≤ 3 on intrinsic or finger extensors	≤ 5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP* (Median)	>6 mV (> 4 mV)	4.0-5.9 mv (2.8-3.9)	2.0-3.9 mv (1.2-2.7)	0.1-1.9 mV	Absent (Absent)
Ulnar SAP** (Median)	9 μ V (> 22 μV)	6.0-8.9μV (14.0-21.9)	3.0-5.9μV (7.0-13.9)	0.1-2.9μV (0.1-6.9)	Absent (Absent)

Abb. 25: CMTNS oder CMTNSv1 (aus Piscoquito et al., 2015).

CMT neuropathy score – Version 2.

Parameter	0	1	2	3	4
Sensory symptoms *	None	Symptoms below or at ankle bones	Symptoms up to the distal half of the calf	Symptoms up to the proximal half of the calf, including knee	Symptoms above knee (above the top of the patella)
Motor symptoms (legs) †	None	Trips, catches toes, slaps feet Shoe inserts	Ankle support or stabilization (AFOs) Foot surgery ‡	Walking aids (cane, walker)	Wheelchair
Motor symptoms (arms)	None	Mild difficulty with buttons	Severe difficulty or unable to do buttons	Unable to cut most foods	Proximal weakness (affect movements involving the elbow and above)
Pinprick sensibility *§	Normal	Decreased below or at ankle bones	Decreased up to the distal half of the calf	Decreased up to the proximal half of the calf, including knee	Decreased above knee (above the top of the patella)
Vibration/	Normal	Reduced at great toe	Reduced at ankle	Reduced at knee (tibial tuberosity)	Absent at knee and ankle
Strength (legs) ¶	Normal	4+, 4, or 4- on foot dorsiflexion or plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion or ≤3 on foot plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion and ≤3 on plantar flexion	Proximal weakness
Strength (arms) ¶	Normal	4+, 4, or 4- on intrinsic hand muscles **	≤3 on intrinsic Hand muscles **	≤5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP	≥6 mV	4–5.9 mV	2–3.9 mV	0.1–1.9 mV	Absent
(median)	(≥4 mV)	(2.8–3.9)	(1.2–2.7)	(0.1–1.1)	(absent)
Radial SAP amplitude, antidromic testing	≥15 µV	10–14.9 µV	5–9.9 µV	1–4.9 µV	<1 µV

AFO, ankle-foot orthoses; CMAP, compound muscle action potential; SAP, sensory action potential.

* Use the picture below to discriminate the level of the symptoms.

† Uses aid most of the time. The patient was prescribed to wear/use or should be wearing/using the aid in the examiner's opinion (see written instructions, Table S2).

‡ See written instructions for details of eligible foot surgery.

§ Abnormal if patient says it is definitely decreased compared to a normal reference point.

/ Use Rydel-Seiffer tuning fork. Definition of normal: ≥5.

¶ Limb strength scores refer to MRC grade.

** Intrinsic hand muscles strength assessment: test only abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseus (FDI), then choose the stronger to give the score.

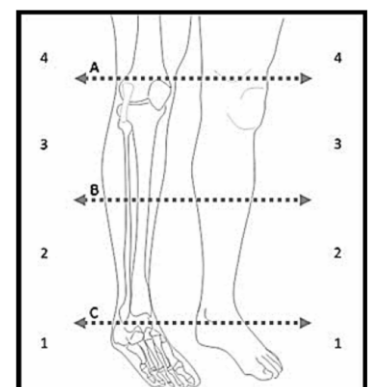


Abb. 26: CMTNSv2 (aus Murphy et al., 2011).

Name:
Date:

Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

Instructions: The examiner should question **and** observe the patient in order to determine the answers to the following questions. Note should be made of any other disorder other than peripheral neuropathy which limits function at the foot of the page.

ARM SCALE

Does the patient have any symptoms in their hands or arms, eg tingling, numbness or weakness? Yes No
(if "no", please go to "legs" section)

Is the patient affected in their ability to:

	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Wash and brush their hair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Turn a key in a lock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Use a knife and fork together (or spoon, if knife and fork not used)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do or undo buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dress the upper part of their body excluding buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If all these functions are prevented can the patient make purposeful movements with their hands or arms? Yes No Not applicable

Arm Grade

0=Normal

1=Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed

2=Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed

3=Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed

4=Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible

5=Disability in both arms preventing all purposeful movements

SCORE= _____

LEG SCALE

	Yes	No	Not applicable
Does the patient have difficulty running or climbing stairs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient have difficulty with walking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does their gait look abnormal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
How do they mobilise for about 10 metres (ie 33 feet)?			
Without aid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With a wheelchair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If they use a wheelchair, can they stand and walk 1 metre with the help of one person? Yes No Not applicable

If they cannot walk as above are they able to make some purposeful movements of their legs, eg reposition legs in bed? Yes No Not applicable

Does the patient use **ankle foot orthoses/braces?** (please circle) Yes No If yes: (please circle) right/left

Leg grade

0=Walking/climbing stairs/running not affected

1=Walking/climbing stairs/running is affected, but gait does not look abnormal

2=Walks independently but gait looks abnormal

3=Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)

4=Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm, frame)

5=Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metre with the help of one person

6=Restricted to wheelchair, unable to stand and walk 1 metre with the help of one person, but able to make some purposeful leg movements

7=Restricted to wheelchair or bed most of the day, unable to make any purposeful movements of the legs

SCORE= _____

Overall Neuropathy Limitation Scale=arm scale (range 0 to 5)+leg scale (range 0 to 7);
(range: 0 (no disability) to 12 (maximum disability))

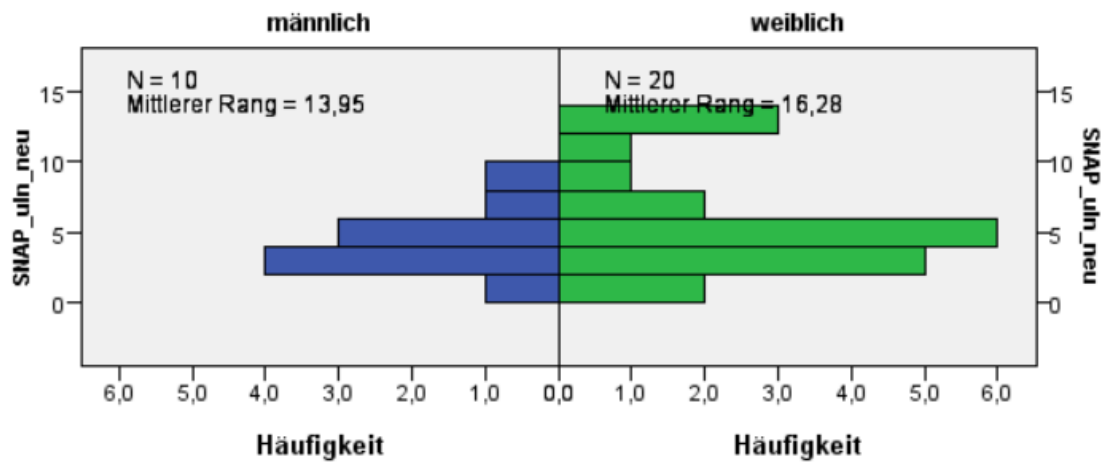
TOTAL SCORE= _____

Is there any disorder, other than peripheral neuropathy, which affects the above functions Yes No

If **yes** please describe:

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

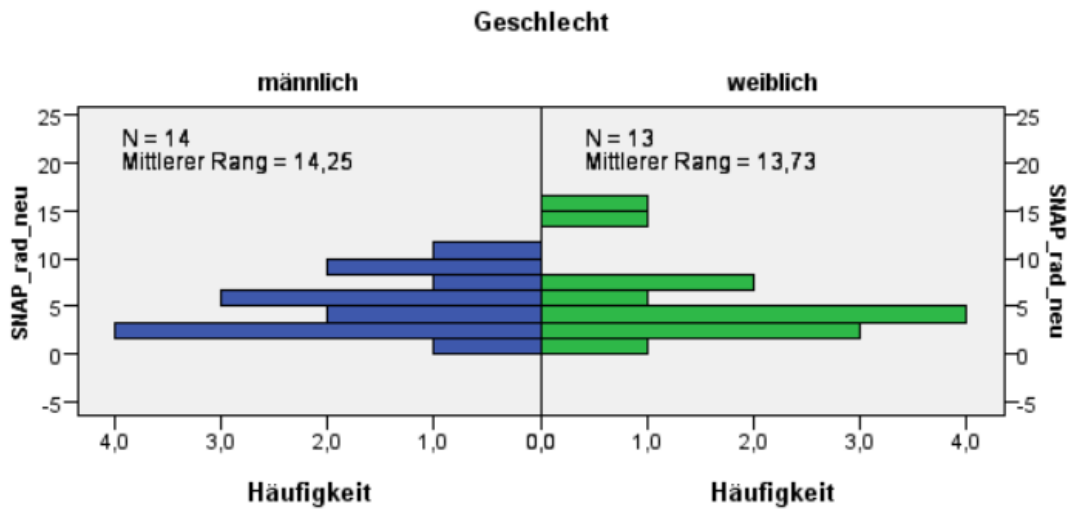
Geschlecht



Gesamtanzahl	30
Mann-Whitney-U	115,500
Wilcoxon-W	325,500
Teststatistik	115,500
Standardfehler	22,720
Standardisierte Teststatistik	,682
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,495
Exakte Sig. (2-seitiger Test)	,502

Abb. 28: Mann-Whitney-U-Test zum Geschlechtervergleich der Messwerte des SNAP des N. ulnaris (SNAP_ulin_neu = ohne Nullwerte).

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben



Gesamtanzahl	27
Mann-Whitney-U	87,500
Wilcoxon-W	178,500
Teststatistik	87,500
Standardfehler	20,598
Standardisierte Teststatistik	-,170
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,865
Exakte Sig. (2-seitiger Test)	,867

Abb. 29: Mann-Whitney-U-Test zum Geschlechtervergleich der Messwerte des SNAP des N. radialis (SNAP_rad_neu = ohne Nullwerte).

Kreuztabelle Fingerspreizung rechts gruppiert * Geschlecht

	Geschlecht		Gesamtsumme
	männlich	weiblich	
Fingerspreizung rechts Kraftgrad <=3	12	12	24
Kraftgrad >=4	28	32	60
Gesamtsumme	40	44	84

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,076 ^a	1	,782		
Kontinuitätskorrektur ^b	,001	1	,972		
Likelihood-Quotient	,076	1	,782		
Exakter Test nach Fisher				,813	,486
Anzahl der gültigen Fälle	84				

a. 0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 11,43.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Kreuztabelle Fingerspreizung links gruppiert * Geschlecht

	Geschlecht		Gesamtsumme
	männlich	weiblich	
Fingerspreizung links Kraftgrad <=3	9	11	20
Kraftgrad >=4	31	33	64
Gesamtsumme	40	44	84

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,072 ^a	1	,788		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	,990		
Likelihood-Quotient	,072	1	,788		
Exakter Test nach Fisher				,804	,496
Anzahl der gültigen Fälle	84				

a. 0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 9,52.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Tab. 24: Chi-Quadrat-Test zur gruppierten Fingerspreizung rechts (oben) bzw. links (unten) im Geschlechtervergleich.

Kreuztabelle Fußhebung rechts gruppiert*Geschlecht

		Geschlecht		Gesamtsumme
		männlich	weiblich	
Fußhebung rechts gruppiert	Kraftgrad <=3	17	11	28
	Kraftgrad >=4	23	32	55
Gesamtsumme		40	43	83

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	2,653 ^a	1	,103		
Kontinuitätskorrektur ^b	1,951	1	,163		
Likelihood-Quotient	2,667	1	,102		
Exakter Test nach Fisher				,112	,081
Anzahl der gültigen Fälle	83				

a. 0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 13,49.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Kreuztabelle Fußhebung links gruppiert * Geschlecht

		Geschlecht		Gesamtsumme
		männlich	weiblich	
Fußhebung links	Kraftgrad <=3	18	9	27
	Kraftgrad >=4	21	34	55
Gesamtsumme		39	43	82

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zwei- seitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	5,892 ^a	1	,015		
Kontinuitätskorrektur ^b	4,805	1	,028		
Likelihood-Quotient	5,965	1	,015		
Exakter Test nach Fisher				,019	,014
Anzahl der gültigen Fälle	82				

a.0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 12,84.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Tab. 25: Chi-Quadrat-Test zur gruppierten Fußhebung rechts (oben) bzw. links (unten) im Geschlechtervergleich.

Kreuztabelle Fußsenkung rechts gruppiert * Geschlecht

	Geschlecht		Gesamtsumme
	männlich	weiblich	
Fußsenkung rechts Kraftgrad <=3	12	7	19
Kraftgrad >=4	28	35	63
Gesamtsumme	40	42	82

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	2,046 ^a	1	,153		
Kontinuitätskorrektur ^b	1,366	1	,243		
Likelihood-Quotient	2,062	1	,151		
Exakter Test nach Fisher				,194	,121
Anzahl der gültigen Fälle	82				

a. 0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 9,27.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Kreuztabelle Fußsenkung links gruppiert * Geschlecht

	Geschlecht		Gesamtsumme
	männlich	weiblich	
Fußsenkung links Kraftgrad <=3	11	6	17
Kraftgrad >=4	28	37	65
Gesamtsumme	39	43	82

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	2,528 ^a	1	,112		
Kontinuitätskorrektur ^b	1,735	1	,188		
Likelihood-Quotient	2,548	1	,110		
Exakter Test nach Fisher				,172	,094
Anzahl der gültigen Fälle	82				

a. 0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 8,09.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Tab. 26: Chi-Quadrat-Test zur gruppierten Fußsenkung rechts (oben) bzw. links (unten) im Geschlechtervergleich.

Fingerspreizung rechts: Variablen in der Gleichung

	B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzinter- vall für EXP(B)	
							Unterer	Oberer
Schritt 1 ^a Alter	-,013	,020	,430	1	,512	,987	,950	1,026
Ge- schlecht(1)	,190	,516	,135	1	,713	1,209	,440	3,324
OP_Hand_re	- 22,285	23198,364	,000	1	,999	,000	,000	.
Konstante	1,595	1,002	2,531	1	,112	4,926		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Hand_re.

Fingerspreizung links: Variablen in der Gleichung

	B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzinter- vall für EXP(B)	
							Unterer	Oberer
Schritt 1 ^a Alter	-,009	,021	,170	1	,680	,991	,952	1,033
Ge- schlecht(1)	,201	,522	,148	1	,700	1,223	,439	3,403
OP_Hand_li	20,397	40192,970	,000	1	1,000	721632468,211	,000	.
Konstante	1,469	1,039	1,999	1	,157	4,344		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Hand_li.

Tab. 27: Binär-logistische Regression der abhängigen Variable Fingerspreizung rechts (oben) bzw. links (unten) und listenweiser Ausschluss der Kovariaten Alter, Z. n. Operation auf der jeweiligen Seite und Geschlecht.

Fußhebung rechts: Variablen in der Gleichung

		B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer	Oberer
								Schritt 1 ^a	Alter
	Ge- schlecht(1)	-,695	,486	2,051	1	,152	,499	,193	1,292
	OP_Fuß_re	-,723	,508	2,029	1	,154	,485	,179	1,312
	Konstante	2,572	1,060	5,888	1	,015	13,086		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Fuß_re.

Fußhebung rechts: Ausschluss, Variablen in der Gleichung

		B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer	Oberer
								Schritt 1 ^a	Alter
	Ge- schlecht(1)	-,695	,486	2,051	1	,152	,499	,193	1,292
	OP_Fuß_re	-,723	,508	2,029	1	,154	,485	,179	1,312
	Konstante	2,572	1,060	5,888	1	,015	13,086		
Schritt 2 ^a	Ge- schlecht(1)	-,765	,478	2,557	1	,110	,465	,182	1,188
	OP_Fuß_re	-,602	,492	1,499	1	,221	,548	,209	1,436
	Konstante	1,283	,401	10,247	1	,001	3,607		
Schritt 3 ^a	Ge- schlecht(1)	-,766	,474	2,611	1	,106	,465	,184	1,177
	Konstante	1,068	,350	9,334	1	,002	2,909		
Schritt 4 ^a	Konstante	,675	,232	8,457	1	,004	1,964		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Fuß_re.

Tab. 28: Binär-logistische Regression der abhängigen Variable Fußhebung rechts und listenweiser Ausschluss der Kovariaten Alter, Z. n. Operation am rechten Fuß und Geschlecht.

Fußsenkung rechts: Variablen in der Gleichung

		B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer	Oberer
								Schritt 1 ^a	Alter
	Ge- schlecht(1)	-,691	,552	1,568	1	,211	,501	,170	1,478
	OP_Fuß_re	-,898	,560	2,568	1	,109	,407	,136	1,222
	Konstante	2,940	1,190	6,104	1	,013	18,918		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Fuß_re.

Fußsenkung rechts: Ausschluss, Variablen in der Gleichung

		B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer	Oberer
								Schritt 1 ^a	Alter
	Ge- schlecht(1)	-,691	,552	1,568	1	,211	,501	,170	1,478
	OP_Fuß_re	-,898	,560	2,568	1	,109	,407	,136	1,222
	Konstante	2,940	1,190	6,104	1	,013	18,918		
Schritt 2 ^a	Ge- schlecht(1)	-,749	,546	1,878	1	,171	,473	,162	1,380
	OP_Fuß_re	-,797	,545	2,144	1	,143	,451	,155	1,310
	Konstante	1,902	,479	15,802	1	,000	6,702		
Schritt 3 ^a	OP_Fuß_re	-,811	,537	2,276	1	,131	,444	,155	1,274
	Konstante	1,504	,350	18,509	1	,000	4,500		
Schritt 4 ^a	Konstante	1,199	,262	20,975	1	,000	3,316		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Fuß_re.

Tab. 29: Binär-logistische Regression der abhängigen Variable Fußsenkung rechts und listenweiser Ausschluss der Kovariaten Alter, Z. n. Operation am rechten Fuß und Geschlecht.

Fußsenkung links: Variablen in der Gleichung

		B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer	Oberer
Schritt 1 ^a	Alter	-,022	,022	,994	1	,319	,979	,938	1,021
	Ge- schlecht(1)	-,943	,589	2,568	1	,109	,389	,123	1,234
	OP_Fuß_li	-,712	,597	1,426	1	,232	,490	,152	1,579
	Konstante	3,173	1,223	6,734	1	,009	23,870		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Fuß_li.

Variablen in der Gleichung

		B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer	Oberer
Schritt 1 ^a	Alter	-,022	,022	,994	1	,319	,979	,938	1,021
	Ge- schlecht(1)	-,943	,589	2,568	1	,109	,389	,123	1,234
	OP_Fuß_li	-,712	,597	1,426	1	,232	,490	,152	1,579
	Konstante	3,173	1,223	6,734	1	,009	23,870		
Schritt 2 ^a	Ge- schlecht(1)	-,992	,582	2,905	1	,088	,371	,118	1,160
	OP_Fuß_li	-,633	,585	1,171	1	,279	,531	,168	1,672
	Konstante	2,105	,533	15,601	1	,000	8,204		
Schritt 3 ^a	Ge- schlecht(1)	-,885	,566	2,444	1	,118	,413	,136	1,252
	Konstante	1,819	,440	17,085	1	,000	6,167		
Schritt 4 ^a	Konstante	1,341	,272	24,239	1	,000	3,824		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, OP_Fuß_li.

Tab. 30: Binär-logistische Regression der abhängigen Variable Fußsenkung links und listenweiser Ausschluss der Kovariaten Alter, Z. n. Operation am linken Fuß und Geschlecht.



Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210–214 · 48147 Münster

Frau
Dr. med. Bianca Dräger
Universitätsklinikum-Münster
Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre
Erkrankungen
Albert Schweitzer Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster

Gartenstraße 210–214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aeowl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

9. Juni 2015

Unser Aktenzeichen: 2015-073-f-S (bitte immer angeben!)

Studiencode:

Sponsor / Finanzierung: Universitätsklinikum Münster, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Dr.med. Bianca Dräger, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster

Titel des Forschungsvorhabens:

„Untersuchung der geschlechtsabhängigen Differenzen im Verlauf der Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie.“

Beratung und Bewertung

Sehr geehrte Frau Dr. Dräger,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie mit Schreiben 29.01.2015 die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 03.03.2015 über Ihren Antrag beraten, über ergänzend vorgelegte Unterlagen in ihrer Sitzung am 02.06.2015 beraten, und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Die Ethik-Kommission erteilt jedoch folgenden Hinweis:

Da der Ethik-Kommission in der Diskussion einige noch offene Probleme in der statistischen Planung aufgefallen sind, regt sie angesichts des komplexen Designs an, bei der Auswertung die Unterstützung eines Statistikers hinzuzuziehen.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die auf 20% ermäßigten Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil
Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. phil. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Mitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. Ausführliche Informationen zur International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictcp/about/en/>

Zu den Kriterien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) sei beispielsweise verwiesen auf die Informationen unter:

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>

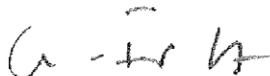
Das WHO Primär-Register für Deutschland ist das Deutsche Register für Klinische Studien (DRKS) in Freiburg. Es erfüllt die Forderungen der Fachzeitschriften:

<http://www.drks.de/index.html>

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. phil. Christiane Frantz
Stellvertr. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Lebenslauf

Danksagung