

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung der Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als Einzelkopien hergestellt werden.

Jeder Autor, der Deutscher ist oder ständig in der Bundesrepublik Deutschland lebt oder Bürger Österreichs, der Schweiz oder eines Staates der Europäischen Gemeinschaft ist, kann unter bestimmten Voraussetzungen an der Ausschüttung der Bibliotheks- und Fotokopiertantiemen teilnehmen. Nähere Einzelheiten können direkt von der Verwertungsgesellschaft WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, D-80336 München, eingeholt werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag *keine Gewähr* übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Gesamtherstellung: Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, D-97017 Würzburg
Printed in Germany.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1994.
Springer-Verlag GmbH & Co. KG,
D-14197 Berlin

Der Internist

Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten e.V.

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Begründet von

G. Budelmann · H. von Kress · H. Reinwein

W. Ruge · H. Schwiegk · F. Valentin

Unter Mitwirkung von

H. Weinholz · W. Wildmeister · Hd. Ullmann

(Für den Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Internisten e.V.)

R. Aschenbrenner · H.E. Bock · M. Broglie

F. Krück · F. Scheler · R. Schindlbeck

E. Schüller · K. Werdan · E. Wetzels

Herausgegeben von

M. Classen, München · V. Diehl, Köln

J. van de Loo, Münster · M.P. Manns, Hannover

H.-P. Schuster, Hildesheim · P.C. Scriba, München

W. Siegenthaler, Zürich · B.E. Strauer, Düsseldorf

P. von Wichert, Marburg

4 Med. 679

35
1994

1-750



Jahrgang 35 1994

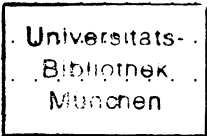
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest

Leitthemen der Hefte

Heft 1: Internistische Schmerztherapie. 1
Heft 2: Die Bedeutung der Molekularbiologie
in der Medizin 115
Heft 3: Der chronisch kranke Adoleszent 211
Heft 4: Kontroversen in der Therapie
innerer Erkrankungen 312
Heft 5: Bildgebende Verfahren in der Angiologie (I) 427
Heft 6: Bildgebende Verfahren in der Angiologie (II) 515
Heft 7: Rationale Labordiagnostik
in der Inneren Medizin 599
Heft 8: Bronchialkarzinom 691
Heft 9: Innere Medizin und Psychiatrie 805
Heft 10: AIDS 891
Heft 11: Bildgebende Verfahren in der Kardiologie 979
Heft 12: Was ist gesichert in der Therapie 1085

Themen der Weiterbildung

Röntgenbefunde bei Herzerkrankungen. 95
Röntgenbefunde bei Lungenerkrankungen 195
Lymphknotenvergrößerungen 301
Unklares Fieber 415
Hepatosplenomegalie 501
Das Differentialblutbild 585
Schock 673
Moderne Beatmungsformen. 785
Prostatauntersuchung 883
Arzneimitteltherapie im Alter 955
Pruritus bei inneren Erkrankungen 1077
Paraneoplastische Syndrome 1175



Im nachfolgenden Verzeichnis sind die Beiträge zu den Thementeilern mit * bezeichnet. Zahlen in Klammern = Hefnummer

Zum Thema

Wegen der Vielzahl erblicher neurologischer Erkrankungen hat die Molekularbiologie für die Neurologie eine besondere Bedeutung. In diesem Beitrag werden die wesentlichen Fortschritte dargestellt, die sich dank der Molekularbiologie für Krankheitsverständnis, Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen ergeben.

Schlüsselwörter

Molekularpathologie – Neurogenetik – Signaltransduktion – Polymerasekettenreaktion (PCR) – Neurodegenerative Erkrankungen

Molekularbiologie in der Neurologie

G.D. Borasio, Th. Gasser und Th. Brandt

Neurologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern

Kaum ein klinisches Fach hat so stark von der Entwicklung der Molekularbiologie profitiert wie die Neurologie. Im folgenden sollen wesentliche Fortschritte, die sich daraus für Krankheitsverständnis, Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen ergeben haben, umrissen werden.

Krankheitsverständnis

Molekularpathologie erblicher neurologischer Erkrankungen

Die Identifikation der defekten Gene bei erblichen neurologischen Erkrankungen hat einen Einblick in den molekularen Pathomechanismus dieser Störungen ermöglicht. In einigen Fällen scheint die intrazelluläre Signaltransduktion eine besonders wichtige Rolle zu spielen: bei der myotonen Dystrophie (M. Curschmann-Steinert) ist eine Proteinkinase betroffen [4]. Das Gen für die Neurofibromatose Typ 1 kodiert für ein Protein, welches die Signaltransduktionsaktivität des Protoonkogens *ras* moduliert [1], während die Neurofibromatose Typ 2 auf dem Fehlen eines Proteins beruht, welches mit Membranproteinen und dem Zytoskelett interagiert [58].

Drei weitere Krankheiten, bei denen die molekularbiologische Forschung zu einem entscheidenden Durchbruch hinsichtlich des Krankheitsverständnisses geführt hat, sollen im folgenden beispielhaft beschrieben

werden: der *M. Alzheimer*, die *Jakob-Creutzfeldt-/Gerstmann-Sträussler-Erkrankung* und die *amyotrophe Lateralsklerose*.

Morbus Alzheimer

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Demenz des höheren Lebensalters. Die Diagnosesicherung ist nur durch den autoptischen oder bioptischen Nachweis der typischen Hirnschäden (Plaques und Fibrillen) möglich. Hauptbestandteil dieser Veränderungen ist das β -Amyloid, ein Fragment des „amyloid-precursor protein“ (APP). Für eine zentrale Rolle von APP in der Alzheimer-Pathogenese spricht v.a. der Nachweis von Mutationen im APP-Gen auf Chromosom 21 bei einigen Familien mit der autosomal-dominanten Form der Erkrankung [21]. Allerdings ist der familiäre *M. Alzheimer* genetisch heterogen: weitere Genorte auf Chromosom 19 [44] und Chromosom 14 [50] sind beschrieben worden. Die entsprechenden Gene sind noch nicht identifiziert; man vermutet, daß es sich dabei um Modulatoren des APP-Stoffwechsels handeln könnte. β -Amyloid entsteht durch Proteolyse des APP-Moleküls. Experimente im Tier- und Zellkulturmodell haben eine toxische Wirkung von β -Amyloid auf Nervenzellen gezeigt, wobei Ausmaß und Wirkung dieser Toxizität noch umstritten sind [48]. Transgene Mäuse mit einer neuronalen Überexpression des APP-Gens zeigen Alz-

heimer-Plaques-ähnliche β -Amyloid-Ablagerungen und neuronale Degeneration.

Passend zu dieser Hypothese ist die Beobachtung, daß ältere Patienten mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) zusätzlich zu ihrer geistigen Retardierung eine Demenz entwickeln, die mit der Entstehung vom Amyloid enthaltenden Plaques einhergeht. Da diese Patienten drei Kopien des APP-Gens besitzen, kommt es zu einer APP-Überproduktion und als Folge zu β -Amyloidablagerungen.

Jakob-Creutzfeldt-(JC-) und Gerstmann-Sträussler-Scheinker-(GSS-)Erkrankung

JC und GSS sind seltene degenerative Erkrankungen, die wegen ihrer charakteristischen neuropathologischen Veränderungen als spongiforme Enzephalopathien bezeichnet werden. Klinisch stehen bei der JC-Erkrankung eine subakut progrediente Demenz, bei der GSS-Erkrankung eine chronisch progrediente Ataxie im Vordergrund. In ca. 15% der Fälle von JC und regelhaft bei GSS findet sich ein autosomal dominanter Erbgang. Diese Erkrankungen sind besonders bemerkenswert, da sie einerseits erblich, andererseits aber auch durch die intrazerebrale Inokulation von erkranktem Hirngewebe übertragbar sind [18]. Iatrogene Übertragungen, z.B. durch neurochirurgische Eingriffe, wurden beobachtet.

Durch eine Serie eleganter Experimente konnten die Arbeitsgruppen von Prusiner und Gajdusek die molekulare Pathologie dieser Erkrankungen zumindest teilweise entschlüsseln. Neuropathologisch sind beide durch die intrazelluläre Akkumulation eines Amyloidproteins gekennzeichnet, welches sich allerdings von dem eben beim M. Alzheimer beschriebenen β -Amyloid unterscheidet.

Hauptbestandteil der JC/GSS-Ablagerungen ist ein Fragment des Prionproteins (Prion, „protein infectious agent“). Dieses Protein ist ein normaler Bestandteil der Nervenzelloberfläche, genannt PrP^C, das durch das PrP-Gen auf Chromosom 20 kodiert wird [51]. Die abnorme, amyloidbildende Form (PrP^{Sc}) ist resistent

gegenüber Proteasen und aggregiert als Amyloid. Mehrere Mutationen des PrP-Gens wurden beschrieben, die beim Menschen zu amyloidbildenden PrP^{Sc}-Protein und damit zu den autosomal-dominant erblichen Formen der spongiformen Enzephalopathie führen. Der Mechanismus, durch den das normale PrP^C in das pathologische PrP^{Sc} umgewandelt wird, ist noch nicht geklärt. Möglicherweise handelt es sich um eine autokatalytisch hervorgerufene Änderung der Konformation des Proteins. Eine amyloidogene Mutation des PrP-Gens würde dann regelhaft in Genträgern zur Bildung von Amyloid und damit zu der Erkrankung führen. Bei Nichtgenträgern wäre eine solche Konformationsänderung extrem selten. Tritt sie jedoch auf, so führt sie autokatalytisch zur Umwandlung des normalen PrP^C-Genprodukts in die amyloidbildende Form. Die intrazerebrale Inokulation des abnormen Prion Proteins würde dann wie ein Kristallisationskern zur Einleitung der autokatalytischen Umwandlung führen [5, 45]. Diese Theorie, die sowohl die Erblichkeit als auch die Übertragbarkeit der Prionerkrankungen erklärt, ist jedoch nicht unumstritten [62].

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Die ALS ist eine degenerative Erkrankung der willkürlichen motorischen Nervenzellen, die meist nach dem 50. Lebensjahr einsetzt und im Mittel nach 3 Jahren zum Tode führt. Eine wirksame Therapie ist, ebenso wie beim M. Alzheimer und der Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung, nicht bekannt.

Etwa 5–10% der ALS-Fälle sind autosomal-dominant erblich. Eine familiäre Form der amyotrophen Lateralsklerose wird, wie kürzlich nachgewiesen, durch eine Mutation des Enzyms Superoxiddismutase (SOD1) verursacht [47]. Dieses Protein katalysiert den intrazellulären Abbau toxischer Sauerstoffradikale und trägt somit zur Entgiftung des Zytoplasmas bei. Da aber die Superoxiddismutase im Organismus fast ubiquitär vorkommt, muß eine besondere Empfindlichkeit motorischer Nerven-

zellen für toxische Radikale postuliert werden. Dies ist wiederum für die – klinisch von der familiären nicht unterscheidbaren – sporadische Form der ALS von Bedeutung, bei der zur Zeit intensiv nach Veränderungen im Radikalmetabolismus geforscht wird.

Klassifikation erblicher neurologischer Erkrankungen

Durch die Bestimmung der Genorte ist es möglich geworden, in mehreren Fällen die Klassifikation erblicher neurologischer Erkrankungen neu zu definieren. So konnten klinisch unterschiedlich verlaufende Formen der spinalen Muskelatrophie auf Mutationen an einem einzigen Genort zurückgeführt werden (allelische Heterogenität) [10]. Auch die beiden häufigsten Formen der Muskeldystrophie (Duchenne und Becker) sind die Folge unterschiedlicher Mutationen ein und desselben Gens auf dem X-Chromosom, das für das Sarkolemma-assoziierte Zytoskelettprotein Dystrophin kodiert [31]. Die Paramyotonia congenita (PC) und die hyperkaliämische periodische Parese (HYPP) wurden bisher für jeweils eigenständige Krankheitsbilder gehalten. Die Ergebnisse der Genkartierung zeigten jedoch, daß beide die Folge von Mutationen in dem Gen für eine Unter-einheit des Natriumkanals des Skelettmuskels sind [38]. Sogar Erkrankungen mit unterschiedlichem Erbgang können durch Mutationen in einem einzigen Gen verursacht werden: die autosomal rezessiv vererbte Myotonia congenita vom Typ Becker und der autosomal dominante Typ Thomsen werden durch unterschiedliche Mutationen des Gens für den Chloridkanal des Skelettmuskels verursacht [30].

Bei anderen Krankheiten konnte gezeigt werden, daß Mutationen verschiedener Gene auf unterschiedlichen Chromosomen ein identisches klinisches Bild hervorrufen können (nicht-allelische Heterogenität): die Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie kosegregiert in den meisten Familien mit Markern auf dem Chromosom 17 (CMT1a), in einigen anderen jedoch mit Markern auf Chromosom 1

(CMT1b) oder wird X-chromosomal vererbt (CMTX) [60]. Auch die tubuläre Sklerose ist genetisch heterogen: etwa ein Drittel der Familien scheint eine Mutation auf Chromosom 9 aufzuweisen, die meisten anderen auf Chromosom 16. Ob es noch weitere, seltene Genorte gibt, ist noch umstritten (s. Tabelle 1).

Wieder andere Erkrankungen, wie die autosomal-dominant erblichen Ataxien des Erwachsenenalters, konnten bisher aufgrund der verwirrenden Vielzahl ihrer Begleitsymptome klinisch nur ganz unzureichend klassifiziert werden. Hier erlaubte die Genkartierung eine Abgrenzung genetisch homogener Untergruppen [19, 53]. Dadurch konnte das klinische Spektrum einzelner nosologischer Einheiten neu definiert werden.

Diagnostik

Molekulargenetische Diagnostik erblicher neurologischer Erkrankungen

Mit Hilfe der *Kopplungsanalyse* („positional cloning“) war es in den letzten Jahren möglich, die Position der ursächlichen Gene für zahlreiche neurologische Erkrankungen im Genom zu bestimmen [40, 17, 16]. Diese Methode beruht auf der Beobachtung, daß Genorte, die in enger Nachbarschaft zueinander gelegen sind, in der Regel gemeinsam an die Nachkommen vererbt werden (sie sind „gekoppelt“). Wird in einer Familie eine erbliche Erkrankung statistisch überzufällig häufig mit einem DNA-Marker (einem kurzen DNA-Fragment mit bekannter Sequenz und Position) vererbt, so kann man daraus schließen, daß der Genort für die Erkrankung in der Nähe dieses DNA-Markers gelegen ist.

Indirekte DNA-Diagnostik

Die Fortschritte der Genkartierung konnten in der Praxis in eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten umgesetzt werden. Bereits die Kenntnis der Position eines Gens für eine erbliche Erkrankung im Genom ermöglicht eine präsymptomatische

Diagnostik (*indirekte DNA-Diagnostik*) [40].

Diese Methode wurde insbesondere zur präsymptomatischen Diagnostik der Chorea Huntington eingesetzt [56], da die Position des Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 bereits seit 1983 bekannt war [23], das Gen selbst jedoch erst vor kurzem identifiziert werden konnte [55].

Die indirekte DNA-Diagnostik erlaubt es, die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, mit der ein (noch) asymptomatisches Mitglied einer Familie, in der eine erbliche Erkrankung bekannt ist, Träger des mutierten Gens ist. Um eine präsymptomatische Diagnose zu stellen, müssen stets mehrere Familienmitglieder untersucht werden. In der Praxis beschränkt dies häufig die Anwendung dieser Methode.

Mit Hilfe der indirekten DNA-Diagnostik kann auch bei autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen, bei denen die Genposition bekannt ist, wie bei der Friedreich'schen Ataxie, der spinalen Muskelatrophie oder der Wilson'schen Erkrankung eine pränatale Diagnostik durchgeführt werden, wenn in einer Familie bereits ein Kind betroffen ist.

Direkte DNA-Diagnostik

Für viele Erkrankungen konnte in den letzten Jahren auch das ursächliche Gen selbst und seine Mutation(en) identifiziert werden. Beispiele sind die myotone Dystrophie Curschmann-Steinert [4], die Neurofibromatose 1 [61], die Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie Typ 1a [36] und seit kurzem auch die Chorea Huntington [55]. In diesen Fällen kann nun auch bei einzelnen Risikopersonen ohne Untersuchung anderer Familienmitglieder durch den direkten Mutationsnachweis eine präsymptomatische (direkte) DNA-Diagnostik durchgeführt werden. Auch eine pränatale Diagnostik aus der Chorionzottenbiopsie ist möglich. Allerdings ist man in der Praxis z.B. bei der Neurofibromatose 1 weiterhin oft auf die indirekte Diagnostik angewiesen, da die Suche nach einer der zahlreichen beschriebenen Mutationen in dem

großen NF1-Gen sehr aufwendig ist. Bei anderen Erkrankungen jedoch, wie der Chorea Huntington und der myotonen Dystrophie, bei der nur eine einzige Mutationsform gefunden wird (die pathologische Expansion eines sog. Triplett-„repeats“), ist die direkte DNA-Diagnostik bereits eine Routinemethode geworden.

Die Möglichkeit, erbliche Erkrankungen präsymptomatisch – manchmal viele Jahre vor dem Auftreten von Symptomen – zu diagnostizieren, bringt erhebliche ethische Probleme mit sich. Dies gilt insbesondere für schwer verlaufende Krankheiten, die keiner Therapie zugänglich sind, wie etwa die Chorea Huntington. Daher wurden Richtlinien für die präsymptomatische Diagnostik erstellt, die eine intensive Beratung und Betreuung vor und nach dem Test vorsehen [8]. Diese Richtlinien, die für die indirekte Gendiagnostik durch Familienuntersuchung aufgestellt wurden, sollen auch für die präsymptomatische DNA-Diagnostik durch den direkten Mutationsnachweis gelten.

Der derzeitige Stand der Genkartierung und die Möglichkeiten der Gendiagnostik sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Einsatz molekularbiologischer Methoden in der klinischen Diagnostik

Molekularbiologische Methoden haben in letzter Zeit vermehrt Eingang in die Routinediagnostik gefunden. Insbesondere in der Neuroinfektiologie werden diese Verfahren zum direkten oder indirekten Nachweis von Krankheitserregern benutzt. Mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion („polymerase chain reaction“, PCR) ist es möglich, einzelne DNS- oder RNS-Moleküle zu amplifizieren. Dies erlaubt den Nachweis von z.B. viralem Genom bei Enzephalomeningitiden wie Herpes- und Zytomegalovirusenzephalitis unmittelbar nach der Infektion auch bei immunsupprimierten Patienten, bei denen die serologische Diagnostik häufig falsch-negative Befunde liefert [6]. Diese Technik findet auch bei der Diagnostik der tuberkulösen Meningitis Anwendung.

Tabelle 1

Erkrankung	Gen-Symbol	Erbgang	Genposition ^a	Distanz	Genprodukt	Mutation	DNA-Diagnostik	Literatur
Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems								
Chorea Huntington	HD	ad	4p16.3	kloniert	Huntingtin	Trinuk	+	[23, 55, 56 ^e]
Wilson'sche Erkrankung	WND	ar	13q14.1	kloniert	Kupfertransporter	Pm	+	[49]
Generalisierte Torsionsdystonie	DYT1	ad	9q34	1 cM	n.b.	n.b.	(+)	[43]
X-chromosomales Dystonie-Parkinson Syndrom	DYT3	xr	Xq11.2	2 cM	n.b.	n.b.		[22]
Erkrankungen des zerebellären Systems								
<i>Ataxien:</i>								
Friedreich'sche Ataxie	FRDA	ar	9q13–21.1	<2 cM	n.b.	n.b.	+	[64]
Ataxia teleangiectasia	ATA/ATC	ar	11q23	3 cM	n.b.	n.b.	(+)	[13]
<i>Olivopontocerebelläre Atrophien:</i>								
spinocerebelläre Atrophie	SCA1	ad	6p21.3	kloniert		Trinuk	+	[42]
	SCA2	ad	12q23–24.1	10 cM	n.b.	n.b.	(+)	[19]
Machado-Joseph Erkrankung	MJD	ad	14q24.3–32	20 cM	n.b.	n.b.	(+)	[54]
Neuromuskuläre Erkrankungen								
<i>Muskelatrophien:</i>								
Proximale spinale Muskelatrophie:								
infantil (Werdnig-Hoffmann)	SMA I ^b	ar	5q11.2–13.3	2 cM	n.b.	n.b.	(+)	[10 ^e]
intermediär	SMA II ^b	ar	5q11.2–13.3	2 cM	n.b.	n.b.	(+)	[10 ^e]
juvenil (Kugelberg-Welander)	SMA III ^b	ar/ad	5q11.2–13.3	2 cM/?	n.b.	n.b.	(+)	[10 ^e]
adult	SMAIV	ar/ad	?		n.b.	n.b.	–	[29]
Bulbo-spinale Muskelatrophie (Kennedy)	SBMA	xr	Xq13–22	kloniert	Androgenrezeptor	Trinuk	+	[32]
<i>Neuropathien:</i>								
Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung:								
Typ IA	CMT1A	ad	17q11.2	kloniert	PMP-22	Dupl	+	[36, 37]
Typ IB	CMT1B	ad	1q21.2	10 cM	n.b.	n.b.	–	[3]
X-chromosomal	CMTX1	xd	Xq13	<10 cM	n.b.	n.b.	–	[26]
	CMTX2	xr	Xp22.2	<10 cM	n.b.	n.b.	–	[27]
	CMTX3	xr	Xq26	<10 cM	n.b.	n.b.	–	[27]
Familiäre Amyloid Neuropathie	TTR	ad	18q11.2–q12	kloniert	Transthyretin	Pm	+	[2]
<i>Muskeldystrophien:</i>								
Duchenne	DMD ^b	xr	Xp21.2	kloniert	Dystrophin	Del/Dupl/Pm	+	[31]
Becker	BMD ^b	xr	Xp21.2	kloniert	Dystrophin	Del/Dupl/Pm	+	[31]
Emery Dreyfuß	EMD	xr	Xq28	kloniert	n.b.	n.b.	+	[9]
Fazio-scapulo-humerale Dystrophie	FMD	ad	4qter	<1 cM	n.b.	n.b.	(+)	[63]
Gliedergürtel-Muskeldystrophie	LGMD1	ad	5q22.3–31.3	10 cM	n.b.	n.b.	–	[52]
	LGMD2	ar	15q22	5 cM	n.b.	n.b.	–	[65]
Myotone Dystrophie	DM	ad	19q13.3	kloniert	Proteinkinase	Trinuk	+	[4]

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Erkrankung	Gen-Symbol	Erbgang	Genposition ^a	Distanz	Genprodukt	Mutation	DNA-Diagnostik	Literatur
<i>Familiäre periodische Paresen (FPP) und nicht-dystrophe Myotonien</i>								
hyperkaliämische FPP	SCN4A ^b	ad	17q23.1–q25	kloniert	Natriumkanal,	Pm	+	[46]
Paramyotonia congenita	SCN4A ^b	ad	17q23.1–q25	kloniert	alpha-Untereinheit	Pm	+	[38]
Myotonia congenita (Thomsen)	CLCN1 ^b	ad	7q35	kloniert	Chloridkanal	Pm	+	[30]
Myotonia congenita (Becker)	CLCN1 ^b	ar	7q35	kloniert		Pm	+	[30]
<i>Andere Myopathien:</i>								
Central Core Disease:	CCO	ad	19q12–13.2	kloniert	Ryanodin-Rezeptor	Pm	(+)	[24]
Neurokutane Erkrankungen								
Neurofibromatose Typ I (Recklinghausen)								
	NF1	ad	17q11.2	kloniert	Neurofibromin	Del/Pm	+	[1, 58 ^e]
Neurofibromatose Typ II								
von Hippel-Lindau Erkrankung	NF2	ad	22q12.2	kloniert	Merlin	Pm	+	[57]
Tuberöse Sklerose	VHL	ad	3p25	10 cM	n.b.	n.b.	(+)	[20 ^e]
	TSC1	ad	9q34	10 cM	n.b.	n.b.	(+)	[14]
	TSC2 ^c	ad	11q23		n.b.	n.b.	–	
	TSC3 ^c	ad	12q24.3		n.b.	n.b.	–	
	TSC4	ad	16p13	< 10 cM	n.b.	n.b.	(+)	[28]
Neurodegenerative Erkrankungen								
Familiäre Alzheimer Erkrankung								
	APP ^d	ad	21q21	kloniert	Amyloid Precursor Protein	Pm	(+)	[21]
	FAD ^d	ad	21q	< 10 cM	?		–	[53]
	AD2	ad	19		n.b.	n.b.	–	[44]
	AD3	ad	14q24.3		n.b.	n.b.	–	[50]
Fam. Amyotrophe Lateralsklerose	ALS1	ad	21q22	kloniert	SOD1	Pm	(+)	[47]
Fam. Creutzfeld-Jakob Erkrankung	PRNP ^b	ad	20pter-p12	kloniert	Prion Protein	Pm/Ins	(+)	[7 ^e]
Gerstmann-Sträussler Syndrom	PRNP ^b	ad	20pter-p12	kloniert	Prion Protein	Pm	(+)	[25]
Familiäre Insomnie	PRNP ^b	ad	20pter-p12	kloniert	Prion Protein	Pm	(+)	[39]
Epilepsien								
Benigne Neugeborenenepilepsie								
	EBN	ad	20q13	< 10 cM	n.b.	n.b.	–	[34]
Progrediente Myklonusepilepsie (Typ Unverricht-Lundborg)								
	EPM1	ar	21q23.3	3,5 cM	n.b.	n.b.	(+)	[33]
Jugvenile Myklonusepilepsie	EJM1	ad	6p21.3	10 cM	n.b.	n.b.	–	[11]

^a Für viele der aufgelisteten Erkrankungen gibt es neben den bis heute kartierten und hier angeführten Genorten weitere Gene, deren Position noch unbekannt ist, (nicht-allelische Heterogenität)

^b Allelische Heterogenität: unterschiedliche Mutationen ein und desselben Gens verursachen unterschiedliche Erkrankungen

^c Angesichts neuer Ergebnisse (Kandt et al) ist derzeit nicht ganz klar, ob die Genorte auf 11q14–23 und 12q24.3 bei einem signifikanten Teil der Familien mit TSC eine Rolle spielen

^d Es ist möglich, daß es neben dem Amyloid Precursor Protein (APP) einen zweiten Genort für die familiäre Alzheimer Erkrankung auf Chromosom 21q gibt

^e Literaturstelle bezieht sich speziell auf präsymptomatische oder pränatale Diagnostik

ad autosomal dominant; ar autosomal rezessiv; xr X-chromosomal rezessiv; xd X-chromosomal dominant; Pm Punktmutation; Del Deletion; Ins Insertion; Trinuk Trinukleotid-repeat; DNA-Diagnostik: + = verfügbar; (+) = mit Einschränkungen verfügbar; – = heute noch nicht verfügbar

Therapie

Direkter Gentransfer

Die Manipulation der genetischen Information von Nervenzellen wird heute bereits in vielen Fällen tierexperimentell durchgeführt und wird in absehbarer Zeit zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden.

Ein direkter Gentransfer in Nerven-, Glia- oder Muskelzellen kann mit Hilfe von replikationsunfähigen Virusvektoren erfolgen [41]. Dazu werden Fremdgene in Herpes- oder Adenoviren eingeschleust. Nach intrazerebraler Injektion kommt es in den infizierten Nerven- und Gliazellen zur Expression des Fremdgens. Ebenso konnte nach intramuskulärer Injektion von Dystrophin-DNS eine Genexpression durch die Muskelzellen nachgewiesen werden. Zahlreiche Probleme des direkten Gentransfers, wie die Vermeidung viraler Toxizität und die Aufrechterhaltung einer stabilen Expression des Fremdgens sind heute jedoch noch ungelöst.

Transplantation von genetisch modifizierten Zellen

Die Möglichkeit einer intrazerebralen Implantation von Zellen zur Therapie neurodegenerativer Erkrankungen wird bereits seit vielen Jahren intensiv erforscht.

Für die Behandlung der Parkinson-Erkrankung, die durch einen selektiven Verlust der dopaminproduzierenden Neurone des Mittelhirns gekennzeichnet ist, wurde diese Methode bereits am Menschen eingesetzt [35]. Embryonale Mittelhirnzellen, die Vorläuferzellen der dopaminproduzierenden Neurone, wurden in das dopaminverarmte Striatum von Parkinson-Patienten implantiert. Diese Behandlung führte zu einer anhaltenden klinischen Besserung (nicht zur Heilung). Die Gewinnung embryonaler „Spender“zellen für die Transplantation ist jedoch mit erheblichen ethischen und praktischen Problemen belastet. Eine mögliche Alternative stellt die Verwendung genetisch modifizierter Zellen dar. Hierfür kommen sowohl immor-

talisierte Zelllinien als auch primäre Zellen, wie etwa Hautfibroblasten des Transplantatempfängers selbst (autologe Transplantation) in Frage [15]. Das erwünschte Fremdgen kann mit Hilfe von rekombinanten Retroviren in vitro in die kultivierte Zielzelle eingeschleust werden, die dann nach intrazerebraler Implantation das kranke Gehirn mit dem fehlenden Genprodukt versorgt. In tierexperimentellen Modellen des M. Parkinson wurden genetisch modifizierte Zellen, die das Gen für die Tyrosinhydroxylase exprimieren, intrazerebral implantiert. Dieses Enzym katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Dopaminsynthese. Eine teilweise Restitution des Dopaminmangels und des funktionellen Defizits konnte so erzielt werden [12]. Durch die Verwendung von genetisch modifizierten Zellen, die zuvor dem Patienten selbst entnommen wurden, können immunologische Probleme minimiert werden.

Einsatz gentechnologisch hergestellter Pharmaka

Für die Neurologie von Bedeutung sind in dieser Hinsicht v.a. die sog. neurotrophen Faktoren. Diese Proteine sind verantwortlich für Überleben und Differenzierung von spezifischen neuronalen Populationen während der Embryonalentwicklung und im erwachsenen Organismus [57]. Deshalb erhofft man sich einen positiven Effekt von der Applikation dieser Faktoren bei Erkrankungen, die durch die selektive Degeneration einer einzelnen Nervenzellgruppe charakterisiert sind, wie z.B. dem M. Parkinson, der Chorea Huntington oder der ALS. Dank der Klonierung der Gene für diese Faktoren und der dadurch eröffneten Möglichkeit der gentechnologischen Herstellung stehen heute ausreichende Mengen dieser Substanzen zur Verfügung, um erste klinische Versuche zu beginnen. Ein Beispiel dafür ist der Einsatz des sog. „ciliary neurotrophic factor“ (CNTF) in einer großangelegten klinischen Studie bei Patienten mit ALS, die derzeit in den USA durchgeführt wird.

Schlußbemerkung

In Zukunft wird die Untersuchung der genetischen Prädisposition bei multifaktoriell bedingten Erkrankungen, wie M. Parkinson, Multiple Sklerose und Epilepsie, einen Schwerpunkt der neurogenetischen Forschung bilden. Die Klärung der Molekularpathogenese neurologischer Erkrankungen und die Entwicklung spezifischer Genterapien werden eine Verlagerung der molekularbiologischen Forschung in die klinischen Institutionen bewirken. Zellkultur- und Tiermodelle werden an Bedeutung verlieren, je mehr Untersuchungen direkt am Patienten erfolgen. Es müssen dazu Methoden entwickelt werden, um intrazellulär ablaufende Prozesse am Menschen zu analysieren. Dadurch wird es möglich sein, Informationen über den molekularen Pathomechanismus auch von nicht-genetisch bedingten Erkrankungen zu erhalten und experimentelle Therapien zu überwachen.

Zusammenfassung

Wegen der Vielzahl seltener, häufig erblicher neurologischer Erkrankungen hat die Molekularbiologie das Tor zu einer neuen Epoche in diesem Fach eröffnet. Im Vordergrund stehen dabei die Fortschritte der Neurogenetik. Die Identifizierung des genetischen Defekts z.B. bei den familiären Formen des M. Alzheimers und der amyotrophen Lateralsklerose, der Jacob-Creutzfeldt-Erkrankung und der Neurofibromatose Typ 1 und 2 hat einen Einblick in den molekularen Pathomechanismus dieser Erkrankungen ermöglicht. Einige Krankheiten konnten nosologisch neu klassifiziert werden, weil klinisch unterschiedliche Syndrome auf Mutationen desselben Gens beruhen (wie z.B. bei der Duchenne-Becker-Muskeldystrophie) oder weil klinisch einheitliche Syndrome sich als genetisch heterogen herausstellten (wie die Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie und die tuberöse Sklerose). Eine pränatale und/oder präsymptomatische Diagnostik steht heute für vie-

le erbliche Erkrankungen zur Verfügung, wie z.B. die Chorea Huntington, die Friedreich-Ataxie und die Wilson-Erkrankung. Molekularbiologische Methoden wie die Polymerasekettenreaktion (PCR) haben Eingang in die Routinediagnostik gefunden zum Erregernachweis bei infektiösen ZNS-Erkrankungen, wie Herpes- und Zytomegalovirusenzephalitis sowie tuberkulöse Meningitis. Erste klinische Versuche mit klonierten und gentechnologisch produzierten neurotrophen Faktoren haben begonnen, z.B. „ciliary neurotrophic factor“ (CNTF) bei der amyotrophen Lateralsklerose. An einer spezifischen Gentherapie wird experimentell gearbeitet, wobei das grundsätzliche technische Problem eines zuverlässigen Gentransfers in die Zielzellen zu lösen ist. Die nächsten Ziele sind die Entwicklung von Methoden zur Analyse intrazellulärer Prozesse am Patienten und die Klärung der genetischen Prädisposition bei multifaktoriell bedingten Erkrankungen, wie M. Parkinson, multiple Sklerose und Epilepsie.

Fazit für die Praxis

Der Einsatz molekularbiologischer Methoden hat neue Einsichten in die Pathogenese (z.B. beim M. Alzheimer und den Neurofibromatosen) und Klassifikation (z.B. bei der Duchenne-Becker-Muskeldystrophie) neurologischer Erkrankungen ermöglicht. Eine pränatale und/oder präsymptomatische Diagnostik ist für die Chorea Huntington, die Friedreich'sche Ataxie, die Wilson'sche Erkrankung u.v.a. möglich. Jeder Patient mit dem Verdacht auf eine erbliche Erkrankung mit Beteiligung des Nervensystems sollte deshalb bei einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden. Die Gentherapie ist noch im experimentellen Stadium; klinische Versuche mit klonierten trophischen Faktoren bieten allerdings neue Hoffnungen für bisher unheilbare Erkrankungen wie die amyotrophe Lateralsklerose.

Literatur

- Ballester R, Marchuk D, Boguski M, Saulino A, Letcher R, Wigler M, Collins F (1990) The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Cell* 63:851–859
- Benson MD (1991) Inherited amyloidosis. *J Med Genet* 28:73–78
- Bird TD, Ott J, Giblett ER (1982) Evidence for linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to the Duffy locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 34:388–394
- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T et al (1992) Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 68:799–808
- Brown P, Goldfarb LG, Gajdusek DC (1991) The new biology of spongiform encephalopathy: infectious amyloidosis with a genetic twist. *Lancet* 337:1019–1022
- Clifford DB, Buller RS, Mohammed S, Robison L, Storch GA (1993) Use of polymerase chain reaction to demonstrate cytomegalovirus DNA in CSF of patients with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 43:75–79
- Collinge J, Poulter M, Davis MB, Baraitser M, Owen F, Crow TJ, Harding AE (1991) Presymptomatic detection or exclusion of prion protein gene defects in families with inherited prion diseases. *Am J Hum Genet* 49:1351–1354
- Committee of the International Huntington Association and the World Federation of Neurology (1990) Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetic predictive test. *J Med Genet* 27:34–38
- Conzales GG, Thomas NST, Stayton CL, Knight SJL, Johnson M, Hopkins LC, Harper PS, Elsas LJ, Warren ST (1991) Assignment of Emery-Dreifuss muscular dystrophy to the distal region of Xq28: the results of a collaborative study. *Am J Hum Genet* 48:468–480
- Daniels RJ, Suthers GK, Morrison KE, Thomas NH, Francis MJ, Mathew CG, Loeghlin S, Heiberg A, Wood D, Dubowitz V (1992) Prenatal prediction of spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 29:165–170
- Durner M, Sander T, Greenberg DA, Johnson K, Beck-Mannagetta G, Janz D (1992) Localisation of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Neurology* 41:1651–1655
- Fisher LJ, Jinnah HA, Kale LC, Higgins GA, Gage FH (1991) Survival and function of intrastrially grafted primary fibroblasts genetically modified to produce L-dopa. *Neuron* 6:371–380
- Foroud T, Wei S, Ziv Y, Sobel E, Lange E, Chao A, Goradia T, Huo Y, Tolun A, Chessa L et al (1991) Localization of an ataxia-teleangiectasia locus to a 3-cM interval on chromosome 11q23: linkage analysis of 111 families by an international consortium. *Am J Hum Genet* 49:1263–1279
- Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, Fraser I, Povey S, Yates AD, Yates JR, Osborne JP (1987) Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* I (8534):659–661
- Gage FH, Kawaja MD, Fisher LJ (1991) Genetically modified cells: applications for intracerebral grafting. *TINS* 14:328–333
- Gasser T, Meitinger T (1993) Neurogenetik, 3. Teil: Neue Entwicklungen der Genkartierung und Gendiagnostik. *Nervenarzt* 64:353–359
- Gasser T, Trenkwalder C, Meitinger T, Witt TN, Murken J, Oertel WH (1991) Neurogenetik – Herausforderung an die Neurologie. 2. Teil: Neurogenetische Erkrankungen. *Nervenarzt* 62:590–608
- Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM, Matthews WB (1968) Creutzfeld-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 161:388–389
- Gispert S, Twells R, Orozco G, Brice A, Weber J, Heredero L, Scheufler K, Riley B, Allotey R, Nothers C et al (1993) Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23–24.1. *Nature Genet* 4:295–299
- Glenn GM, Linehan WM, Hosoe S, Latif F, Yao M, Choyke P, Gorin MB, Chew E, Olfield E, Manolatos C et al (1992) Screening for von Hippel-Lindau disease by DNA-polymorphism analysis. *JAMA* 267:1226–1231
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L et al (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349:704–706
- Graeber M, Kupke K, Müller U (1992) Delineation of the dystonia-parkinsonism syndrome locus in Xq13. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:8225–8248
- Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY et al (1983) A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 306:234–238
- Haan EA, Freemantle CJ, McCure JA, Friend KL, Mulley JC (1990) As-

- signment of the gene for central core disease to chromosome 19. *Hum Genet* 86:187-190
25. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwilliger JD, Westaway D, Ott J, Prusiner SB (1989) Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann Straussler syndrome. *Nature* 338:342-345
 26. Ionasescu VV, Trofatter J, Haines JL, Ionasescu R, Searby C (1992) Mapping of the gene for X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Neurology* 42:903-908
 27. Ionasescu VV, Trofatter J, Haines JL, Summers AM, Ionasescu R, Searby C (1991) Heterogeneity in X-linked recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am J Hum Genet* 48:1075-1083
 28. Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardner RJM, Short MP, Dumars K, Roach ES, Steingold S, Wass S et al (1992) Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nature Genet* 2:37-41
 29. Kausch K, Muller CR, Grimm T, Ricker K, Rietschel M, Rudnick-Schönborn S, Zerres K (1991) No evidence for linkage of autosomal dominant proximal spinal muscular atrophies to chromosome 5q markers. *Hum Genet* 86:317-318
 30. Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, Zoll B, Lehmann-Horn F, Grzeschik KH, Jentsch TJ (1992) The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 257:797-800
 31. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, Meng G, Mueller CR, Lindloef M, Kaariainen H et al (1989) The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 45:498-506
 32. LaSpada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH (1991) Androgen receptor gene mutations in X-linked bulbar and spinal muscular atrophy. *Nature* 352:77-79
 33. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Pandolfo M, Antonelli A, Kyllerman M, Wahlström J, Nergårdh A, Burmeister M, Sistonen P, Norio R, de la Chapelle A (1992) Linkage studies in progressive myoclonus epilepsy. *Neurology* 41:1651-1655
 34. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, Stauffer D, O'Connell P, Nakamura Y, Lalouel JM, White R (1989) Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 337:647-648
 35. Lindvall O, Widner H, Rehnrota S, Brundin P, Odin P, Gustavii B, Frackowiak R, Leenders KL, Sawle G, Rothwell JC et al (1992) Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: 1-year clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants. *Ann Neurol* 31:155-165
 36. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, Killian JF, Garcia CA et al (1991) DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 66:219-232
 37. Matunami N, Smith B, Ballard I, Lensch MW, Robertson M, Albertsen H, Hanemann CO, Müller HW, Bird TD, White R, Chance PF (1992) Peripheral myelin protein-22 gene maps in the duplication in chromosome 17p11.2 associated with Charcot-Marie-Tooth 1A. *Nature Genet* 1:176-179
 38. McClatchey AI, Van den Bergh P, Pericak-Vance MA, Raskind W, Verellen C, McKenna-Yasek D, Rao K, Haines JL, Bird T, Brown RH et al (1992) Temperature-sensitive mutations in the III-IV cytoplasmic loop region of the skeletal muscle sodium channel gene in paramyotonia congenita. *Cell* 68:769-774
 39. Medori R, Tritschler HJ, Le Blanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, Xue R, Leal S, Montagna P, Cortelli P et al (1992) Fatal familial insomnia is a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 326:444-449
 40. Meitinger T, Gasser T (1991) Neurogenetik - Herausforderung an die Neurologie. I. Teil: Genkartierung und Gendiagnostik. *Nervenarzt* 62:583-589
 41. Neve RL (1993) Adenovirus vectors enter the brain. *TINS* 16:251-253
 42. Orr HT, Chung M, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LPW, Zoghbi HY (1993) Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nature Genet* 4:221-226
 43. Ozelius LJ, Kramer PL, deLeon D, Risch N, Bressman SB, Schuback DE, Brin MF, Kwiatkowski DJ, Burke RE, Gusella JF et al (1992) Strong allelic association between the torsion dystonia gene (DYT1) and loci on chromosome 9q32-34. *Am J Hum Genet* 50:619-628
 44. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, Yamaoka LH, Hung WY, Alberts MJ, Walker AP, Bartlett RJ, Haynes CA, Welsh KA et al (1991) Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 48:1034-1050
 45. Prusiner SB (1991) Molecular pathology of prion diseases. *Science* 252:1515-1522
 46. Rojas CV, Wang J, Schwartz L, Hoffman EP, Brown RH (1991) A Met-to-Val mutation in the skeletal muscle N⁺ channel subunit in hyperkalaemic periodic paralysis. *Nature* 354:387-389
 47. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng H-X et al (1993) Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362:59-62
 48. Rosenberg RN (1993) A causal role for amyloid in Alzheimer's disease: the end of the beginning-1993 American Academy of Neurology Presidential Address. *Neurology* 43:851-856
 49. Scheffer H, Houwen RH, Te Meerman GJ, Loessner J, Bachmann B, Kunert E, Verlind E, Buys CH (1992) Identification of crossovers in Wilson disease families as reference points for a genetic localization of the gene. *Hum Genet* 89:607-611
 50. Schellenberg GD, Bird TD, Wjisman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Monnycastle L, Weber JL (1992) Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 258:668-671
 51. Sparkes RS, Simon M, Cohn VH, Fournier REK, Lem J, Klisak I, Heinzmann C, Blatt C, Lucero M, Mohandas T et al (1986) Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *Proc Natl Acad Sci* 83:7358-7362
 52. Speer MC, Yamaoka LH, Gilchrist JH, Gaskell CP, Stajich JM, Vance JM, Kazantsev A, Lastra AA, Haynes CS, Beckmann JS et al (1992) Confirmation of genetic heterogeneity in limb-girdle muscular dystrophy: linkage of an autosomal dominant form to chromosome 5q. *Am J Hum Genet* 50:1211-1217
 53. St. Georg-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, Haines JL, Nee L, Watkins PC, Myers RH, Feldman RG, Pollen D, Drachman D et al (1987) The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235:885-890
 54. Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Kawashima S, Sakamoto H, Karube Y, Shimazaki H, Soutome M, Endo K, Ohta S et al (1993) The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nature Genet* 4:300-304
 55. The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72:917-983
 56. Thies U, Schroder K, Bockel B, Zoll B, Lange H (1991) Präsymptomatische DNA-Diagnostik bei Chorea Huntington mit gekoppelten DNA-Markern. *Nervenarzt* 62:615-620
 57. Thoenen H (1991) The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci* 14:165-170

58. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrel JR, Duyao MP, Parry DM, Eldridge R, Kley N, Menon AG, Pulaski K et al (1993) A novel Moesin-Ezrin-Radixin-like gene is a candidate for the Neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 72:791–800
59. Upadhyaya M, Fryer A, MacMillan J, Broadhead W, Huson SM, Harper PS (1992) Prenatal diagnosis and presymptomatic detection of neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 29:180–183
60. Vance JM (1991) Hereditary motor and sensory neuropathies. *J Med Genet* 28:1–5
61. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon R, Stevens J, Wolff R, Culver M, Carey JC, Copeland N, Jenkins NA et al (1990) Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 62:187–192
62. Weissmann C (1991) A 'unified theory' of prion propagation. *Nature* 352:679–683
63. Wijmenga C, Hewitt JE, Sandkuijl LA, Clark LN, Wright TC, Dauwerse HG, Gruter AM, Hofker MH, Moerer P, Williamson R et al (1992) Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nature Genetics* 2:26–30
64. Wilkes D, Shaw J, Anand R, Riley J, Winter P, Wallis J, Driesel A, Williamson R, Chamberlain S (1991) Identification of CpG Islands in a physical map encompassing the Friedreich's ataxia locus. *Genomics* 9:90–95
65. Young K, Foroud T, Williams P, Jackson CE, Beckmann JS, Cohen D, Conneally PM, Tischfield J, Hodes ME (1992) Confirmation of linkage of limb girdle muscular dystrophy type 2 to chromosome 15. *Genomics* 13:1370–1371

Dr. G.D. Borasio
 Neurologische Klinik
 Ludwig-Maximilians-Universität
 Klinikum Großhadern
 D-81366 München