

Aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie  
(Prof. Dr. med. W. Paulus)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Validierung einer Rehabilitationsmaßnahme bei Charcot- Marie-  
Tooth- Erkrankung (CMT)**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Elisabeth Laura Futterlieb  
aus  
Braunschweig

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. W. Sereda

2. Berichterstatter/in: PD Dr. Frank Timo Beil

3. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Rainer Mausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10. 2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung.....</i>	3
1.1.1	Definition der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung.....	3
1.1.2	Klassifizierung der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung.....	4
1.1.3	Erläuterung zur Klassifizierung der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung ...	4
1.2	<i>Symptomatik der CMT.....</i>	5
1.2.1	Klinische Charakteristika der CMT .....	5
1.2.2	Pathophysiologie und Pathohistologie.....	8
1.2.3	Erkrankungsmechanismen der CMT .....	9
1.2.4	Klinische Studien zu dem Thema der Rehabilitation in Patienten mit CMT	10
1.3	<i>Studie an CMT-Patienten.....</i>	11
1.3.1	Etablierung und Entwicklung der Studie .....	11
1.3.2	Erläuterung der Rehabilitationsmaßnahme in Carolinum/Bad Karlshafen	13
1.3.3	Zielsetzung und Hypothese.....	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1	<i>Methoden.....</i>	20
2.1.1	Studienkoordination, Patientenrekrutierung und klinische Evaluation ..	20
2.1.2	Studientyp .....	21
2.1.3	Aufklärung und Einwilligung des Patienten.....	21
2.1.4	Anzahl der Patienten .....	22
2.1.5	Begleitende Maßnahmen.....	22
2.1.6	Teilnahmebedingungen .....	22
2.1.6.1	Einschlusskriterien .....	22
2.1.6.2	Ausschlusskriterien .....	23
2.1.6.3	Vorzeitiger Studienabbruch durch den Patienten oder den Prüfarzt	23
2.1.7	Untersuchungsmethoden.....	23
2.1.7.1	Klinisch-neurologische Untersuchung.....	24
2.1.7.2	SF-36 (Quality of Life) .....	24
2.1.7.3	10-Meter-Gehtest (GT10m) .....	24
2.1.7.4	Dynamometrie (CITEC).....	24
2.1.7.5	9-Hole-Peg-Test .....	25
2.1.7.6	Visuelle Analog-Skala.....	25
2.1.7.7	Laufbandmessungen .....	26
2.1.8	Datenerfassung und Datenauswertung.....	26
2.1.9	Statistische Methoden .....	26
2.2	<i>Material.....</i>	27

2.2.1	Geräte .....	27
2.2.2	Computersoftware.....	27
2.3	<i>Ethikvotum</i> .....	27
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>28</b>
3.1	<i>Arbeitsfluss</i> .....	28
3.2	<i>Allgemeine Beurteilung der CMT-Gruppen</i> .....	30
3.2.1	Auswertung der CMT-Patienten anhand des CMTNS* .....	32
3.2.2	Beurteilung des CMTNS* .....	35
3.3	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des 10-Meter-Gehtests (GT10m)</i> .....	36
3.4	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des 9-Hole-Peg-Tests mit der dominanten Körperhälfte (9-H-P-T d)</i> .....	37
3.5	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des 9-Hole-Peg-Tests mit der nicht-dominanten Körperhälfte (9-H-P-T nd)</i> .....	38
3.6	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des Laufband-Tests</i> .....	41
3.7	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des Faustschluss-Tests der dominanten Körperhälfte (Faustschluss d)</i> .....	42
3.8	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des Faustschluss-Tests der nicht-dominanten Körperhälfte (Faustschluss nd)</i> .....	44
3.9	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des Drei-Finger-Griffs der dominanten Körperhälfte (3-F-G d)</i> .....	45
3.10	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des Drei-Finger-Griffs der nicht-dominanten Körperhälfte (3-F-G nd)</i> .....	46
3.11	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des Zwei-Finger-Griffs der dominanten Körperhälfte (2-F-G d)</i> .....	47
3.12	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand des Zwei-Finger-Griffs der nicht-dominanten Körperhälfte (2-F-G nd)</i> .....	48
3.13	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand der Dorsalextensions-Übung der dominanten Körperhälfte (Dorsalextension d)</i> .....	49
3.14	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand der Dorsalextensions-Übung der nicht-dominanten Körperhälfte (Dorsalextension nd)</i> .....	51
3.15	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand der Dorsalflexions-Übung der dominanten Körperhälfte (Dorsalflexion d)</i> .....	52
3.16	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand der Dorsalflexions-Übung der nicht-dominanten Körperhälfte (Dorsalflexion nd)</i> .....	53
3.17	<i>Auswertung der Dynamometrie-Übungen</i> .....	54
3.18	<i>Auswertung der CMT-Patienten anhand der visuellen Analog-Skala (VAS)</i> .....	54

3.19	<i>Zusammenfassung</i> .....	56
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>57</b>
4.1	<i>Variabilität der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung</i> .....	57
4.2	<i>Beurteilung des Studienaufbaus</i> .....	57
4.2.1	<i>Limitationen</i> .....	59
4.3	<i>Der CMTNS* und seine Sensitivität</i> .....	59
4.4	<i>Der 10-Meter-Gehtest</i> .....	61
4.5	<i>Die Laufband-Übungen</i> .....	62
4.6	<i>Der 9-H-P-Test und seine Dominanzen</i> .....	63
4.7	<i>Die Dynamometrie</i> .....	63
4.8	<i>Die visuelle Analog-Skala (VAS)</i> .....	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>78</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>80</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>81</b>
9.1	<i>Ethikvotum</i> .....	81

## 2 Einleitung

Der kleinste Baustein des Nervensystems ist das Neuron (Nervenzelle). Es ist eine kernhaltige Zelle mit zwei Fortsätzen. Der eine Fortsatz ist für die Reizaufnahme zuständig (Dendrit) und der andere ist für die Reizweiterleitung (Axon) und somit für die Abgabe eines Reizes verantwortlich.

Das Nervensystem wird in ein zentrales (ZNS) und ein peripheres Nervensystem (PNS) differenziert. Für die Ummantelung der großkalibrigen Axone sind im ZNS die Oligodendrozyten und im PNS die Schwannschen Zellen verantwortlich. Diese Isolierung nennt sich Markscheide (Internodium) und besteht aus lipidreichem Myelin, welches das Axon umwickelt. Jedoch ist nicht jeder Abschnitt auf dem Axon durch die Myelinschicht isoliert, sondern von Nodien, sogenannten Ranvier-Schnürringen, unterbrochen. An diesem Ort finden die Aktionspotentiale statt. Durch den lückenhaften Aufbau der Markscheide entsteht eine saltatorische (lat. saltare = springen) Erregungsleitung, die sich sehr viel schneller fortsetzt als eine kontinuierliche Erregungsleitung. Im PNS stellt jeweils eine Schwannsche Zelle ein Internodium dar. Das Myelin besteht biochemisch überwiegend aus Lipiden und zu einem geringeren Anteil aus Proteinen.

Für eine normale Nervenleitgeschwindigkeit ist es notwendig, dass die Nervenfasern ausreichend durch eine Myelinscheide isoliert sind.

Kommt es zur fehlerhaften Weiterleitung, sowohl sensibel als auch motorisch, hat dies Auswirkungen auf den Muskel. Das Resultat sind Muskelschwäche und Atrophie bzw. Einschränkungen im Bereich der Sensibilität (Weiss et al. 2011). Man unterscheidet zwischen primären (z.B. HNPP und HMN I-X) und sekundären (autoimmun, inflammatorisch, metabolisch und neurotoxischen) Neuropathien. Die Ursachen der peripheren Neuropathien (PNP) sind vielfältig und können durch genetische Veränderung in Schwannzellen eine periphere Demyelinisierung verursachen. Für sekundäre Neuropathien können endo- wie auch exogene Faktoren verantwortlich sein (Weiss et al. 2012). Die Neuropathie

(Nervenschädigung) ist dabei primär demyelinisierend oder auch primär axonal. Primär demyelinisierende CMT- Formen können sekundär axonale Schäden hervorrufen (Schenone et al. 2011).

Diese Gruppe der Erkrankungen mit genetischem Ursprung wird hereditäre periphere Neuropathie genannt. Auch die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) bzw. die hereditäre motorisch-sensorische Neuropathie (HMSN) gehört dazu und stellt die größte Gruppe der hereditären PNP dar. Um die CMT-Erkrankungsmechanismen zu erforschen, wurde an zahlreichen gen-manipulierten Tiermodellen (transgene Ratten) geforscht. Für die Übertragung der Ergebnisse in eine klinische Studie entstand die Vorläufer-Studie „Validierung von Erkrankungsmarkern in der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung 1A (CMT 1A/ HMSN 1A)“. Da bereits zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten (Maggi et al. 2011, Padua et al. 2006, Padua et al. 2014, Burns et al. 2009, Chetlin et al. 2004, El Mhandi et al. 2011, Selles et al. 2006, Granger 2007, Pareyson und Marchesi 2009) darauf hingewiesen haben, dass Physiotherapie, moderates Training und Rehabilitationsmaßnahmen den Krankheitsverlauf von CMT-Patienten positiv beeinflussen und zum Funktionserhalt beitragen. Es wurde ein konkreter Erfolg bzw. eine Verbesserung der Patienten ersichtlich, durch verbesserte Gehfähigkeit und deutliche Kraftsteigerung (Pareyson und Marchesi 2009). Wie Burns 2009 bereits beweisen konnte, wurde an einer jüngeren Patientin ein positiver Effekt des Fußhebers nach regelmäßigem Training beobachtet.

Aufbauend auf diesen Studien möchten wir den Effekt einer Rehabilitationsmaßnahme über drei Wochen bei CMT-Patienten beobachten und anschließend analysieren. Bislang gab es nur ambulante Rehabilitationsmaßnahmen. Mit einem erweiterten Rehabilitationskonzept, welches auf ambulanten Maßnahmen aufbaut, die bereits in diversen Zentren in Italien durchgeführt wurden, wurde die Studie `Validierung einer Rehabilitationsmaßnahme bei Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) / Validation of rehabilitation program for Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)` initiiert. Daher ist das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit gewesen, ein neues Rehabilitationsprogramm im Rahmen einer stationären Rehabilitationsmaßnahme über den Zeitraum von drei Wochen in CMT an Patienten zu untersuchen.

## 2.1 Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

### 2.1.1 Definition der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

Als häufigste monogenetische hereditäre neurologische Erkrankung (1: 2500), gilt die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) (Skre 1974, Bort et al. 1995), Emery 1991, Schenone et al. 2011). Allein in Deutschland sind etwa 30.000 Patienten davon betroffen (Grehl und Rautenstrauss 1997). Ursache der Erkrankung ist die pathologische Duplikation des Gens PMP22, welches auf dem Chromosom 17p11.2-12 liegt (Raeymaekers et al. 1991). Dies führt zu einer 1,5-fachen Gendosiserhöhung. Charakteristisch für die Erkrankung ist eine durch die toxische Gendosiserhöhung verursachte Demyelinisierung peripherer Nerven, ein axonaler Verlust und eine konsekutive langsam progrediente Muskelatrophie. Die klinischen Erscheinungsbilder sind sehr unterschiedlich und können bis zur Rollstuhl-Abhängigkeit führen (Schenone et al. 2011). Diverse Vorarbeiten (Fledrich et al. 2012) identifizierten transkriptionelle Biomarker aus Hautbiopsien, um den Verlauf und den Schweregrad der Krankheit zu bestimmen. Therapeutisch sind bislang keine ursächlichen Behandlungsmöglichkeiten bekannt, obwohl im Tiermodell experimentelle Therapien durchgeführt wurden (Fledrich et al. 2012). Biomarker werden klinische Studien erleichtern. Derzeit bietet sich nur eine supportive Therapie an, welche limitiert auf rehabilitative Therapiemaßnahmen und operative Behandlungen (für skelettale Deformitäten und Abnormalitäten des Weichgewebes) ist (Pareyson et al. 2009). Das umfasst z.B. Physiotherapie, orthopädietechnische und chirurgische Behandlungen. In erster Linie geht es darum, den Funktionserhalt insbesondere der unteren Extremitäten zu bewahren. Symptomatisch können Schmerzmittel zur Linderung des Neuropathiebedingten Schmerzes eingesetzt werden (Young et al. 2008, Shy 2006).



### 2.1.2 Klassifizierung der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

Im Zuge einer Studie wurde die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung anhand der Qualität der Nervenfasern in motorisch-sensible, motorische oder sensibel-autonome Neuropathien klassifiziert. Die hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien wurden von Gregory et al. 1993 (TbI. 1) in sieben Untergruppen unterteilt. Neben der hohen Anzahl an Phänotypen, wurden zunehmend CMT- assoziierte Gene identifiziert (Rossor et al. 2013).

Untergruppe der CMT	Merkmale
CMT1	Demyelinisierende Subform
CMT2	Axonale neuronale Subform
CMT3	Dejerine-Sottas-Syndrom
CMT4	M. Refsum
CMT5	Spastische Paraplegie mit Amyotrophie
CMT6	CMT mit optischer Atrophie
CMT7	CMT mit Retinitis pigmentosa

**Table 1: Die hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien:**

Klassifizierung der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung nach klinischen Gesichtspunkten in sieben Gruppen.

### 2.1.3 Erläuterung zur Klassifizierung der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

Zur Erläuterung der einzelnen Untergruppen lässt sich bei der Untergruppe CMT1 als demyelinisierende Subform eine charakteristische Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit (definiert mit einer NLG von unter 36 m/s) feststellen (Gregory et al. 1993) (Mean 17 to 21 m/s, Range 5 to 34 m/s). Nach Schädigung der Markscheide kann es zu einer sekundären axonalen Schädigung kommen, durch die auch die Amplitude im Elektromyogramm (EMG) abnimmt.

Die zweite Untergruppe (CMT2) zeigt keine reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit, sondern ist durch eine verringerte Amplitude gekennzeichnet und unterliegt somit einem neuronalen bzw. axonalen Verlust. Das Summenaktionspotential korreliert mit dem Ausmaß der Neuropathie bzw. der Muskelatrophie.

Die dritte Form (CMT3) beschreibt eine besonders schwere Erkrankungsform. Wohingegen die CMT-Form 4-7 nur in seltenen Fällen auftritt (Schenone et al. 2011).

## **2.2 Symptomatik der CMT**

### 2.2.1 Klinische Charakteristika der CMT

Klinisch lassen sich diverse Charakteristika der CMT-Erkrankung zuordnen.

Symptome treten meist im Kindes- oder Jugendalter auf und äußern sich durch Lähmung und Muskelschwund im Bereich der Füße und Beine sowie im Hand und Unterarmbereich.

In der Untergruppe CMT1A zeigt sich, bezogen auf die Muskulatur, eine symmetrische, von distal nach kranial fortschreitende, beinbetonte, sensomotorische Polyneuropathie (Weiss et al., 2012). Die Erkrankung kann anfänglich Formen der Muskelschwäche bis hin zur Muskelatrophie annehmen. Die Muskelatrophie äußert sich vorerst in einer Atrophie der äußeren Wadenmuskulatur (Peroneusloge) durch den axonalen Verlust des N. peroneus (reduzierte NLG unter 38 m/s) (Reilly 2007, Harding und Thomas 1980). In der Folge kommt es zu einer mangelnden Dorsalextension des Fußes und einer damit einhergehenden Veränderung des Gangbildes (Brennan et al. 2015). Beobachtet wird ein sogenannter „Stepper/Storchengang“ mit starker Flexion des Knie- und Hüftgelenkes. Das Bein wird hierbei intensiver angewinkelt um die Fußheberschwäche auszugleichen. Die progrediente Muskelatrophie (wie z.B. die des Musculus peroneus) führt nicht nur zu einer beidseitigen Fußheberschwäche, sondern auch zu charakteristischen Fußdeformitäten (Brennan et al. 2015) wie zu Hohlfußdeformitäten (pes cavus, siehe Abb. 1), dem Pferdefuß (pes equinovarus) und Hammerzehen (Shy et al. 2005). Infolge eines höheren Schweregrades der Erkrankung, können auch an den Händen Deformitäten (Krallenhand) auftreten.



**Abbildung 1: Patienten mit distal betonten Muskelatrophien**

Interossäre Atrophie der Mittelhand (N. ulnaris) (A) und pes cavus-Deformation (B - D)  
(Neurogenetikambulanz, Universitätsmedizin Göttingen, UMG)

Alle genannten Deformitäten können bereits im Kindesalter auftreten. Begriffe wie „invertierte Champagnerflasche“ oder „Storchenbein“ sind ebenfalls für die symmetrisch distal betonte Muskelatrophie beschrieben worden (Birouk et al. 1997, Kuhlenbäumer et al. 2002). Weitere klinische Parameter sind verminderte bzw. nicht mehr bestehende Muskeleigenreflexe (Garcia et al. 1995) und reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit der peripheren Nerven (Reilly 2007, Harding und Thomas 1980). Dies gilt neben der genetischen Diagnostik zugleich als frühestes diagnostisches Mittel (Birouk et al. 1997). Das Krankheitsbild ist oftmals mit sensorischen Symptomen an Beinen und Händen assoziiert, die jedoch von geringerem Ausmaß als die motorischen Defizite sind. Am häufigsten existieren folgende Subformen der CMT1-Erkrankung: CMT1A, CMT1B, CMT1C, CMT1D, HNPP, welche alle autosomal dominant vererbbar sind (siehe Tbl.2). Zur Unterteilung der einzelnen Subformen in klinische Charakteristika siehe Tbl.2. (Reilly und Shy 2009, Schenone et al. 2011, Brennan et al. 2015).

CMT-Form	Typische Charakteristika	Vererbung	Prävalenz	Locus	Mutiertes Gen
CMT1A	Typische CMT1 mit Schwäche der Beine, später auch der Hände, Beginn in der 2. Lebensdekade, variabler Beginn	AD	häufig	17p11.2	PMP22 Duplikation / Punktmutation
CMT1B	Wie CMT1A, aber schwerere Ausprägung	AD	häufig	1q22-q23	P0 / MPZ
CMT1C	Typische CMT1	AD	selten	16p13.1-p12.3	LITAF
CMT1D	Wie CMT1A, aber oft schwerere und frühere Ausprägung	AD	selten	10q21.1-q22.1	EGR2
HNPP	Wiederkehrende schmerzlose Druckpareesen	AD	häufig	17p11.2	PMP22 Deletion

**Tabelle 2: Ausgewählte Subformen der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung:**

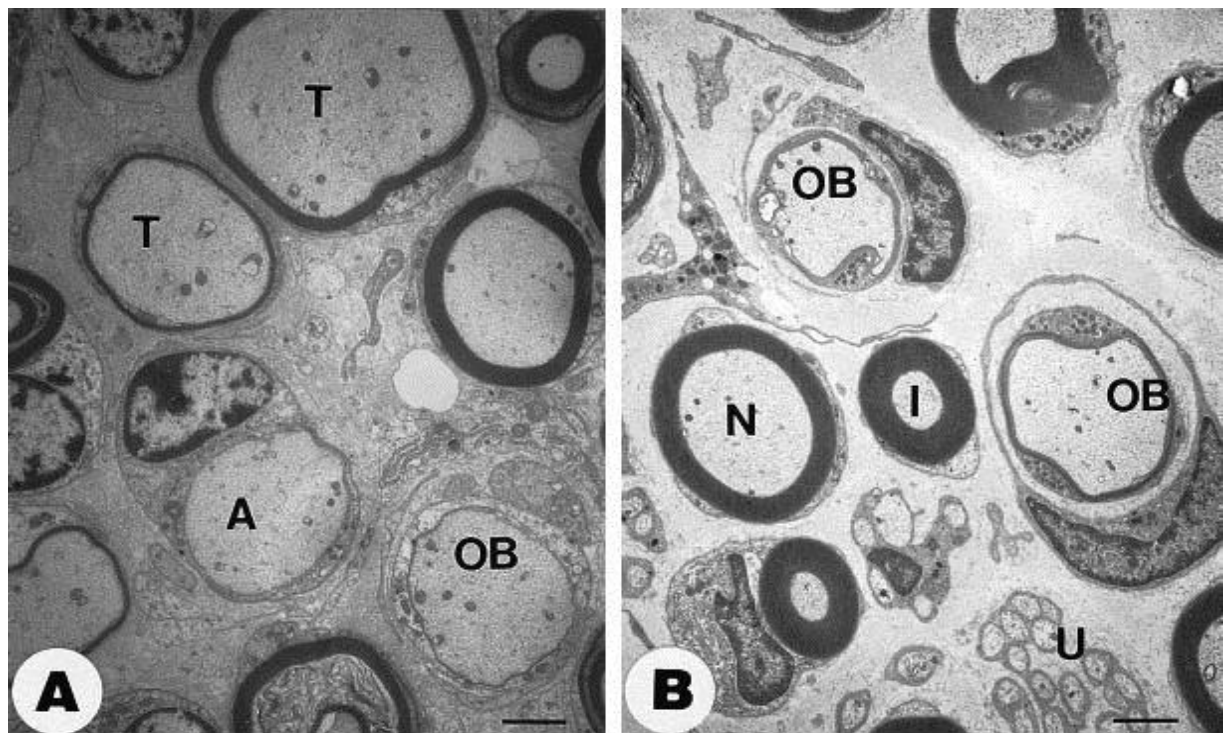
Typ 1 AD (autosomal dominant); CMT (Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung); HNPP (vererbare Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen „hereditary neuropathy with liability to pressure palsies“); EGR2 (early growth response 2); LITAF (lipopolysaccharide-induced TNF factor); MPZ (myelin protein zero). (modifiziert nach Meyer zu Hörste et al. 2006). In der Tabelle nicht enthalten sind unter anderem folgende Subformen: CMT2E/1F mit Mutation in NEFL, CMTX.

Das Ausmaß der Erkrankung und die Altersprävalenz sind sehr variabel. Am häufigsten treten die ersten Symptome in der zweiten Lebensdekade auf. Die Symptome sind sehr vielfältig und können bereits bei leichten Parästhesien („Kribbelgefühl“) in Armen und Beinen als solche gedeutet werden. In anderen Fällen kann die Erkrankung schon zur frühen Rollstuhlabhängigkeit führen. Nicht nur bei den einzelnen erkrankten Personen, sondern auch familienintern kann es zu erheblichen Abweichungen des Erkrankungsgrades kommen (Birouk et al. 1997, Shy et al. 2002). Sogar bei eineiigen Zwillingen wurden Unterschiede in der klinischen Symptomatik festgestellt (Garcia et al. 1995). Dies führt zu der Annahme, dass auch nicht-genetische Faktoren Einfluss auf die Erkrankungsschwere haben können.

Fasst man zusammen, so existiert ein klinisches Bild mit progredienter Muskelatrophie, Defiziten im Bereich der Sensorik, Störungen der Vibration, Spitzstumpf-diskrimination und des Lageempfindens sowie Gleichgewichtsstörungen und Einschränkungen der Muskeleigenreflexe.

### 2.2.2 Pathophysiologie und Pathohistologie

Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) ist ausschlaggebend in der Physiologie der CMT1A-Erkrankung und hat die Eigenschaft, sich sehr früh zu reduzieren. Dies ist auf die defekte Schwannzelle zurückzuführen, die ihre Funktion als Isolator nicht mehr oder nur noch in reduzierter Form ausführen kann. Die Amplitude nimmt somit durch den axonalen Verlust ab (Killian et al. 1996). Die Veränderungen in der NLG sind sehr früh messbar und werden deshalb als frühes diagnostische Mittel herangezogen (Nicholson 1991, García et al. 1998). Sie stehen jedoch nicht in direkter Beziehung mit der Klinik der CMT1A-Erkrankung und dienen demnach nicht als Verlaufskontrolle bzw. Langzeitparameter (Dyck und Lambert 1968, Harding und Thomas 1980, Bouché et al. 1983, Reilly und Shy 2009). Die NLG ist im Durchschnitt um die Hälfte reduziert und ändert sich im Verlauf der Erkrankung selten (Dyck und Lambert 1968). Im Falle einer sekundären axonalen Schädigung kommt es zu einem axonalen Untergang. Dieser ist in der Elektrophysiologie messbar und zeichnet sich durch das Abnehmen der Amplitude aus und prägt das klinische Bild der CMT1A-Erkrankung (Krajewski et al. 1999). Histologisch zeigt sich ein Bild der klassischen Demyelinisierung und des axonalen Verlusts. Darüber hinaus wird die Einlagerung von Bindegewebe beobachtet (Dyck und Lambert 1968). Als *onion bulb formation* (siehe Abb. 2) wird die viel-schichtige, voluminösere Zwiebelschalenformation bezeichnet, die sich um das Axon herum anlagert und ein histologisches Merkmal darstellt. Dieses veränderte Bild der Neurone entsteht durch neuropathologische Veränderungen (Roa et al. 1993).



*Abbildung 2: CMT-Ratten imitieren histopathologische Merkmale der humanen CMT-Erkrankung.* T: hypomyelinisiertes Axon, A: demyelinisiertes Axon, OB: „Zwiebelschalenformation“, I: hypermyelinisiertes kleines Axon, U: unmyelinisiertes Axon (modifiziert nach Sereda et al., 1996)

### 2.2.3 Erkrankungsmechanismen der CMT

Bei der häufigsten Unterform der CMT-Erkrankung liegt ein spezifisches Gen („PMP22“) in drei Kopien vor statt in zwei Kopien. Die Erhöhung der Kopien beschreibt die für die Erkrankung charakteristische Gendosiserhöhung, durch die die sogenannte Überexpression entsteht. Es wurde angenommen dass die Schwere der Erkrankung mit der Anzahl der genomischen PMP22-Kopien und dessen mRNA-Expression korreliert (Yoshikawa et al. 1994, Hanemann et al. 1994, Vallat et al. 1996). Dies führt zu der charakteristischen Demyelinisierung im peripheren Nervensystem. Aktuell herrscht noch Unklarheit über den genauen molekularbiologischen Ablauf der Erkrankung. Nach Nobbio 2014 scheint PMP22 kein valider Biomarker für CMT1A zu sein (Nobbio et al. 2014). In Tiermodellen (transgene Mäuse) wurde bereits eine Problematik der Differenzierung der Schwannschen Zellen festgestellt (Magyar et al. 1996). Dabei wurde deutlich, dass die Reifung und der Zelltod erhöhte Werte aufwies (Sancho et al. 2001). Zudem wurde in transgenen

Mäusen festgestellt, dass der axonale Transport durch den Überfluss der erhöhten Neurofilamentendichte behindert wird (Brownlees et al. 2002, Pérez-Ollé et al. 2005, Sasaki et al. 2006). Bei Ratten konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden (niedrige Überexpression) (Fledrich et al. 2012). Dies führt zu der Annahme, dass auch die Mitochondrien ihren Zielort nicht mehr vollständig erreichen und es zu Mangelerscheinungen im Bereich der Axone kommt, was die Energiespeicher anbetrifft. Infolgedessen kommt es zur Degeneration der Nervenbahnen bzw. der Muskulatur. Gliedmaßen sind in der Regel bei der CMT-Erkrankung als erstes betroffen. Dies erklärt sich durch den Aspekt des längsten Versorgungsweges der Axone der distalen Muskulatur.

#### 2.2.4 Klinische Studien zu dem Thema der Rehabilitation in Patienten mit CMT

In den bereits publizierten klinischen Studien ging es vorrangig darum, durch Physiotherapie oder andere krankengymnastische Maßnahmen den Funktionserhalt zu erhalten, insbesondere der unteren Extremitäten. Es hat bislang keine Validierung von rehabilitativen Maßnahmen stattgefunden, obwohl dieses für dringend notwendig erachtet wird (Padua et al. 2014). Dazu wurde an der Universität Genua ein Rehabilitationsprogramm entwickelt. Dabei wurde gezeigt, dass ein moderates Training auf dem Fahrrad und oder Laufband eine physische Verbesserung der CMT-erkrankten Patienten bewirkt (Maggi et al. 2011, Burns et al. 2009). An dieser Studie (Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by CMT: a pilot study) nahmen acht Personen (drei männliche als auch fünf weibliche) zwischen 18 und 75 Jahren teil. Diese Patienten durchliefen nach ihrer Einverständniserklärung zunächst eine neurologische Untersuchung, eine rehabilitative Bewertung und einen Lungenfunktionstest (*cardiopulmonary effort test*, kurz -CPET).

Die Studie in Genua wurde wie folgt konzipiert: Einstufung zur Eignung, grundlegende Untersuchungen, Einstufung, um die TreSPE (Treadmill-Stretching-Propriozeptive Übungen) Eingangskriterien zu erfüllen, Bewertung am Ende des TreSPE, Recall Untersuchung und Analyse. Ergänzend dazu

wurde der Sauerstoff-Verbrauch bestimmt. Das Programm umfasste ca. 90 Minuten, soll zwei Mal in einer Woche wiederholt werden und über acht Wochen kontinuierlich beibehalten werden. Dieses Programm wurde nicht bis zur persönlichen Belastungsgrenze durchgeführt, sondern bis zu einer wissenschaftlich ermittelten Grenze (BORG scale, Perfettii method). Anhand der Auswertung der Ergebnisse stellte sich heraus, dass es körperliche Verbesserungen gab. Dieses Ergebnis wurde bei den Fußbewegungen als auch im 10 Meter Walking-Test ersichtlich, jedoch nicht im Lungenfunktionsbereich. Nach der Follow-Up Studie zeigt sich jedoch, dass alle Werte wieder gen Ausgangswert absanken. Von daher sollte laut Maggi et al. 2011 keine längere Distanz von sechs Monaten zwischen zwei Rehabilitationsmaßnahmen liegen. Bei dieser Studie wurde jedoch nur ein Patientenkollektiv von acht Personen ausgewertet (Maggi et al. 2011, Padua et al. 2006, Padua et al. 2014, Burns et al. 2009, Chetlin et al. 2004, Mhandi et al. 2011, Selles et al. 2006, Granger et al. 2007, Pareyson et al. 2009).

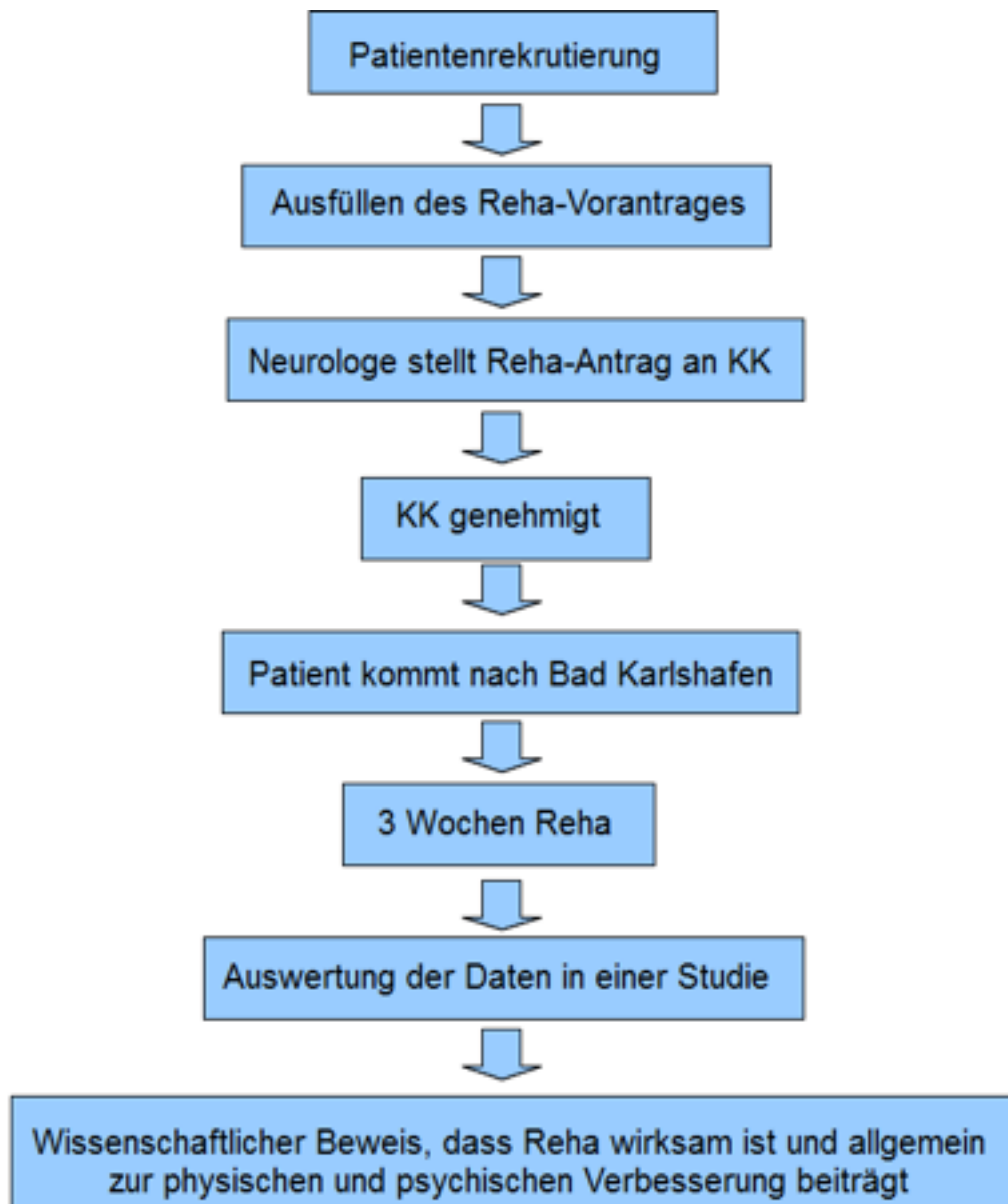
Angelehnt an die Studie in Genua (jedoch mit einer höheren Patientenanzahl) wurde am Rehabilitationszentrum *Carolinum* in Bad Karlshafen ein rehabilitatives Programm entwickelt, welches auf die drei Komponenten Laufband, Dehnübungen (Stretching) und propriozeptive Übungen aufbaut (kurz Tre-S-PE).

## 2.3 Studie an CMT-Patienten

### 2.3.1 Etablierung und Entwicklung der Studie

In einer Zusammenarbeit zwischen der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) und der Rehabilitationsklinik (*Carolinum*) in Bad Karlshafen, wurde ein Rehabilitationsprogramm entwickelt, welches auf den drei Komponenten Laufband, Dehnübungen und propriozeptive Übungen aufbaut (kurz Tre-S-PE) und an die zuvor von Maggi et al. 2011 in Genua untersuchte rehabilitative Maßnahme angelehnt ist. Das Ziel dieser Studie ist, den Effekt einer speziellen Rehabilitationsmaßnahme bei CMT erkrankten Patienten nachzuweisen (im Sinne einer Beobachtungsstudie). Dieses Vorhaben wurde durch die Ethik-Kommission in Göttingen bewilligt.





*Abbildung 3: Strukturplan der Studie:* Die Patienten durchlaufen erst eine Voruntersuchung, nach der sie bei ihrer Krankenkasse den Rehabilitations-Antrag einreichen können. Nach Genehmigung und genetischem Nachweis können sie Teil der Rehabilitationsmaßnahme bzw. der Studie in Bad Karlshafen werden.

Die Patientenrekrutierung erfolgte über das bereits bestehende Patientenregister von Vorläufer-Studien (Biomarker-Studie) oder durch die Ambulanz der Klinik für Klinische Neurophysiologie nach den Ein- bzw. Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.1.6.2). Auch die Publikation im Internet und ein Patientenregister (CMT-NET, [www.cmt-net.de](http://www.cmt-net.de)) soll dazu beitragen, möglichst viele Patienten auf das Projekt aufmerksam zu machen.

Wir haben Patienten mit einem genetischen Nachweis der CMT-Erkrankung schriftlich oder telefonisch über die spezialisierte Rehabilitationsmaßnahme in Bad Karlshafen informiert. Den schriftlichen Teil betreffend, haben wir ein möglichst patientenfreundliches Informations-Paper verfasst, welches über die Rehabilitation aufklären soll. Zur Erleichterung des eigentlichen Antrags bei der Krankenkasse haben wir einen Rehabilitations-Vorantrag vorbereitet, den der/die Patient/in ausfüllen soll und seinem Hausarzt oder Neurologen aushändigt. Dies soll den langen Weg des Rehabilitationsantrages verkürzen und die Arbeit des ärztlichen Ansprechpartners des Patienten erleichtern. Ein persönlicher Brief unsererseits fasst unser Anliegen noch einmal kurz zusammen und klärt im besten Fall häufig auftretende Fragen zum Projekt und dessen Ablauf. Für alle weiteren Fragen haben wir unsere Kontaktdaten hinterlassen. Für die Schulung vor Ort gab es regelmäßige Meetings mit den involvierten Personen aus Bad Karlshafen und aus Göttingen, um das Rehabilitationsprojekt feinzustimmen. Bei diesen Meetings wurden die Physiotherapeuten für die Übungen angeleitet und instruiert. In Anlehnung an die Studie von Maggi 2011, in der kaum Anzeichen von Fatigue auftraten, wurde ein dreiwöchiger Reha- Aufenthalt gewählt.

Zunächst durchliefen drei Patienten das Rehabilitations-Programm. Durch den unvollständigen Datensatz konnten sie noch nicht in die Hauptstudie aufgenommen werden, lieferten uns als Pilotstudie jedoch Informationen zur Verbesserung des Rehabilitationsablaufes. 15 weitere Patienten durchliefen dann als Studienprobanden das Rehabilitationsprogramm über drei Wochen in Bad Karlshafen. Anschließend erfolgte dann die statistische Auswertung des anonymisierten Datenmaterials der Patienten.

### 2.3.2 Erläuterung der Rehabilitationsmaßnahme in Carolinum/Bad Karlshafen

Wir etablierten folgenden Ablauf in Bad Karlshafen: Zu Beginn wird eine Eingangsuntersuchung und eine Abschlussuntersuchung vorgenommen. Es wurde eine vollständige neurologische Untersuchung vorgenommen. Hierdurch wurde der CMTNS in abgewandelter Form erhoben (welcher

unsererseits aufgrund des Fehlens der Elektrophysiologie von 28 auf 36 Punkte reduziert wurde und von daher als CMTNS\* gekennzeichnet wird). Der CMTNS beinhaltet u.a. die Untersuchung der Sensibilität sowie Motorik und dient als Maßstab zur Messung des Schweregrades der Krankheit (Shy et al. 2005). Die Kürzung entstand durch die Weigerung vieler Patienten zur Testung der Elektrophysiologie. Darüber hinaus wurden Tests zur Dynamometrie mittels eines speziellen Gerätes (CITEC) durchgeführt. Des Weiteren war es Ziel, über den SF-36 auch die psychische Komponente sowie die Schmerzempfindung mit einbeziehen. Dieser Test (SF-36) wird ebenfalls zu Beginn und am Ende von den Patienten selbst ausgefüllt. Er fasst durch gezielte Fragen psychische Komponenten, den gesundheitlichen Zustand sowie die individuellen Einschränkungen in den einzelnen Tätigkeiten zusammen.

Alle drei CITEC-Messungen erfolgten in sitzender Haltung und der Patient musste in der Lage sein, das Gerät aus eigener Kraft zu halten. Ist ihm das nicht möglich, so notieren wir ein „NA“ (*Not applicable*). Allgemein wird jede Messung drei Mal durchgeführt, jeweils mit der dominanten und anschließend mit der nicht-dominanten Körperhälfte. Die Ergebnisse werden zeitnah notiert und ein daraus folgender Mittelwert bestimmt.

Der 10-Meter-Gehtest beurteilt das Gehvermögen der Patienten, welches bei Ausfall des M. tibialis anterior (Fußheber) ebenfalls stark betroffen sein kann. Von daher greifen CMT-Patienten ab einem gewissen Grad der Behinderung, bezüglich des Gehvermögens, zu Hilfsmitteln wie Fußheberprothesen als Schuheinlage, Walking-Stöcken, Krücken oder sogar zu Rollstühlen. Der Patient soll ohne Gehhilfe 10 Meter frei laufen. Hierbei wird die Zeit gestoppt, sobald der Patient eine Linie überschreitet. Es werden wieder drei Durchgänge notiert. Ist es dem Patienten nicht möglich, sich ohne Gehhilfe fortzubewegen, so wird die entsprechende Gehhilfe mit notiert.

Der 9-Hole-Peg-Test untersucht die Fingerfertigkeit der Patienten, die durch die fortschreitende Muskeldegeneration oftmals sehr früh in Mitleidenschaft gezogen werden. Inhaltlich geht es darum, in möglichst kurzer Zeit kleine Stifte aus einer Schale in dafür vorhergesehene Löcher zu stecken. Die Untersuchung wird nur mit einer Hand durchgeführt. Sicherheitshalber wird

die andere Hand auf den Rücken gelegt, damit nicht reflexartig mit der zweiten Hand ausgeholfen wird und somit das Ergebnis verfälscht wird. Zu untersuchen sind beide Hände mit je zwei Durchläufen, die alle in Sekunden notiert werden. Anschließend wird wieder ein Mittelwert ermittelt.

Als letzte Untersuchung findet der Laufbandtest statt. Ziel ist es, die individuelle Geschwindigkeit auf dem Laufband langsam in definierten Zeitabständen so lange zu erhöhen, bis der Patient an sein Maximum gelangt. Die Daten, maximale Geschwindigkeit, verstrichene Laufzeit und die gelaufene Strecke werden dokumentiert. Begleitend werden zur körperlichen Überwachung der Blutdruck und der Puls gemessen und ebenfalls dokumentiert. Das Trainingsprogramm sieht vor, bei 2/3 der im anfänglichen Test erreichten maximalen Strecke und Geschwindigkeit zu trainieren (siehe Abschnitt 2.1.7.7). Am Ende wird der Test vom Beginn wiederholt und eine mögliche Steigerung verzeichnet. Eine anaerobe Schwelle wird hierbei eher nicht erreicht.

Der dreiwöchige Ablauf der Rehabilitation beinhaltet verschiedenste Trainingsmaßnahmen, die individualisiert auf CMT-erkrankte Patienten zugeschnitten sind, wie Neurosport, Bewegungsbad, Feinmotorikprogramm, Laufband-Übungen, Balance Trainer (Posturomed), MTT (Medizinisches Therapie Training), PMR (progressive Muskel Entspannung nach Jacobson, inklusive Einführungsphase), Schulung für Bewegung, Stressbewältigung und Risiko-aufklärung für RR (Riva Rocci). Der Unterschied zu regulären Rehabilitationsmaßnahmen besteht darin, dass kein Walken und kein Ausflug stattfinden, da CMT-Patienten aufgrund ihres eingeschränkten Gehvermögens dafür ungeeignet sind. Als besondere Maßnahmen finden dreimal pro Woche Feinmotorik und zweimal pro Woche spezielles Laufbandtraining, MTT und spezielle Einzelkrankengymnastik statt.

### **Neurosport**

Der spezielle Neurosport umfasst Lauftraining im freien Gelände aber auch in Übungshallen. Hierbei werden koordinative und kognitive Aspekte, Gleichgewichtssinn und Wahrnehmung mittels eines integrierten Parcours

angesprochen. Der Neurosport findet vier Mal in der Woche statt und dauert pro Übungseinheit 45 Minuten.

### **Posturomed- Propriozeptive Übungen**

Posturomed ist ein Therapiegerät für propriozeptive posturale (haltungsbetreffende) Behandlungen. Technisch besteht das System aus einer frei beweglichen Platte, die sich zweidimensional mit einer Eigenfrequenz von 3 Hz im Raum bewegt. Die vertikale Ausweichmöglichkeit ist auf ein Minimum reduziert. Das Gerät soll eine verbesserte Kommunikation zwischen dem zentralen und peripheren Nervensystem herstellen und es zudem trainieren. Konkrete Übungen sind das Stehen (optional auch auf einem Bein -Einbeinstand) auf der Platte, die zu schwingen anfängt, sobald die Muskeln kleinste Bewegungen ausführen. Diese Aktion führt dazu, dass die Platte eine Reaktion ausführt, die der Körper zu kompensieren hat. Damit wird der Gleichgewichtssinn stimuliert. Der Ablauf umfasst den Einbeinstand, jedoch nie länger als 5-8 Sekunden, à zehn Durchläufen zu Beginn. Nach einer Eingewöhnungsphase wird das Programm auf 8-12 Sekunden gesteigert. Weitere Steigerungsmöglichkeiten existieren, können jedoch aufgrund von Überforderung bei CMT-Patienten nicht umgesetzt werden. Um mögliche anfängliche Stürze zu vermeiden, ist die Platte oberhalb von einem Geländer eingerahmt. Allgemeines Ziel ist es, Haltungsschäden sowie den Gleichgewichtssinn zu verbessern. Kontraindikationen für das Posturomed sind akute Schmerzsymptomatik, entzündliche Prozesse im Bereich des Achsenorgans und verminderte Muskelkraft auf Grund organischer Erkrankungen im ZNS. Die Indikationen sind alle Erkrankungen, die ungenügende spezifische propriozeptive Afferenzen und abweichende posturale Programmierung, organisch oder funktionell bedingt, umfassen.

## **MTT- Medizinisches Therapie Training**

Dieser Rehabilitations-Baustein beinhaltet das Posturomed, die Dorsalextension/-flexions Übungen und das "Mattenstampfen" (rhythmisches Stampfen auf speziellen Matten zur Stärkung der Wadenmuskulatur).

## **Stretching**

Hierbei werden spezielle Muskelstrukturen wie Flexoren, Adduktoren, Innenrotatoren sowie Supinatoren gedehnt. Teilweise wird der Tonus der Flexoren vermindert, damit die Antagonisten (Extensoren) besser arbeiten können. Das Programm umfasst individuelle Übungen, die an klassische Dehnübungen angelehnt sind.

Ist eine tonussenkende Wirkung erwünscht, so greifen wir auf eher kürzere Übungen zurück. Strukturelle Übungen werden hingegen durch längere Übungsmaßnahmen erreicht.

### **2.3.3 Zielsetzung und Hypothese**

Der Effekt von Rehabilitationsmaßnahmen bzw. Physiotherapie ist bislang noch nicht in Form von klinischen Studien validiert worden. Wir möchten daher in unserer Studie untersuchen, inwiefern eine optimierte Physiotherapie zu einer trainingsbedingten Leistungsverbesserung von CMT erkrankten Patienten führen kann. Ziel ist es, die wissenschaftliche Grundlage für eine randomisierte multizentrische Studie zu schaffen.

Als Vorlage diente uns die Pilotstudie in Genua über Rehabilitationsmaßnahmen und ihre Wirkung (Maggi et al. 2011). Noch hat keine evidenzbasierte Studie über rehabilitative Maßnahmen stattgefunden, obwohl dieses für dringend notwendig erachtet wird (Padua et al. 2013). Dazu wurde an der Universität Genua ein Rehabilitationsprogramm entwickelt. Dabei wurde gezeigt, dass ein moderates Training auf dem Fahrrad und oder Laufband eine physische Verbesserung der neuromuskulär erkrankten Patienten bewirkt (Maggi et al. 2011, Burns et al. 2009) und einen positiven Effekt auf die Fatigue (schnellere Ermüdung durch erhöhten

Energieverbrauch zur Kompensation der Muskelatrophie) und auf die allgemeine Degeneration der Muskulatur ausübt. Des Weiteren existiert ein Verdacht, dass passives Stretching zu einem protektiven Effekt führt, was die Sehnenverkürzung anbetrifft (Pareyson et al. 2009). Die Körper- und Gleichgewichtsübungen werden ebenso als sinnvoll erachtet (Pareyson et al. 2009).

Ziel unseres Vorhabens ist es, die während einer etablierten Rehabilitationsmaßnahme erzielten Effekte zu wissenschaftlichen Zwecken zu nutzen. Das heißt, Effekte im Verlauf zu objektivieren und zu quantifizieren. Im Gegensatz zu der Studie in Genua nahmen wir Abstand zur bisherigen zeitlichen Einteilung (zwei Mal pro Woche über acht Wochen lang). Wir beabsichtigten eine Maßnahme, die sich klar von der Frequenz der wöchentlichen Physiotherapie unterscheidet. Sie soll über drei Wochen lang täglich in Anspruch genommen werden. Danach soll über Untersuchungen eine mögliche Intensivierung des Therapieerfolges festgestellt werden. In dieser Studie wurden das Tre-SP-E Programm um spezielle Rehabilitationsmaßnahmen (wie der Neurosport und das Mattenstampfen) erweitert. Auch wenn der spezielle Neurosport und das Mattenstampfen als alleinige Parameter in der Vorläuferstudie keine signifikanten Ergebnisse aufwiesen, so zeigten die einzelnen Parameter eine Tendenz, der Muskeldegeneration entgegenzuwirken. Den CMTNS ließen wir jedoch im CRF bestehen, auch wenn er bereits in der Vorläuferstudie keine Signifikanzen aufwies, modifizierten wir ihn allerdings den Umständen geschuldet (CMTNS\*).

Ziel unserer Studie ist es aufzuzeigen, dass speziell auf die CMT-Erkrankung zugeschnittene Rehabilitationsmaßnahmen ergänzend zu der ambulanten Physiotherapie zu einer Verbesserung der Muskelkraft und damit zu einer höheren Leistungsfähigkeit führen, sowie einen erheblichen Wert auf den Funktionserhalt und die Lebensqualität der Betroffenen haben können. Um dies zu quantifizieren, verwendeten wir den CMTNS, den 9-Peg-Hole-Test, den 10-Meter-Geh-Test, die Dynamometrie, Laufbandübungen und den SF-36. Diese Tests sind alle zusammengefasst in unserem Prüfbogen CRF (Case-Report-Form), der im Anhang wiederzufinden ist. Durch einen

konkreten Vergleich des Zeitpunktes „Vorher/ Nachher“ ist es möglich, den Befund zu objektivieren und in einer statistischen Form darzustellen.



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Methoden

#### 3.1.1 Studienkoordination, Patientenrekrutierung und klinische Evaluation

Eine Pilotstudie bestand von Mitte des Jahres 2014 bis Ende des Jahres mit drei Patienten über einen Zeitraum von drei Monaten in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Göttingen und der Rehabilitationsklinik *Carolinum* in Bad Karlshafen. Ende des Jahres 2014 kam es zur Etablierung der Rehabilitationsmaßnahme in Bad Karlshafen. Durch die Patientenrekrutierung nahm die Patientenanzahl sehr zu. Um möglichst viele Patienten zu gewinnen, haben wir auf das Patientenregister der vorangegangenen Studie im Universitätsklinikum Göttingen zurückgegriffen und die betroffenen Patienten persönlich angeschrieben. Zudem haben wir auch in der Ambulanz-Sprechstunde der Klinischen Neurophysiologie auf unsere Studie und die Rehabilitationsmaßnahmen in Bad Karlshafen hingewiesen. Patienten wurden auch direkt vor Ort (in Bad Karlshafen) auf das Rehabilitationsprogramm aufmerksam gemacht. Des Weiteren haben wir mit der Selbsthilfeorganisation ([www.hmsn.org](http://www.hmsn.org), [www.hmsn.de](http://www.hmsn.de), Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. [dgm.org](http://dgm.org)) Kontakt aufgenommen. Um den Patienten einen groben Überblick über die Rehabilitationsmaßnahme zu geben, haben wir im Vorfeld eine patientenfreundliche Informationsbroschüre verfasst.

Die Probanden der Studie wurden im Vorfeld alle genetisch getestet oder hatten bereits einen genetischen Nachweis vorliegen. Einschlusskriterium war somit der genetische Nachweis der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT).

Bei Interesse wurden die Patienten in der Rehabilitationsklinik in Bad Karlshafen aufgenommen. Sobald die Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten nach Einverständnis, in die Studie aufgenommen. Bei Patientenrekrutierung über den schriftlichen Weg haben wir zu dem Informationsmaterial einen „Rehabilitations-Vorantrag“ beigefügt, der zur Erleichterung bei der eigentlichen Antragstellung bei der Krankenkasse

dienen soll und den langen Weg des Rehabilitationsantrages verkürzen sowie die Arbeit des ärztlichen Ansprechpartners des Patienten erleichtern soll.

Jener Antrag ist angelehnt an den Antrag der Medizinischen Hochschule Hannover.

Die Studie „Validierung einer Rehabilitationsmaßnahme bei Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) / Validation of rehabilitation program for Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)“ wurde durch die Ethik-Kommission Göttingen genehmigt (AZ: 18/6/14).

### 3.1.2 Studientyp

Die Studie „Validierung einer Rehabilitationsmaßnahme bei Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) ist angelegt als eine klinisch-diagnostische, multizentrische, pseudonymisierte Studie.

### 3.1.3 Aufklärung und Einwilligung des Patienten

Den Patienten stand es offen, Teil der Studie zu werden oder nur an der Rehabilitation teilzunehmen, ohne dass dessen Ergebnisse anschließend in der Studie ausgewertet wurden. Dem Patienten wurde vorab von der Studie berichtet und bei Interesse die Einverständniserklärung schriftlich festgehalten, in dem es darum geht, das gewonnene Datenmaterial in Form von dichotomen oder numerischen Aufzeichnungen, anonymisiert statistisch zu analysieren. Ob und in welchem Umfang die Patienten in der Studie berücksichtigt werden, hängt von dem Erfüllen der Einschluss-, bzw. Ausschlusskriterien ab. Das komplette Datenmaterial wird abschließend noch einmal von dem Prüfarzt selbst in Bad Karlshafen unterzeichnet.

### 3.1.4 Anzahl der Patienten

Insgesamt haben wir 15 Patienten zur statistischen Auswertung herangezogen. Zudem durchliefen drei Patienten unsere vorherige Pilotstudie. Eine Kontrollgruppe von gesunden Patienten kam für diese Art von Studie nicht in Frage, da dieses Konzept nur an CMT-erkrankten Patienten durchgeführt wird und somit eine ethische Rechtfertigung zu einer Kontrollgruppe, der Rehabilitationsmaßnahmen verwehrt bleiben, nicht möglich ist.

### 3.1.5 Begleitende Maßnahmen

In regelmäßigen Abständen haben sich die betreffenden Personen zu gemeinsamen Treffen in Bad Karlshafen oder im Universitätsklinikum zusammen gefunden. Des Weiteren wurden diverse Infomaterialien für Patienten entwickelt und verschiedenen Zentren innerhalb Deutschlands über unser Vorhaben informiert. Zur Dokumentierung der Messdaten haben wir angelehnt an den Case-Report aus der Vorgängerstudie (*Case Report Form (CRF) study: Validation of prognostic and disease markers in CMT1A disease (HMSN1A)*) einen eigenen Case-Report (*Case Report Form (CRF) study: "CMT-REHAB"-Rehabilitation in CMT disease (HMSN)*) entwickelt, der alle für uns relevanten Daten beinhaltet. Darüber hinaus wurde in Zusammenarbeit mit dem *Carolinum* in Bad Karlshafen ein *Standard Operation Procedure (SOP)* erstellt.

### 3.1.6 Teilnahmebedingungen

#### 3.1.6.1 Einschlusskriterien

Einverständnis zur Studienteilnahme

Genetischer Nachweis einer CMT

Klinische Manifestation der CMT

Fähigkeit, auf einem Laufband zu gehen

Kein Erfüllen unten genannter Ausschlusskriterien

### 3.1.6.2 Ausschlusskriterien

Andere neurologische, kardiovaskuläre, pulmonale oder psychiatrische Erkrankungen, akut oder in der Vorgeschichte

Schwere Arthrose an den unteren Extremitäten

Alter <18 oder >75

Schwangerschaft oder Stillperiode.

Vorliegen einer gravierenden internistischen (Erkrankung der inneren Organe) oder psychiatrischen (seelische Erkrankung) Vorerkrankung.

Drogen-, Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit

Erkrankungen wie Diabetes mellitus etc., die zu einer Neuropathie führen können

Immobilisierter Patienten

### 3.1.6.3 Vorzeitiger Studienabbruch durch den Patienten oder den Prüfarzt

Auf Wunsch des Patienten kann die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angaben von Gründen abgebrochen werden. Hieraus entstanden keinerlei Nachteile für den Patienten. Zudem kann durch Auftreten eines oder mehrerer Ausschlusskriterien der Patient durch den Prüfarzt aus der Studie genommen werden. Dies gilt auch bei entstandenen Umständen, die den Gesundheitszustand des Patienten gefährden könnten.

### 3.1.7 Untersuchungsmethoden

klinisch-neurologische Untersuchung (CMTNS)

Fragebogen zu subjektiver Beeinträchtigung des Patienten und seines Gesundheitszustandes (SF-36)

10-Meter-Gehtest

apparative Kraftmessung (Dynamometrie mittels CITEC)

9-Hole-Peg-Test

Visuelle Analog-Skala zur Schmerzquantifikation (0-10)

Laufbandmessungen

#### 3.1.7.1 Klinisch-neurologische Untersuchung

Die klinisch-neurologische Untersuchung umfasst die einzelnen Parameter im CMTNS, wie z.B. periphere Sensibilität (epikritische Sensibilität, Pallästhesie, Schmerzempfinden), Feinmotorik, Gangbild und Kraftgrade der oberen und unteren Extremitäten.

#### 3.1.7.2 SF-36 (Quality of Life)

Der SF-36 ist ein standardisierter, fünfseitiger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, des Gesundheitszustandes und der subjektiven Einschränkung des Patienten durch seine Erkrankung. Er wird dem Patienten vor der Untersuchung ausgehändigt. Zu Beginn des Untersuchungstermins erfolgt die Rückgabe. Ein erneutes ausfüllen erfolgt am Ende der Rehabilitationsmaßnahme.

#### 3.1.7.3 10-Meter-Gehtest (GT10m)

Der Gehtest quantifiziert die Gangmotorik-Qualität und den Gleichgewichtssinn. Der Patient wird gebeten, sich an den Start einer auf dem Boden markierten, zehn Meter langen Strecke zu begeben und nach einem Start-Kommando die Strecke so schnell wie möglich gehend, ohne Hilfsmittel zu bewältigen. Die benötigte Zeit vom Startpunkt bis zum Ziel wird mithilfe einer Stoppuhr gemessen und in Sekunden im CRF dokumentiert. Nach drei Durchläufen wird der Mittelwert festgehalten.

#### 3.1.7.4 Dynamometrie (CITEC)

Die Dynamometrie umfasst die Messung der Muskelkraft. Der zu untersuchende Muskel bzw. der dazugehörige Körperteil wird in die definierte Ausgangsstellung gebracht. Die drei Messungen erfolgen jeweils im Sitzen.

Der Patient muss in der Lage sein, das Gerät aus eigener Kraft heraus zu halten. Ist ihm dies nicht möglich, so notieren wir ein dafür vorgesehenes Zeichen („/“).

Allgemein wird jede Messung (3-Finger-Griff, Faustschluss, 2-Finger-Griff, Fußheber und Fußsenker) dreimal durchgeführt, jeweils mit der dominanten und anschließend mit der nicht-dominanten Körperhälfte. Die Ergebnisse werden in Newton zeitnah notiert und ein daraus folgender Mittelwert bestimmt. Dieser Test schätzt das ungefähre muskuläre Ausmaß der Erkrankung ein (Kilmer et al. 1997, Videler et al. 2002, Burns et al. 2005, Solari et al. 2008, Rose et al. 2008).

#### 3.1.7.5 9-Hole-Peg-Test

Dieser Test maß die Fingerfeinmotorik (Solari et al. 2008)

Ziel ist es, in möglichst kürzester Zeit die sog. Pegs (kleine Stifte) einhändig aus einer Schale in dafür vorhergesehene Löcher zu stecken. Sicherheitshalber wird die andere Hand auf den Rücken gelegt, damit nicht reflexartig mit der zweiten Hand ausgeholfen wird und somit das Ergebnis verfälscht wird. Zu untersuchen sind wieder beide Hände mit je zwei Durchläufen, die alle in Sekunden notiert werden. Anschließend wird wieder ein Mittelwert ermittelt. Verbale Anweisungen wie „Nehmen Sie mit der rechten/linken Hand einen Stift nach dem anderen aus dem Behälter und stecken Sie diesen in beliebiger Reihenfolge in die Löcher des Steckbrettes, bis alle Löcher gefüllt sind.“ oder „Dann nehmen Sie wieder ausschließlich mit der rechten/linken Hand einen Stift nach dem anderen aus den Löchern des Steckbrettes und legen Sie ihn wieder in den Behälter.“ helfen dem Patienten, die Übung leichter zu erledigen. Während der gesamten Prozedur kann die prüfende Person das Steckbrett hilfsweise mit einer Hand stabilisieren.

#### 3.1.7.6 Visuelle Analog-Skala

Diese Skala dient dazu, die Schmerzqualität des Patienten einzuschätzen bzw. messbar zu machen. Um den Schmerz zu quantifizieren gibt es auf

einer Strecke Markierungen von 0-10. 0 entspricht keinem Schmerz und 10 entspricht einem am stärksten vorstellbaren Schmerz. Der Patient kann hier nun seine individuellen Schmerzen eintragen.

#### 3.1.7.7 Laufbandmessungen

Ziel ist es, die individuellen Laufbandgeschwindigkeiten langsam in definierten Zeitabständen so lange zu erhöhen, bis der Patient an sein Maximum gelangt und ein Stoppsignal gibt. Diese Daten, maximale Geschwindigkeit, verstrichene Laufzeit und die gelaufene Strecke werden dokumentiert. Das Trainingsprogramm sieht dann vor, bei 2/3 der im anfänglichen Test erreichten Strecke und Geschwindigkeit über drei Wochen zu trainieren. Am Ende wird der Test vom Beginn jedoch wiederholt und eine mögliche Steigerung verzeichnet.

#### 3.1.8 Datenerfassung und Datenauswertung

Die Daten der *Case Report Forms* (CRFs) werden von dem *Carolinum* in Bad Karlshafen schriftlich erhoben und an das Universitätsklinikum in Göttingen weitergeleitet. Dort findet dann die elektronische Erfassung statt und anschließend die statistische Auswertung mit Hilfe von *Microsoft Excel*. Außerdem werden Sicherheitskopien der Datensätze auf CD-ROM gebrannt. Die Patientendaten tauchen lediglich als Nummer anonymisiert auf.

#### 3.1.9 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde Excel 2003 und Statistica 9.0 (StatSoft, Hamburg, Deutschland) verwendet. Zur Erhebung der Daten wurde der Mittelwert vorher und nachher errechnet und miteinander verglichen. Jeweils für Gruppe 1 und 2 (CMT/ PNP) separat. Über einen gepaarten T-Test Typ 1 wurde der p-Wert ermittelt. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant und ein  $p < 0,07$  als Trend bewertet.

Es wurde zudem der Standardfehler im Balkendiagramm angegeben (Plus/Minus).

## 3.2 Material

### 3.2.1 Geräte

Rolyan ® 9-Peg-Hole Test	Sammons Preston, Illinois, USA
Dynamometer Citec	C.I.T. Technics, Haren, Niederlande
Stoppuhr	Aristo
Perkussionshammer Typ Trömner	www.medibedarf.com
Stimmgabel	
Laufband	
Wattepointer spitzes und stumpfes Ende	

### 3.2.2 Computersoftware

Microsoft Office Word 2007	Microsoft Europe, Berlin
Microsoft Office Excel 2007	Microsoft Europe, Berlin
Statistica 9.0	StatSoft Europe, Hamburg
„Grubbs- Test“	Outlier Calculator

## 3.3 Ethikvotum

Aus Sicht der Ethik-Kommission bestehen keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung dieses Forschungsvorhabens.

Die Studie wurde von der Ethik- Kommission der medizinischen Fakultät Göttingen mit Votum zur Nummer 18/6/14 zustimmend bewertet.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Arbeitsfluss

Charakteristisch für die CMT-Erkrankung ist eine durch die toxische Gendosiserhöhung verursachte Demyelinisierung peripherer Nerven, ein axonaler Verlust, eine konsekutive langsam progrediente Muskelatrophie und sensible Symptome (Störung der Oberflächensensibilität, des Lageempfindens und neuropathische Schmerzen).

Das spezielle Rehabilitationsprogramm für CMT Patienten in Bad Karlshafen beinhaltet daher diverse Dynamometrie-, Geh-, und Laufband- Übungen. Zudem wurde der CMTNS zur Einschätzung der Krankheitsschwere und deren Verbesserung als Parameter verwendet und darüber hinaus der SF-36 als subjektive Komponente ausgewertet.

Zahlreiche Patienten verweigerten die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit. Aus diesen Gründen entschied sich die Arbeitsgruppe, den CMTNS von ursprünglich maximalen 36 Punkte auf 28 maximale Punkte herabzusetzen (CMTNS\*).

Die Einteilung in die drei Schweregrade (leicht, mittel und schwer – siehe Abb. 6) ist auch nach Rehabilitationsmaßnahmen gleich geblieben.

Da sich derzeit nur eine supportive Therapie anbietet, wie z.B. Physiotherapie, orthopädietechnische und chirurgische Behandlungen, geht es in erster Linie darum, den Funktionserhalt insbesondere der unteren Extremitäten zu bewahren. Durch diese Studie soll in erster Linie der Effekt der Physiotherapie untersucht werden.

Die Patientenrekrutierung fand 2014 mit einer nachfolgenden Pilotstudie von drei Patienten über drei Monate statt. Da jedoch keine vollständigen Messungen (vorher/ nachher) existieren, konnten die Daten zu Vergleichszwecken nicht herangezogen werden. Auch diese Patienten wurden bereits von Herrn Dr. *Wischer* (Oberarzt der Rehabilitationsklinik) in Bad Karlshafen persönlich neurologisch untersucht. Nach Etablierung der Studie: „Validierung einer Rehabilitationsmaßnahme bei Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT)“ und nach Genehmigung des Ethikantrages

erfolgte die Datenanalyse. Hierbei durchliefen die übrigen 15 Studienpatienten die Rehabilitationsmaßnahme in Bad Karlshafen, deren Datenmaterial dann im Rahmen meiner Dissertation anonym ausgewertet wurde. Die statistische Auswertung des Datenmaterials fand unter Einsicht des Statistikers *David Ellenberger* (Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Abteilung Medizinische Statistik an der Georg-August-Universität Göttingen) statt.

Die untersuchten Patienten nahmen pseudonymisiert an der statistischen Auswertung teil. Es war jedoch nicht möglich, bei allen Patienten in allen Untersuchungen Ergebnisse zu verzeichnen. Jene Situationen haben wir in der statistischen Auswertung mit dem Zeichen „/“ markiert, um deutlich zu machen, dass hier keine Ergebnisse vorliegen. Bei einem Patienten mussten wir bewusst einen Vorher/Nachher Wert aus der Auswertung heraus nehmen, da er massiven tagesabhängigen Schwankungen unterlag, wie sich in den weiteren Testungen auch verzeichnen ließ, die wir aber belassen haben.

Um sicher zu gehen, dass alle Patienten freiwillig an der Studie teilnehmen wollen, wurden sie über die Testungen aufgeklärt und bekamen den Bogen zur Einverständniserklärung, welchen alle Patienten unterschrieben haben. Bislang hat keiner der Patienten sich nachträglich gegen die Teilnahme an der Studie entschieden, so dass wir alle 15 Patienten statistisch auswerten konnten. Nach Überprüfung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfolgte dann die Zuordnung in eine der beiden Gruppen (im weiteren Verlauf werden sie definiert, siehe Abschnitt 3.2) und anschließend die identisch ablaufende Eingangs- bzw. Abschlussuntersuchung.

## 4.2 Allgemeine Beurteilung der CMT-Gruppen

Die Gruppe der 15 CMT-Studienpatienten bestand aus einem 80%-igen Frauen Anteil (12 Frauen) und einem 20%-igen Männer Anteil (3 Männer) (siehe Abb. 4). Die CMT-Erkrankung umfasste in der CMT-Gruppe nur CMT1A mit genetischem Nachweis und in der PNP- Gruppe neuromuskuläre Erkrankung unklarer Ätiologie, HSMN Typ X, ED und CMT 1A jedoch ohne genetischen Nachweis.

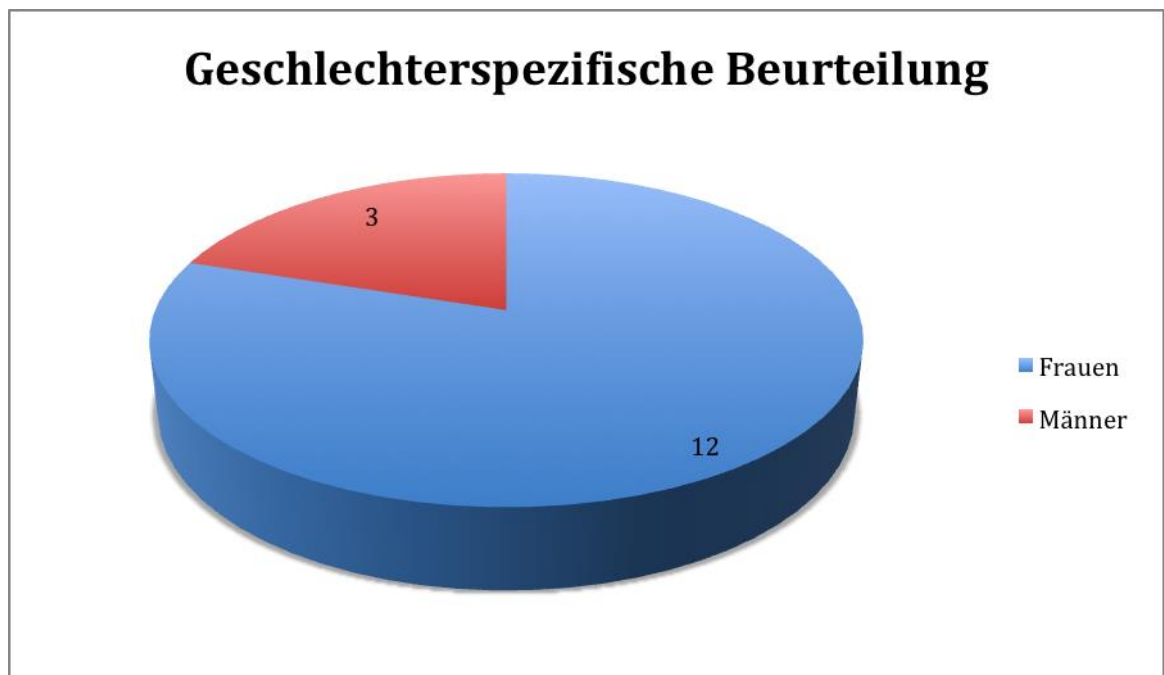


Abbildung 4: **Geschlechterspezifische Beurteilung der CMT-Gruppe:** Die Mehrzahl der Untersuchungsteilnehmer waren weibliche Probanden.

Des Weiteren wurde die Gruppe der 15 CMT-Studienpatienten in zwei Gruppen separiert, damit deutlich wird, welche den Auswahlkriterien vollständig entsprechen und welche beispielsweise durch den fehlenden genetischen Nachweis, durch Suchtverhalten wie Rauchen oder allgemeine Immobilität den Auswahlkriterien nur teilweise entsprechen. Um das Datenmaterial nicht verwerfen zu müssen, wurde das Material als Vergleichsgruppe mitgeführt (siehe Abb. 5).

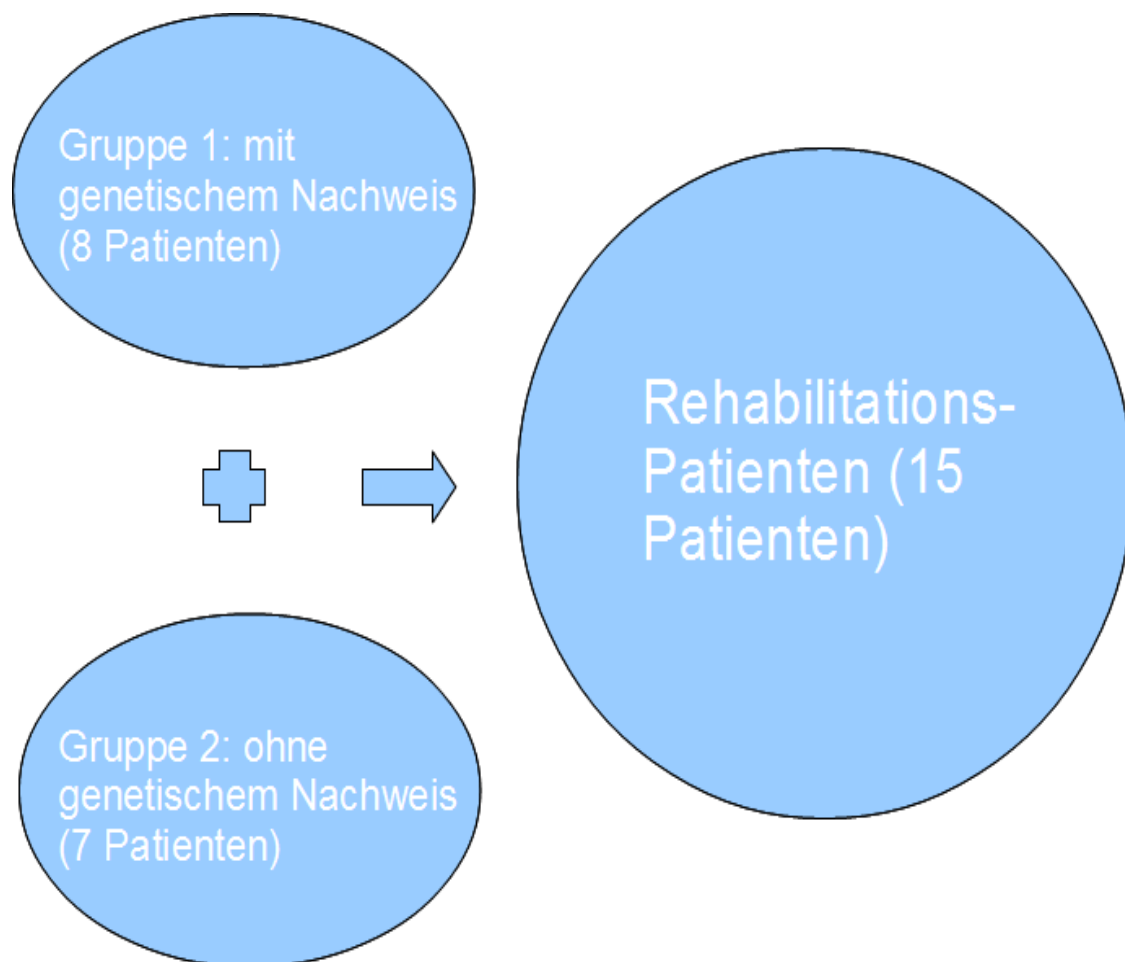


Abbildung 5: **Erläuterung zur Separierung der CMT-Gruppe:** Die Mehrzahl der Untersuchungsteilnehmer gehört der Gruppe 1 an.

Der Übersicht halber wird Gruppe 1 im weiteren Verlauf Gruppe 1: „CMT-Gruppe“ genannt und Gruppe 2 wird als „PNP-Gruppe“ bezeichnet.

Die Studienpatienten kamen aus unterschiedlichen Wohnorten nach Bad Karlshafen. Das Durchschnittsalter betrug in der CMT-Gruppe 45,25 Jahre (Minimum 27 bis maximal 59 Jahre) und in der PNP-Gruppe 56,86 Jahre (Minimum 45 bis maximal 73 Jahre). Der jüngste Patient (27 Jahre) ließ sich in der CMT-Gruppe verzeichnen und der älteste (73 Jahre) in der PNP-Gruppe.

Orthopädische Hilfsmaßnahmen wurden von den wenigsten Patienten verwendet, die aber für die Untersuchungszwecke abgelegt wurden, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Ein Patient zeigte sich als rollstuhlgebunden und somit immobil und wurde somit in die PNP-Gruppe

eingeteilt und lieferte dementsprechend eingeschränkte Ergebnisse. Eine Kontrollgruppe ohne rehabilitative Maßnahmen, konnte aus ethischen Ansprüchen nicht mit in die Studie einfließen.

#### 4.2.1 Auswertung der CMT-Patienten anhand des CMTNS\*

Der Neuropathie-Score (CMTNS) umfasst einzelne Parameter wie periphere Sensibilität (epikritische Sensibilität, Pallästhesie, Schmerzempfinden), Feinmotorik, Gangbild und Kraftgrade der oberen und unteren Extremitäten. In der Summe handelt es sich ursprünglich um neun einzelne Untersuchungen (fünf motorische und vier sensorischen Anteile), die jeweils mit einem Wert von 0- 4 bewertet werden können (Shy et al. 2005).

Je höher die Summe, desto höher der Schweregrad der CMT-Erkrankung. Durch die Verweigerung der Patienten, an den beiden elektrophysiologischen Testungen teilzunehmen, sind dem Score von maximal 36 Punkten, 8 Punkte subtrahiert worden. Die sich daraus ergebene Zahl (28) wird somit in dieser Studie als Maximum angesehen. Die Einteilung in leicht, mittel und schwer ist jedoch gleichbleibend, wie in Abschnitt 3.1 erwähnt.

Bemerkenswert in der Untersuchung des CMTNS\* war, dass sich der Additionswert des CMTNS\* nicht verändert hat (siehe Abb. 7). Auch die Studienpatienten sind in prozentualer Verteilung in den drei Kategorien (leicht 43 %, mittel 43 % und schwer 14%) geblieben.

## CMTNS\* Untergruppenpopulation

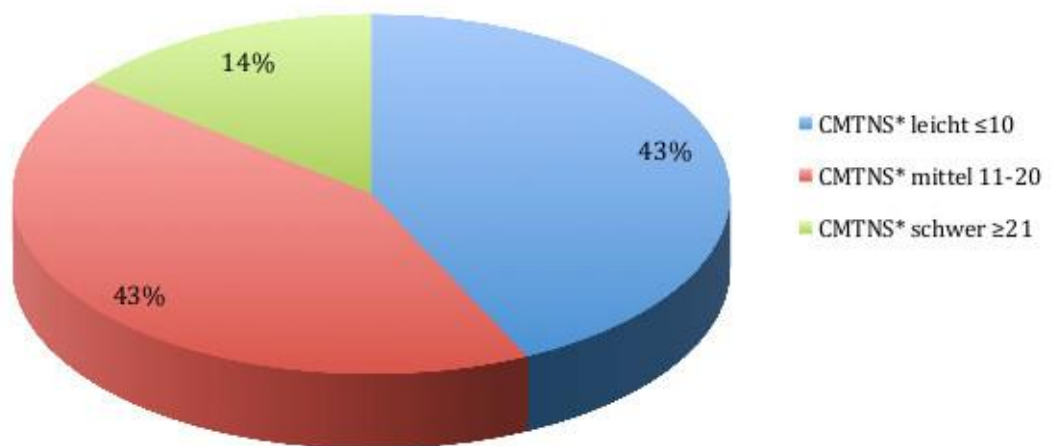


Abbildung 6: **Einteilung des CMTNS\* in 3 Schweregrade:** Der CMTNS\* hat sich nicht verändert und auch die Studienpatienten blieben prozentual in den einzelnen Kategorien.

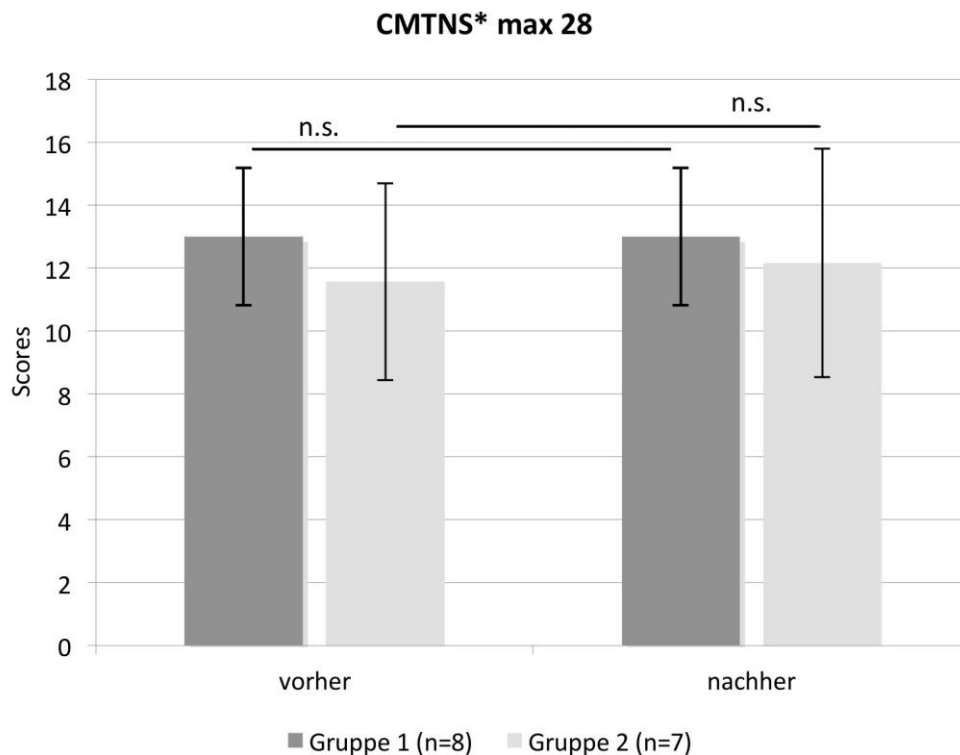


Abbildung 7: **CMTNS\* Beurteilung der CMT-Gruppe:** Der CMTNS\* weicht im Vergleich vorher 13 bzw. 12,6 Punkte und nachher nicht ab. Der p-Wert liegt jeweils bei 1.

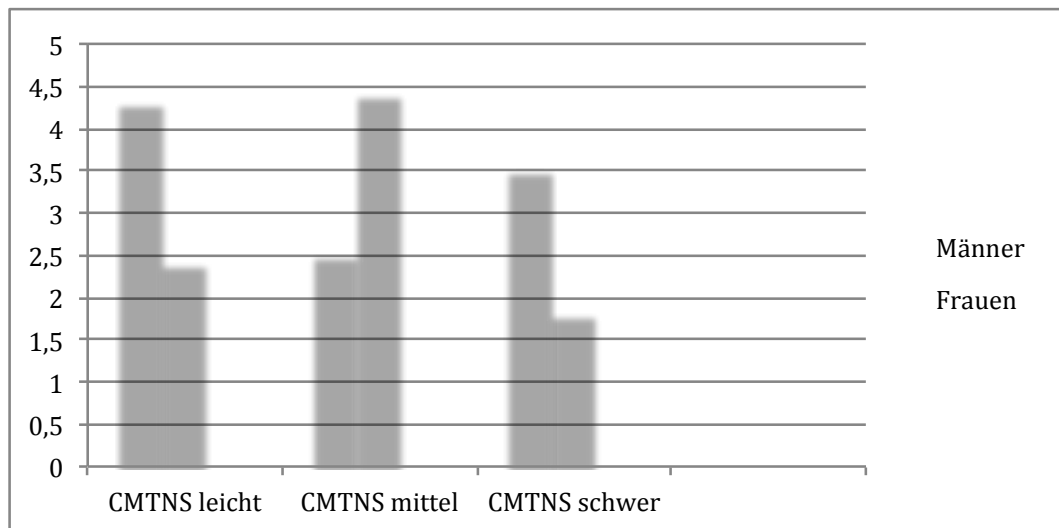
Der durchschnittliche CMTNS\* betrug für beide Gruppen 12,64 Punkte und separat für die CMT-Gruppe: 13, für die PNP-Gruppe: 12,16 Punkte. Er liegt somit trotz der Modifikation in dieser Studie nahe dem in der Literatur angegebenen Mittelwert von 13,2 Punkten (Shy et al. 2005). Der p-Wert lag sowohl in der CMT als auch in der PNP-Gruppe jeweils bei 1 (SEM in der CMT-Gruppe: 2,18 vorher und nachher und in der PNP-Gruppe: 3,64 vorher und nachher).

Wie bei der Auswertung der einzelnen Daten des CMTNS\* deutlich wurde, ließ sich eine große Variabilität der Werte erkennen, die von einem Minimum von 2 und bis zu 28 Punkten als Maximum eine erhebliche Schwankungsbreite im Bezug auf die individuelle Schwere der Erkrankung darstellen.

Bei den weiblichen Studienpatienten in der CMT-Gruppe sowie in der PNP-Gruppe lag der mittlere CMTNS\* bei 11,75 Punkten (Minimum 2,0 Punkte und Maximum 28 Punkte). Bei den männlichen Studienpatienten aus der CMT-Gruppe und der PNP-Gruppe zeigte sich ein mittlerer CMTNS\* von 18 Punkten, ein Minimum von 15 Punkten und ein Maximum von 21 Punkten.

Der Mittelwert der Frauen lag somit knapp unterhalb des Mittelwertes der gesamten Gruppe. Bei den männlichen Studienpatienten lag er mit 18 Punkten deutlich oberhalb des Mittelwertes der beiden Gruppen. Dies kommt Zustande, durch die geringe Anzahl von männlichen Patienten. Es konnten lediglich zwei Messungen verzeichnet werden.

Zur Verteilung der Geschlechter in Bezug auf die drei Schweregrade der CMT- Erkrankung siehe Abb. 8.



**Abbildung 8: Einteilung der CMT in die 3 Schweregrade im Bezug auf das Geschlecht vor der Rehabilitationsmaßnahme:**

Von einem leichtern bzw. mittleren Schweregrad sind ein großer Frauenanteil betroffen, sowie ein einzelner Mann. Das Verhältnis 1 zu 1 zeichnet sich im schwersten Schweregrad aus.

Leicht betroffen waren sechs Frauen. Unter den mittelstark betroffenen Studienpatienten waren vier Frauen und ein Mann. Schwer betroffen waren zu gleichen Anteilen sowohl Frauen als auch Männer. Die meisten Patienten aus der Studie waren demnach weiblich und nur leicht betroffen im Hinblick auf den Schweregrad der CMT- Erkrankung (CMT1A).

#### 4.2.2 Beurteilung des CMTNS\*

Alle Messungen des in dieser Studie gekürzten CMTNS\* blieben unverändert. Anhand dieses Parameters lässt sich keine signifikante Aussage über den Erfolg der Rehabilitationsmaßnahmen treffen. Wegen der gleichbleibenden Zahlenwerte konnte auch kein Trend verzeichnet werden. Eine Veränderung innerhalb der drei Schweregrade ist demnach noch unwahrscheinlicher, es sei denn, der Patient lag schon im Vorhinein an einem Schwellenpunkt der drei Grade. Dies lässt darauf schließen, dass für unsere Studie der CMTNS\* in der ersten Version nicht sensitiv genug ist oder ein fehlender Therapieeffekt vorlag.



### 4.3 Auswertung der CMT-Patienten anhand des 10-Meter-Gehtests (GT10m)

Der 10-Meter-Gehtest untersucht das Gehvermögen der Studienpatienten ohne jegliche Hilfsmittel. Hierbei wird nach drei Durchläufen der Mittelwert verwendet. Das dazugehörige Balkendiagramm zeigt somit auf der y-Achse die Messeinheit, die benötigten Sekunden pro Strecke, (10 Meter) und auf der x-Achse den Vergleichszeitpunkt zwischen vor und nach der Rehabilitationsmaßnahme. Der Mittelwert der CMT-Gruppe, betrug vorher 18,21 und nachher 15,6. Der p-Wert liegt bei 0,15 (SEM: 1,87; 1,96). Für die PNP-Gruppe, ergab sich ein Mittelwert von 15,6 vorher und 12,86 nachher und ein p-Wert von 0,11 (SEM: 3,69; 2,54).

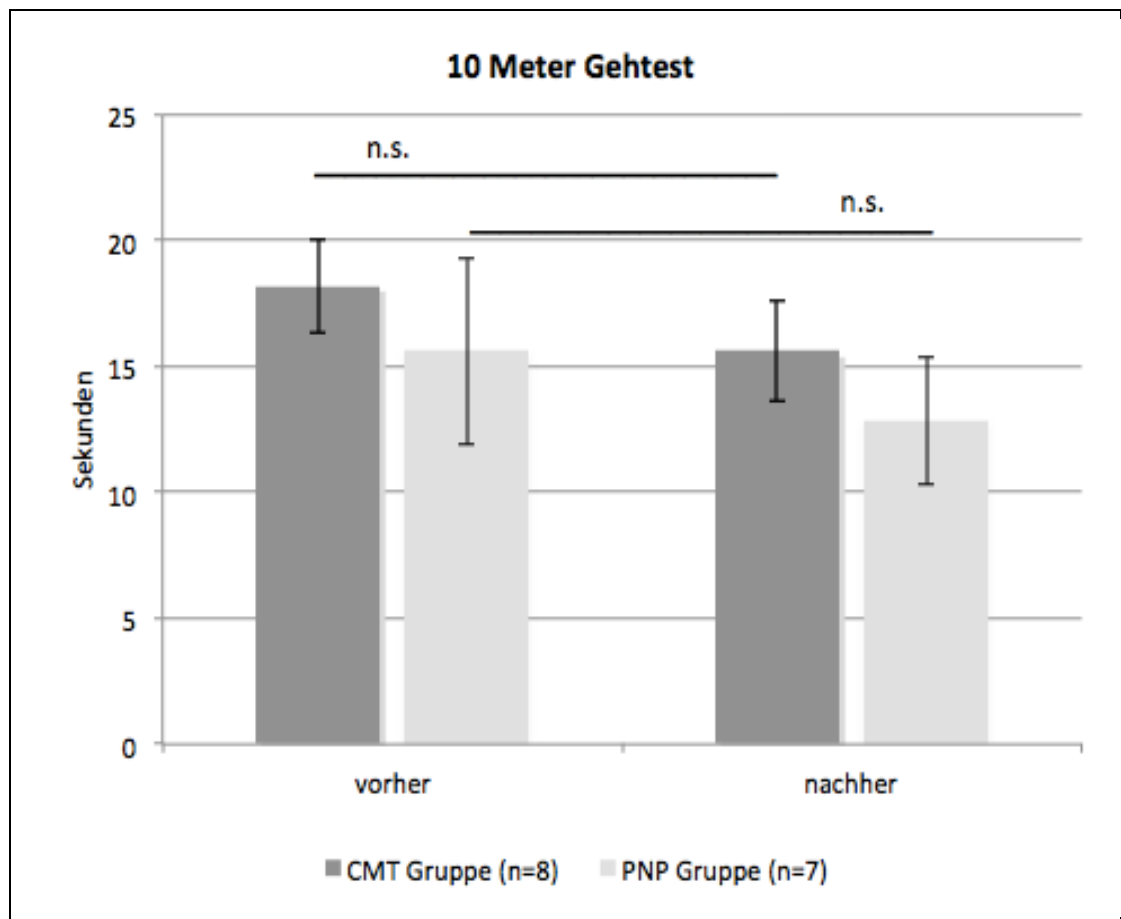


Abbildung 9: 10-Meter-Gehtest (GT10m) CMT- & PNP-Gruppe:

Verbesserung der Studienpatienten der CMT-Gruppe um 2,6 ( $p=0,15$ ) und der PNP-Gruppe um 2,74 ( $p=0,11$ ) Sekunden im Mittelwert.

Im Endeffekt stellen beide Diagramme keinen signifikanten statistischen Erfolg der Rehabilitationsmaßnahme dar und auch keinen Trend. Die Ergebnisse des 10 Meter-Gehtest's (GT10m) zeigten einen subjektiven Verbesserungseffekt. Dieser konnte statistisch jedoch nicht nachgewiesen werden. Im direktem Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich, dass die PNP-Gruppe im Vorhinein schon weniger Sekunden benötigt um die Strecke von 10 Metern zurückzulegen, jedoch in Relation ähnlich wie die CMT-Gruppe (2,6 Sek.) eine Verbesserung von 2,74 Sekunden verzeichnen konnte.

#### **4.4 Auswertung der CMT-Patienten anhand des 9-Hole-Peg-Tests mit der dominanten Körperhälfte (9-H-P-T d)**

In diesem Test geht es um Geschicklichkeit. Hierbei wird die Fingerfeinmotorik gemessen (Solari et al. 2008). Je schneller kleine Stifte (Pegs) in ein dafür vorgesehenes Steckbrett gesteckt werden können, desto besser. Im Balken-diagramm ist auf der y-Achse somit die Zeitangabe in Sekunden angegeben, die der Proband benötigt, um alle neun Stifte einzuordnen. Auf der x-Achse ist auch hier der Vorher/Nachher-Effekt der Rehabilitationsmaßnahme aufgeführt. Der Mittelwert der CMT-Gruppe beträgt vorher 24,75 und nachher 23,06. Der p-Wert liegt bei 0,28 (SEM: 4,06; 3,53). Für die PNP-Gruppe ergab sich ein Mittelwert von 25,4 vorher und 22,08 nachher und ein p-Wert von 0,02 \* (SEM: 4,37; 3,44).

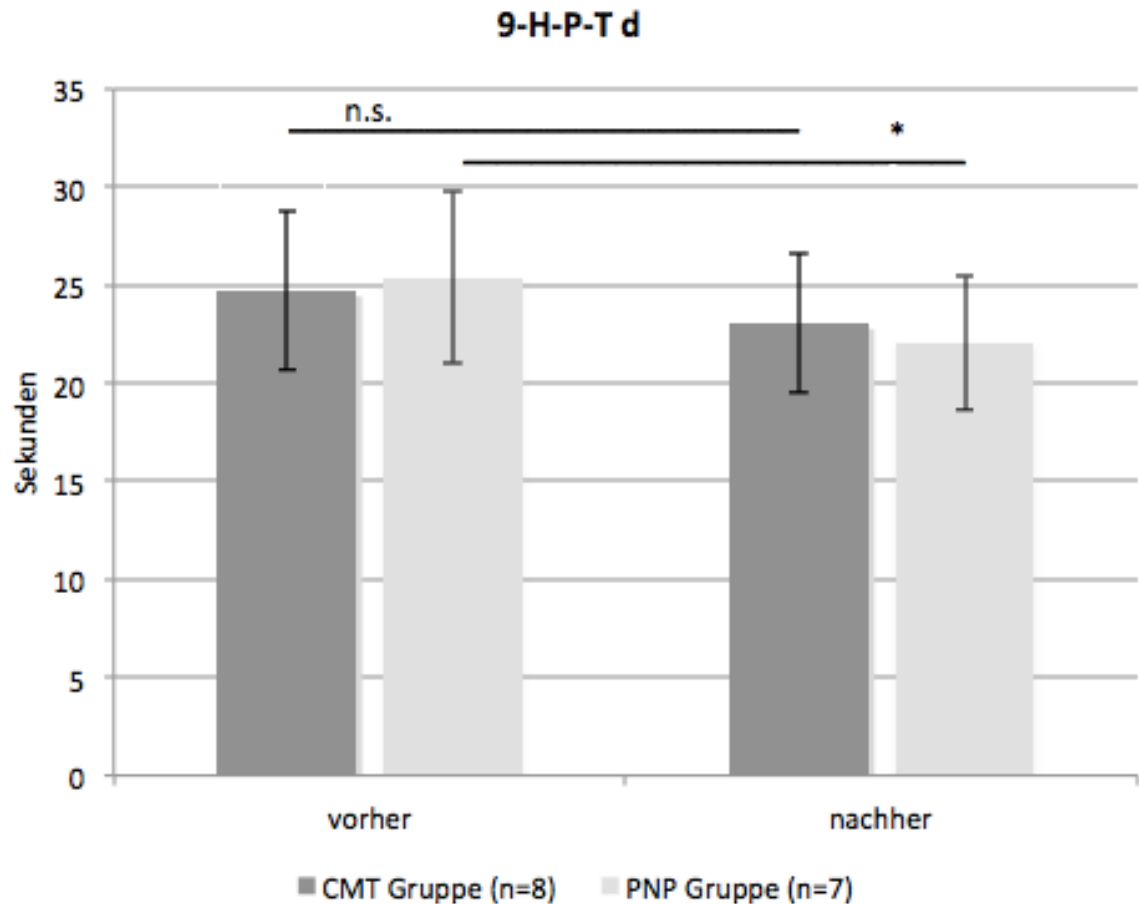
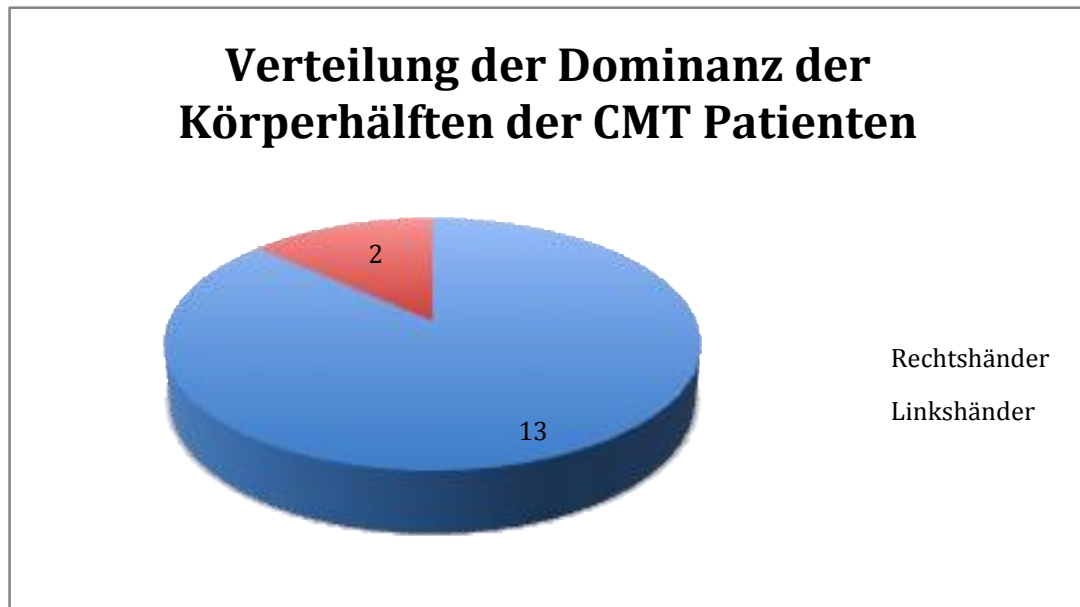


Abbildung 10: **9-Hole-Peg-Test dominante Körperhälfte (9-H-P-Td) CMT- & PNP-Gruppe:** Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 1,69 ( $p=0,28$ ) und der PNP-Gruppe um 3,3 Sekunden ( $p=0,02$  \*)

Das Ergebnis spiegelt keinen Trend in der CMT-Gruppe wider, jedoch eine Signifikanz der PNP-Gruppe mit einem p-Wert von 0,02.

#### 4.5 Auswertung der CMT-Patienten anhand des 9-Hole-Peg-Tests mit der nicht-dominanten Körperhälfte (9-H-P-T nd)

Bei den meisten Patienten traf dies auf die linke Körperhälfte zu, da 87% der Studienpatienten Rechtshänder sind (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 11: Verteilung der Dominanz der Körperhälften bei CMT- & PNP-Gruppe:**  
 In der CMT-Gruppe sowie der PNP-Gruppe, sind überwiegend Rechtshänder. Lediglich ein Patient jeweils aus den beiden Gruppen ist Linkshänder.

Die CMT-Gruppe besitzt von insgesamt acht Studienpatienten prozentual 88% Rechtshänder und 13% Linkshänder (was einem einzelnen Patienten entspricht). Die PNP-Gruppe beinhaltet in der Summe sieben Patienten, davon sind 86% Rechtshänder und 14% Linkshänder. Bei den wenigsten Patienten (13%) handelte es sich um Linkshänder.

Im Mittel ist die CMT-Gruppe deutlich langsamer gewesen, was die Zeit für die Einordnung der Pegs anbetrifft und benötigte 29,44 und nachher nur noch 27,19 Sekunden. Der p-Wert liegt bei 0,18 (SEM: 5,77; 4,42). Die Werte unterstützen die Aussage von Abb. 11, dass sich in Gruppe 1 überwiegend Rechtshänder befinden und die nicht dominante Körperhälfte somit schwächer in der Reaktionszeit und der Geschicklichkeit ist. In der PNP-Gruppe ist der Unterschied zur nicht dominanten Körperhälfte kaum existent. Der Mittelwert liegt hier bei 23,3 vorher und 22,75 Sekunden nachher. Der p-Wert beträgt 0,28 (SEM: 2,93; 2,61).

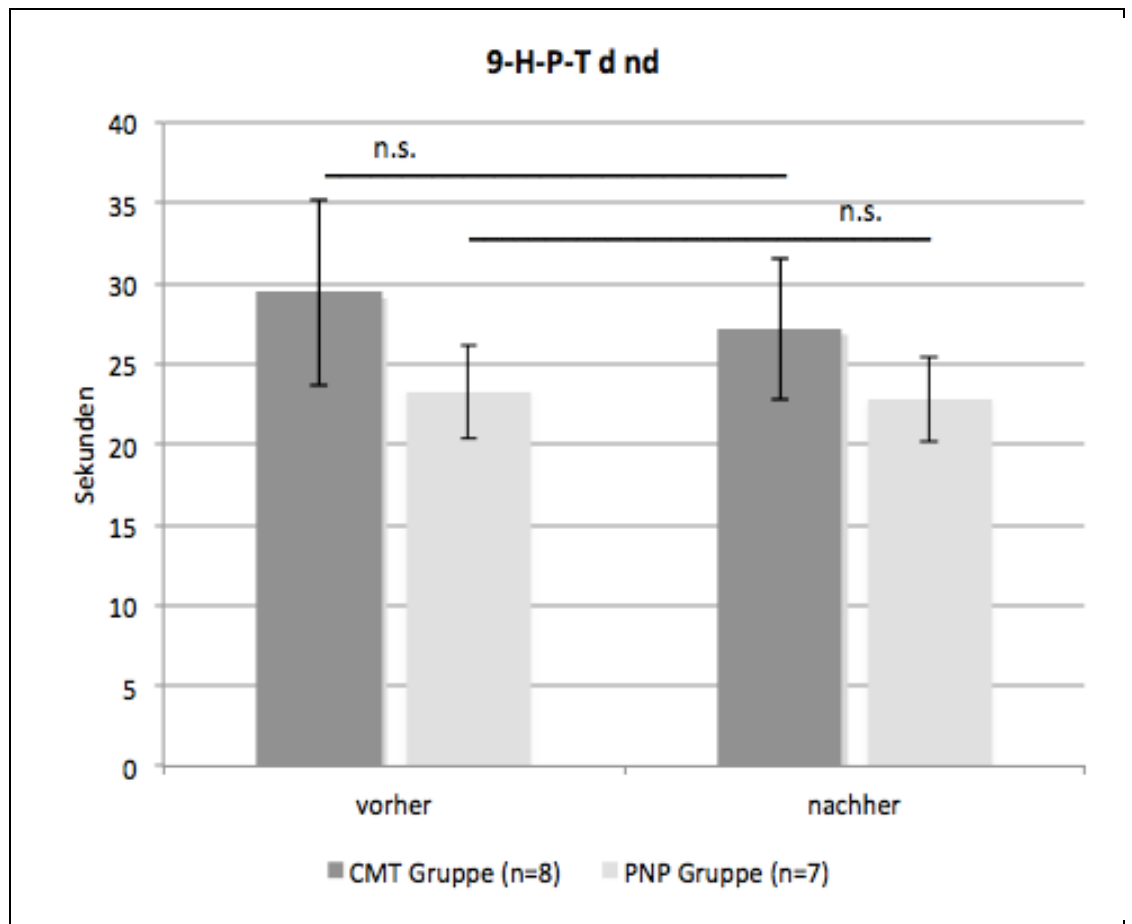


Abbildung 12: 9-Hole-Peg-Test nicht dominante Körperhälfte (9-H-P-T nd) CMT- & PNP-Gruppe:

Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 2,25 ( $p=0,18$ ) und der PNP-Gruppe um 0,55 ( $p=0,28$ ) Sekunden.

Zusammenfassend gesagt waren die Studienpatienten der CMT-Gruppe im Mittel 2,25 Sekunden am Ende der Rehabilitationsmaßnahme schneller und lagen somit oberhalb der Ergebnisse der PNP-Gruppe (0,55 Sekunden). Zudem zeigte sich, dass die CMT-Gruppe im Allgemeinen weniger Zeit benötigte. Ein Trend zeichnete sich in der CMT-Gruppe jedoch nicht ab. Sowohl für die CMT als auch für die PNP-Gruppe lagen jeweils weder eine Signifikanz noch ein Trend vor.

#### 4.6 Auswertung der CMT-Patienten anhand des Laufband-Tests

Der Laufband-Test dient dazu, etappenweise über definierte Zeitabstände (30 Sekunden) die Laufbandgeschwindigkeit so lange zu erhöhen, bis der Patient nach subjektiven Empfinden an seine Belastungsgrenze stößt. Notiert wurden maximale Geschwindigkeit, verstrichene Laufzeit und die Strecke. Ziel ist es bei der Abschlussuntersuchung eine Steigerung verzeichnen zu können. Auf der y-Achse ist die gesamte Laufstrecke in Metern dargestellt, die x-Achse zeigt, wie bei allen Balkendiagrammen den Zeitpunkt vorher/ nachher bei der CMT bzw. PNP-Gruppe an. Beim Laufband Test liegt der Mittelwert der CMT-Gruppe bei 148,14 und nachher bei 220,86 Metern. Der p-Wert liegt bei 0,02\* (SEM: 36,57; 25,02). In der PNP-Gruppe jedoch lag ein erheblich niedrigerer Mittelwert mit 66,67 vor und nachher mit 99,67 Metern. Der p-Wert liegt bei 0,51 (SEM: 20,37; 52,39).

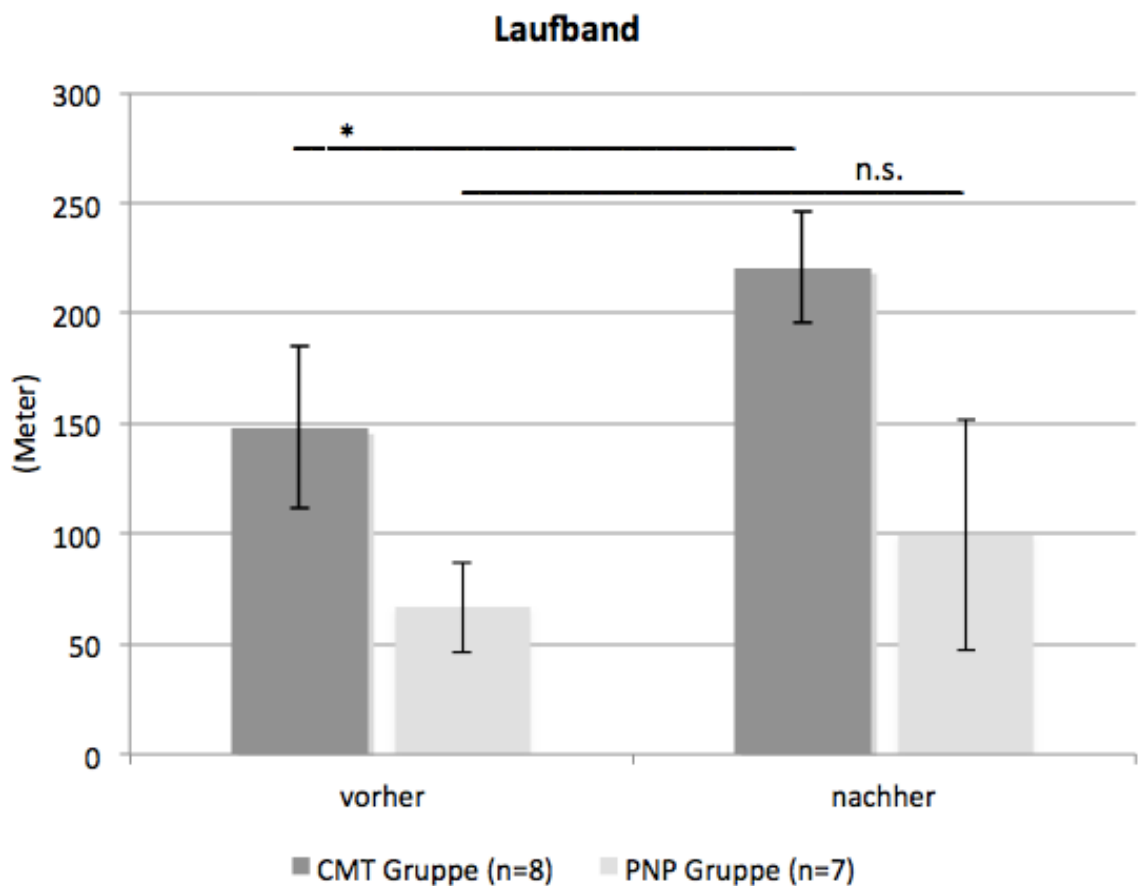


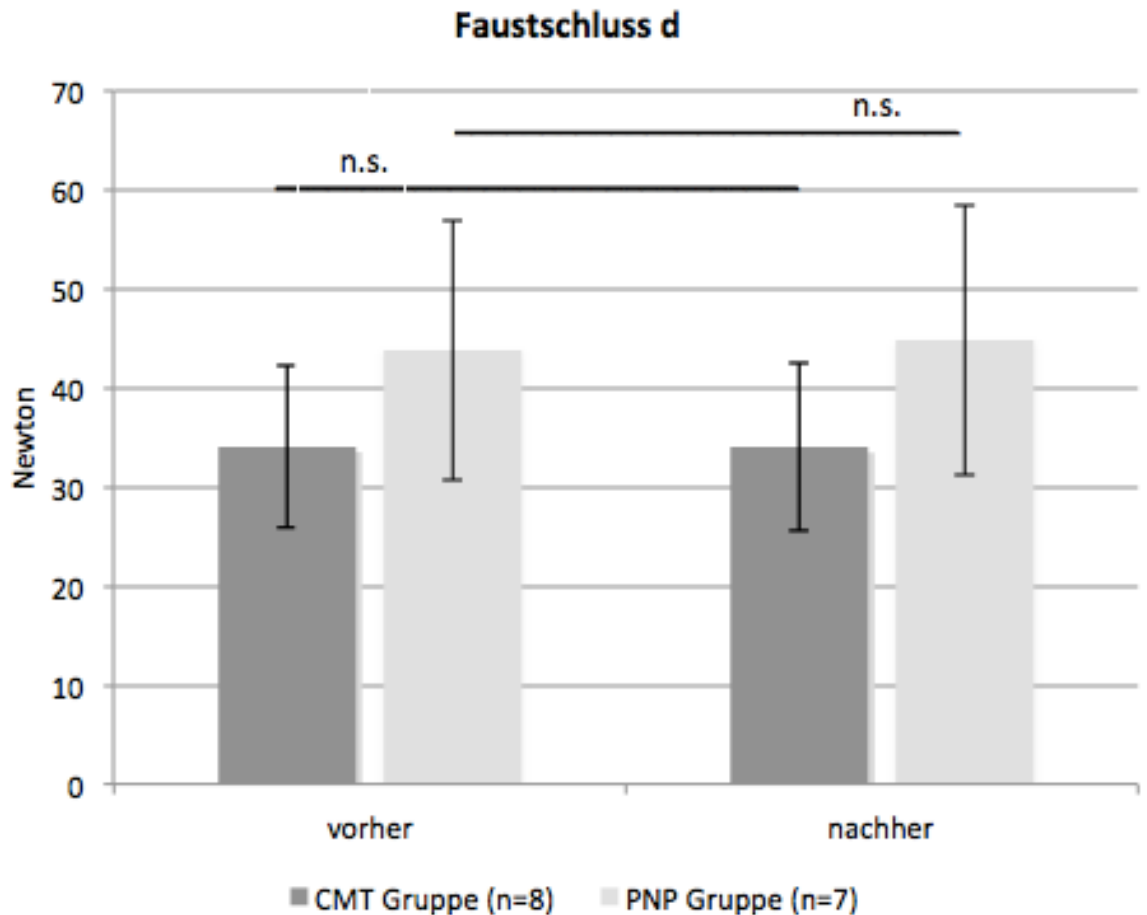
Abbildung 13: Laufband-Test (Laufband) CMT- & PNP-Gruppe:

Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 72,72 ( $p=0,02$ ) und der PNP-Gruppe um 33 ( $p=0,51$ ) Meter.

Das Ergebnis des Laufband-Tests zeigte eine signifikante Verbesserung bezogen auf die statistische Auswertung des Rehabilitationsprogrammes (72,72 Meter). Der p-Wert liegt bei 0,02\*. Auffällig ist die deutliche Divergenz der Ausgangswerte in den beiden Gruppen.

#### **4.7 Auswertung der CMT-Patienten anhand des Faustschluss-Tests der dominanten Körperhälfte (Faustschluss d)**

Die Dynamometrie misst die Kraft der Muskulatur. Es erfolgen drei Messungen jeweils für die dominante und nicht dominante Hand bzw. Fuß, die in Newton dokumentiert werden, nachdem ein Mittelwert ermittelt worden ist. Dynamometrie umfasst die Tests: 3-Finger- Griff, Faustschluss, 2-Finger-Griff, Fußheber und Fußsenker. Dieser Test wird zur groben Einschätzung der muskulären Erkrankung herangezogen. (Kilmer et al. 1997, Videler et al. 2002, Burns et al. 2005, Solari et al. 2008, Rose et al. 2008). Die y- Achse zeigt die Maßeinheit (Newton) und die x-Achse veranschaulicht den Vorher/ Nachher Effekt. Der Mittelwert weicht hier bei der CMT-Gruppe kaum ab und liegt bei 34,15 vorher und nachher bei 34,1. Bei der PNP-Gruppe liegt er bei 43,82 vorher und 44,8 nachher. Der p-Wert liegt bei 0,98 (SEM: 8,24; 8,50) bzw. 0,54 in der PNP-Gruppe (SEM: 13,13; 13,68).



**Abbildung 14: Faustschluss-Test der dominanten Körperhälfte (Faustschluss d) CMT- & PNP-Gruppe:**

Verschlechterung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 0,05 ( $p=0,98$ ) und Verbesserung der PNP-Gruppe um 0,98 Newton ( $p=0,54$ ).

Betrachtet man das Ergebnis, so zeigen beide Diagramme keinen signifikanten statistischen Erfolg der Rehabilitationsmaßnahme. Ein Verbesserungseffekt im Sinne eines Trends wird bei der CMT Gruppe auch nicht ersichtlich. Es zeigten sich sogar ganz minimale Verschlechterungshinweise. Als Ursache kann man hier die große Variabilität der CMT-Erkrankung diskutieren, aber auch die Schwankungen der Tagesform der CMT-Patienten sowie das Problem der *Fatigue*. Die PNP-Gruppe zeigt einen minimalen Verbesserungseffekt (0,98 Newton), der jedoch weder eine Signifikanz noch eine Tendenz darstellt. Im direkten Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen stellt sich heraus, dass die PNP-Gruppe schon im Vorfeld eine wesentlich höhere Muskelkraft im Mittel besitzt als die CMT-Gruppe.



#### 4.8 Auswertung der CMT-Patienten anhand des Faustschluss-Tests der nicht-dominanten Körperhälfte (Faustschluss nd)

Als weiterer Test aus der Reihe der Dynamometrie wird für den „Faustschluss nd“ die nicht dominante Körperhälfte gemessen. Das Balkendiagramm gliedert sich ebenso auf wie der vorherige Test. Der Mittelwert liegt bei der CMT-Gruppe bei 30,14 vorher und 30,43 nachher. Bei der PNP-Gruppe liegt er bei 36,7 vorher und 41,77 nachher. Der p-Wert liegt bei 0,88 für die CMT-Gruppe (SEM: 8,13; 8,63) und bei 0,35 für die PNP-Gruppe (SEM: 9,3; 12,65).

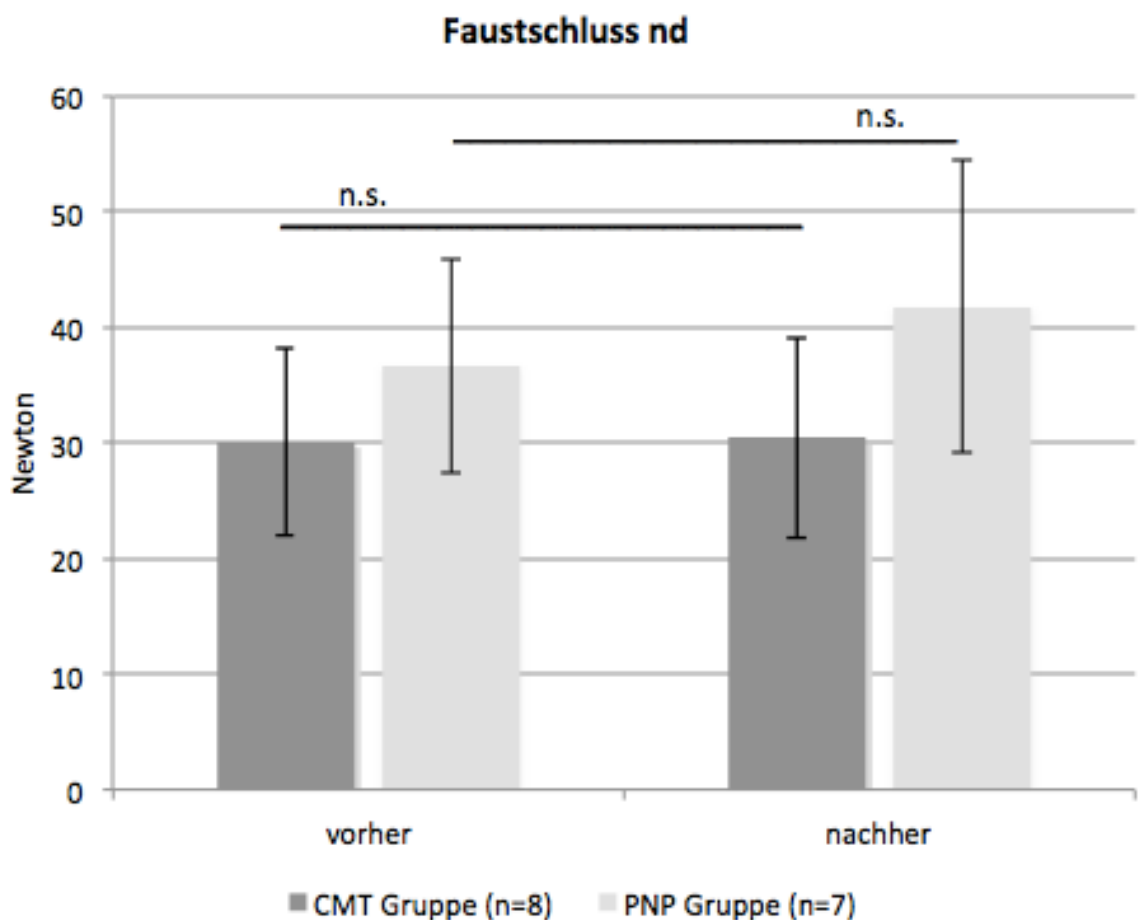


Abbildung 15: **Faustschluss-Test der nicht- dominanten Körperhälfte (Faustschluss nd)**

##### **CMT- & PNP-Gruppe:**

Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 0,29 ( $p = 0,88$ ) und der PNP-Gruppe um 5,07 Newton ( $p = 0,35$ ).

Die CMT- und PNP-Gruppe zeigten keinen statistischen Unterschied und auch keinen Trend, nach Rehabilitationsmaßnahme. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich auch hier wie im vorherigen Test (Faustschluss d), dass die PNP-Gruppe mit wesentlich höheren Ausgangswerten gemessen wurde.

#### **4.9 Auswertung der CMT-Patienten anhand des Drei-Finger-Griffs der dominanten Körperhälfte (3-F-G d)**

Dieser Test der Dynamometrie beinhaltet den Griff, der durch Zeige- und Mittelfinger oberhalb und Daumen unterhalb der Apparatur zustande kommt. Auch hier gilt, dass je mehr Kraft noch vorhanden ist, desto besser sich die Apparatur zusammendrücken lässt. Bei dieser Testung erreichte die CMT-Gruppe einen Mittelwert von 20,85 vorher und nachher 22,56. Der p-Wert liegt bei 0,4 (SEM: 6,59; 6,48). Die PNP-Gruppe lag bei einem Mittelwert von 30,93 vorher und 35,08 nachher. Der p-Wert lag bei 0,06 (SEM: 9,02; 10,58).

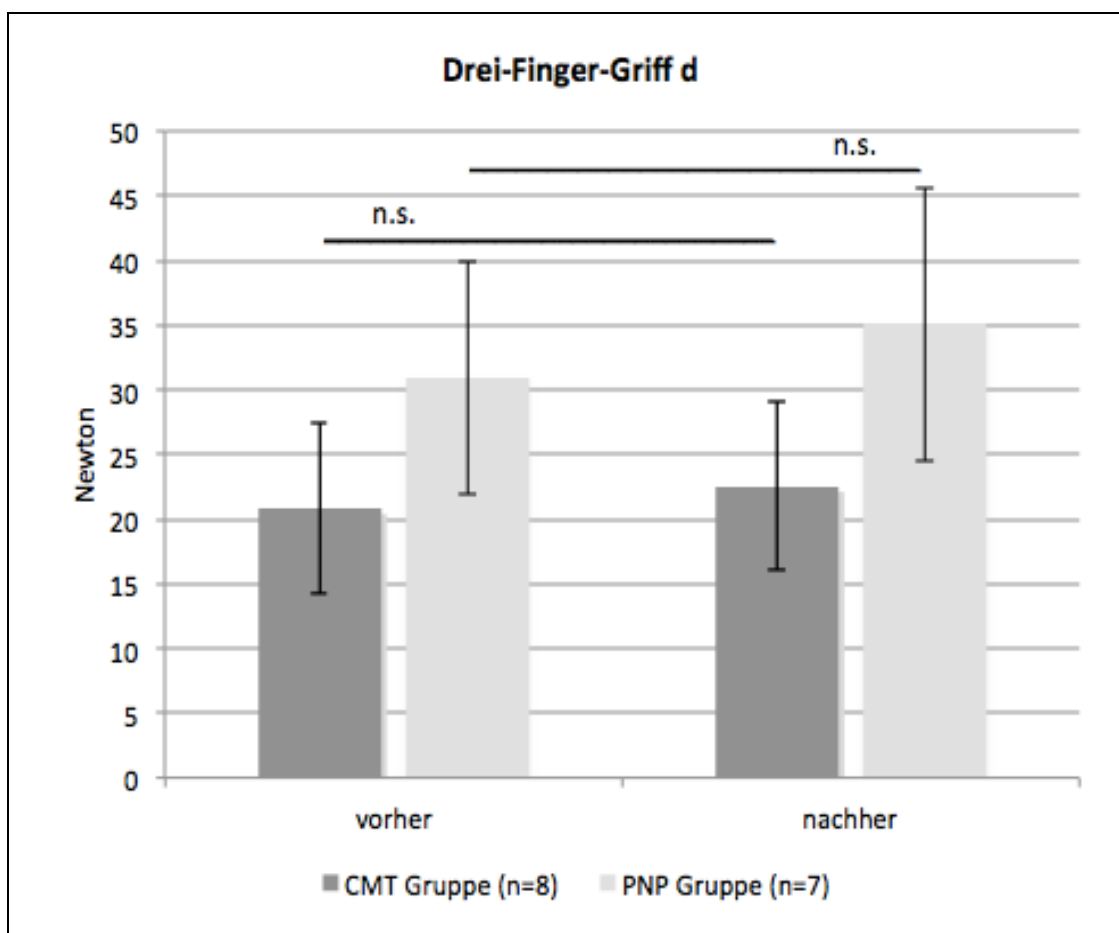


Abbildung 16: 3-F-G Test der dominanten Körperhälfte (3-F-G d) CMT- & PNP-Gruppe: Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 1,71 ( $p=0,4$ ) und der PNP-Gruppe um 4,15 Newton ( $p=0,06$ ).

Im Ergebnis zeigt die CMT- und PNP-Gruppe keinen statistischen Erfolg, jedoch zeichnete sich bei der PNP-Gruppe ein deutlicher Trend ab.

#### 4.10 Auswertung der CMT-Patienten anhand des Drei-Finger-Griffs der nicht-dominanten Körperhälfte (3-F-G nd)

Die Testung läuft identisch wie bei „3-F-G d“ ab. Der Mittelwert der CMT-Gruppe lag bei 21,29 vorher und 22,53 nachher. Der p-Wert lag bei 0,45 (SEM: 8,23; 8,38). Die PNP-Gruppe wies einen Mittelwert von 29,25 vorher und 32,75. Der p-Wert lag bei 0,06 (SEM: 9,91; 19,52).

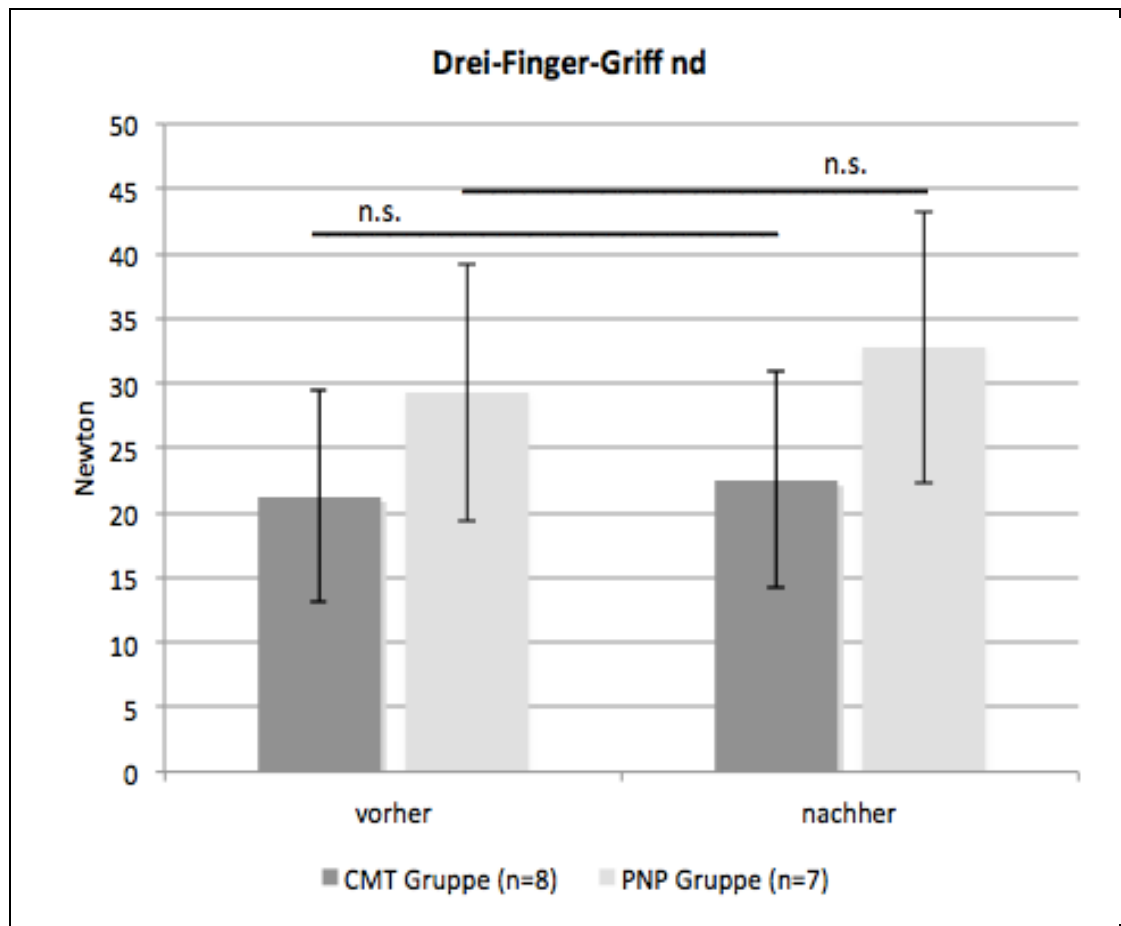


Abbildung 17: 3-F-G Test der nicht-dominanten Körperhälfte (3-F-G nd) CMT- & PNP-Gruppe:

Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 1,24 ( $p = 0,45$ ) und der PNP-Gruppe um 3,5 Newton ( $p = 0,06$ ).

Wie bereits in allen Dynamometrie Testungen wird erneut deutlich, dass die CMT-Gruppe immer mit höheren Zahlenwerten auffällt und auch im Ergebnis bisher eine deutlich stärkere Tendenz zum Trend aufweist (PNP-Gruppe: 3,5 Newton). Bei der CMT-Gruppe lag hingegen kein Trend vor.

#### 4.11 Auswertung der CMT-Patienten anhand des Zwei-Finger-Griffs der dominanten Körperhälfte (2-F-G d)

Bei dem Zwei-Finger-Griff geht es darum, mit Zeigefinger und Daumen die zwei Messplatten aneinander zu drücken. Die CMT-Gruppe erzielte dabei einen Mittelwert von 15,51 vorher und 15,14 nachher. Der p-Wert liegt bei 0,67 (SEM: 6,43; 6,36). Die-PNP Gruppe erreichte einen Mittelwert von 19,17 vorher und 20,37 nachher. Der p-Wert lag bei 0,48 (SEM: 4,77; 5,51).

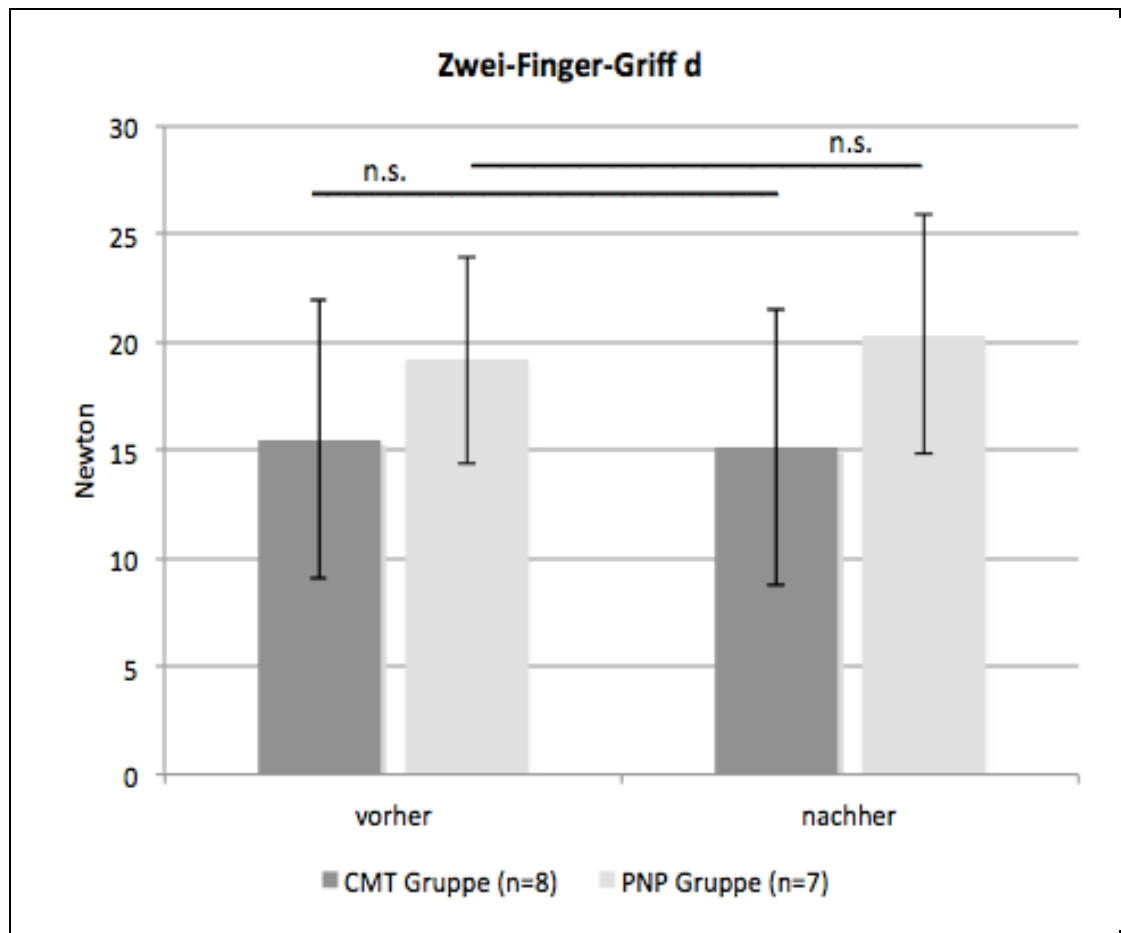


Abbildung 18: 2-F-G Test der dominanten Körperhälfte (2-F-G d) CMT- & PNP-Gruppe: Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 0,37 ( $p=0,67$ ) und der PNP-Gruppe um 1,2 Newton ( $p=0,48$ ).

Es wiesen beide Gruppen weder eine Signifikanz noch einen Trend auf.

#### 4.12 Auswertung der CMT-Patienten anhand des Zwei-Finger-Griffs der nicht-dominanten Körperhälfte (2-F-G nd)

Der „2-F-G nd“ entspricht dem „2-F-G d“ für die nicht dominante Körperhälfte. Die CMT-Gruppe erzielte hierbei Mittelwerte von 14,1 vorher und 14,64 nachher. Der p-Wert betrug 0,69 (SEM: 6,24; 6,69). Bei der PNP-Gruppe lag der Mittelwert bei 17,6 vorher und 19,92. Der p-Wert lag bei 0,1 (SEM: 4,67; 5,10).

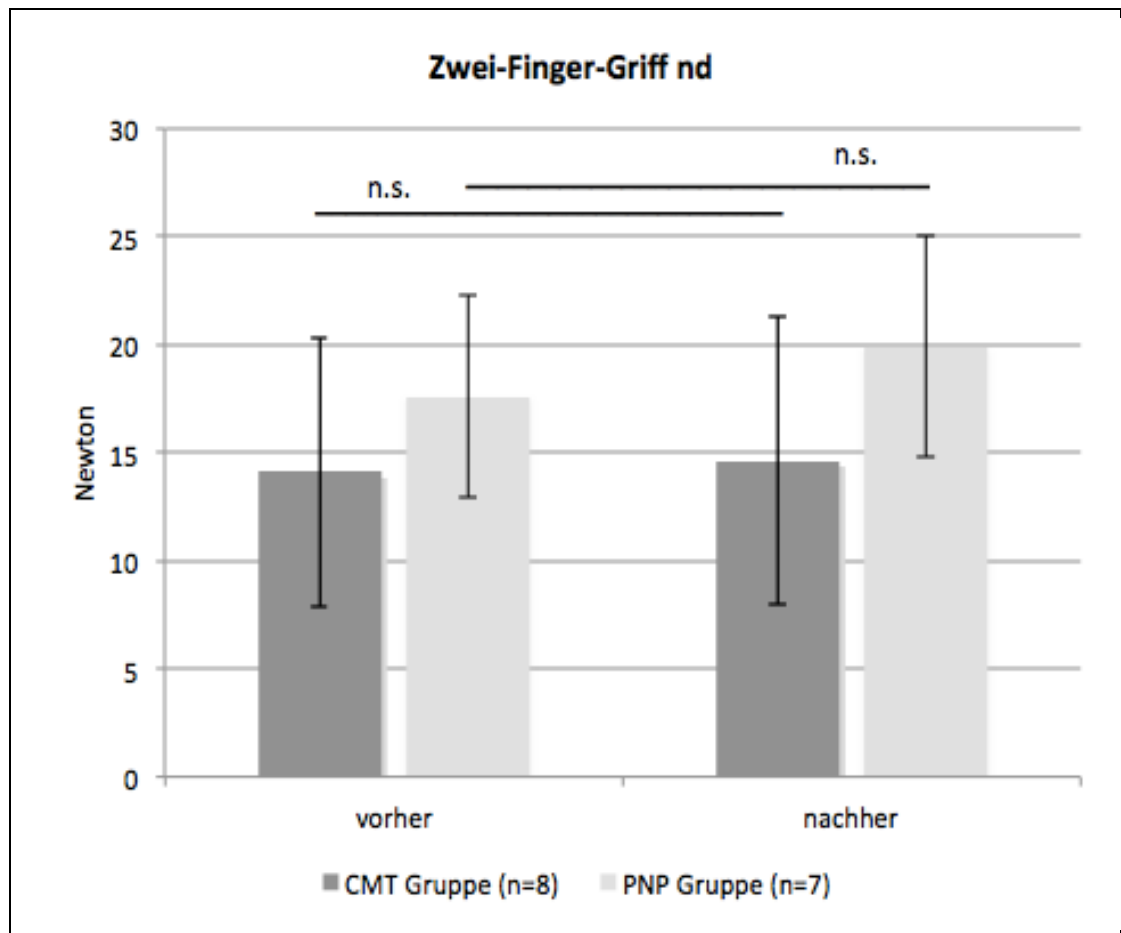
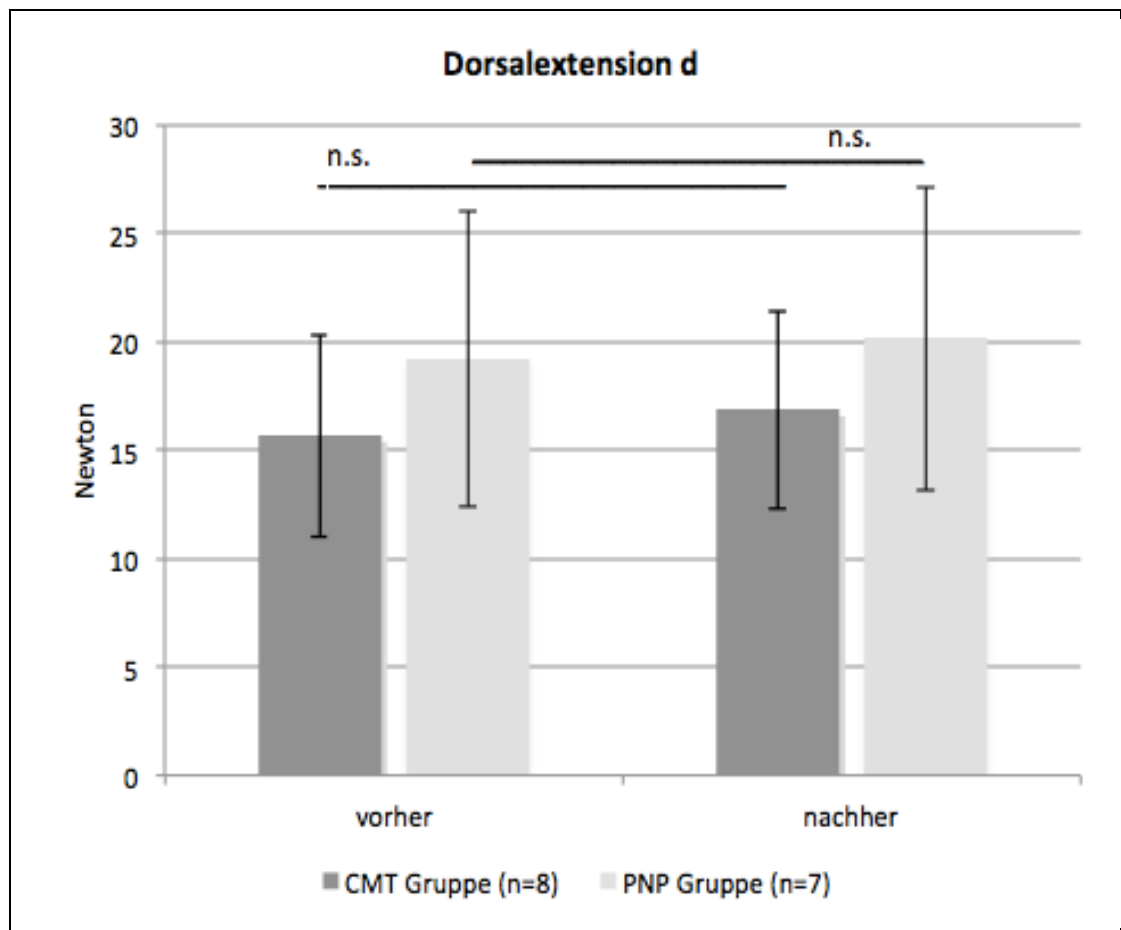


Abbildung 19: 2-F-G Test der nicht-dominanten Körperhälfte (2-F-G nd) CMT- & PNP-Gruppe: Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 0,54 ( $p=0,69$ ) und der PNP-Gruppe um 2,32 Newton ( $p=0,1$ ).

Im Ergebnis lagen beide Gruppen außerhalb des Bereiches der Signifikanz. Die PNP-Gruppe liegt knapp außerhalb des Bereiches des Trends (2,32 Newton) und beginnt wie in allen Tests mit den deutlich höheren Messungen.

#### 4.13 Auswertung der CMT-Patienten anhand der Dorsalextensions-Übung der dominanten Körperhälfte (Dorsalextension d)

Bei diesem Test der Dynamometrie wird die Kraft des Fußheber-Muskels (M. tibialis anterior) gemessen und notiert. Der Versuchsaufbau ist der gleiche wie bei der Dynamometrie für die Hände. Die CMT-Gruppe erreichte Mittelwerte von 15,65 vorher und 16,85 nachher. Der p-Wert lag bei 0,55 (SEM: 4,64; 4,54). Die PNP-Gruppe lag bei einem Mittelwert von 19,2 vorher und 20,15 nachher. Der p-Wert betrug 0,24 (SEM: 6,8; 7,02).



*Abbildung 20: Dorsalextensions-Test der dominanten Körperhälfte (Dorsalextension d) CMT- & PNP-Gruppe:*

Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 1,2 ( $p= 0,55$ ) und der PNP-Gruppe um 0,95 Newton ( $p= 0,24$ ).

Im Endeffekt verdeutlichen die beiden Diagramme keinen signifikant statistischen Erfolg im Bezug auf die Rehabilitationsmaßnahmen. Die CMT-Gruppe lag mit 1,2 Newton leicht vor der PNP-Gruppe (0,95 Newton), was den Verbesserungseffekt anbetrifft. Dies war auffällig, da dies des Öfteren in umgekehrter Reihenfolge bei den meisten Tests vorkam. Für beide Gruppen lässt sich kein Trend feststellen.

#### 4.14 Auswertung der CMT-Patienten anhand der Dorsalextensions-Übung der nicht-dominanten Körperhälfte (Dorsalextension nd)

Für diesen Test wurde erneut die nicht-dominante Körperhälfte identisch gemessen. Die CMT-Gruppe lag bei einem Mittelwert von 10,7 vorher und 12,5 nachher. Der p-Wert betrug 0,22 (SEM: 2,0; 2,05). Die PNP-Gruppe erreichte einen Mittelwert von 21,18 vorher und 21,4 nachher. Der p-Wert lag bei der PNP-Gruppe bei 0,91 (SEM: 7,97; 7,99).

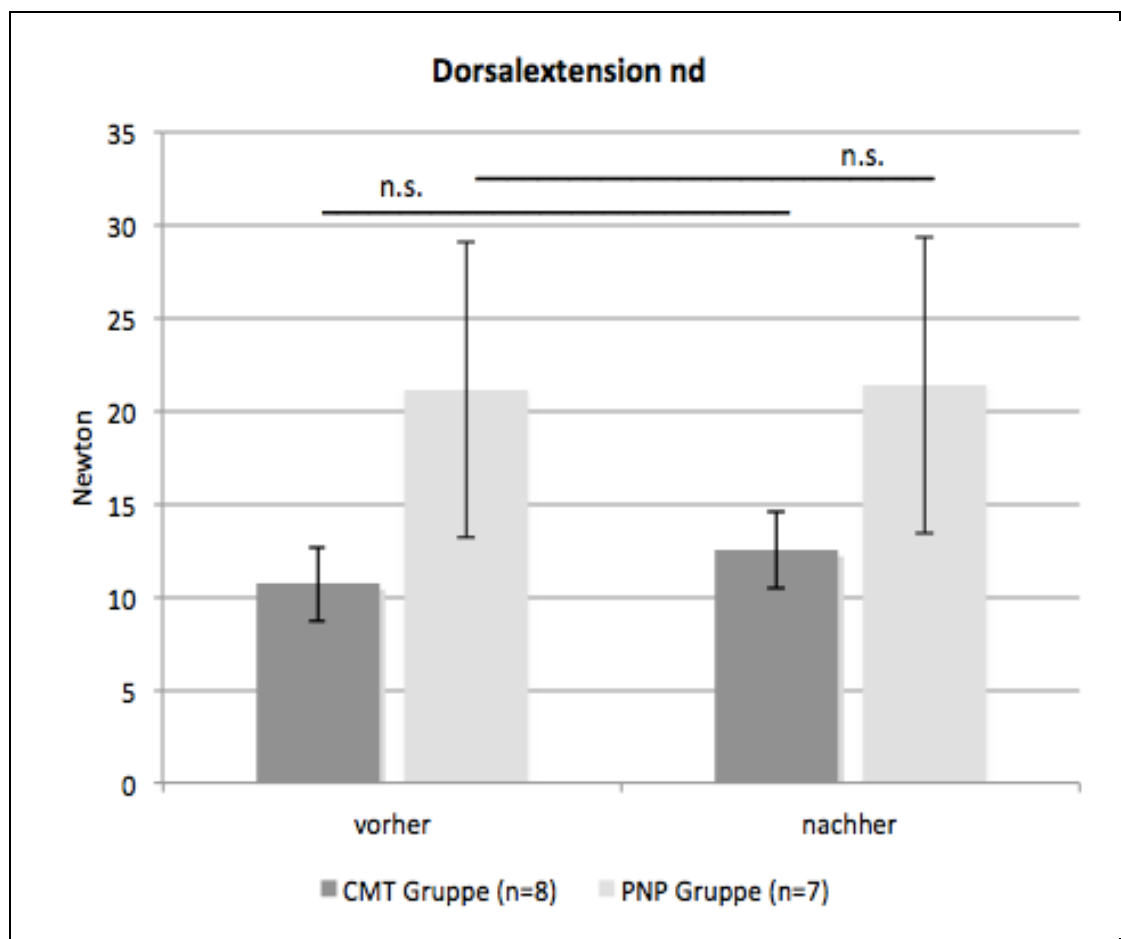


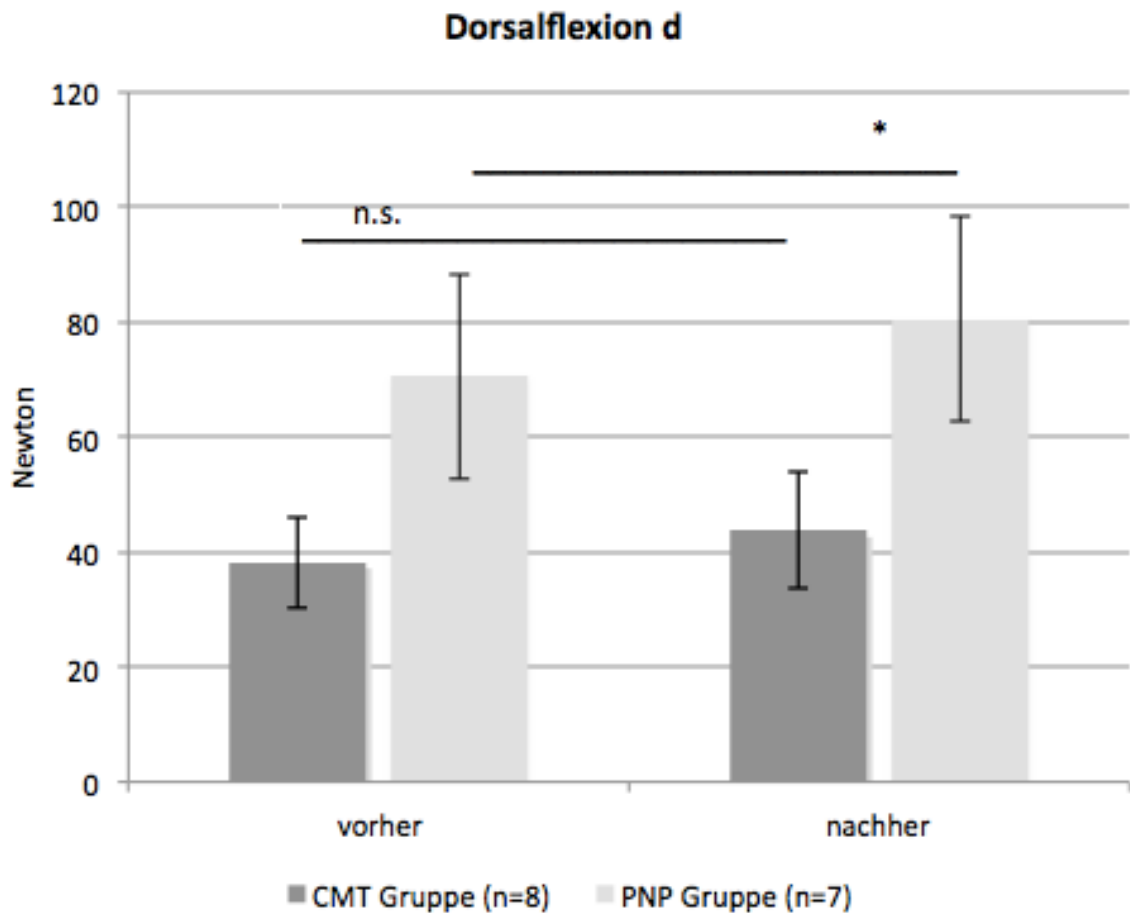
Abbildung 21: Dorsalextensions-Test der nicht-dominanten Körperhälfte (Dorsalextension nd) CMT- & PNP-Gruppe: Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 1,8 ( $p = 0,22$ ) und der PNP-Gruppe um 0,22 Newton ( $p = 0,91$ ).

Im Resultat lag bei beiden Gruppen keine Signifikanz vor. Zudem wiesen weder die CMT-Gruppe noch die PNP-Gruppe eine Tendenz zum Trend vor.



#### 4.15 Auswertung der CMT-Patienten anhand der Dorsalflexions-Übung der dominanten Körperhälfte (Dorsalflexion d)

Die Dorsalflexions-Übung verläuft so wie die Dorsalextensions-Übung, nur in umgekehrter Richtung. Die CMT-Gruppe erzielte hierbei einen Mittelwert von 38,26 vorher und 43,69 nachher. Der p-Wert lag bei 0,18 (SEM: 7,97; 10,07). Die PNP-Gruppe erreichte Mittelwerte von 70,63 vorher und 80,53 nachher. Der p-Wert lag bei 0,02\* (SEM: 17,9; 17,97).



**Abbildung 22: Dorsalflexions-Test der dominanten Körperhälfte (Dorsalflexion d) CMT- & PNP-Gruppe :**

Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 5,43 ( $p= 0,18$ ) und der PNP-Gruppe um 9,9 Newton ( $p= 0,02 *$ ).

Bei der Auswertung fällt eine Signifikanz ( $p$ -Wert 0,02) in PNP-Gruppe auf. Die CMT-Gruppe liegt mit dem Mittelwert von 5,43 Newton und einem  $p$ -Wert von 0,18 jedoch knapp außerhalb des Bereiches eines Trends.

#### 4.16 Auswertung der CMT-Patienten anhand der Dorsalflexions-Übung der nicht-dominanten Körperhälfte (Dorsalflexion nd)

Auch bei dieser Übung wurde die nicht dominante Körperhälfte mitgemessen. Die CMT-Gruppe lag bei einem Mittelwert von 37,73 vorher und 40,43 nachher. Der p-Wert betrug 0,44 (SEM: 7,98; 8,26). Die PNP-Gruppe lag bei Mittelwerten von 68,55 vorher und 73,03 nachher. Der p-Wert betrug 0,22 (SEM: 15,22; 14,58).

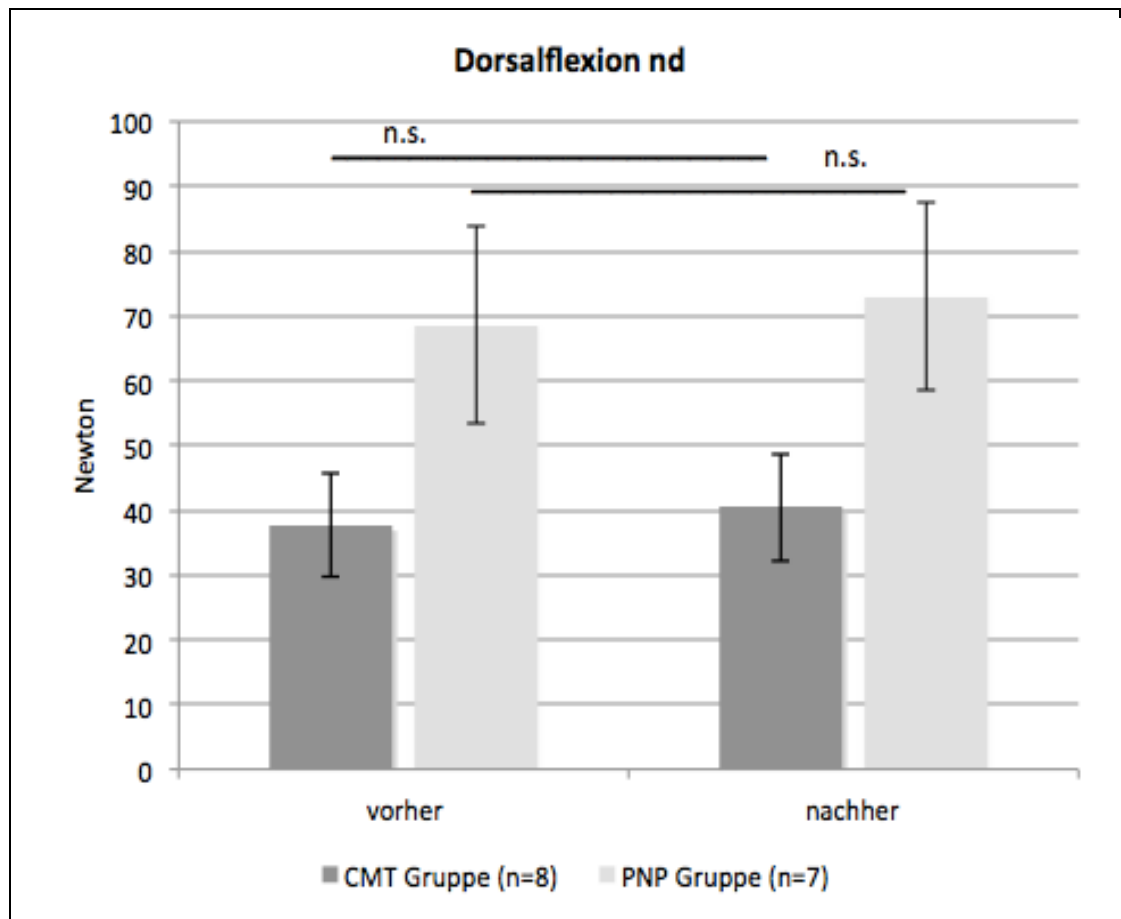


Abbildung 23: Dorsalflexions-Test der dominanten Körperhälfte (Dorsalflexion nd) CMT- & PNP-Gruppe:

Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 2,7 ( $p=0,44$ ) und der PNP-Gruppe um 4,48 Newton ( $p=0,22$ ).

Das Ergebnis zeigte wie in bereits vielen Tests vorher, dass die PNP-Gruppe mit ihren Werten oberhalb von der CMT-Gruppe liegt. Es liegt ein Verbesserungseffekt von 4,48 Newton vor, er beschreibt jedoch keinen Trend.

#### 4.17 Auswertung der Dynamometrie-Übungen

In Summe erreichte die PNP-Gruppe in dem Test „3-F-G d“ und „3-F-G-nd“ mit einem p-Wert von 0,06 jeweils einen Trend. Zudem erreichte sie in dem Test „Fußsenker d“ einen signifikanten Wert von 0,02\*. Eine minimale Verschlechterung trat in dem Test „Faustschluss d“ bei der CMT-Gruppe auf. Zu beobachten war zudem, dass die PNP-Gruppe im Durchschnitt die besseren Ergebnisse erzielte.

#### 4.18 Auswertung der CMT-Patienten anhand der visuellen Analog-Skala (VAS)

Bei der visuellen Analog-Skala geht es darum, die subjektive Schmerzqualität des CMT-Patienten zu ermitteln. Dazu dienen Markierungen von 0-10 (0 entsprechen gar keinen Schmerzen, 10 entspricht einem am stärksten vorstellbaren Schmerz). Der Patient kann hier nun seine individuellen Schmerzen eintragen. Die Patienten der CMT-Gruppe erreichte im Mittel einen Wert von 5,14 vorher und 3,69 nachher. Der p-Wert lag bei 0,28 (SEM: 0,73; 0,92). Die PNP-Gruppe erreichte einen Mittelwert von 4,5 vorher und 3,71 nachher. Der p-Wert betrug 0,08 (SEM: 1,12; 1,13).

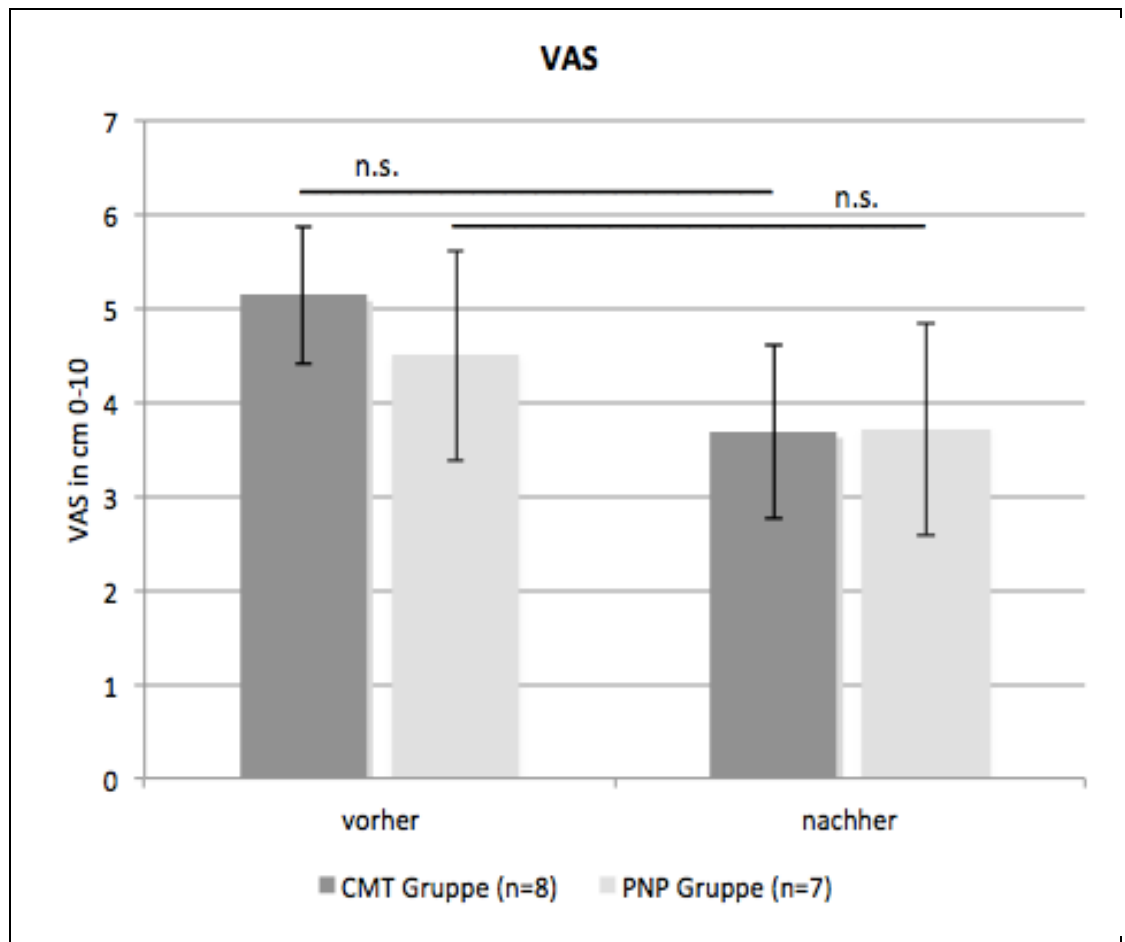


Abbildung 24: **Visueller Analog-Test der CMT-Patienten (VAS) CMT- & PNP-Gruppe:** Verbesserung des Mittelwertes der CMT-Gruppe um 1,45 ( $p= 0,28$ ) und der PNP-Gruppe um 0,79 ( $p= 0,08$ ) auf einer Skala von 0-10.

Im Ergebnis zeichnete sich wie bei den meisten Testungen der Studie auch keine Signifikanz ab, jedoch gab es bei der PNP-Gruppe einen äußerst starken Trend mit einem  $p$ -Wert von 0,08 und eine Reduktion des Mittelwertes um 0,79 auf einer Skala von 0-10.

#### 4.19 Zusammenfassung

Zu Beginn wurden die Studienpatienten den zwei Gruppen (Charcot-Marie-Tooth und Periphere Neuropathien) zugeordnet und die geschlechterspezifische Verteilung beurteilt. Im weiteren Verlauf wurde die CMTNS\* Untergruppenpopulation analysiert und anschließend in Relation mit der Verteilung der weiblichen bzw. männlichen Patienten gesetzt. Im Folgenden fand die statistische Auswertung (mit einem anschließenden *Outlier test*) statt, die auf den Vorher/ Nachher Effekt überprüft wurde. Es konnte bei mehreren Messungen ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (9-H-P d und Dorsalflexion d Übung in der PNP-Gruppe, Laufband- Test in der CMT- Gruppe). Drei weitere Messungen (3-F-G-d, 3-F-G-nd und die visuelle Analog Skala) zeigten einen deutlichen Trend. Anhand der Ergebnisse dieser Studie lässt sich ein teilweise positiver Trend in den einzelnen Testungen erkennen. Die Rehabilitationsmaßnahme zeigt somit einen statistischen Erfolg, mit Einschränkung bezogen auf die nicht vorhandene Kontrollgruppe und die geringe Anzahl der Studienteilnehmer. Hierzu sind weitere kontrollierte Studien mit größeren Patientenzahlen nötig.

## 5 Diskussion

### 5.1 Variabilität der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

Die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) ist die häufigste (1: 2500) monogenetische hereditäre neurologische Erkrankung (Skre 1974, Schenone et al. 2011), allein in Deutschland sind etwa 30.000 Patienten davon betroffen (Grehl und Rautenstrauss 1997). Ursache der Erkrankung ist eine Demyelinisierung peripherer Nerven, ein axonaler Transportverlust und eine langsam progrediente Muskelatrophie, verursacht durch eine Duplikation des Gens des peripheren Myelin Proteins 22 (PMP22) (Yoshikawa et al. 1994, Vallat et al. 1996).

Da die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung eine äußerst hohe Variabilität in der Erkrankungsschwere als auch den Erkrankungszeitpunkt betreffend (Kaku et al. 1993, Garcia et al. 1995, Thomas et al. 1997) aufzeigt, lassen sich schwer statistische Erfolge verzeichnen, da die Schwankungsbreite sehr hoch ist. Anhand des 10-Meter-Gehtests lässt sich dieses Problem recht gut nachvollziehen. Auf einer Laufstrecke von 10 Metern, variierten die Messungen von 7-25,6 Sekunden. Durch die starke Mess-Diskrepanz lag der Mittelwert bei 18,21 bzw. 15,6. Des Weiteren gibt es Patienten mit der Tendenz zur Rollstuhlpflichtigkeit und auch die, die kaum an Mobilität verloren haben.

### 5.2 Beurteilung des Studienaufbaus

Die Schwäche der Beobachtungsstudie ist die geringe Studienpatientenanzahl von 15 Patienten, die zusätzlich in zwei Gruppen geteilt werden musste, da nicht alle einen genetischen Nachweis der CMT-Erkrankung nachweisen konnten. Dies war jedoch aufgrund der geringen Erkrankungsdichte in Deutschland absehbar. Diese Studie kann allenfalls als Vorläuferstudie betrachtet werden, die als randomisierte Therapie-Studie zunächst erstmalig etabliert werden soll und einen Vergleich zwischen gängigen Rehabilitationsmaßnahmen im Verhältnis zu speziellen rehabilitativen Maßnahmen darstellen soll. Wir erhoffen uns, anschließend

unsere Ergebnisse in einer sehr viel größeren, umfangreicheren Studie validieren zu können. Nachteilig war zudem das Selektieren der statistischen Analysen bei rollstuhlabhängigen Patienten, die aus der Auswertung herausgenommen werden mussten. Es ist außerdem nicht möglich gewesen, eine Kontrollgruppe nebenher durchzuführen, da es aus moralischen und ethischen Gründen nicht vertretbar ist, der einen Gruppe die speziellen rehabilitativen Maßnahmen zu verweigern. Es bleibt bei unserer Studie zudem offen, wie sich die Patienten gegebenenfalls postrehabilitativ wieder verschlechtern. Ein erneutes Einbestellen im Sinne einer Follow-Up-Studie und das identische Messen der Daten über den CRF in Bad Karlshafen durch denselben Prüfarzt (*Dr. Stephan Wischer*) wurde von uns als nicht umsetzbar erachtet. Ein weiterer Punkt, der mittels dieser Studie nicht vollständig geklärt werden konnte, ist der Placebo-Effekt. Unklar bleibt, ob die Patienten alleine aufgrund des Wissens darüber, dass es sich um eine spezielle Rehabilitationsmaßnahme handelt, bessere Ergebnisse erzielten oder der Effekt der Rehabilitation allein für sich spricht. Als letzter kritischer Punkt ist der fehlende Vergleich im Bezug auf allgemeine gewöhnliche Rehabilitationsmaßnahmen anzusehen. Eine Gegenüberstellung „CMT-Rehab“ versus gängige Rehabilitationsmaßnahmen bleibt aus.

Positiv ist, dass niemand von den Patienten seine Einverständniserklärung zurückgezogen hat und nachträglich aus der Studie aussteigen wollte, sodass wir alle Patienten mit einbeziehen konnten. Des Weiteren erfolgte die statistische Auswertung der Studie pseudonymisiert und unterlag somit keinerlei subjektiver Beeinflussung. Als weiterer Vorteil ist die klare Definierung über Ein- bzw. Ausschlusskriterien anzusehen, die es erlaubt, gleiche Maßstäbe bei allen Patienten zu setzen. Als Beispiel: Jegliche Gehhilfen waren sowohl für den 10- Meter-Gehtest als auch für die Laufband Übungen ausgeschlossen. Offen in dieser Studie bleibt die Tatsache, in welcher Form die Rehabilitationsmaßnahmen einem Placebo-Effekt unterliegen und wie die Wirksamkeit insbesondere im Vergleich zu Patienten ist, die eine unspezifische Rehabilitationsmaßnahme erhalten haben bzw. gar keine.

Von daher wäre es in einer umfangreicheren Studie äußerst sinnvoll, Patienten ohne spezielle rehabilitative Maßnahmen als Vergleich mit heranzuziehen.

### 5.2.1 Limitationen

Auf eine Kontrollgruppe musste verzichtet werden, da es aus ethischen Gründen nicht vertretbar ist, erkrankten CMT- Patienten die Rehabilitationsmaßnahme zu verwehren. Somit war es nicht möglich eventuelle Nebenwirkungen sowie die Progression der Erkrankung festzustellen. Zudem lässt das Studiendesign als Art Pilotstudie keine konkreten Rückschlüsse auf den Langzeiterfolg zu (fehlende Follow-Up Studien). Eine weitere Limitation bezüglich der statistischen Auswertung, stellt die geringe Teilnehmeranzahl dar. Des Weiteren kann die Aussagekraft der Studie im Sinne eines Bias verfälscht werden, beispielsweise durch im Vorfeld getroffenen Ausschluss von CMT- erkrankter Patienten mit sehr stark reduziertem Allgemeinzustand um eine höhere Erfolgsrate im Bezug auf die Ergebnisse zu erzielen. Die deutlich geringere Anzahl männlicher Studienteilnehmer lässt zudem keine geschlechtsspezifische Auswertung zu.

## 5.3 Der CMTNS\* und seine Sensitivität

Der Neuropathy Score (CMTNS) wurde in dieser Studie auf von ursprünglich maximalen 36 Punkte auf 28 maximale Punkte herabgesetzt (CMTNS\*), durch die Patienten, die die klinische Testung der Elektrophysiologie verweigerten. Im Allgemeinen eignet sich dieser Test besonders gut, um zwischen sensorischen und motorischen Defiziten zu differenzieren. Zudem ist er mit relativ wenig Aufwand zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung reproduzierbar. In den Ergebnissen wurde bereits deutlich, dass der Mittelwert (12,64 Punkte) des CMTNS sich dem Wert der Literatur (13,2 Punkte) stark annähert, aber auch eine große Schwankungsbreite vorlag (2-28 Punkte). Die Feststellung, dass alle Messungen des CMTNS\* gleichbleibend sind, zeigt, dass dieser Score für die Ermittlung des Rehabilitationserfolges nicht besonders geeignet ist. Es wurde bereits an einer *second version* gearbeitet (CMTNSv2), die sehr viel sensitiver ist



(Murphy et al. 2011). Die zweite Version des CMTNS ermöglicht eine sehr viel objektivere Bewertung der einzelnen Parameter (Murphy et al. 2011), da an der Gewichtung der Parameter einige Änderungen vorgenommen wurden. Es wurden zum Beispiel alle Parameter bis auf die motorischen Symptome der Arme niedriger eingestuft (Murphy et al. 2011). Zudem könnte es von Relevanz sein, weitere wichtige Parameter wie den 10-Meter-Gehtest, 9-Hole-Peg-Test oder den 3-Point-Grip-Test in den CMTNS mit zu integrieren, da sie wichtige Informationen enthalten.

Die Ergebnisse zeigten zudem, dass ein sehr viel größerer Frauenanteil (80%) als Patient teilgenommen hat. Durch die höhere Teilnehmeranzahl wiesen sie demnach auch eine sehr viel größere Variabilität auf. Der Score des CMTNS\* war bei den weiblichen Patienten jedoch nicht höher, sondern aufgrund der Schwankungsbreite (2-28 Punkte) durch die unterschiedliche Betroffenheit der Patienten im Mittel niedriger (11,75) als bei den Männern (18 Punkte). Der Mittelwert der Männer ist im Umkehrschluss durch die geringe Teilnehmeranzahl zu erklären (20%) und basiert im Konkreten nur auf zwei Messungen, die hier kein valides Datenmaterial widerspiegeln. Möglicherweise lässt sich ein Trend ablesen, was den Frauenanteil anbetrifft, der im Durchschnitt eher eine rehabilitative Maßnahme in Anspruch nimmt. Jedoch ist die Verteilung der weiblichen und männlichen Teilnehmer in dieser Studie vermutlich zufallsbasierend, wie wir annehmen, da in einer anderen Biomarker-Studie (Fledrich et al. 2012, Mannil et al. 2014) die Verteilung von Frauen und Männern genau gegenläufig ist. Aus diesen Gründen und aufgrund der geringen Studienteilnehmer distanzieren wir uns, aus dem vorliegenden Datenmaterial der geschlechts-spezifischen Verteilung Rückschlüsse zu ziehen. Der Frauenanteil war absteigend in allen drei Schweregraden des CMTNS\* vertreten, wohingegen die Männer nur im Bereich der mittleren und schweren Betroffenheit anzusiedeln waren. Des Weiteren gab es überwiegend Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Ausprägung der CMT-Erkrankung, schwer betroffen, waren die wenigsten. Die geringe Patienten-anzahl der Studie lässt offen, wie sich der CMTNS\* mit einer größeren Teilnehmeranzahl verhalten hätte und wie die Messungen sich verändert hätten, wenn die Patienten die elektrophysiologische Messung nicht verweigert hätten. Da jedoch auch in der Studie von Maggi et al. 2011,

bereits ähnliche gleichbleibenden Ergebnisse bezüglich des CMTNS in der ersten Version auffällig waren, gehen wir eher nicht davon aus, dass eine größere Teilnehmeranzahl und ein Verzicht auf die Modifikation des CMTNS zu veränderten Ergebnissen geführt hätten.

#### **5.4 Der 10-Meter-Gehtest**

Die Beeinträchtigung der motorischen Komponente der CMT-Erkrankten tritt in den meisten Fällen bereits sehr früh auf und betrifft in erster Linie die distalen Extremitäten und schreitet nach kranial voran. Die Beeinträchtigung äußert sich in der Degeneration der Peroneusloge und daraus hervorgehend in einem veränderten Gangbild („Stepper/Storchengang“). Erklären kann man dieses Phänomen durch den degenerierten Nerven (N. fibularis profundus), der den Muskel (M. tibialis anterior) im Wadenbereich innerviert, der im physiologischen Zustand dafür verantwortlich ist, den Fuß zu heben und somit für die Dorsalextension des Fußes zuständig ist. Kommt es zur Degeneration, liegt dann die klassische Fußheberschwäche vor. Um diesen Defekt auszugleichen, tendieren die Patienten dazu, im Knie- und Hüftgelenk stärker zu beugen und das Bein höher anzuheben, um die Schwäche des Fußhebers zu kompensieren. Im Durchschnitt benötigten die Patienten in der CMT-Gruppe 18,21 Sekunden und in der PNP-Gruppe 15,6 Sekunden, um eine Strecke von Zehn Metern zurückzulegen. Die Verbesserung beruhte auf 2,6 bzw. 2,74 Sekunden. Die Ergebnisse waren weder signifikant noch lagen sie im Bereich des Trends. Es lässt sich jedoch vermuten, dass das verbesserte Gehvermögen den Patienten bereits aufgefallen ist (Padua et al. 2014). Grund der Verbesserung kann das regelmäßige dynamometrische Training des Fußhebers und –senkers sein. In der Auswertung des Fußhebers erreichte die PNP-Gruppe sogar signifikante Werte (\*0,02). Diese These, dass die Fußübungen zur verbesserten Motorik des Gehens/Laufens führt, stützten zudem die ebenfalls signifikanten Ergebnisse der Laufbandübungen in der CMT-Gruppe (\*0,02). Ähnliche Ergebnisse erreichte Maggi et al. in seiner Studie von 2011, in der er durch Verbesserung des Fußhebers ebenfalls signifikante Ergebnisse sowohl in der Testung des Fußhebers als auch damit verbunden

im „6-Meter-Gehtest“. Diese These wird auch in seinem Paper ausführlich diskutiert. Ein weiterer Grund für das verbesserte Gehvermögen könnte laut Maggi et al. 2011 auch die Anwendung des Tre-S-PE sein. Da auch wir uns für das Tre-S-PE Programm entschieden haben und auch signifikante Ergebnisse im „Treadmill-Bereich“ (Laufband) erreichten, deutet vieles daraufhin, dass die Verbesserung damit im Zusammenhang stehen muss. Als Parameter wurde der Gehtest, wenn auch mit variablen Strecken (6 Meter), bereits öfter angewendet und lieferte bisher immer praktische, sensitive und zuverlässige Ergebnisse im Sinne einer Verbesserung (Lindeman et al. 1995, Kilmer et al. 1997, Solari et al. 2008, El Mhandi et al. 2008).

Laut Burns et al. 2009, bestätigte sich bereits ein Zusammenhang, dass gezieltes Dorsalextensions/-flexions-Training zu einem positiven Effekt im Bezug auf das Gehvermögen führt.

## 5.5 Die Laufband-Übungen

Wie auch bereits für den 10-Meter-Gehtest angenommen, liegt hier nahe, dass die signifikanten Erfolge (\*0,02 in der CMT-Gruppe) eng an die Fußübungen (Dorsalflexion und Dorsalextension in Kombination mit dem Mattenstampfen) gekoppelt sind, welches zu mehr Kraft führt (siehe 4.7 Dynamometrie Ergebnisse) und somit zu einem stark verbesserten Gehvermögen, was sowohl die Schnelligkeit aber auch das durchschnittliche Gehvermögen anbetrifft. Die Patienten verbesserten sich im Mittel in der CMT-Gruppe um 73 Meter und in der PNP-Gruppe um 33 Meter, die sie am Ende der rehabilitativen Maßnahme zusätzlich zurücklegen konnten. Die Laufbandkomponente (*treadmill*) wurde bereits im Paper von Maggi et al. 2011 ausführlich diskutiert und führte zu einem Verbesserungseffekt in Kombination mit Stretching und propriozeptiven Übungen (Tre-S-PE). Auch wir sehen den Zusammenhang und halten das Konzept Tre-S-PE für Rehabilitationsmaßnahmen sinnvoll und boten in Bad Karlshafen Laufband, Stretching und das Posturomed für propriozeptive Übungen an.

## 5.6 Der 9-H-P-Test und seine Dominanzen

Der 9-Hole-Peg-Test ist wie der 10-Meter-Gehtest ein besonders zuverlässiger Parameter in der CMT-Erkrankung (Solari et al. 2008). Dieser Test dient zur Messung der Feinmotorik (Solari et al. 2008). Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung von 1,69 Sekunden in der CMT-Gruppe und 2,7 Sekunden in der PNP-Gruppe. Damit erreichte die PNP-Gruppe eine Signifikanz von 0,05. In der CMT-Gruppe gab es keine signifikante Verbesserung. Das Ergebnis der PNP-Gruppe lässt sich mit dem speziellen Koordinationstraining, welches drei Mal in der Woche stattfindet, erklären. Das sogenannte Fingerfeinmotorik Programm ist ein speziell für die CMT-erkrankten Patienten entwickeltes Training was den progredienten Muskelabbau in den Händen hin zu einer „Krallenhand“ entgegenwirken und das Ziel einer verbesserten Greif-Funktion haben soll. Auch im Paper von Maggi et al. 2011 wurden bereits erste Übungen zur Koordination getestet.

## 5.7 Die Dynamometrie

Die Dynamometrie, insbesondere die für die Hände, gilt als ebenfalls sehr sensitiv bzw. zuverlässig hinsichtlich der allgemeinen Einstufung zur Erkrankungsschwere der CMT-Erkrankung (Kilmer et al. 1997, Videler et al. 2002, Burns et al. 2005, Solari et al. 2008, Rose et al. 2008). Hierbei ist die Drei-Finger-Griff-Untersuchung insbesondere ein gutes repräsentatives Maß für distale Armmuskulatur (Solari et al. 2008). Die Reliabilität für Rehabilitationsmaßnahmen wird inzwischen in zahlreichen Papern diskutiert und bereits eine Verknüpfung zur psychischen Komponente über den SF-36 hergestellt (Padua et al. 2006, Padua et al. 2008 a, Padua et al. 2008 b, Padua et al. 2008 c). Unsere Beobachtungsstudie zeigte im Bereich der Kraftsteigerung bei der Dorsalflexion eine weitere Signifikanz. Allgemein ließ sich in der gesamten Messung der Dynamometrie ein Kraftzuwachs anhand der Balkendiagramme erkennen, jedoch handelte es sich nicht um signifikante Verbesserungen. Diese Ergebnisse leiten wir von dem gezielten Trainingsprogramm in Bad Karlshafen ab, welches aus Laufband-Training, speziellem Mattenstampfen, Stretching und dem Neurosport besteht. Als weiterer Punkt kommt das MTT (Medizinisches Therapie-Training) hinzu,

welches eine Kombination aus Dorsalextension/-flexions-Übungen und dem "Mattenstampfen" zur Stärkung der Wadenmuskultur darstellt.

Dorsalextension/ -Flexion (Fußheber und -senker Übungen): In der Studie von Burns et al. 2009, wurde eine weibliche Patientin über einen längeren Zeitraum (12 Wochen) beobachtet, während sie ein *Home-Based-Program* mit jeweils drei Ruhetagen pro Woche durchführte. Ziel war es, mit einer justierbaren Fußbandage von der Dorsalflexion direkt in die Plantarflexion überzugehen, das zwei Mal für jeden Fuß zu wiederholen und später auf drei Mal zu steigern. Für die allgemeine Trainingssteigerung war es vorgesehen, von 60% auf 80% maximal gesteigert zu werden. Ein Anstieg der Leistung konnte ab der 6. bis zur 12. Woche nicht mehr registriert werden. Es wurde in einem Trainingsintervall von vier Sekunden pro Übung bei zehn Wiederholungen gearbeitet. Das Ergebnis der Studie war eine Verbesserung von 56-72% der Dorsalflexion und eine Verbesserung von 15-20% für die Plantarflexion sowie die Fähigkeit schneller zu laufen. Diverse andere Parameter verbesserten sich ebenfalls bis hin zur subjektiven Wahrnehmung, was die Kraft der Muskulatur anbetraf, die sich laut den Patienten erhöht haben sollte. In konkreten Zahlen bedeutet dies für den Fußheber (Dorsalflexion) eine Verbesserung von ursprünglich 27,3 auf 59 Newton nach sechs Wochen. Für die Plantarflexion ergaben sich Werte von 267 anfänglichen und 300,7 Newton nach sechs Wochen. Ebenso konnten wir in unserer Studie eine Verbesserung des Fußsenkers in signifikanten Bereichen ( $< 0,02$ ) erzielen. Die Dorsalflexion erreichte jedoch keine signifikanten Werte. Ein signifikanter sowie ein nicht signifikanter Verbesserungseffekt lässt sich durch das spezifische Rehabilitationsprogramm annehmen, welches gezielte Übungen für die Füße in Kombination mit dem Mattenstampfen umfasst (MTT-Medizinisches Therapie-Training).

So wie das Paper von Maggi et al. 2011 stützt auch die Studie von Burns et al. 2009 die These, dass Erfolge im Bereich des Fußübungen, insbesondere des Fußhebers, mit den Ergebnissen des Gehvermögens eng gekoppelt sind. Die Verbesserung des Fußhebers führte immer zu einem schnelleren Gang im Test „6-Meter-Gehtest“/ „10-Meter-Gehtest“ (Maggi et al. 2011, Burns et al. 2009). Eine ähnliche Erfahrung konnten wir auch in unserer

Studie machen. Es handelte sich zwar um die signifikante Verbesserung des Fußsenkers und ein daran gekoppeltes verbessertes Gehvermögen, jedoch zeichnete sich auch hier ab, dass Fußübungen das Gehvermögen positiv beeinflussen. Das Fazit der Studie lautet, dass es sinnvoll ist, längere Trainingseinheiten zu planen mit Follow-Up-Studien.

Die Studie von Maggi et al. 2011 greift den zentralen Punkt auf, dass es keine evidenzbasierten Studien zu Rehabilitationsmaßnahmen gibt und entwickelte ein Konzept, was einer speziellen rehabilitativen Maßnahme sehr nahe kommt, jedoch noch einen ambulanten Charakter darstellt. Darüber hinaus, wurde das Laufband (*treadmill*) eingeführt, welches einen positiven Effekt bei schwach erkrankten CMT- Patienten hat. Wir verfolgten das Konzept des Tre-S-PE, welches eine gute Akzeptanz, keinerlei Anzeichen von muskulärer Übermüdung (*overwork weakness*) und sogar leichte Verbesserung bezüglich der Belastbarkeit hervorrief. Die Ergebnisse führten jedoch zu keiner signifikanten Verbesserung (Maggi et al. 2011,) Zudem übernahmen wir auch die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie von Maggi et al. 2011. Den Studienablauf gestalteten wir jedoch eigen. Es wurde auf Untersuchungen was die Lungenfunktion (cardiopulmonary effort Test kurz „CPET“) anbetrifft verzichtet, da es bereits in der Maggi Studie keinerlei Anzeichen für eine signifikante Verbesserung oder gar einen Trend im statistischen Sinne gab. Aus diesen Gründen haben wir die Lungenparameter MIP (*maximal inspiratory pressure*) und MEP (*maximal expiratory pressure*) nicht in unsere Studie integriert. Eine neurologische Untersuchung, welche die Parameter im CMTNS (wie z.B. periphere und epikritische Sensibilität, Pallästhesie, Schmerzempfinden), die Feinmotorik, Gangbild und Kraftgrade der oberen und unteren Extremitäten umfassen, hielten wir auch für sinnvoll, um etwaige Veränderungen dokumentieren zu können. Ähnlich wie in der Studie von Maggi et al. 2011 gibt es in unserem Ablauf eine Eingangs- und Abschlussuntersuchung. Im CRF (*Case Report Form*) arbeiteten wir jedoch nicht mit der *Tinetti Balance Scale* bzw. mit der *MRC Scale*, sondern mit der *Borg Scale*, *Perfetti Method* (PE). Eine Follow-Up-Studie nach sechs Monaten setzen wir jedoch nicht um, sondern werteten unser Datenmaterial direkt nach den drei Wochen der Rehabilitationsmaßnahme aus. Eine gesunde Kontrollgruppe zogen wir für

die Auswertung bzw. den Vergleich ebenso wenig heran. Im Bezug auf die Trainingseinheiten entschieden wir uns, uns stark von dem physiotherapeutischen, ambulanten Charakter abzugrenzen und versuchten ein Konzept zu entwickeln, das zu einer starken Intensivierung der physiotherapeutischen Maßnahmen führt und stationär durchgeführt wird. Statt zwei Mal in der Woche über acht Wochen findet in Bad Karlshafen über drei Wochen eine intensive Rehabilitation statt, in der Laufband, Stretching und propriozeptive Übungen in das wöchentliche Programm mehrmals die Woche integriert sind. Was die Ergebnisse betrifft, beobachtet Maggi et al. 2011 eine signifikante Verbesserung des *Dorsal flexion right angle* und *Dorsal flexion left angle* (rechter und linker Fußheber) jeweils um  $< 0,03$ . Im *Time to walk 6 m* (6 Meter-Gehtest), lag die Signifikanz mit  $< 0,02$  noch deutlicher auf der Hand. Auch wir konnten in unserer Studie eine signifikante Verbesserung, allerdings im Bereich des Fußsenkers, ( $*0,02$ ) aus der PNP-Gruppe (nicht genetisch gesicherte CMT) vermerken. Statt der signifikanten Verbesserung bei dem Gehtest (6 Meter Gehtest) erreichten die CMT-Patienten in unserer Studie bei dem Laufband-Test signifikante Ergebnisse ( $*0,02$ ). Es wurde die These im Maggi et al. 2011 Paper aufgestellt, dass sich die Verbesserung des Fußhebers positiv auf das Laufen ausgewirkt hat. Diese Annahme wurde zwar nicht im direktem Sinne durch unsere Studie bestätigt, deutet aber auf einen Zusammenhang hin, da auch die zurückgelegten Meter auf dem Laufband sich stark erhöht haben (siehe 4.5).

## 5.8 Die visuelle Analog-Skala (VAS)

Den subjektivsten Parameter unserer Studie stellt die visuelle Analoge-Skala aus dem Fragebogen „SF-36“ dar. Wir entschieden uns für diesen Parameter, da er noch in Ansätzen einen objektiven Charakter darstellt. In der Studie von Padua et al. 2014 wurde das zentrale Thema, ob Rehabilitationsmaßnahmen effektiv sind, aus Patienten- und Betreuersicht über Auswertungen von überwiegend subjektiven Fragebögen diskutiert. Es wird jedoch nicht zwischen spezifischer und allgemeiner Rehabilitationsmaßnahme differenziert. Von Patientenseiten her wurde bereits auch bei nicht spezifischer Rehabilitationsmaßnahme ein sowohl

körperlicher, als auch psychischer Verbesserungseffekt subjektiv wahrgenommen. Dies konnten die Angehörigen nicht bestätigen, da die Vorteile nicht von größerer Abweichung im Verhältnis zu dem Ausgangszustand waren. Das spiegelt sich auch in unserer Studie wider. Für den Patienten sind es bereits kleinste Bewegungen, die einen Verbesserungseffekt merklich machen. Dies äußert sich beispielsweise über eine verbesserte Dynamik der Muskulatur. Außenstehenden fällt jedoch erst eine verbesserte Haltung oder ein verbessertes Gangbild auf. In dem Paper von Padua et al. 2014 wird als bekannt vorausgesetzt, dass Physiotherapie und moderates Training einen positiven Effekt auf die CTM-Erkrankung haben, wobei es bisher jedoch noch unklar ist, wie es um die Rehabilitationsmaßnahmen steht. Unklarheiten betreffen sowohl die Konstellation des Programmes, den Zeitpunkt als auch die Frequenz. Um genau diese Variablen zu untersuchen und um zu konkreten Ergebnissen zu kommen, entwickelten wir ein spezielles Rehabilitationsprogramm mit festgelegten Frequenzen und einem begrenzten Zeitrahmen. Was bei der Studie 'Validierung einer Rehabilitationsmaßnahme bei Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT)/ Validation of rehabilitation program for Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)' fehlt, ist eine Follow-Up-Beobachtungsstudie. Bisher ist unklar, wie sich die Patienten in einem festgelegten Zeitrahmen wieder potentiell verschlechtern können. Wie Padua sind auch wir der Meinung, dass standardisierte Verfahren benötigt werden, die in größeren Patientengruppen eingesetzt werden sollten, was sich nach den Ergebnissen unserer kleineren Beobachtungsstudie bestätigt hat. Abgegrenzt haben wir uns hingegen von der starken subjektiven Messungen über Fragebögen, wie 'Rehabilitation Access Questionnaire' (RAQ), 'Quality of Life Questionnaire' (SF-36) und dem 'family support Questionnaire' (APGAR). Für uns war es von großer Relevanz, möglichst objektive Parameter heranziehen zu können, wie verbesserte Muskelkraft bzw. Gehmöglichkeiten. Da CMT-Patienten größeren Tagesschwankungen unterliegen, werden die vermeintlich objektiven Maßstäbe im schlechtesten Fall ohnehin schon verfälscht, und es entsteht eine Limitation von klinischen Parametern durch beispielsweise *Fatigue*, Erkrankungsvariabilität oder allgemeine Tagesschwankungen durch das unerwünschte Erreichen der anaeroben Schwelle. Durch die subjektiven



Messungen gab es keine signifikanten Ergebnisse in der Studie von Padua et al. 2008b. Des Weiteren bleibt in unserer Studie der Placebo-Effekt ungeklärt, der ebenfalls auf einem subjektiven Fundament aufbaut. Als Fazit wird in der Padua et al. 2014-Studie angestoßen, dass die Bereitschaft der Patienten zu Rehabilitationsmaßnahmen ohnehin schon gegeben ist, jedoch von Patientenseiten her sich gewünscht wird, gezielte spezifische Maßnahmen erhalten zu dürfen, speziell auf die CMT-Erkrankung zugeschnittene. Diesen Aspekt haben wir in unsere Studie aufgegriffen. Wir sahen uns in unserer Entscheidung bestätigt, sich nur auf den objektivsten Parameter des SF-36 zu fokussieren. Es wurde nur die positive Veränderung der visuellen Analog-Skala erfasst, die sich im Bereich des Trends von 0,08 bewegt in der PNP-Gruppe. In Summe erreichten die Patienten eine Schmerzreduktion von 1,45 Punkten in der CMT-Gruppe und eine Reduktion von 0,79 Punkten in der CMT-Gruppe, auf einer Skala von 0-10. Dieser Effekt beruht entweder auf der psychischen Ebene (eventuell Placebo-Effekt) oder gar darauf, dass man mit den rehabilitativen Maßnahmen einen positiven Effekt auf der physischen Ebene der CMT-Erkrankung erreicht. Inzwischen ist bekannt, dass CMT-Patienten zu einer gewissen Komorbidität tendieren. Ihre Neuropathie erscheint oft gepaart mit Depressionen oder gar anderen psychischen Erkrankungen (Cordeiro et al. 2014). Das Risiko für psychische Erkrankungen, ist somit bei CMT-Patienten erhöht (Cordeiro et al. 2014). Bei dem SF-36 (*Quality of Life*) kam es oft vor, dass jener an die Steigerung der Muskelkraft eng gekoppelt ist (Padua et al. 2006, Padua et al. 2008 a, Padua et al. 2008 b, Padua et al. 2008 c). Eine Korrelation zu den unteren Extremitäten wird ebenfalls in dem Paper von Redmond AC diskutiert (Redmond et al. 2008). Der SF-36 ist jedoch von vielen Seiten stark umstritten.

## 6 Zusammenfassung

Physiotherapeutische Maßnahmen haben einen evidenzbasierten positiven Effekt auf die CMT-erkrankten Patienten und wurden so bisher häufig von den Patienten in im ambulanten Bereich in Anspruch genommen. Es existierten jedoch noch keine evidenzbasierten Studien zu dem Effekt von Rehabilitationsprogrammen in stationären Rehabilitationsmaßnahmen. Mit unserer Beobachtungsstudie konnten wir zeigen, dass rehabilitative Maßnahmen einen signifikanten Verbesserungseffekt in CMT-Patienten in erster Linie auf das Gehvermögen haben, was sowohl das schnelle, ausdauernde Gehen (auf dem Laufband) als auch das normale Gehen (10-Meter-Gehtest) über eine kürzere Strecke anbetrifft und somit die Leistungsfähigkeit der Patient steigert. Darüber hinaus sind signifikante Verbesserungen in Bezug auf die Koordination im 9-Hole-Peg-Test aufgetreten und im Bereich der Kraft, die über die Dynamometrie ermittelt wurde (Dorsalflexion). Des Weiteren lagen diverse nicht signifikante Verbesserungen vor, die jedoch alle darauf hinwiesen, dass jegliche Übungen/Parameter zu besseren Werten führten. Diese Ergebnisse unterliegen allerdings einer eingeschränkten Aussagekraft, da es sich um eine relativ kleine Studie mit 15 Teilnehmern handelt, die zudem noch einmal in zwei Gruppen unterteilt werden mussten. Zudem fehlte eine Kontrollpopulation. Diese Studie trifft außerdem keinerlei Aussage über den Vergleich zwischen einer spezifischen und einer unspezifischen Rehabilitationsmaßnahme. Sie ist jedoch die erste stationäre Rehabilitationsmaßnahme in CMT-Patienten, welche über drei Wochen erfolgte. Alle Parameter erwiesen sich zur Bestimmung des statistischen Erfolges der Rehabilitationsmaßnahme als sehr hilfreich, mit Ausnahme des CMTNS\*, der für diese Art von Messungen bzw. Veränderungen im Bezug auf die rehabilitativen Erfolge als nicht sensitiv genug erschien. Der CMTNSv2 könnte sich als hilfreicher erweisen.

Wir vertreten die Ansicht, dass Rehabilitationsmaßnahmen sinnvoll sind, da sie zur Verbesserung des täglichen Lebens führen und eine Erleichterung für die Patienten im Alltag bedeuten wie zum Beispiel durch den Funktionserhalt.

Konkrete Empfehlungen im Bezug auf die Frequenz von Rehabilitationsmaßnahmen lassen sich schwer treffen, da die Studie über den weiteren Verlauf und das Nachlassen der positiven Ergebnisse keinerlei Aussage trifft. Es ist jedoch ratsam, rehabilitative Maßnahmen möglichst zeitnah zu wiederholen, da bereits Verschlechterungen binnen Monaten in Erscheinung treten können.

Die Ergebnisse dieser Studie mit Pilotcharakter ermöglichen erstmals, Folgestudien im größeren Umfang über einen längeren Zeitraum anzusetzen und darüber hinaus auch den Vergleich mit Patienten zu ziehen, die keine spezifische Rehabilitationsmaßnahme erhalten haben.

Ein interessanter Ansatzpunkt wäre zudem die Fragestellung, inwiefern sich Patienten ganz ohne spezifische rehabilitative Maßnahmen im Allgemeinen zu Patienten mit spezifischen Rehabilitationsmaßnahmen unterscheiden würden (bezogen auf den gesundheitlichen Zustand). Eine Möglichkeit um diesen Aspekt genauer zu untersuchen, sind Nachkontrollen.

## 7 Literaturverzeichnis

Birouk N, Maisonobe T, Le Forestier N, Gouider R, Léger JM, Bouche P (1997): Maladie de Charcot-Marie-Tooth: l'électromyogramme reste utile au diagnostic et à la classification. *Rev Neurol* 153, 727–736

Bort S, Sevilla T, Vílchez JJ, Prieto F, Palau F (1995): Diagnóstico y prevalencia de la duplicación del locus CMT1A en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1. *Med Clin* 104, 648–652

Bouché P, Gherardi R, Cathala HP, Lhermitte F, Castaigne P (1983): Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci* 61, 389–399

Brennan KM, Bai Y, Shy ME (2015): Demyelinating CMT--what's known, what's new and what's in store? *Neurosci Lett* 596, 14–26

Brownlees J, Ackerley S, Grierson AJ, Jacobsen NJ, Shea K, Anderton BH, Leigh PN, Shaw CE, Miller CC (2002): Charcot-Marie-Tooth disease neurofilament mutations disrupt neurofilament assembly and axonal transport. *Hum Mol Genet* 11, 2837–2844

Burns J, Redmond A, Ouvrier R, Crosbie J (2005): Quantification of muscle strength and imbalance in neurogenic pes cavus, compared to health controls, using hand-held dynamometry. *Foot Ankle Int* 26, 540–544

Burns J, Raymond J, Ouvrier R (2009): Feasibility of foot and ankle strength training in childhood Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 19, 818–821

Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsky M, Ullrich IH, Yeater RA (2004): Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: recommendations for exercise prescription *Arch Phys Med Rehabil.* 85(8), 1217-1223

Cordeiro JL, Marques W, Hallak JE, Osório FL (2014): Charcot-Marie-Tooth disease, psychiatric indicators and quality of life: a systematic review. *ASN Neuro* 6, 185–192

- Dyck PJ, Lambert EH (1968): Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 18, 603–618
- El Mhandi L, Millet GY, Calmels P, Richard A, Oullion R, Gautheron V, Féasson L (2008): Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 37, 601–610
- El Mhandi L, Pichot V, Calmels P, Gautheron V, Roche F, Féasson L (2011): Exercise training improves autonomic profiles in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 44, 732–736
- Emery AE (1991): Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord* 1, 19–29
- Fledrich R, Schlotter-Weigel B, Schnizer TJ, Wichert SP, Stassart RM, Meyer zu Hörste G, Klink A, Weiss BG, Haag U, Walter MC (2012): A rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1A recapitulates disease variability and supplies biomarkers of axonal loss in patients. *Brain* 135, 72–87
- Garcia CA, Malamut RE, England JD, Parry GS, Liu P, Lupski JR (1995): Clinical variability in two pairs of identical twins with the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Neurology* 45, 2090–2093
- Granger CV (2007): Rehabilitation and outcome measurement: where is Rasch analysis going? *Eura Medicophys* 43, 559–560
- Gregory R, Thomas PK, King RH, Hallam PL, Malcolm S, Hughes RA, Harding AE (1993): Coexistence of hereditary motor and sensory neuropathy type Ia and IgM paraproteinemic neuropathy. *Ann Neurol* 33, 649–652
- Grehl H, Rautenstrauß B (1997): Hereditäre motorisch-sensible Neuropathien. Konsequenz molekulargenetischer Befunde für Diagnostik und Therapie. *Dt Arztebl* 94 (19), 1275–1278
- Hanemann CO, Stoll G, D'Urso D, Fricke W, Martin JJ, van Broeckhoven C, Mancardi GL, Bartke I, Müller HW (1994): Peripheral myelin protein-22 expression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1a sural nerve biopsies. *J Neurosci Res* 37, 654–659

- Harding AE, Thomas PK (1980): The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 103, 259–280
- Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA (1993): Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology* 43, 2664–2667
- Killian JM, Tiwari PS, Jacobson S, Jackson RD, Lupski JR (1996): Longitudinal studies of the duplication form of Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy. *Muscle Nerve* 19, 74–78
- Kilmer DD, McCrory MA, Wright NC, Rosko RA, Kim HR, Aitkens SG (1997): Hand-held dynamometry reliability in persons with neuropathic weakness. *Arch Phys Med Rehabil* 78, 1364–1368
- Krajewski K, Turansky C, Lewis R, Garbern J, Hinderer S, Kamholz J, Shy ME (1999): Correlation between weakness and axonal loss in patients with CMT1A. *Ann N Y Acad Sci* 883, 490–492
- Kuhlenbäumer G, Young P, Hünermund G, Ringelstein B, Stögbauer F (2002): Clinical features and molecular genetics of hereditary peripheral neuropathies. *J Neurol* 249, 1629–1650
- Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, Köke A (1995): Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 76, 612–620
- Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L, Fiorina E, Bellone E, Grandis M, Reni L, Bennicelli A, Grosso M, Saporiti R (2011): Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 90, 628–637
- Magyar JP, Martini R, Ruelicke T, Aguzzi A, Adlkofer K, Dembic Z, Zielasek J, Toyka KV, Suter U (1996): Impaired differentiation of Schwann cells in transgenic mice with increased PMP22 gene dosage. *J Neurosci* 16, 5351–5360
- Mannil M, Solari A, Leha A, Pelayo-Negro AL, Berciano J, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Rautenstrauss B, Schnizer TJ, Schenone A (2014): 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* 24, 1003–1017
- Meyer zu Hörste G., Prukop T, Nave K, Sereda MW (2006): Myelin disorders: Causes and perspectives of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *J Mol Neurosci* 28, 77–88
- Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM, Pareyson D (2011): Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 16, 191–198
- Nicholson GA (1991): Penetrance of the hereditary motor and sensory neuropathy Ia mutation: assessment by nerve conduction studies. *Neurology* 41, 547–552
- Nobbio L, Visigalli D, Radice D, Fiorina E, Solari A, Lauria G, Reilly MM, Santoro L, Schenone A, Pareyson D (2014): PMP22 messenger RNA levels in skin biopsies: testing the effectiveness of a Charcot-Marie-Tooth 1A biomarker. *Brain* 137, 1614–1620
- Padua L, Aprile I, Cavallaro T, Commodari I, La Torre G, Pareyson D, Quattrone A, Rizzuto N, Vita G, Tonali P (2006): Variables influencing quality of life and disability in Charcot Marie Tooth (CMT) patients: Italian multicentre study. *Neurol Sci* 27, 417–423
- Padua L, Pareyson D, Aprile I, Cavallaro T, Quattrone A, Rizzuto N, Vita G, Tonali P, Schenone A (2008a): Natural history of CMT1A including QoL: a 2-year prospective study. *Neuromuscul Disord* 18, 199–203
- Padua L, Aprile I, Cavallaro T, Commodari I, Pareyson D, Quattrone A, Rizzuto N, Vita G, Tonali P, Schenone A (2008b): Relationship between clinical examination, quality of life, disability and depression in CMT patients: Italian multicenter study. *Neurol Sci* 29, 157–162
- Padua L, Shy ME, Aprile I, Cavallaro T, Pareyson D, Quattrone A, Rizzuto N, Vita G, Tonali P, Schenone A (2008c): Correlation between clinical/neurophysiological findings and quality of life in Charcot-Marie-Tooth type 1A. *J Peripher Nerv Syst* 13, 64–70
- Padua L, Pazzaglia C, Schenone A, Ferraro F, Biroli A, Esposito C, Pareyson D (2014): Rehabilitation for Charcot Marie tooth: a survey study of patients and familiar/caregiver perspective and perception of efficacy and needs. *Eur J Phys Rehabil Med* 50, 25–30

- Pareyson D, Marchesi C (2009): Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 8, 654–667
- Pérez-Ollé R, López-Toledano MA, Goryunov D, Cabrera-Poch N, Stefanis L, Brown K, Liem, Ronald K H (2005): Mutations in the neurofilament light gene linked to Charcot-Marie-Tooth disease cause defects in transport. *J neurochem* 93, 861–874
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, de Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F, Barker DF, Martin JJ, de Visser M, Bolhuis PA (1991): Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord* 1, 93–97
- Redmond AC, Burns J, Ouvrier RA (2008): Factors that influence health-related quality of life in Australian adults with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 18, 619–625
- Reilly MM (2007): Sorting out the inherited neuropathies. *Pract Neurol* 7, 93–105
- Reilly MM, Shy ME (2009): Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 1304–1314
- Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR (1993): Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 5, 269–273
- Rose KJ, Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA, North KN (2008): Reliability of quantifying foot and ankle muscle strength in very young children. *Muscle Nerve* 37, 626–631
- Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM (2013): Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol* 9, 562–571
- Sancho S, Young P, Suter U (2001): Regulation of Schwann cell proliferation and apoptosis in PMP22-deficient mice and mouse models of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 124, 2177–2187
- Sasaki T, Gotow T, Shiozaki M, Sakaue F, Saito T, Julien J, Uchiyama Y, Hisanaga S (2006): Aggregate formation and phosphorylation of neurofilament-L Pro22 Charcot-Marie-Tooth disease mutants. *Hum Mol Genet* 15, 943–952



- Schenone A, Nobbio L, Monti Bragadin M, Ursino G, Grandis M (2011): Inherited neuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 13, 160–179
- Selles RW, van Ginneken BT, Schreuders TA, Janssen WG, Stam HJ (2006): Dynamometry of intrinsic hand muscles in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 67, 2022–2027
- Sereda M, Griffiths I, Pühlhofer A, Stewart H, Rossner MJ, Zimmerman F, Magyar JP, Schneider A, Hund E, Meinck HM et al. (1996): A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuron* 16, 1049–1060
- Shy ME (2006): Therapeutic strategies for the inherited neuropathies. *Neurol med* 8, 255–278
- Shy ME, Garbern JY, Kamholz J (2002): Hereditary motor and sensory neuropathies: a biological perspective. *The Lancet. Neurology* 1, 110–118
- Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, Li J, Lewis RA, Reilly M (2005): Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology* 64, 1209–1214
- Skre H (1974): Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 6, 98–118
- Solari A, Laurà M, Salsano E, Radice D, Pareyson D (2008): Reliability of clinical outcome measures in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 18, 19–26
- Thomas PK, Marques W, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL, Muddle JR, Tyson J, Malcolm S, Harding AE (1997): The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 120 (Pt 3), 465–478
- Vallat JM, Sindou P, Preux PM, Tabaraud F, Milor AM, Couratier P, LeGuern E, Brice A (1996): Ultrastructural PMP22 expression in inherited demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 39, 813–817
- Videler AJ, Beelen A, Aufdemkampe G, de Groot IJ, van Leemputte M (2002): Hand strength and fatigue in patients with hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). *Arch Phys Med Rehabil* 83, 1274–1278
- Weiss, B, Mannil M, Fledrich R, Sereda MW (2012): Experimentelle Therapiestrategien bei hereditären Neuropathien. *Neuro aktuell*. 7, 12-16

Yoshikawa H, Nishimura T, Nakatsuji Y, Fujimura H, Himoro M, Hayasaka K, Sakoda S, Yanagihara T (1994): Elevated expression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in biopsied peripheral nerves of patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Ann Neurol* 35, 445–450

Young P, de Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T (2008): Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease. Siehe Internetquelle

**Internetquelle:**

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006052.pub2/abstract>  
; Zugriff am 18.03.2015

## 8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Patienten mit distal betonten Muskelatrophien .....	6
<i>Abbildung 2:</i> CMT-Ratten imitieren histopathologische Merkmale der humanen CMT-Erkrankung.....	9
<i>Abbildung 3:</i> Strukturplan der Studie:.....	12
<i>Abbildung 4:</i> Geschlechterspezifische Beurteilung der CMT-Gruppe: .....	30
<i>Abbildung 5:</i> Erläuterung zur Separierung der CMT-Gruppe: .....	31
<i>Abbildung 6:</i> Einteilung des CMTNS* in 3 Schweregrade: .....	33
<i>Abbildung 7:</i> CMTNS* Beurteilung der CMT-Gruppe: .....	33
<i>Abbildung 8:</i> Einteilung der CMT in die 3 Schweregrade im Bezug auf das Geschlecht vor der Rehabilitationsmaßnahme: .....	35
<i>Abbildung 9:</i> 10-Meter-Gehtest (GT10m) CMT- & PNP-Gruppe: .....	36
<i>Abbildung 10:</i> 9-Hole-Peg-Test dominante Körperhälfte (9-H-P-Td) CMT- & PNP-Gruppe:.....	38
<i>Abbildung 11:</i> Verteilung der Dominanz der Körperhälften bei CMT- & PNP-Gruppe:.....	39
<i>Abbildung 12:</i> 9-Hole-Peg-Test nicht dominante Körperhälfte (9-H-P-T nd) CMT- & PNP-Gruppe: .....	40
<i>Abbildung 13:</i> Laufband-Test (Laufband) CMT- & PNP-Gruppe:.....	41
<i>Abbildung 14:</i> Faustschluss-Test der dominanten Körperhälfte (Faustschluss d) CMT- & PNP-Gruppe: .....	43
<i>Abbildung 15:</i> Faustschluss-Test der nicht- dominanten Körperhälfte (Faustschluss nd) CMT- & PNP-Gruppe:.....	44
<i>Abbildung 16:</i> 3-F-G Test der dominanten Körperhälfte (3-F-G d) CMT- & PNP-Gruppe:.....	46
<i>Abbildung 17:</i> 3-F-G Test der nicht-dominanten Körperhälfte (3-F-G nd) CMT- & PNP-Gruppe: .....	47
<i>Abbildung 18:</i> 2-F-G Test der dominanten Körperhälfte (2-F-G d) CMT- & PNP-Gruppe:.....	48
<i>Abbildung 19:</i> 2-F-G Test der nicht-dominanten Körperhälfte (2-F-G nd) CMT- & PNP-Gruppe: .....	49
<i>Abbildung 20:</i> Dorsalextensions-Test der dominanten Körperhälfte (Dorsalextension d) CMT- & PNP-Gruppe: .....	50
<i>Abbildung 21:</i> Dorsalextensions-Test der nicht-dominanten Körperhälfte (Dorsalextension nd) CMT- & PNP-Gruppe: .....	51

*Abbildung 22: Dorsalflexions-Test der dominanten Körperhälfte (Dorsalflexion d) CMT- & PNP-Gruppe :* ..... 52

*Abbildung 23: Dorsalflexions-Test der dominanten Körperhälfte (Dorsalflexion nd) CMT- & PNP-Gruppe:* ..... 53

*Abbildung 24: Visueller Analog-Test der CMT-Patienten (VAS) CMT- & PNP-Gruppe:*..... 55

## **9 Tabellenverzeichnis**

***Tabelle 1: Die hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien.....4***

***Tabelle 2: Ausgewählte Subformen der Charcot- Marie- Tooth-Erkrankung.....7***

# 10 Anhang

## 10.1 Ethikvotum

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG  
GÖTTINGEN

Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen

Herrn  
Prof. Dr. med. Michael W. Sereda  
Klinik für Klinische Neurophysiologie  
Robert-Koch-Straße 40

Ethik-Kommission der  
Universitätsmedizin Göttingen  
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmöller  
**Referentin**  
Regierungsrätin Doris Wettschereck  
0551 / 39-8644 **Telefon**

**Von-Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen**  
**Adresse**  
0551 / 39-6629 **Telefon**  
0551 / 39-9536 **Fax**  
ethik@med.uni-goettingen.de **E-Mail**  
www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

vorab per E-Mail: [sereda@em.mpg.de](mailto:sereda@em.mpg.de)

**04.02.2015 br – fr – gö Datum**

**Antragsnummer:** 18/6/14 (bitte stets angeben)  
**Studientitel:** Validierung einer Rehabilitationsmaßnahme bei Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT)  
/ Validation of rehabilitation program for charcot-Marie-Tooth disease (CMT)  
**Antragsteller:** Prof. Dr. med. Michael W. Sereda, Prof. Dr. med. David Liebetanz, Klinik für Klinische  
Neurophysiologie/Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, UMG  
Doktorandin: Elisabeth Laura Futterlieb

Folgende Unterlagen wurden zur Bewertung nachgereicht:

- Anschreiben vom 16.12.2014
- Überarbeiteter Ethikantrag, inklusive
  - Synopsis
  - Studienprotokoll
  - SOP des CMT-Rehab Projekts mit Anlage 1-6
  - Patienteninformation
  - Patientenfragebogen
  - Anschreiben Patienten
  - Einverständniserklärung
  - Anschreiben Arztpraxen
  - CRFs
  - Übersicht Behandlungsplan
- Anschreiben vom 02.02.2015 (Email)
- Ethikantrag, FINAL-Version, digitale Version, inklusive
  - Synopsis
  - Studienprotokoll
  - SOP des CMT-Rehab Projekts mit Anlage 1-6
  - Patienteninformation
  - Patientenfragebogen
  - Anschreiben Patienten
  - Überarbeitete Einverständniserklärung
  - Anschreiben Arztpraxen
  - CRFs
  - Übersicht Behandlungsplan

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sereda, sehr geehrte Damen und Herren,

wir bestätigen den Eingang Ihrer Schreiben am 17.12.2014 und 02.02.2015 mit Ergänzungen der o.g. Dokumente bezüglich der im positiven Votum vom 17.11.2014 aufgeführten Hinweise.

Es bestehen keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des oben genannten Forschungsvorhabens.

Bitte versehen Sie alle Studienunterlagen mit einer aktuellen Versionsnummer und –datum, um die jeweils aktuell gültige Version eindeutig zu kennzeichnen.

**Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.**

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentlichen Rechts Vorstand Prof. Dr. Heyo K. Kroemer (Forschung und Lehre, Sprecher des Vorstands) Dr. Martin Siess (Krankenversorgung) Dr. Sebastian Freytag (Wirtschaftsführung und Administration)  
Sparkasse Göttingen (260 500 01) Kto: 448, IBAN: DE55 2605 0001 0000 0004 48, BIC: NOLADE21G0E

---

Seite 2 zu Schreiben vom 04.02.2015 zu Studie 18/6/14

---

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer wissenschaftlichen Studie beim verantwortlichen Studienarzt und aller an der Studie beteiligten Ärzte liegt.

Alle Änderungen im Studienprotokoll müssen der Ethik-Kommission vorgelegt werden und dürfen erst nach deren Beratung und Bewertung umgesetzt werden.

Über alle schwerwiegenden unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss die Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Der Abschluss/Abbruch der Studie ist mitzuteilen und ein Abschlussbericht vorzulegen.

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Änderung des Studienprotokolls, Meldung von Zwischenfällen, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind der Ethik-Kommission unverzüglich vorzulegen.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. J. Brockmöller  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Michael W. Sereda danken, für konstruktive Unterstützung, die sehr hilfreichen Korrekturvorschläge und die Vergabe des Arbeitsthemas.

Besonderer Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. med. Michael W. Sereda, welcher mir die Möglichkeit gab, wissenschaftliches Arbeiten zu erlernen und Dr. med. Mannoj Mannil, dem ich für weitere Korrekturvorschläge sehr dankbar bin.

Ohne die gute Kooperation mit dem *Carolinum* in Bad Karlshafen und der Universitätsmedizin wäre diese Arbeit in dieser Form nicht zustande gekommen. Großem Dank gilt daher Dr. med. Stephan Wischer.

Herrn David Ellenberger aus dem Institut für Medizinische Statistik gilt mein Dank für die Beratung und Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten sowie Dr. med. Thomas Prukop, Matthias Futterlieb und Lennart Rasch.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Dr. med. Dirk Czesnik bedanken für die Hilfestellung bei der Verfassung des Ethikantrages sowie bei Klaus-Peter Wojak für die Hilfestellung bei der Formatierung und der finalen Korrektur der Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt allen CMT-Studienpatienten, die sich bereiterklärt haben, an unserer Studie teilzunehmen.

Ohne ihr Mitwirken wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.



## Lebenslauf:

Ich wurde als drittes Kind der Eheleute Lothar Futterlieb und Angelika Dette-Futterlieb am 10. Juli 1988 in Braunschweig geboren.

Eingeschult wurde ich 1995 in die Waldorfschule in Braunschweig und besuchte ab 2007 die Wilhelm-Bracke-Gesamtschule in Braunschweig. Dort erlangte ich 2009 die allgemeine Hochschulreife.

Den Studiengang Zahnmedizin begann ich im Oktober 2009 an der Georg-August-Universität Göttingen. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im September 2010 sowie die zahnärztliche Vorprüfung im März 2012 mit der Gesamtnote „sehr gut“ ab. Im Frühjahr 2014 absolvierte ich eine Famulatur in Barcelona. Im November 2014 schloss ich die universitäre Ausbildung in Regelzeit mit dem Bestehen des zahnärztlichen Staatsexamens mit der Abschlussnote „sehr gut“ ab und erhielt meine Approbation als Zahnarzt.

Die Arbeit zur Dissertation begann im 6. Semester im August 2012.

Im Jahr 2013 habe ich begonnen, den Ethikantrag zu verfassen, der ca. ein Jahr später genehmigt wurde.

Seit dem 1. April 2015 arbeite ich als Ausbildungs- bzw. Vorbereitungsassistent in der zahnärztlichen Praxis Jörg Gerndt in Benrath bei Düsseldorf,

Neben der zahnärztlichen Arbeit und der Arbeit zur Dissertation plane ich in absehbarer Zeit das Curriculum „Ästhetische Zahnmedizin“ zu absolvieren.

Des Weiteren arbeite ich aktuell an der Ausarbeitung eines Papers zur Dissertation „Validierung einer Rehabilitationsmaßnahme bei Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT)“.