

# Neuromuskuläre Erkrankungen

## Erbgang, Genort, Genprodukt, molekulargenetische Diagnostik

T. Grimm<sup>1</sup>, W. Kreß<sup>1</sup>, C.R. Müller<sup>2</sup>, S. Rudnik-Schöneborn<sup>3</sup>, K. Zerres<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Abt. für Medizinische Genetik im Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

<sup>2</sup>Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

<sup>3</sup>Institut für Humangenetik der RWTH Aachen

In der nachfolgenden Tabelle ist der aktuelle Stand der derzeitigen Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik wichtiger neuromuskulärer Krankheitsbilder aufgeführt. Die Auswahl kann keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, da beinahe wöchentlich Krankheiten kartiert bzw. deren Gene identifiziert werden.

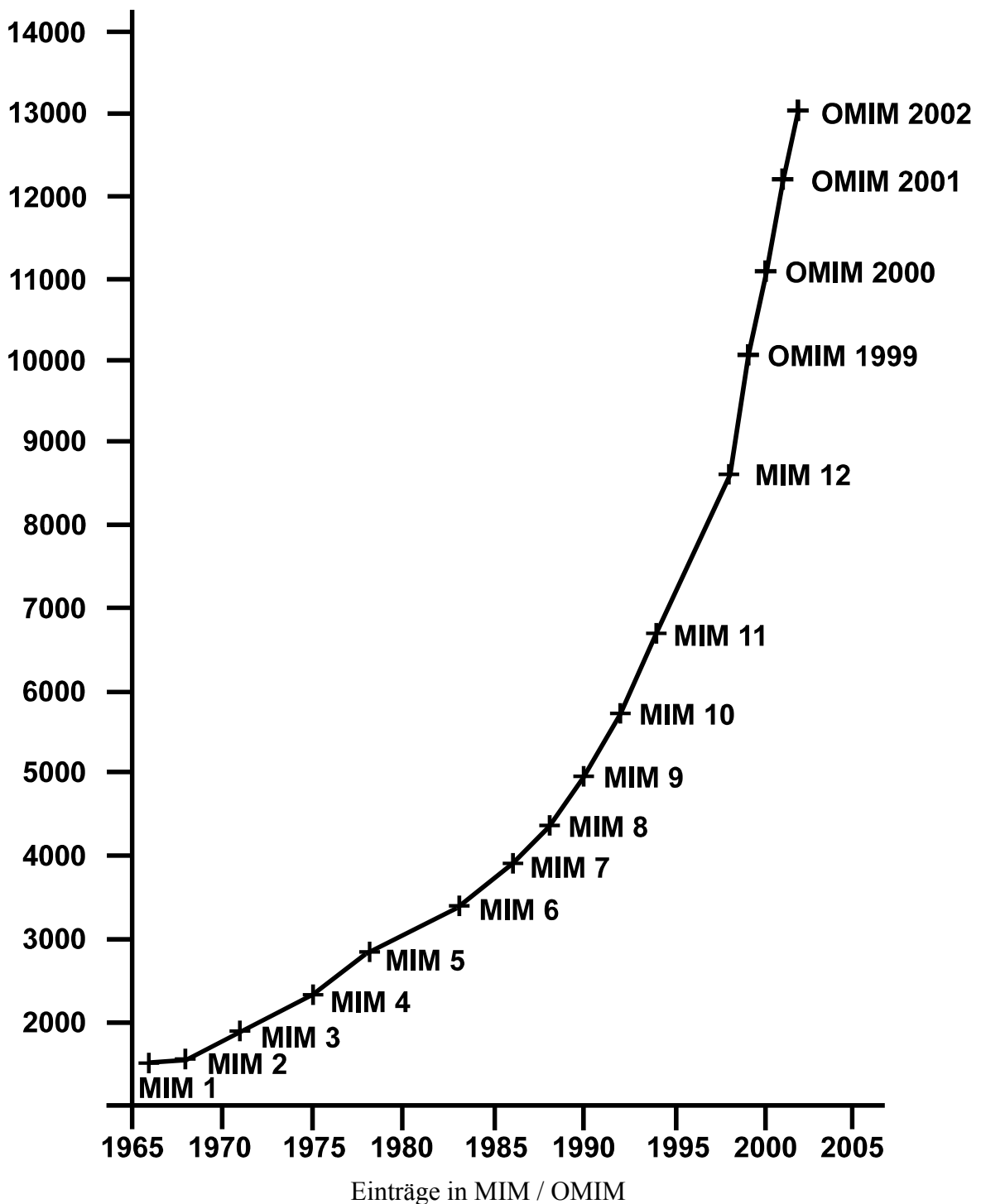
Da zunehmend äußerst seltene Krankheiten identifiziert werden, musste notwendigerweise eine Begrenzung bei der Aufnahme genetisch charakterisierter Entitäten erfolgen. Ein wesentlicher Gesichtspunkt für die Aufnahme einer Krankheit in diese Liste war in erster Linie deren klinische Bedeutung. Auf Vollständigkeit wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit bewusst verzichtet.

Die OMIM-Nummer (Online Mendelian Inheritance in Man) verweist auf die Einträge des von Victor McKusick 1966 begründeten Kataloges erblicher Krankheitsbilder (MIM = Mendelian Inheritance in Man; 1998, 12. Auflage), der als Datenbank (OMIM) fortlaufend aktualisiert wird und über das Internet zugänglich ist

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>). Ein Stern (\*) vor einer Nummer bedeutet, dass der Erbgang gesichert ist und die Krankheit einem Genort zugeordnet werden kann. Das Symbol (#) vor einer Nummer zeigt, dass der Krankheitsphänotyp durch Mutationen in mehr als einem Gen hervorgerufen werden kann. Die erste Ziffer gibt eine Aussage über den Erbgang:

- 1----- Autosomal dominanter Erbgang (Datensatz vor dem 15.05.1994 eingerichtet)
- 2----- Autosomal rezessiver Erbgang (Datensatz vor dem 15.05.1994 eingerichtet)
- 3----- X-chromosomaler Erbgang
- 4----- Y-chromosomaler Erbgang
- 5----- Mitochondriale Vererbung
- 6----- Autosomaler Erbgang (Datensatz nach dem 15.05.1994 eingerichtet)

Die Abbildung macht den Zuwachs an Einträgen der letzten Jahre deutlich. Es werden täglich Gene einer chromosomalen Region zugeordnet bzw. ihre Struktur aufgeklärt. Es wird deutlich, dass die aktuelle Entwicklung der molekularen Forschung selbst in einem relativ begrenzten Gebiet heute für einen praktisch tätigen Arzt nicht mehr übersehen werden kann. Der Gebrauch von Informationssystemen wird daher auch in der täglichen Praxis notwendig.



(aus Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)

Die Lokalisation eines Gens (ohne dessen Charakterisierung) ist für den klinischen Gebrauch meist weniger bedeutend, sie liefert in Fällen unklarer Symptomatik i.d.R. keine zusätzlichen Informationen. In großen Familien bzw. bei eindeutig definierten Krankheiten können sich aus einer Koppelungsanalyse Informationen für die genetische Einordnung ergeben. Diese Methode findet darüber hinaus im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik einzelner Krankheitsbilder Anwendung.

In Fällen, in denen das betroffene Gen identifiziert worden ist, kann der Nachweis einer spezifischen Veränderung (Mutation) die Diagnose sichern. Eine weitergehende klinische Diagnostik ist dann häufig nicht mehr erforderlich. Mit gewissen Einschränkungen erlaubt der Nachweis spezifischer Veränderungen prognostische Angaben, wie bei der Muskeldystrophie Duchenne/Becker und bei den Repeatkrankheiten. Es sollte bedacht werden, dass in zahlreichen Fällen der Nachweis häufiger Mutationen routinemäßig erfolgt, spezielle Mutationen jedoch nicht in der Routinediagnostik nachgewiesen werden können. Wichtige Beispiele hierfür sind die X-chromosomal erblichen Muskeldystrophien Duchenne und Becker, die HMSN I sowie die proximalen spinalen Muskelatrophien. Hier ist nach Ausschluss häufiger bzw. typischer Mutationen eine weiterführende Diagnostik äußerst aufwendig und sollte erst nach Rücksprache mit der untersuchenden Einrichtung in Erwägung gezogen werden.

Bei mehreren Krankheitsbildern kann die molekulargenetische Diagnostik heute bereits sehr früh im Rahmen der diagnostischen Abklärung eingesetzt werden. Bei Mutationsnachweis ist dann oft eine Muskelbiopsie bzw. ein EMG nicht mehr notwendig. In Fällen genetischer Heterogenie (gleicher Phänotyp verursacht durch unterschiedlicher Gene) kann lediglich der positive Nachweis einer Mutation die Diagnose sichern, ein Ausschluss ist in diesen Fällen nicht möglich.

**Es soll hier einem weit verbreiteten Irrtum deutlich entgegengetreten werden. Die molekulargenetische Diagnostik kann und soll die klinische (nicht-invasive) Diagnosestellung nicht ersetzen. Einsendungen mit einem diagnostischen**

**”Suchauftrag”, z.B. der gleichzeitigen Abklärung einer Muskeldystrophie, myotonen Dystrophie und spinalen Muskelatrophie sind i.d.R. unsinnig.**

Bei den Stoffwechselkrankheiten tritt die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik weiterhin hinter die klassische biochemische Analyse zurück und wird vorerst auf Einzelfälle, wie z.B. Untersuchungen im Rahmen einer Pränataldiagnostik, beschränkt sein.

Grundsätzlich muss man beim Einsatz von molekulargenetischen Untersuchungen zwischen differentialdiagnostischer Anwendung und prädiktiver Diagnostik unterscheiden. Da die molekulargenetische Diagnostik unabhängig vom klinischen Bild erfolgen kann, ermöglicht sie bei spätmanifesten Krankheiten eine präsymptomatische Diagnostik vor dem Auftreten klinischer Symptome bzw. eine pränatale Diagnostik. Aufgrund der u.U. erheblichen Konsequenzen derartiger Untersuchungen sollte jede prädiktive Diagnostik, die nicht der Abklärung der klinischen Symptomatik eines Patienten dient, ausschließlich nach einer vorangegangenen humangenetischen Beratung erfolgen (vgl. auch die Richtlinien des Berufsverbandes ”Medizinische Genetik e.V.” und der ”Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V.”).

Da die Diagnosestellung einer genetisch bedingten Krankheit in vielen Fällen auch Bedeutung für weitere Familienangehörige hat, sollte dieser Aspekt auch bei der Abklärung einer bestehenden Symptomatik berücksichtigt werden und immer mit dem Angebot einer humangenetischen Beratung verbunden sein. Adressen von humangenetischen Beratungsstellen findet man auf den Internetseiten des Berufsverbandes Medizinische Genetik e.V. (<http://www.bvmedgen.de/>).

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise
<b>Muskeldystrophien</b>					
*310200	Duchennesche / Beckersche Muskeldystrophie	DMD/ BMD/ DYS (Dystrophin)	XR	Xp21.2	Deletionsnachweis im Dystrophin-Gen (ca. 60 %), Nachweis von z.B. Punktmutationen prinzipiell möglich, aber sehr aufwendig. Nachweis in der Muskelbiopsie von fehlendem oder verändertem Dystrophin (immunhistochemisch und Westernblot)
*310300	Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie	EMD (Emerin)	XR	Xq28	Nachweis von fehlendem Emerin (Westernblot in Lymphozyten); Mutationsnachweis bei fehlendem Emerin
*158900	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie I	FSHD1A	AD	4q35	Nachweis eines verkürzten DNA-Fragmentes auf Chr. 4q35 (ca. 80 %)
*158901	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie II	FSHD1B	AD	?	wenige Familien zeigen keine Kopplung zu 4q35
#164300 / *602279	Dominante Okulopharyngeale Muskeldystrophie	OPMD1 / PABP2 (Poly(A)-Binding-Protein 2)	AD	14q11.2 – q13	Mutationsanalyse; (GCG) <sub>8-13</sub> Repeat
#257950 / 602279	Rezessive Okulopharyngeale Muskeldystrophie	OPMD2 / PABP2 (Poly(A)-Binding-Protein 2)	AR	14q11.2 – q13	Mutationsanalyse; homozygot für (GCG) <sub>7</sub> Repeat; bisher nur in Kanada beschrieben
*159000	Dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie I	LGMD1A	AD	5q31	bisher nur in einer Familie aus Nordamerika beschrieben
*159001	Dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie II	LGMD1B LMNA (Lamin A/C)	AD	1q11-q21	sehr selten; mit Herzbeteiligung, Mutationen im Lamin A/C - Gen
#181350 / *150330	Hauptmann-Thannhauser-Muskeldystrophie (EDMD-AD)	LMNA (Lamin A/C)	AD	1q21.2	klinisch von EMD nicht unterscheidbar; gleiches Gen wie bei der dominanten Gliedergürtelmuskeldystrophie II und bei der Dilatativen Kardiomyopathie 1A
*601253	Dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie III	LGMD1C (=CAV3) (Caveolin 3)	AD	3p25	selten
*602087	Dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie IV	LGMD1D (FDC-CDM)	AD	6q23	mit dilatativer Kardiomyopathie und Überleitungsdefekt
*603511	Dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie V	LGMD1E	AD	7q	
#253600/ *114240	Calpainopathie (LGMD2A)	CAPN3 (Calpain 3)	AR	15q15.1 -q21.1	häufigste Form der LGMD, normale Sarkoglykane, fehlendes oder reduziertes Calpain 3 im Muskel; Mutationsnachweis
*253601 / *603009	LGMD2B	DYSF (Dysferlin)	AR	2p13	normale Sarkoglykane und Calpain 3 im Muskel; allelisch mit Miyoshi-Myopathie; Mutationsnachweis
*253700	γ-Sarkoglykanopathie (LGMD2C; SCARMD1)	SGCG (γ-Sarkoglykan)	AR	13q12	nordafrikanischer Typ, fehlendes oder reduziertes γ-Sarkoglykan, reduziertes oder fehlendes α- und β-Sarkoglykan, normales oder reduziertes Dystrophin

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise
*600119	$\alpha$ -Sarkoglykanopathie (LGMD2D; SCARMD2)	SGCA / ADL ( $\alpha$ -Sarkoglykan / Adhalin)	AR	17q12-q21.33	fehlendes oder reduziertes $\alpha$ -Sarkoglykan, reduziertes oder fehlendes $\beta$ - und $\gamma$ -Sarkoglykan, normales bis reduziertes Dystrophin
*600900	$\beta$ -Sarkoglykanopathie (LGMD2E)	SGCB ( $\beta$ -Sarkoglykan)	AR	4q12	fehlendes oder reduziertes $\beta$ -Sarkoglykan, reduziertes oder fehlendes $\alpha$ - und $\gamma$ -Sarkoglykan, normales oder reduziertes Dystrophin
#601287 / *601411	$\delta$ -Sarkoglykanopathie (LGMD2F)	SGCD ( $\delta$ -Sarkoglykan)	AR	5q33-q34	reduziertes oder fehlendes $\alpha$ -, $\beta$ - und $\gamma$ -Sarkoglykan, normales oder reduziertes Dystrophin
*601954	LGMD2G	LGMD2G (Telethonin)	AR	17q11-q12	Familien in Brasilien beschrieben
*254110	LGMD2H (Hutterer-Typ)	LGMD2H	AR	9q31-q34.1	nur bei Hutterern beobachtet
	LGMD2I	LGMD2I	AR	19q13.3	
*604149	$\epsilon$ -Sarkoglykanopathie	SGCE ( $\epsilon$ -Sarkoglykan)	AR	7q21	keine Patienten bisher bekannt
#226670 / *601282	Gliedergürtelmuskeldystrophie mit Epidermolysis bullosa simplex	PLEC1 (MD-EBS) (Plectin)	AR	8q24	fehlende Plectin-Aktivität in Haut und Muskel (Immunhistochemie); einzelne Mutationen im Plectin-Gen nachgewiesen
#158810 / *120220 / *120240 / *120250	Bethlem-Myopathie	COL6A1 (Collagen Typ VI Untereinheit $\alpha$ 1) / COL6A2 (Collagen Typ VI Untereinheit $\alpha$ 2) / COL6A3 (Collagen Typ VI Untereinheit $\alpha$ 3)	AD	21q22.3  21q22.3  2q37	Genetische Heterogenie; bisher erst einzelne Mutationen in der $\alpha$ 1-, $\alpha$ 2 bzw. $\alpha$ 3-Untereinheiten nachgewiesen
*603689	proximale Muskelschwäche (Edström)	MPRM	AD	2q24-q31	mit früher respiratorischer Beteiligung
<b>Distale Myopathien</b>					
*160500	Dominante distale Myopathie (Laing-Typ)	MPD1	AD	14q	Mutationsanalyse noch nicht möglich
*604454	Dominante distale Myopathie (Welander-Typ)		AD	2p13	Mutationsanalyse noch nicht möglich
*600334	Dominante distale Myopathie (Markesbery-Griggs-Typ)		AD	2q31	selten
*600334	Tibiale Muskeldystrophie (Finnischer Typ)	TMD	AD	2q31	selten (in Finnland mehrere Familien); in Muskelbiopsie häufig rimmed vacuoles
#254130 / *603009	distale Myopathie (Miyoshi Typ)	DYSF (Dysferlin)	AR	2p12-p14	allelisch zu LGMD2B

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise
*147420	Dominante Einschlusskörperchen-Myopathie	IBM1	AD	?	typisches Bild in der Muskelbiopsie (rimmed vacuoles)
#254130 / *600737	distale Myopathie mit „rimmed vacuoles“ (Nonaka Typ) (Rezessive Einschlusskörperchen-Myopathie)	DMRV (IBM2)	AR	9p1-q1	sehr selten; typisches Bild in der Muskelbiopsie (rimmed vacuoles)
*158580	Stimmband- und Rachenschwäche mit autos.-dom. distaler Myopathie	VPDMD	AD	5q31	
#601419 / *123590	Desmin-abhängige Myopathie	DRM (=CRYAB) ( $\alpha\beta$ -Crystallin)	AD	11q22	eine Mutation bekannt
#601419 / *125660	Desmin-abhängige Myopathie	DRM (=DES) (Desmin)	AD	2q35	Mutationen bekannt
<b>Kongenitale Myopathien</b>					
*310400	X-chromosomale Myotubuläre Myopathie	MTM1 (MTMX) (Myotubularin)	XR	Xq28	Mutationen im MTMX-Gen durch SSCP bei 60-70% der Patienten nachweisbar (50 % der Mutationen in Exons 4 und 12)
*160150	Dominante Zentronukleäre Myopathie		AD	?	nur klinisch und histologisch diagnostizierbar
255200	Rezessive Zentronukleäre Myopathie		AR	?	nur klinisch und histologisch diagnostizierbar
#117000 / *180901	Central-Core-Erkrankung	CCD (Ryanodin-Rezeptor / RYR1)	AD	19q13.1	gute Evidenz für Koppelung zum RYR1-Gen, jedoch bisher nur wenige Mutationen bekannt. Disposition zur malignen Hyperthermie abklären!
#161800 / *191030	Nemaline-Myopathie	NEM1 (= TPM3) ( $\alpha$ -Tropomyosin)	AD	1q21-q23	Punktmutation im TPM3-Gen bisher nur in einer australischen Familie identifiziert
*256030	Nemaline-Myopathie	NEM2	AR	2q22	Nebulin-Gen als Kandidatengen, bisher keine molekulargenetische Diagnostik
#161800 / *102610	Nemaline Myopathie/ Aktin-Myopathie	ACTA1 ( $\alpha$ -Aktin)	AD / AR	1q42.1	Mutationen im ACTA1-Gen bei dominanten und rezessiven Familien beschrieben, bisher keine Routinediagnostik
*156225	Klassische kongenitale Muskeldystrophie mit Merosindefizienz	CMD1 LAMA2 (Merosin / $\alpha$ 2-Laminin)	AR	6q22 – q23	Merosinmangel immunhistochmisch an Gewebe oder Hautbiopsie darstellbar (ca. 50 % der Fälle mit klassischem Phänotyp); Nachweis von Mutationen
*156225	Kongenitale Muskeldystrophie ohne Merosindefizienz		AR	?	Fälle mit klassischem Phänotyp ohne Merosindefizienz.
*600536	Kongenitale Muskeldystrophie mit Integrindefizienz	ITGA7 (integrin $\alpha$ 7)	AR	12q13	wie CMD ohne Merosindefizienz, bisher nur einzelne Patienten mit Integrin $\alpha$ 7-Mangel beschrieben

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise	
*253800	Kongenitale Muskeldystrophie Fukuyama	FCMD (Fukutin)	AR	9q31-q33	partielle Merosindefizienz (sekundär), Mikropolygyrie. Insertion bei 87 % der betroffenen Chromosomen nachweisbar (nur in Japan), kaukasische Patienten sind meist compound-heterozygot für Punktmutation und Insertion.	
*602771	Kongenitale Muskeldystrophie mit Rigid-Spine-Syndrom	RSMD-1	AR	1p35-36	keine Merosindefizienz, Kontrakturen ab Kindheit, Rigid-Spine-Syndrom in der 2. Lebensdekade	
<b>Kardiomyopathien</b>						
<b>Familiäre hypertrophe Kardiomyopathien</b>						
#192600 / *160760  *102540	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 1	CMH1 (MYH7) (schwere Kette des kardialen Myosins)  ACTC (kardiales $\alpha$ -Aktin)	AD	14q11.2  15q14	Nachweis von Mutationen bei ca. 40 % der Fälle von CMH1 im MYH7-Gen; Kopplungs- bzw. Mutationsanalysen besonders in kleinen Familien bzw. sporadischen Fällen aufwendig	
#115195 / *191045	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 2	CMH2 (TNNT2) (kardiales Troponin T)	AD	1q32		
#115196 / *191010 #192600	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 3	CMH3 (TPM1) ( $\alpha$ -Tropomyosin)	AD	15q22		
#115197 / *600958	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 4	CMH4 (MyBP-C) (kardiales Myosin-bindendes Protein-C)	AD	11p11.2		
115198	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 5	CMH5	AD	?		
*600858	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 6 mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom	CMH6	AD	7q3		
*191044	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 7	CMH7 (TNNI3) (kardiales Troponin I)	AD	19p12-q13		
*160790	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 8	CMH8 (MYL3) (essentielle leichte Peptidkette des Myosins)	AD	3p21		2 Mutationen beschrieben; identisch mit Hypertropher Kardiomyopathie, mittel-links ventrikulärer Kammertyp; Typ 1
*188840	Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie 9	CMH9 (TTN) (Titin)	AD	2q24.3		ein Fall beschrieben
*160781	Hypertrophe Kardiomyopathie, mittel-links ventrikulärer Kammertyp; Typ 2	MYL2 (regulatorische leichte Peptidkette des Myosins)	AD	12q23-q24		3 Mutationen beschrieben

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise
<b>Familiäre dilatative Kardiomyopathien</b> (sehr heterogenes Krankheitsbild, bisherige Genlokalisierungen in der Regel ohne praktische diagnostische Konsequenzen)					
#115200 *150330	Dilatative Kardiomyopathie 1A	CMD1A (=CDCD1) LMNA (Lamin A/C)	AD	1q21	Mutationen im Lamin A/C – Gen sowie im MYH7 und im TNNT2 Gen beschrieben
*160760 *191045		MYH7 TNNT2		14q12 1q32	
*600884	Dilatative Kardiomyopathie 1B	CMD1B (CMPD1)	AD	9q13	
*601493	Dilatative Kardiomyopathie 1C	CMD1C	AD	10q21 - q23	
*601494	Dilatative Kardiomyopathie 1D	CMD1D	AD	1q32	
*601154	Dilatative Kardiomyopathie 2 mit Herzreizeleitungsdefekt	CDCD2	AD	3p25	
*602067	Dilatative Kardiomyopathie 3 mit Herzreizeleitungsdefekt und Muskeldystrophie	CDCD3	AD	6q23	siehe auch LGMD1D
#300069 / *302060	Dilatative Kardiomyopathie 3A (CMD3A)	EFE2 / G4.5 (Tafazzin)	XR	Xq28	identisches Gen wie beim Barth-Syndrom
*302060	Barth-Syndrom	EFE2 / G4.5 (Tafazzin)	XR	Xq28	Nachweis von Mutationen im EFE2-Gen (Endocardfibroelastose-2-Gen) mit Neutropenie und abnormalen Mitochondrien
*102540	Idiopathische dilatative Kardiomyopathie	ACTC (kardiales $\alpha$ -Aktin)	AD	15q14	Mutationen im kardialen Aktin-Gen
*310200	X-chromosomale dilatative Kardiomyopathie	DYS (Dystrophin)	XR	Xp21	Mutationen im Dystrophin-Gen
<b>Myotone Erkrankungen (ohne Ionenkanalerkrankungen)</b>					
*160900	Myotone Dystrophie (Curschmann-Steinert)	DM (Myotonin-Protein-Kinase) ?	AD	19q13	Mutationsnachweis (CTG-Repeat über 50)
*602668 / *600109	Myotonische Dystrophie Typ 2 / Proximale myotone Myopathie (PROMM)	DM2	AD	3q	nur klinisch diagnostizierbar (wahrscheinlich identisch mit PROMM); PROMM ist heterogen
*600332	Rippling Muskelerkrankung	RMD1	AD	1q41	praktisch nur klinisch diagnostizierbar, genetisch heterogen
*255800	Schwartz-Jampel-Syndrom	SJS	AR	1p36.1	praktisch nur klinisch diagnostizierbar, genetisch heterogen

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise
#601003 / *108730	Brody-Myopathie	SERCA1 Ca <sup>2+</sup> ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums	AR	16p12	praktisch nur klinisch diagnostizierbar; Mutationen bekannt
<b>Muskuläre Ionenkanalerkrankungen</b>					
<b>Chloridkanal</b>					
#160800 / *118425	Myotonia congenita (Thomson)	CLC1 (Chloridionen-Kanal)	AD	7q35	Punktmutationen im CLC1-Gen
#255700 / *118425	Generalisierte Myotonie (Becker)	CLC1 (Chloridionen-Kanal)	AR	7q35	
<b>Natriumkanal</b>					
#170500 / *60397	Hyperkalämische periodische Lähmung	SCN4A (Natriumionen-Kanal $\alpha$ -Untereinheit)	AD	17q23.1-q25.3	Punktmutationen im SCN4A-Gen
#168300 / *60397	Paramyotonia congenita (Eulenburg)	SCN4A (Natriumionen-Kanal $\alpha$ -Untereinheit)	AD	17q23.1-q25.3	
#600304 / *60397	Kaliumsensitive Myotonie (Hypokalämische periodische Lähmung Typ II)	SCN4A (Natriumionen-Kanal $\alpha$ -Untereinheit)	AD	17q23.1-q25.3	
<b>Kalziumkanal</b>					
#170400 / *114208	Hypokalämische periodische Lähmung Typ I	CACNL1A3 (Kalziumionenkanal, Dihydropyridin-Rezeptor)	AD	1q31-q32	Punktmutationen im CACNL1A3-Gen; heterogen eine französische Familie koppelt nicht zu 1q31-q32
#108500 / *601011	Episodische Ataxie Typ 2 (Azetazolamid-abhängige paroxysmale zerebelläre Ataxie)	EA2 (= CACNL1A4) (Kalzium-Kanal)	AD	19p13	siehe auch SCA6; allelisch mit der familiären hemiplegischen Migräne
<b>Kaliumkanal</b>					
#160120 / 176260	Episodische Ataxie / Myokymie	EA1 (= KCNA1)	AD	12p13	
<b>Maligne Hyperthermie</b>					
#145600 / *180901	Maligne Hyperthermie 1	MHS1 (=RYR1) (Ryanodin-Rezeptor)	AD	19q13.1	ca. 50 % aller Fälle MHS1, davon etwa 40 % mit verschiedenen Mutationen (> 25) im RYR1-Gen; Nachweis über in-vitro-Kontraktionstest im Muskel

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise
*154275	Maligne Hyperthermie 2	MHS2 (evtl. SCN4A)	AD	17q11.2-q24	?, bedarf der Bestätigung; Nachweis über in-vitro-Kontraktionstest im Muskel
*154276	Maligne Hyperthermie 3	MHS3 (evtl. CACNL2A)	AD	7q21-q22	bisher nur in 1 Familie; Nachweis über in-vitro-Kontraktionstest im Muskel
*600467	Maligne Hyperthermie 4	MHS4	AD	3q13.1	bisher nur in 1 Familie; Nachweis über in-vitro-Kontraktionstest im Muskel
#601887 / *114208	Maligne Hyperthermie 5	MHS5 / CACNL1A3 (Calciumkanal, Dihydropyridin-Rezeptor)	AD	1q31-q32	bisher nur in 1 Familie; Nachweis über in-vitro-Kontraktionstest im Muskel
*601888	Maligne Hyperthermie 6	MHS6	AD	5p	bisher nur in 1 Familie; Nachweis über in-vitro-Kontraktionstest im Muskel
<b>Kongenitale Myasthene Syndrome (CMS)</b>					
*100690 / *100710 / *100725	Postsynaptische CMS (Slow- und Fast-Channel-Syndrome durch Mangel an Acetylcholin-Rezeptoren)	CHRNA CHRNB1 CHRNE (Untereinheiten des ACh-Rezeptors)	AD AD AD / AR	2q24-32 17p11-12 17p13	Erbliche Formen der Myasthenie nehmen nur einen Anteil von 1-4 % ein; aufgrund erheblicher Heterogenie ist die molekulargenetische Diagnostik für die Praxis nur selten von Bedeutung.  Diagn. Klassifikation nach elektrophysiologischen Befunden, Anti-AchR-Antikörper neg., Reaktion auf ChE-Hemmer.
*254210	Familiäre infantile Myasthenie	FIMG (Synaptobrevin)	AR	17pter	s. kongenitale Myastheniesyndrome
*603034	Synaptisches CMS Endplatten-ACh-Esterase-Mangel	EAD (COLQ= Collagen Q)	AR	3p24.2	Mutationen im COLQ-Gen nachweisbar Keine Besserung unter ChE-Hemmer.
<b>Spinale Muskelatrophien (SMA) und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)</b>					
*158590	dominante SMA	SMAD	AD	?	möglicherweise genetisch heterogen (juvenile und adulte Formen)
#105400 / *147450	familiäre Amyotrophe Lateralsklerose	ALS (=SOD1) (Cu/Zn Superoxid-Dismutase)	AD / AR	21q22	Familiäre Häufung bei 10% der Fälle, Mutationsnachweis bei ca. 20 % der autosomal dominanten Familien; selten Nachweis von Mutationen bei sporadischen Fällen als Neumutationen; verminderte Penetranz (ca. 80 %); verminderte Enzymaktivität; einzelne SOD1-Mutationen führen im homozygoten Zustand (= a.r. Vererbung) zur Krankheit
*205100	juvenile ALS	ALS2 ALS5	AR	2q33 15q15-q22	bisher einzelne Familien beschrieben
#253300 / *600354 / *600355	Spinale Muskelatrophie Typ 1 (Werdnig-Hofmann)	SMA / survival motor neuron protein (SMN)(?) und Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) (?)	AR	5q12.2 - q13.3	in Abhängigkeit von der Schwere in ca. 85-98 % Nachweis der homozygoten Deletion der telomerischen Kopie des SMN-Gens, die bei klinischen Verdacht die Diagnose sichert; Punktmutationen des SMN-Gens nur bei wenigen Prozent mit typischer Klinik.
#253550 / *600354 / *600355	SMA Typ 2 (intermediäre Form)				

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise
#253400 / *600354 / *600355	SMA Typ 3 (Kugelberg-Welander)	(NAIP) (?)			
*604320	SMA mit Zwerchfellparese (diaphragmale SMA)	SMARD	AR	11q13-q21	Im Gegensatz zur klassischen proximalen SMA ist die diaphragmale SMA mehr distal betont
*600794	Distale SMA	SMAD1	AD	7p	Betonung der oberen Extremität
#313200 / *313700	Bulbospinale Muskelatrophie (Kennedy)	SBMA (Androgenrezeptor)	XR	Xq13.1	Mutationsnachweis (CAG-Repeat über 40) im Androgenrezeptor-Gen
<b>Hereditäre motorisch-sensible Neuropathien, HMSN</b>					
<b>Demyelinisierende Neuropathien</b>					
#118220 / *601097	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 1A	CMT1A / PMP22 (peripheres Myeloprotein 22)	AD	17p11.2	in der Regel reduzierte NLG von <38 m/s (N. medianus), Duplikation von 17p11 (1,5 Mb) diagnostisch beweisend (80 -90 % der familiären Fälle und bei 70 % aller Patienten mit demyelinisierender Neuropathie), Hörstörungen möglich
#118200 / *159440	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 1B	CMT1B / PMP0 / MPZ (peripheres Myeloprotein 0)	AD	1q22	klinisch siehe CMT1A; Punktmutationen im MPZ-Gen bei 10 – 15 % der Nicht-CMT1A-Fälle nachweisbar
*601098 / *605253	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 1C CMT Typ 4E	CMT1C / EGR2 (early growth response 2-Gen)	AD/A R	10q21-22	klinisch wie CMT 1 oder kongenitale Hypomyelinisierung, vereinzelt Mutationen im EGR 2-Gen beschrieben
#145900 / *601097 / *159440	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 3 (Dejerine Sottas Syndrom)	CMT3 / PMP22 / PMP0/MPZ / EGR2	AD / AR	17q11 1q21 10q21-22	schwerer Verlauf mit deutlich reduzierter NLG (<10 m/s), in Einzelfällen Mutationen im PMP22-, MPZ- oder EGR2-Gen beschrieben
*214400	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 4A	CMT4A	AR	8q13-q21	schwerer Verlauf, Beginn in den ersten Lebensjahren, Hypomyelinisierung; tunesische Familien
*601382	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 4B	CMT4B1 (= MTMR2)	AR	11q23	schwerer Verlauf mit frühem Beginn, italienische Familien, histologisch fokal gefaltete Myelinscheiden
*604563	Charcot-Marie-Tooth Syndrom Typ 4B	CMT4B2	AR	11p15	schwerer Verlauf mit frühem Beginn, italienische Familien, histologisch fokal gefaltete Myelinscheiden
*601596	Charcot-Marie-Tooth-Syndrom Typ 4C	CMT4C	AR	5q23-q33	Demyelinisierende Neuropathie, algerische Familien
*601455	Charcot-Marie-Tooth-Syndrom Typ 4D (Typ Lom)	CMT4D (NDRG1)	AR	8q24	Demyelinisierende Neuropathie mit Taubheit in bulgarischen Roma-Familien
*605260	Charcot-Marie-Tooth Syndrom Typ 4F	CMT4F	AR	19q13	Libanesische Familie
#302800 / *304040	X-chromosomale CMT	CMTX1 (Connexin 32)	XD	Xq13	klinisch wie CMT1A, Mutationsnachweis bei ca. 85 % der CMTX-Fälle (Screening positiv bei 25-30 % der männlichen Nicht-CMT1A-Patienten), Hörstörungen möglich, Überträgerinnen sind klinisch manifest

OMIM-Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erbgang	Genort	Diagnostische Hinweise
*302801	X-chromosomale CMT 2	CMTX2	XR	Xp22.2	Überträgerinnen zeigen keine Symptome, keine Mutationsanalyse
*302802	X-chromosomale CMT 3	CMTX3	XR	Xq24-26	Überträgerinnen zeigen keine Symptome, keine Mutationsanalyse
#162500 / *601097	Tomakulöse Neuropathie (Hereditäre Neuropathie mit Druckempfindlichkeit, HNPP)	PMP22 (peripheres Myeloprotein 22)	AD	17q11.2	Deletionen im PMP22-Gen nachweisbar (65-90% der familiären und 75-80% der isolierten Fälle)
<b>Axonale Neuropathien</b>					
*118210	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 2A	CMT2A	AD	1p35-p36	Axonale Neuropathie, NLG normal oder nur leicht verringert, keine molekulargenetische Diagnostik
*600882	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 2B	CMT2B	AD	3q13-q22	vorherrschend sensible Neuropathie
*158580	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 2C	CMT2C	AR	1q21	bisher in einer marokkanischen Familie
*601472	Charcot-Marie Tooth-Syndrom Typ 2D	CMT2D	AD	7p14	wie CMT 2A
<b>Hereditäre Ataxien</b>					
#164400 / *601556	Spinocerebelläre Ataxie (SCA) Typ 1	SCA1 (Ataxin-1)	AD	6p23	Mutationsnachweis (CAG-Repeat: N>40); ca. 9 % der deutschen Ataxie-Familien
#183090 / *601517	SCA Typ 2	SCA2 (Ataxin-2)	AD	12q24.1	Mutationsnachweis (CAG-Repeat: N>34); ca. 10 % der deutschen Ataxie-Familien
*109150	SCA Typ 3 (Machado-Joseph-Erkrankung)	SCA3 / MJD	AD	14q24.3 – q31	Mutationsnachweis (CAG-Repeat: N>67); ca. 42 % der deutschen Ataxie-Familien
*600223	SCA Typ 4	SCA4	AD	16q22.1	derzeit kein Mutationsnachweis möglich
*600224	SCA Typ 5	SCA5	AD	11p11-q11	derzeit kein Mutationsnachweis möglich
#183086 / *601011	SCA Typ 6	SCA6 / CACNL1A4 (Calciumionen-Kanal)	AD	19p13	Mutationsnachweis (CAG-Repeat: N>22); ca. 22 % der deutschen Ataxie-Familien
*164500	SCA Typ 7 mit Makuladystrophie	SCA7	AD	3p12-p21	Mutationsnachweis (CAG-Repeat: N>38)
*603680	SCA Typ 8	SCA 8	AD	13q21	Einzelfamilie
*603516	SCA Typ 10	SCA 10	AD	22q13	Mutationsnachweis (ATTCT-Repeat: N > 22)
*604432	SCA Typ 11	SCA 11	AD	15q14-q21.3	Zwei britische Familien
#604326 / *604325	SCA Typ 12	Untereinheit der Protein-Phosphatase PP2A	AD	5q31-q33	sehr selten, Mutationsnachweis (CAG-Repeats)
*229300	Friedreichsche Ataxie	FA (Frataxin)	AR	9cen-q21	Mutationsnachweis (GAA-Repeat: N>200), seltener Punktmutationen

OMIM- Nummer	Erbkrankheit	Symbol (Genprodukt)	Erb- gang	Genort	Diagnostische Hinweise
#277460 / *600415	Friedreichsche Ataxie mit Vitamin E - Mangel	AVED (TTP) ( $\alpha$ -Tocopherol- transfer-Protein)	AR	8q13.1 - q13.3	Mutationsnachweis
*208900	Ataxia teleangiectasia	AT	AR	11q23	Nachweis von diversen Punktmutationen
#270550 / *604490	Spastische Ataxie Typ Charlevoix-Saguenay	SACS (Sacsin)	AR	13q12	Mutationsnachweis
<b>Metabolische Erkrankungen</b>					
*232300	Glykogenose Typ II (Pompe)	GAA (1,4- Glukosidase (saure Maltase))	AR	17q23	Nachweis der Enzymdefizienz in Biopsie oder Lymphozyten; Mutationsanalyse möglich
*232600	Glykogenose Typ V (McArdle)	PYGM (Muskelphos- phorylase)	AR	11q13	histochemische Diagnose; Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*232800	Glykogenose Typ VII (Tarui)	PFKM (Muskelphos- phofruktokinase)	AR	12q13.3	biochemischer Nachweis; Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*311800	Glykogenose Typ IX	PGK1 (Phospho- glyzeratkinase)	XR	Xq13	biochemischer Nachweis; Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*261670	Glykogenose Typ X	PGAM2 (Muskel- Phospho- glyzeratmutase)	AR	7p12	biochemischer Nachweis; Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*150000	Glykogenose Typ XI	LDHA (Laktathydro- genase)	AR	11p15	biochemischer Nachweis; Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*231680	Glutarazidurie Typ II A	ETF A (Electron- transf. Flavo- protein - $\alpha$ - Untereinheit)	AR	15q23	Formen klinisch nicht differenzierbar, Diagnosestellung durch Nachweis der Glutarazidurie;
*130410	Glutarazidurie Typ II B	ETF B (Electron- transf Flavo- protein - $\beta$ - Untereinheit)	AR	19q13	Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*231675	Glutarazidurie Typ II C	ETF=Q0 (Ubiquino- Oxidoreduk-tase)	AR	4q32	
*201470	Mangel an kurzkettigen Acyl-CoA- Dehydrogenase	SCAD (kurzkettige Acyl-CoA-De- hydrogenase)	AR	12q22- qter	biochemischer Nachweis; Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*201450	Mangel an mittelkettiger Acyl- CoA-Dehydrogenase	MCAD (mittelkettige Acyl-CoA-De- hydrogenase)	AR	1p31	biochemischer Nachweis; Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*201460	Mangel an langkettiger Acyl-CoA- Dehydrogenase	LCAD (langkettige Acyl-CoA-De- hydrogenase)	AR	2q34	biochemischer Nachweis; Mutationsanalyse prinzipiell möglich
*201475	Mangel an überlangkettiger Acyl- CoA-Dehydrogenase	VLCAD (überlang-kettige Acyl-CoA-De- hydrogenase)	AR	12q22- qter	biochemischer Nachweis; Mutationsanalyse prinzipiell möglich

<b>OMIM-Nummer</b>	<b>Erbkrankheit</b>	<b>Symbol (Genprodukt)</b>	<b>Erbgang</b>	<b>Genort</b>	<b>Diagnostische Hinweise</b>
*25510 / *600650	Carnitin-Palmityltransferase(II)-Mangel	CPT2 (Carnitin-Palmityltransferase II)	AR	1p32	biochemischer Nachweis
#212140 / *603377	Systemischer Carnitinmangel	OCTN2 (plasmazelluläre Carnitintransportase)	AR	5q33.1	verminderte Carnitin-Konzentration in unterschiedlichen Geweben
*300100	Adrenoleukodystrophie	ALD (ADL-Protein)	XR	Xq28	biochemisch durch Nachweis von VLCFA (very long-chain fatty acids C26/C22) in Plasma und/oder kultivierten Fibroblasten; Mutationsanalyse möglich