

Aus dem
Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Günter Höglinger

**Analyse und Bewertung der ökonomischen Krankheitslast durch
Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie in Deutschland**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Simone Thiele

aus
Freiberg

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Maggie C. Walter
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Tania Kümpfel
PD Dr. Astrid Blaschek

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Dr. Sabine Krause

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2025

Eigenanteil

Der geleistete Eigenanteil an dieser Studie beinhaltet Konzeption, Datenerhebung und -interpretation vorliegender Ergebnisse. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften an der Universität Bayreuth.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Poster:

Thiele, S., Schorling, E., Schreiber-Katz, O., Gumbert, L., Krause, S., Heide-
mann, M, Reilich, R, Nagels, K., Walter, M.C. "Cost of Illness in Charcot-Marie-
Tooth Neuropathy Results from Germany". 15th International Congress on Neu-
romuscular Diseases, 06.-10.07.2018, Wien

Zeitschriftenartikel:

Schorling E, **Thiele S**, Gumbert L, Krause S, Klug C, Schreiber-Katz O, Reilich
P, Nagels K, Walter MC. Cost of illness in Charcot-Marie-Tooth neuropathy: Re-
sults from Germany. Neurology. 2019 Apr 23;92(17):e2027-e2037. doi:
10.1212/WNL.00000000000007376. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30918088

Schorling E, Senn KC, **Thiele S**, Gumbert L, Krause S, Schreiber-Katz O, Walter
MC, Reilich P, Nagels KH. Health-related Quality of Life and Satisfaction with
German Health Care Services in Patients with Charcot-Marie-Tooth Neuropathy.
J Neuromuscul Dis. 2022;9(1):211-220. doi: 10.3233/JND-210667. PMID:
34057093

Vortrag:

Thiele, S. „Data management for CMT – Towards an Integrated European CMT
Patient Registry". Vortrag im Rahmen der European CMT Federation (ECMTF),
09.-10.06.2023, Paris

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Zusammenfassung:	7
Abstract:.....	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Zielsetzung	13
2. Das CMT-Patientenregister	15
3. Stand der Wissenschaft – hereditäre Neuropathien	16
3.1 Charcot-Marie-Tooth (CMT)-Neuropathie - Klassifikation	16
3.1.1 Klassifikation anhand der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)	16
3.1.2 Klassifikation anhand der molekulargenetischen Veränderungen und des Erbgangs	17
3.1.3 Numerisch-alphabetische Klassifikation	22
3.1.4 Differentialdiagnose	22
3.2 Klinik der CMT.....	22
3.2.1 CMT1	22
3.2.2 Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP).....	23
3.2.3 CMT2	24
3.2.4 Déjerine-Sottas-Neuropathie (DSS – Déjerine-Sottas-Syndrom, CMT3).....	25
3.2.5 CMT4	25
3.2.6 CMTX	26
3.3 Evaluation des Schweregrades der Beeinträchtigung - die Entwicklung des CMTNS2 ..	27
3.3.1 CMTNS	28
3.3.2 CMTNS2	28
3.4 Beispiele aktueller molekulargenetischer Therapieansätze für CMT-Neuropathien	28
3.4.1 Gensatztherapie mit Hilfe von Adeno-assoziierten Viren (AAV)	28
3.4.2 Antisense-Oligonukleotid (ASO)-Technologie	29
3.4.3 Gentherapie mit Hilfe von siRNA	30
4. Hintergrund der Aufgabenstellung: Krankheitskosten – Cost of Illness (COI)	31
4.1 Direkte medizinische und nicht-medizinische Kosten.....	31
4.2 Indirekte Kosten – Kosten durch verringerte oder verlorene Produktivität	32
4.3 Immaterielle Kosten	32
5. Durchführung der Arbeit - Material und Methoden	33
5.1 Rekrutierung über das CMT-Patientenregister	33
5.2 Gewinnung der Daten	33
5.3 Statistische Analyse.....	34

6.	Ergebnisse	35
6.1	Zusammensetzung und Charakterisierung der Patientenkohorte	35
6.1.1	Soziodemografie	35
6.1.2	Humangenetischer Befund	37
6.1.3	Krankheitsspezifische Variablen	37
6.2	Quantifizierung des Ressourcenverbrauchs	39
6.2.1	Direkte Kosten	41
6.2.2	Indirekte Kosten	42
6.2.3	Beobachteter Einfluss des CMTNS2	44
6.3	Gesamt-Krankheitskostenanalyse – Cost of illness (COI)	44
7.	Diskussion	46
7.1	Bewertung der Kosten	46
7.2	Stärken und Einschränkungen der Studie	46
7.3	Zur Rolle der Patientenregister	47
7.4	Bedeutung im Kontext molekulargenetischer Therapien für CMT-Neuropathien	48
7.5	Schlussfolgerung	50
	Literaturverzeichnis	52
	Anhang A: Ethikvotum 281-15	64
	Anhang B: Patienteninformation und Einwilligungserklärung Erwachsene	65
	Anhang C: Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Erziehungsberechtigte	70
	Anhang D: Patienteninformation und Einwilligungserklärung im Alter von 16-17 Jahren	75
	Anhang E: Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Patienten ≤ 16 Jahre	81
	Anhang F: Fragebogen für Patienten ab 16 Jahren	85
	Anhang G: Fragebogen für Eltern von Patienten mit CMT	133
	Danksagung	168
	Affidavit	169
	Publikationsliste	170

Zusammenfassung:

Die vorliegende Querschnitts-Beobachtungsstudie untersucht die Identifizierung und Analyse des krankheitsbedingten medizinischen und nicht-medizinischen Ressourcenverbrauchs unter Berücksichtigung der direkten und indirekten medizinischen Kosten bei Patienten mit CMT, die sich im CMT-Patientenregister selbst registriert haben. 397 Teilnehmer mit verschiedenen, genetisch bestätigten CMT-Subtypen konnten eingeschlossen werden. Bewertet wurden die tatsächlichen direkten und indirekten Kosten der CMT-Neuropathie auf nationaler Ebene.

Die jährlichen Gesamtkosten (COI) beliefen sich auf 17.427 € (95 % CI: 15.169-20.047) pro Patient und Jahr, 67,3 % davon betreffen direkte Kosten. Höchster einzelner Kostenfaktor waren die Kosten für informelle Pflege. Für Deutschland konnten die Gesamtkosten für CMT auf 572,8 (498,6-658,9) Millionen Euro hochgerechnet werden. Die multivariate Regressionsanalyse zeigte den Zusammenhang der Zunahme der Gesamtkosten mit dem Schweregrad der Erkrankung (CMTNS2). Alter, CMT-Subtyp, Komorbiditäten, BMI und Beschäftigungsstatus waren ebenfalls wesentliche Prädiktoren für eine Veränderung der Kosten ($p < 0,05$). Weiterhin wurden bedeutende Unterschiede in den Gesamtkosten in Abhängigkeit von Familienstand, subjektiv bewerteten Beeinträchtigungen, der Abhängigkeit von anderen Personen, der Pflegestufe, dem Bildungsstand und der Krankheitsdauer gefunden.

Es zeigten sich zum Teil erhebliche wirtschaftliche Auswirkungen: Im Vergleich zur Normalbevölkerung bestand häufigerer Kontakt mit allen Bereichen des Gesundheitssystems. Dies betrifft sowohl die Konsultation von Hausärzten und Spezialambulanzen wie auch stationäre Aufenthalte, die Einnahme von Medikamenten und die Inanspruchnahme von Heil- und Hilfsmitteln.

Es bestätigte sich, dass CMT sehr heterogen ist, Symptome bereits im Kindesalter oder auch erst nach dem 20. Lebensjahr auftreten können und der Verlauf innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich sein kann.

Die Schätzung der Kosten von 17.427 € (95 % CI: 15.169-20.047) pro Patient und Jahr zeigte deutlich geringere Krankheitskosten im Vergleich zu anderen hereditären neuromuskulären Erkrankungen wie Muskeldystrophie Duchenne/DMD (€ 78.913) oder Spinaler Muskelatrophie/SMA (€ 70.566) (1),(2). Aufgrund der höheren Prävalenzschätzungen liegen die für Deutschland hochgerechneten, jährlichen Gesamtkosten für CMT jedoch bei 572,8 (498,6-658,9) Mio. €, was aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung 3,8- bzw. 5,4-mal höher ist als für DMD bzw. SMA.

Die Ergebnisse zeigen zentrale Patientenbedürfnisse und potenzielle Lücken in der Gesundheitsversorgung. Die geringere Inanspruchnahme von psychologischer Unterstützung in dieser Studie weist möglicherweise auf einen ungedeckten Bedarf hin. Erklärungen, warum CMT-Patienten vermeintlich hilfreiche Angebote wie Ergotherapie nicht nutzen, wurden kürzlich analysiert. Die wichtigsten prominentesten Gründe für die Nichtnutzung waren mangelnde Beratung durch den behandelnden Arzt und geringes Wissen über die Krankheit auf Seiten der Therapeuten (3). Aufklärungs- und Sensibilisierungskampagnen könnten sinnvoll sein - sowohl für medizinisches Fachpersonal als auch für betroffene Patienten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass CMT-Neuropathien mit einer erheblichen wirtschaftlichen Belastung für die Patienten und die Gesellschaft verbunden sind. Die Bewertung der Krankheitskosten zeigt die ökonomische Relevanz der Erkrankung und kann damit Entscheidungsträger bei der Allokation von knappen sozio-ökonomischen Ressourcen unterstützen (4,5). Zusätzlich ermöglicht die Kostenschätzung spätere Kosten-Effektivitäts-Studien für zukünftige,

neue Therapiestrategien. In Anbetracht möglicher Therapieverfahren können diese Ergebnisse äußerst relevant sein.

In der Anwendungsbegleitung können Patientenregister valide Informationen über Zusammenhänge im natürlichen Verlauf einer Krankheit liefern. Verifizierte und über einen längeren Zeitraum gesammelte Daten ermöglichen neben einer verlässlichen Probandenzahlplanung für die Durchführung von Studien auch die Bestimmung der aussagekräftigsten Kriterien für den Erfolg einer Intervention. Sie können Alleinstellungsmerkmale von Biomarkern für eine Diagnose aufzeigen und dadurch ggf. auch auf mögliche neue Therapieansätze hinweisen.

Die Bewertung der Krankheitskosten zeigt die ökonomische Relevanz von seltenen Erkrankungen wie CMT und kann damit die Zuteilung von knappen sozio-ökonomischen Ressourcen für betroffene Patienten erleichtern.

Abstract:

This cross-sectional observational study investigates the identification and analysis of disease-related medical and non-medical resource use, considering direct and indirect medical costs, in patients with CMT who have self-registered in the CMT patient registry. 397 participants with different, genetically confirmed CMT subtypes were included. The actual direct and indirect costs of CMT neuropathy at national level were assessed.

The total annual costs (COI) amounted to € 17,427 (95 % CI: 15,169-20,047) per patient per year, with 67.3 % of the costs being direct costs. The highest single cost factor was the cost of informal care. For Germany, the total costs for CMT could be extrapolated to 572.8 (498.6-658.9) million euros. The multivariate regression analysis showed the correlation of the increase in total costs with the severity of the disease (CMTNS2). Age, CMT subtype, comorbidities, BMI and employment status were also significant predictors of a change in costs ($p < 0.05$). In addition, significant differences in total costs were found depending on marital status, subjectively assessed impairments, dependence on other people, care level, education level and duration of illness.

In some cases, there were considerable economic effects: Compared to the normal population, there was more frequent contact with all areas of the healthcare system. This applies to consultations with general practitioners and specialized outpatient clinics as well as inpatient stays, the use of medication and the use of remedies and aids.

It was confirmed that CMT is very heterogeneous, that symptoms can appear as early as childhood or as late as after the age of 20 and that the course of the disease can vary greatly within a family.

The cost estimate of €17,427 (95% CI: €15,169-20,047) per patient per year shows that the medical costs are significantly lower compared to other hereditary neuro-muscular diseases such as Duchenne muscular dystrophy/DMD (€78,913) or spinal muscular atrophy/SMA (€70,566) (1,2). However, due to the higher prevalence estimates, the total annual costs for CMT extrapolated for Germany amount to €572.8 (498.6-658.9) million, which is 3.8 and 5.4 times higher than for DMD and SMA, respectively, due to the frequency of the disease.

The results show the most important needs of patients and possible gaps in healthcare provision. The lower utilization of psychological support in this study may indicate an unmet need. Explanations for why CMT patients do not use supposedly helpful services such as occupational therapy have recently been analysed. The main reasons for non-utilizations were lack of advice from the

treating physician and lack of knowledge about the disease on the part of the therapists (3). Education and awareness-raising campaigns could be useful - both for healthcare professionals and affected patients.

In summary, the results show that CMT neuropathies are associated with a considerable economic burden for patients and society. The assessment of disease costs shows the economic relevance of the disease and can thus support decision-makers in the allocation of scarce socio-economic resources (4,5). In addition, cost estimation enables subsequent cost-effectiveness studies for future new therapeutic strategies. Regarding possible therapeutic procedures, these results can be of great importance.

In observational studies, patient registries can provide valid information about correlations in the natural course of a disease. Verified data collected over a longer period enables reliable planning of the number of test subjects for conducting studies and the determination of the most meaningful criteria for the success of an intervention. They can reveal the unique features of biomarkers for a diagnosis and thus possibly also provide indications of possible new therapeutic approaches.

The evaluation of disease costs shows the economic relevance of rare diseases such as CMT and can thus facilitate the allocation of scarce socio-economic resources for affected patients.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Vermutete Pathomechanismen genetischer Veränderungen bei hereditären Neuropathien
- Abbildung 2: Zusammensetzung von Krankheitskosten
- Abbildung 3: Zusammensetzung der Studienpopulation nach humangenetischem Befund
- Abbildung 4: CMTNS der Studienpopulation
- Abbildung 5: Inanspruchnahme von Ressourcen im Zusammenhang mit CMT (n = 337-397)
- Abbildung 6: Direkte (medizinische und nicht-medizinische) jährliche Krankheitskosten (in €) für CMT-Subtypen (2015)
- Abbildung 7: Angegebene Häufigkeit von Krankheitssymptomen
- Abbildung 8: Gesamtkosten nach CMT-Typ

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: CMT: Gene, Art der Vererbung, Phänotyp der Neuropathie
- Tabelle 2: Befragung über das Patientenregister
- Tabelle 3: Familienstand
- Tabelle 4: Wohnsituation
- Tabelle 5: Bildungsstand
- Tabelle 6: Beschäftigungsstatus
- Tabelle 7: Bruttojahreseinkommen
- Tabelle 8: Sozialversicherung
- Tabelle 9: Häufige Komorbiditäten
- Tabelle 10: Body-Mass-Index (BMI)
- Tabelle 11: Veränderung der Krankheitskosten pro Jahr in Abhängigkeit von individuellen Veränderungen bei soziodemografischen und krankheitsspezifischen Variablen
- Tabelle 12: Jahresgesamtkosten (2015) nach Kostenkategorien

Abkürzungsverzeichnis

6MWT / 10MWT	6- / 10-Meter-Walk-Test
9HPT	9-Hole-Peg-Test
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AD	Autosomal-dominant
AR	Autosomal-rezessiv
ASO	Antisense Oligonukleotide
AIC	Akaike information criterion
BIC	Bayesian information criterion
BMI	Body-Mass-Index
CMAP	compound muscle action potential / zusammengesetztes Muskelaktionspotential
CMT	Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung
CMTES	Charcot-Marie-Tooth – Examination Score
CMTNS	Charcot-Marie-Tooth – Neuropathie Score
CMTNS2	Charcot-Marie-Tooth – Neuropathie Score Version 2
COI	Cost-of-Illness / Krankheitskosten
dHMN	Distale hereditäre motorische Neuropathie
DI-CMT	Dominante intermediäre Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie
dML	distale motorische Latenz
DSS	Déjerine-Sottas-Syndrom
EMA	European Medicines Agency
<i>EGR2</i>	Early Growth Response 2
EMG	Elektromyografie
FALCON	Fatty Acid Ligand Conjugated Oligonucleotide
FDA	Food and Drug Administration
<i>FIG4</i>	Factor-induced gene 4
GAN	Giant Axon Neuropathie
<i>GDAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1
<i>GJB1</i>	Gap Junction Beta 1
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLM	Generalized Linear Model / verallgemeinertes lineares Modell
GPV	Gesetzliche Pflegeversicherung
GRV	Gesetzliche Rentenversicherung
HMN	Hereditäre motorische Neuropathien

HMSN	Hereditäre motorisch sensorische Neuropathie
HNA	Hereditary Neuralgic Amyotrophy
HNPP	Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies / Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen
HRQoL	Health-Related Quality of Life / Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HSAN	Hereditäre sensorisch-autonome Neuropathie
HSP22	Heat shock protein 22
HSP27	Heat shock protein 27
IBKAP	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells kinase complex associated protein
ISCED 2011	International Standard Classification of Education 2011
LITAF	Lipopolysaccharide induced TNF factor
MFN2	Mitofusin 2
MPZ / P0	Myelin Protein Zero / Protein 0
NDRG1	N-myc downstream regulated gene 1
NEFL	neurofilament light chain / Neurofilament-Leichtkette
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NGS	Next Generation Sequencing
PKV	Private Krankenversicherung
PMP22	Peripheres Myelinprotein 22
PNS	Peripheres Nervensystem
RAB7	Ras-related protein 7
RISC	RNA-induzierter Silencing-Komplex
SAP / SNAP	Summenaktionspotential / sensory nerve action potential
siRNA	Small interfering Riconucleic acid
SORD	Sorbitol-Dehydrogenase
SH3TC2	SH3 domain and tetratricopeptide repeats-containing protein 2
SPTLC2	Serine palmitoyl transferase long chain base subunit 2
SPTLC1	Serin palmitoyl transferase long chain base subunit 1
TNS	Total Neuropathy Score
TREAT-NMD	Translational research in Europe for the assessment and treatment of neuromuscular disorders
TRPV4	Transient-Receptor-Potential-Vanilloid 4

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personennamen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die in dieser Arbeit verwendeten Bezeichnungen auf alle Geschlechter.

1. Zielsetzung

Es sollen die gesamtwirtschaftlichen Auswirkungen von CMT erfasst werden, durch Identifizierung, Messung und Bewertung der finanziellen Belastung verschiedener gesellschaftlicher Sektoren wie des Staates, der Krankenversicherungen und des Einzelnen. Die Studie befasst sich dabei nicht mit dem Nutzen, der Wirksamkeit oder Effizienz von Maßnahmen (6).

Hereditäre Neuropathien gehören zu den häufigsten vererbaren neuromuskulären Erkrankungen, die durch eine Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems (PNS) gekennzeichnet sind, distal-symmetrisch beginnend und progressiv verlaufend. Die häufigste Untergruppe dieser Erkrankungen sind die hereditären sensomotorischen Neuropathien (HSMN), auch bekannt unter dem Namen Charcot-Marie-Tooth Neuropathien (CMT) (7).

Gegenstand dieser Arbeit ist die retrospektive Bewertung der Kosten im Zusammenhang mit dem krankheitsspezifischen Bedarf von Patienten mit der Diagnose CMT in Deutschland, die mithilfe des CMT-Patientenregisters am Friedrich-Baur-Institut, Klinikum der LMU München, erhoben wurden. Aus der Differenzierung verschiedener Kostenkomponenten resultieren Informationen, die für die effizientere Nutzung von Ressourcen berücksichtigt werden können. Wichtige Informationen und Längsschnittdaten über die Kostenstruktur im Verlauf einer Erkrankung können daraus für die Versorgungsforschung und die Gesundheitspolitik gewonnen werden (8). Aufgezeigt werden sollen der Stand der aktuellen Versorgung, Optimierungsbedarf und Auswirkungen für den Fall der Etablierung neuer Behandlungsmethoden.

Den CMT-Subtypen gemein ist ein langsames Fortschreiten von Muskelschwäche und -atrophie mit Sensibilitätsstörungen. Muskelatrophien und Paresen können unterschiedlich stark ausgeprägt sein, wobei die Bandbreite von einem abnormalen Gangbild (Steppergang) bis hin zur Rollstuhlabhängigkeit reicht. Im Laufe der Erkrankung kann es zu Deformierungen der Hände und Füße (Krallenhand, Pes cavus, Hammerzehen) sowie zu einem sukzessiven Sensibilitätsverlust in den Extremitäten, der auch zu neuropathischen Schmerzen führen kann, kommen. CMT umfasst ein breites Spektrum an klinischen Symptomen, mit breiter Heterogenität der klinischen Ausprägung. Typischerweise umfasst der Phänotyp eine distale motorische Schwäche und Atrophie zusammen mit Sensibilitätsverlust, beginnend an den Füßen und Beinen; später sind auch die Hände betroffen (9). Fußdeformitäten, vor allem Pes cavus und Krallenzehen, sind häufig. Definitionsgemäß sind CMT nicht-syndromale Erkrankungen, die hauptsächlich das periphere Nervensystem betreffen. Viele Subtypen können jedoch andere neurologische und nicht-neurologische Merkmale aufweisen, am häufigsten in Kombination mit Erkrankungen des ersten und zweiten Motoneurons und spinocerebellärer Ataxie (10).

Die häufigsten Mutationen liegen in den Genen für *PMP22*, *MPZ*, *GJB1* und *MFN2*, es werden jedoch ständig neue, ursächliche Gene entdeckt (11–15),(16). Zu den Aufgaben der Proteine, für die diese Gene kodieren, gehören: Myelinbildung, Funktionen innerhalb der Mitochondrien, die Fusion von Membranen oder die Funktion als Transkriptionsfaktoren oder auch als Komponenten des Zytoskeletts. Erste Symptome können in der Kindheit oder im späteren Leben, langsam fortschreitend, auftreten (15,17,18). Viele Patienten sind erst im höheren Lebensalter auf einen Rollstuhl angewiesen. Auftretende neuropathische Schmerzen können symptomatisch mit den Erstlinienmedikamenten Gabapentin und Pregabalin behandelt werden (19). Eine kausale Möglichkeit der Behandlung steht bislang nicht zur Verfügung.

Als häufigste vererbte neurologische Erkrankung wird für die hereditären Neuropathien von einer Prävalenz von 1:2.500 ausgegangen (20,21). Aufgrund der eingeschränkten Mobilität und Handfunktion bei fortschreitender Erkrankung benötigen die Patienten oft medizinische Hilfsmittel wie Orthesen, Gehhilfen oder Rollstühle und regelmäßige physikalische und ggf. ergotherapeutische Therapie zum Erhalt der Alltagsfunktionalität und zur Vermeidung von sekundären Schäden (9,12,15,22). Kosten, die durch den Verbrauch medizinischer und nicht-medizinischer Ressourcen aufgrund von CMT entstehen, können vor diesem Hintergrund ein beträchtliches Ausmaß erreichen.

2. Das CMT-Patientenregister

Im Rahmen von TREAT-NMD (Translational research in Europe for the assessment and treatment of neuromuscular disorders), einem neuromuskulären Netzwerk, das im Januar 2007 im Rahmen eines EU-Projekts gegründet wurde, konnte am Friedrich-Baur-Institut des Klinikums der LMU in München ein Patientenregister für Dystrophinopathien und 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie etabliert werden. Die Rekrutierung der Patienten für die Teilnahme an Patientenregistern erfolgte in enger Zusammenarbeit mit den Neuromuskulären Zentren in Deutschland sowie dem Selbsthilfeverein Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (www.dgm.org). Durch diesen Selbsthilfeverein wurden an 27 Kliniken Neuromuskuläre Zentren (NMZ) initiiert. Diese bilden ein flächendeckendes Netz in Deutschland, mit dem Ziel, eine qualifizierte Diagnostik und Therapie in Wohnortnähe gewährleisten zu können. An diesen Neuromuskulären Zentren arbeiten spezialisierte Ärzte in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den Fachgebieten der Kardiologie, Pulmologie, Orthopädie, Rheumatologie, Physiotherapie und Sozialberatung. Zusätzlich werden humangenetische Zentren in Deutschland über die Existenz von Registern in Form von Flyern informiert und gebeten, diese Information bei der Übersendung eines positiven humangenetischen Befundes bei neuromuskulären Patienten zum beauftragenden Arzt weiterzugeben.

Mit den Erfahrungen aus dem Aufbau dieses Patientenregisters ging im Juli 2013 das deutsche CMT-Patientenregister an den Start. Im CMT-Patientenregister werden Patientenangaben durch klinisch verifizierte Daten ergänzt.

Zum Kerndatensatz des CMT-Patientenregister-Fragebogens gehören die Angaben des Patienten zu Familienanamnese, ethnischer Zugehörigkeit, frühkindlicher Entwicklung (motorische Meilensteine), Diagnose, klinischen Symptomen (Gangstörung, Paresen, Geschicklichkeit, Sensibilitätsverlust, Schmerzen, Fußdeformitäten, Seh- und Hörbehinderung), Angaben zu Hilfsmitteln, Operationen (Hände, Füße, Skoliose, Amputation, N. suralis Biopsie). Der Patient gibt die Daten zunächst selbst ein. Der Registerarzt vervollständigt die Daten zu Diagnose einschließlich Subtyp und Vererbung mit Hilfe einer Kopie des humangenetischen Befundes. Weitere klinische Befunde, die bei Vorliegen eines Facharztberichtes gesammelt und eingegeben werden können, sind: MRC-Kraftgrade, Nervenleitgeschwindigkeit, Scores: CMTNS-2, CMTES-2, CMTPeds sowie ggf. der Befund der N. suralis-Biopsie.

Teilnehmer des Registers bekommen in Newslettern Informationen Forschungsergebnissen und neuen Therapien und werden einmal im Jahr gebeten, ihre Angaben im Register zu überprüfen und zu aktualisieren. Die Daten werden auf einem sicheren lokalen Server gespeichert. Identifizierende Daten werden unter keinen Umständen an Dritte weitergegeben. Bei Anfragen für klinische Studien werden registrierte Patienten umfassend informiert und können sich bei Interesse an zuständige Ansprechpartner wenden. Die häufigste, humangenetisch bestätigte Diagnose im Register ist CMT1A.

3. Stand der Wissenschaft – hereditäre Neuropathien

1886 beschrieben der Neurologe Jean Marie Charcot (1825-1893) und sein Assistent Pierre Marie (1853-1940) in Frankreich Fälle einer, wie sie es nannten, progressiven Muskelatrophie (23). Kurz danach veröffentlichte Howard Henry Tooth (1856–1925) in England seine Abschlussarbeit über die fibuläre Form einer progressiven Muskelatrophie (24). Alle drei legten den Grundstein der Erforschung der Erkrankung, die heute ihren Namen trägt.

Bald nach der Erstbeschreibung zeigte sich, dass es sich um eine klinisch und genetisch heterogene Erkrankung handelt. Die Beschreibung einer vererbten Neuropathie, die bevorzugt Männer betrifft, wurde bereits drei Jahre nach den ersten Beschreibungen durch Charcot, Marie und Tooth veröffentlicht (25).

Dyck und Lambert berichteten 1968 erstmals von zwei Formen (Typ 1 und 2) auf der Grundlage der Nervenleitgeschwindigkeit (26,27).

Im Laufe der Jahre wurden (weitere) Akronyme verwendet, um die gleiche Krankheit zu bezeichnen. CMT ist vererbbar (hereditär - H) und kann eine motorische (M) und/oder sensorische (S) Neuropathie (N) sein. HMSN ist also das Akronym für Hereditäre Motorische und Sensorische Neuropathie. Reilly kam zu dem Schluss, dass die beiden Akronyme insofern austauschbar sind, als HMSN1 = CMT1 und HMSN2 = CMT2 ist (28). Darüber hinaus sind CMT und HMSN jedoch nicht gegeneinander austauschbar. CMT3 wird teilweise für die Bezeichnung des Déjerine-Sottas-Neuropathie (DSS) verwendet. HMSN4 und CMT4 bezeichnen unterschiedliche Formen der Neuropathie. Diagnosen unter der Bezeichnung HMSN5 und HMSN6 gibt es, mit dem Namen CMT5 und CMT6 hingegen nicht (29).

3.1 Charcot-Marie-Tooth (CMT)-Neuropathie - Klassifikation

Die traditionelle Klassifizierung von CMT erfolgte anhand der Neuropathie-Einteilung aufgrund veränderter Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) demyelinisierend (CMT1, CMT4) oder axonal (CMT2), dem Alter des Auftretens erster Symptome und nach der Art der Vererbung anhand der Familienanamnese. Heute werden der Klassifikation entsprechend demyelinisierende, axonale und intermediäre Formen mit sowohl auto- als auch X-chromosomal dominanten und rezessiven Vererbungsgängen (CMT1, CMT2, CMT4, CMTX, DI-CMT [dominante intermediäre Form] und RI-CMT [rezessive intermediäre Form]) unterschieden (30,31). Darüber hinaus gibt es u. a. die distale hereditäre motorische Neuropathie (dHMN), die distale spinale Muskelatrophie (dSMA), die Neuropathie mit Riesenaxonen (Giant Axon Neuropathie - GAN), die HMSN, die hereditäre sensorische und autonome Neuropathie (HSAN), die hereditäre sensorische Neuropathie (HSN), und eine Kategorie von Subtypen, die als [Gen-Name]-assoziierte-CMT bezeichnet werden, wie z. B. *SORD* (Sorbitol-Dehydrogenase) -assoziierte-CMT (32).

3.1.1 Klassifikation anhand der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)

Die Art der Neuropathie kann auf der Grundlage der NLG (normal >40-45 m/s) wie folgt eingeteilt werden:

- demyelinisierend (CMT1); NLG von <35 m/s,
- axonal (nicht demyelinisierend) (CMT2); NLG von >45 m/s und
- intermediär bei einer NLG von 35-45 m/s.

Die NLGs können innerhalb einer Familie variabel sein (33).

3.1.2 Klassifikation anhand der molekulargenetischen Veränderungen und des Erbgangs

Ursächliche Gene in myelinisierenden Schwann-Zellen führen bei CMT1 und CMT4 zu Dys- oder Demyelinisierung. Bei CMT2, HSAN und HMN betreffen die ursächlichen Gene Neuronen des peripheren Nervensystems (PNS) und verursachen axonale Degeneration (Abb.1) (34).

Mit der Einführung des Next Generation Sequencing (NGS) erhöhte sich die Anzahl der verursachenden Gene für CMT-Neuropathien auf mehr als 90 (<http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>, abgerufen am 15.10.2022, 12:02). Bemerkenswert ist, dass fünf Genmutationen mehr als die Hälfte der CMT-Erkrankungen verursachen: *PMP22*-Duplikation (39,5 %), *PMP22*-Punktmutation (1,4 %), *GJB1*- (10,8 %), *MFN2*- (2,8 %) und *MPZ*- (3,1 %) Mutationen (13,35), (36).

Bei den demyelinisierenden, autosomal-dominanten CMT1 sind es am häufigsten Mutationen in den Genen: *GJB1*, *PMP22*, *MPZ*, *EGR2*, *LITAF* oder *NEFL* (36).

Die axonalen, autosomal-dominanten CMT2, die autosomal-rezessiven axonalen und/oder demyelinisierenden Formen (CMT4) werden durch vielfältigere Gene verursacht (36,37).

Die häufigste Ursache von CMT2 (circa 20 %) sind Veränderungen im mitochondrialen Membranprotein Mitofusin 2 (*MFN2*), das an der Fusion der äußeren mitochondrialen Membran beteiligt ist, während die häufigsten CMT4-Gene das „Ganglioside induced differentiation associated protein 1“ (*GDAP1*) und das „SH3 domain and tetratricopeptide repeats-containing protein 2“ (*SH3TC2*) sind (38), (39), (37,40).

Die hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP) ist mit einer Deletion auf Chromosom 17p12 in der Region des *PMP22*-Gens verbunden (41). Es wurden auch Punktmutationen beschrieben. Eine zusammenhängende Gendeletion auf Chromosom 17p11.2, die *PMP22* einschließt (dieselbe Region, die bei CMT1A dupliziert ist), liegt bei etwa 80 % der Betroffenen vor, während *PMP22*-Nonsense- oder Frame-Shift-Mutationen seltene Ursachen für HNPP sind (42).

Mutationen in verschiedenen Genen können ähnliche Phänotypen verursachen; ebenso können verschiedene Mutationen in ein- und demselben Gen komplett unterschiedliche Phänotypen hervorrufen (34). Mutationen in ein- und demselben Gen können als HMN oder CMT klassifiziert werden; so entsteht dHMN2 beispielsweise durch Mutationen in den Genen *HSP22* oder *HSP27*, die auch CMT2F und CMT2L verursachen können.

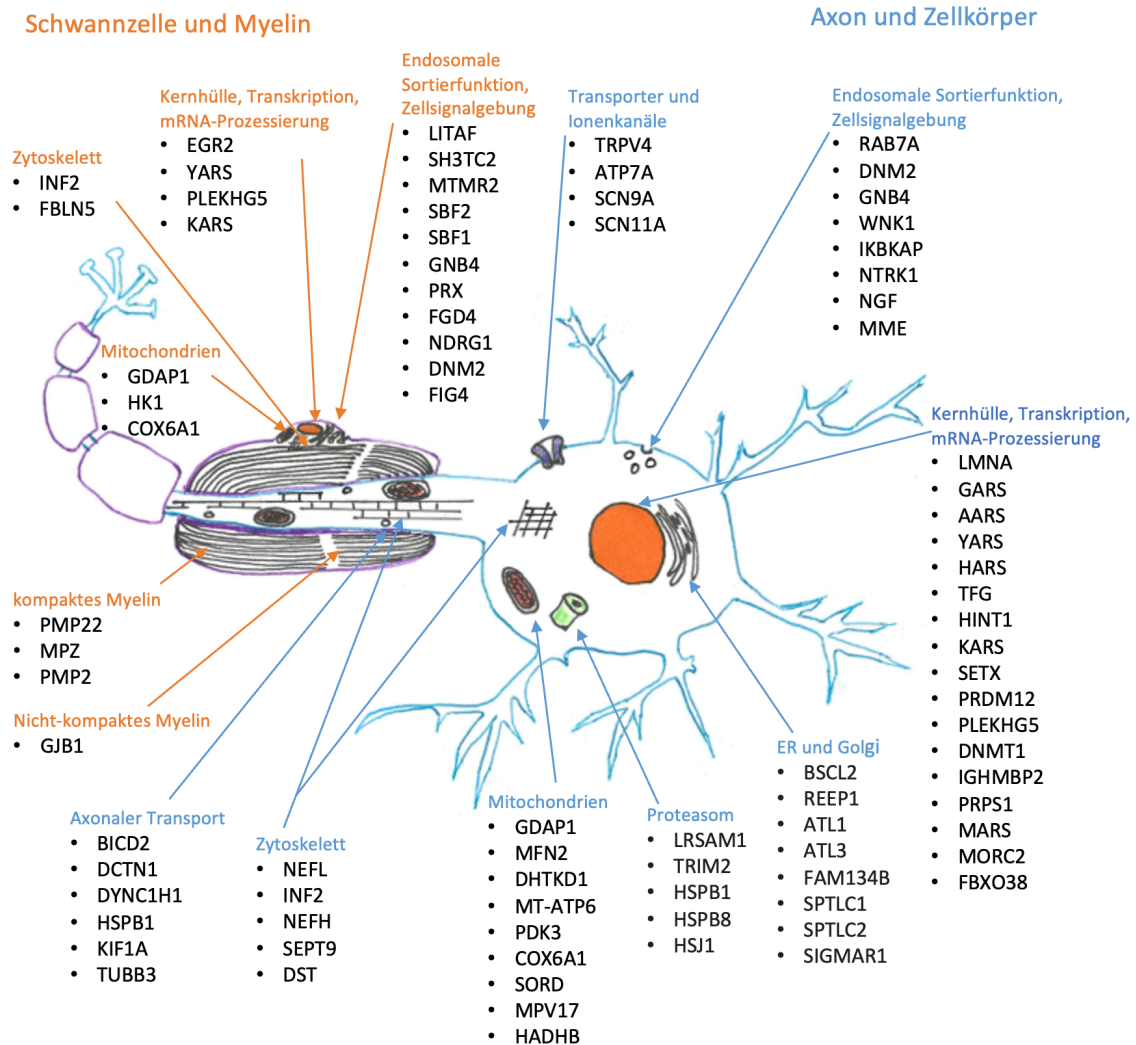


Abbildung 1: Vermutete Pathomechanismen genetischer Veränderungen bei hereditären Neuropathien. **Blaue** Kompartimente: Proteine, die axonale CMT oder dHMN verursachen; Kompartimente in **orange**: Proteine, die demyelinisierende CMT verursachen; modifiziert nach (43), Seiten 59-61.

Tabelle 1 enthält Informationen über einige der bekannten CMT-assoziierten Gene, einschließlich der Art der Vererbung und des Neuropathie-Typs (axonal, demyelinisierend oder intermediär):

Gene ¹	Vererbungs-Modus	Art der Neuropathie			Sonstige phänotypische Merkmale / Kommentare	Weitere Bezeichnungen ²
		Ax	De	In		
Häufig beteiligte Gene ³						
GDAP1	AR	•			Stimmbandparese ⁴	CMT2K
						CMT4A
	AR	•	•	•		CMT2H CMT2K CMTRIA
	AD, AR	•				

<i>GJB1</i>	XL	•	•	•	Familienanamnese kann den Anschein erwecken, dass es sich um AD handelt, da Frauen als Konduktorinnen genauso schwer betroffen sein können wie Männer; das ZNS-Myelin kann mit betroffen sein.	CMTX1
<i>HINT1</i>	AR	•			Neuromyotonie	
<i>MFN2</i>	AD, AR	•			Atrophie Nervus opticus	CMT2A/2A2
<i>MPZ</i>	AD	•	•	•		CMT1B CMT2I/J DI-CMTD
<i>PMP22</i>	AD		•			CMT1A CMT1E
<i>SH3TC2</i>	AR	•				CMT4C
<i>SORD</i>	AR	•		•	distale Muskelatrophie und Schwäche	
Weitere Gene						
<i>AARS1</i>	AD	•				CMT2N
<i>ABHD12</i>	AR		•		Taubheit, Katarakt, Retinitis pigmentosa	PHARC
<i>AIFM1</i>	XL	•			Taubheit, geistige Behinderung	CMTX4
<i>ARH-GEF10</i>	AD		•			
<i>ATP1A1</i>	AD	•				
<i>ATP7A</i> ⁵	XL	•			distale untere Extremität betroffen	
<i>BAG3</i>	AD	•			Myofibrilläre Myopathie, Kardiomyopathie	
<i>BSCL2</i>	AD	•			distale untere Extremität betroffen die Beteiligung des 1. Motoneuron kann zu spastischer Paraplegie führen	dHMN5A
<i>CADM3</i>	AD	•			Atrophie von Unterarm und Hand genauso wie an der unteren Extremität	
<i>CNTNAP1</i>	AR	•	•		Arthrogryposis, Leukodystrophie	
<i>COA7</i>	AR	•				
<i>DCTN1</i>	AD				distale untere Extremität betroffen	dHMN7B
<i>DCTN2</i>	AD	•			Stimmbandparese ⁴	
<i>DGAT2</i>	AD	•				
<i>DHTKD1</i>	AD	•				CMT2Q
<i>DNAJB2</i>	AR	•			distale motorische Neuropathie	DSMA5

<i>DNMT1</i>	AD	•			Hörverlust, Demenz	DMNT1
<i>DNM2</i>	AD			•		CMT2M DI-CMTB
<i>DRP2</i>	XL			•	Autismus	
<i>DYNC1H1</i>	AD	•			SMA	CMT2O
<i>EGR2</i>	AD		•			CMT1D
	AR		•			CMT4E
<i>FGD4</i>	AR		•			CMT4H
<i>FIG4</i>	AR		•			CMT4J
<i>GARS1</i>	AD	•			Beginn an den Händen	CMT2D dHMN5A
<i>GNB4</i>	AD			•		DI-CMTF
<i>HARS1</i>	AD	•	•			CMT2W
<i>HSPB1</i> (HSP27)	AD	•				CMT2F dHMN2B
<i>HSPB3</i>	AD					dHMN2C
<i>HSPB8</i> (HSP22)	AD	•			Beginn im Erwachsenenalter	CMT2L dHMN2A
<i>IGHMBP2</i>	AR	•				CMT2S DSMA1
<i>INF2</i>	AD			•	Glomerulosklerose	
<i>KIF5A</i>	AD	•			Spastik	
<i>LITAF</i>	AD		•			CMT1C
<i>LMNA</i>	AR	•				CMT2B1
<i>LRSAM1</i>	AD, AR	•				CMT2G CMT2P
<i>MARS1</i>	AD	•				CMT2U
<i>MCM3AP</i>	AR	•	•		ausgeprägter Beginn in der Kindheit	
<i>MME</i>	AR, AD	•				CMT2T
<i>MORC2</i>	AD	•				CMT2Z
<i>MPV17</i>	AR	•			Navajo Neurohepatopathie	
<i>MTMR2</i>	AR		•		Stimmbandparese ⁴	CMT4B1
<i>NAGLU</i>	AD	•				CMT2V
<i>NDRG1</i>	AR		•			CMT4D

<i>NEFH</i>	AD	•				
<i>NEFL</i>	AD, AR	•	•			CMT1F/2E
<i>PDK3</i>	XL	•				CMTX6
<i>PLEKHG5</i>	AR			•	distal betont	DSMA4
<i>PMP2</i>	AD		•			CMT1G
<i>PNKP</i>	AR	•				CMT2B2
<i>PRPS1</i>	XL				Retinopathie, Taubheit	CMTX5
<i>PRX</i>	AR	•				CMT4F
<i>PTRH2</i>	AR				Hörverlust	
<i>RAB7A</i>	AD	•			ausgeprägtes sensorisches Defizit	CMT2B
<i>SBF1</i>	AR	•				CMT4B3
<i>SBF2</i>	AR		•			CMT4B2
<i>SCO2</i>	AR	•			motorische Neuropathie	
<i>SETX</i>	AD				betrifft die distale untere Extremität	FALS
<i>SIGMAR1</i>	AR	•			motorische Neuropathie	
<i>SGPL1</i>	AR	•			Rezidivierende Mononeuropathie	
<i>SPG11</i>	AR	•			Spastik, kognitiver Abbau	CMT2X ALS5
<i>SPTLC1</i>	AD	•			Kann mit dem juvenilen ALS-Syndrom in Verbindung gebracht werden ⁶	HSAN1A
<i>TRIM2</i>	AR	•			Stimmbandparese ⁴	CMT2R
<i>TRPV4</i>	AD	•			Stimmbandparese ⁴ , skelettale Dysplasie	CMT2C
<i>VCP</i>	AD	•			Einschlusskörper-Myopathie, Demenz	CMT2Y
<i>VWA1</i>	AR	•			Motorische Neuropathie, Pes cavus und proximale Muskelschwäche	
<i>WARS</i>	AD	•			motorische Neuropathie	dHMN9
<i>YARS1</i>	AD			•		DI-CMTC
Unbekannt ⁷	XL		•		rascher Verlauf, ausgeprägte Schwäche der Hände	CMTX3

AD = autosomal dominant; ALS = amyotrophe Lateralsklerose; AR = autosomal rezessiv; Ax = axonal; De = demyelinisierend; dHMN = distale hereditäre motorische Neuropathie; DI-CMT = dominante intermediäre CMT; DSMA = distale spinale Muskelatrophie; HSAN = hereditäre sensorische und autonome Neuropathie; In = intermediär; UMN = oberes Motoneuron; XL = X-chromosomal

¹ Die Gene sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

² In anderen Klassifikationssystemen verwendete Bezeichnungen

³ Basierend auf Cornett et al. [2016] (44) und Cornett et al. [2017] (45).

⁴ Kann die erste Manifestation von CMT sein. Zeigt sich typischerweise als heisere Stimme und Stridor in Verbindung mit dem Einsatz akzessorischer inspiratorischer Muskeln [Zambon et al 2017] (46).

⁵ ATP7A-CMT weist keine der klinischen oder biochemischen Anomalien auf, die für die allelischen Erkrankungen Morbus Menkes und Okzipitalhorn-Syndrom charakteristisch sind (47).

⁶ Johnson et al [2021] (48)

⁷ Eine 78-kb-interchromosomale Insertion in den *CMTX3*-Lokus bei Xq26.3-q27.3, die einen maßgeschneiderten Assay erfordert (49,50).

Tabelle 1: CMT: Gene, Art der Vererbung und Phänotyp der Neuropathien
Quelle: modifiziert nach Bird (51)

3.1.3 Numerisch-alphabetische Klassifikation

Da sich das Verständnis zu den Grundlagen der CMT allmählich entwickelte, wurden den CMT-Subtypen Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge zugewiesen, um das betroffene Gen zu repräsentieren (z. B. CMT1A) (51).

Mit der Anzahl der identifizierten, CMT-verursachenden Gene und deutlich werdender Überlappung von Neuropathie-Phänotypen und Vererbungsarten wurde das alphanumerische System zunehmend als unzureichend empfunden.

Im Jahr 2018 schlugen Magy et al. eine genbasierte Klassifizierung der vererbten Neuropathien vor, eine Umsetzung in die Praxis hat sich bislang jedoch noch nicht durchgesetzt (51), (52).

3.1.4 Differentialdiagnose

Der Verdachtsdiagnose auf eine hereditäre periphere Neuropathie kann bei beidseitigen Fußdeformitäten, bei Vorliegen eines Pes cavus und/oder einer Gangstörung in der Familienanamnese sowie bei Vorliegen neurologischer Defizite oder Anzeichen, wie z. B. einer distalen Muskelatrophie an den Extremitäten, gestellt werden. CMT-Neuropathien (einschließlich HMN und HSAN) gelten als häufigste hereditäre neurologische Diagnose (20,21).

3.2 Klinik der CMT

Längenabhängige, progressive, sensible und/oder motorische Dysfunktionen, die zuerst in den distalen unteren Extremitäten beginnen und später auch die distalen oberen Extremitäten betreffen, sind die typische Manifestation von CMT (53). Muskelkrämpfe, kalte Füße, Akrozyanose und Haltetremor sind häufige zusätzliche Beschwerden (54). Neurotoxische Medikamente können zu einer dauerhaften Verschlimmerung der Schwäche führen und sollten daher nach Möglichkeit vermieden werden.

Nagai et al. untersuchten die Prävalenz von CMT bei Patienten mit beidseitigem Pes cavovarus, die sich zwischen dem 3. und 18. Lebensjahr vorstellten, und fanden heraus, dass bei 76 % (116/148) später CMT diagnostiziert wurde (55). Laurá et al. berichteten über Fuß-Deformitäten bei 71 % einer großen Kohorte, die in das Inherited Neuropathies Consortium aufgenommen wurde (56). Einige Patienten entwickelten zusätzliche Symptome wie Skoliose, Hüftdysplasie und Hörverlust (57–59). In einer Studie von Werheid et al. über assoziierte Merkmale bei CMT fanden die Autoren bei 87 % (43/49) der CMT-Fälle ein oder mehrere zusätzliche Symptome; Taubheit, Skoliose und Tremor wurden alle in Verbindung mit Mutationen in einer großen Anzahl verschiedener CMT-assoziiierter Gene berichtet (60).

3.2.1 CMT1

Die Pathogenese der CMT1 ist durch De- und Re-Myelinisierung der peripheren Nerven gekennzeichnet, mit Entwicklung von sogenannten Zwiebelschalenformationen („onion bulbs“) rings um Nervenfasern, die in der Histologie sichtbar sind. Primär neurophysiologisch auffällig ist die deutliche Verlangsamung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit. Die klinischen

Befunde der distalen Muskelschwäche und -atrophie sowie der sensiblen Defizite sind langsam fortschreitend und häufig mit Pes cavus und einer beidseitigen Fußheberparese verbunden.

3.2.1.1 CMT1A

CMT1A, die häufigste Form der demyelinisierenden und der CMT-Neuropathien insgesamt, wird durch eine Duplikation im Chromosom 17p11.2 verursacht autosomal dominant vererbt - oder entsteht durch Neumutationen (61). Es resultiert eine Überexpression des *PMP22*-Gens, da aufgrund der Duplikation meist eines der beiden Allele in drei Kopien vorliegt. Seltener liegt eine Punktmutation im *PMP22*-Gen zugrunde (62,63). Schätzungsweise 2-5 % der Myelinproteine im peripheren Nervensystem entsprechen diesem Protein (64). Es wird hauptsächlich von Schwann-Zellen produziert und im kompakten Teil des Myelins im PNS exprimiert.

Die Störung der Funktion zeigt sich an den längsten Nerven zuerst - distal an der unteren Extremität, häufig mit Beginn in den ersten beiden Lebensjahrzehnten. Die Patienten zeigen phänotypisch eine distale Muskelschwäche und -atrophie, Sensibilitätsverlust, Hyporeflexie (an den, die Neuropathie betreffenden, distalen Bereichen), zum Teil ist ein leichter Haltetremor zu beobachten sowie ein Pes cavus (65). Die Störung des N. fibularis profundus verursacht eine in der Regel symmetrische Schwäche der fuß- und zehenhebenden Muskulatur. Über den Nervus fibularis superficialis kommt es durch die Schwäche der Mm. peronei longus et brevis zu einer supinatorischen Fehlstellung im unteren Sprunggelenk, das Fußgewölbe gewinnt an Höhe (Pes cavus) und die Ferse geht in Varus-Stellung. Das Ungleichgewicht, welches durch den Ausfall der intrinsischen Fußmuskulatur und der Fuß- und Zehen-hebenden Muskulatur entsteht, bedingt zudem sehr häufig Hammerzehen. Sensibilitätsstörungen (epikritisch und protopathisch) treten socken- bzw. handschuhförmig auf. Resultierend kommt es zu einer erheblichen Gangstörung.

Die Erkrankung beginnt in der Regel in den ersten beiden Lebensjahrzehnten. Beeinträchtigungen und Behinderungen entwickeln sich langsam fortschreitend und sind mit zunehmendem axonalen Verlust verbunden (66), (67–71). Die Lebenserwartung ist nicht verkürzt. Die Patienten behalten in der Regel die Gehfähigkeit, benötigen jedoch häufig Fußheberorthesen. Wegweisend für die Diagnose ist die Nervenleitgeschwindigkeit von Nervus medianus oder ulnaris von unter 38 m/s (meist um 20 m/s) (72).

3.2.1.2 CMT1B

CMT1B, die etwa bei 10 % der CMT1-Fälle vorliegt, wird durch Mutationen im Myelinprotein Zero (*MPZ*) verursacht. Die meisten Patienten können in zwei verschiedene Phänotypen eingeteilt werden: eine schwere, früh einsetzende Form mit einer NLG von weniger als 10 m/s oder eine spät einsetzende, symptomatisch weniger schwerwiegende Neuropathie.

3.2.1.3 Weitere CMT1-Formen

Seltene Ursachen für CMT1-Formen wie *EGR2*- und *LITAF*-Mutationen betreffen weniger als 1 % der Patienten (73,74).

3.2.2 Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP)

Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP), eine demyelinisierende Neuropathie, manifestiert sich häufig bei der Einnahme ungewöhnlicher Extremitäten-Positionen. Ursächlich ist die Deletion des *PMP22*-Gens auf einem der Allele des Chromosom 17. Die daraus

resultierende, fokale Empfindlichkeit einzelner Nerven oder Plexus gegenüber Kompression führt zu fokaler Schwäche oder Sensibilitätsverlust. Als asymmetrische Mononeuropathie tritt sie plötzlich und ohne Schmerzen auf, z. B. beim Aufwachen (75). Die Schwäche kann über Tage oder Monate anhalten und wird von Dysästhesien begleitet. Der Beginn der Erkrankung variiert von der Geburt bis zum Erwachsenenalter. Zu den häufigen Erscheinungsformen gehören das Karpaltunnelsyndrom oder die Affektion des N. fibularis profundus mit Fußheberparese. HNPP macht etwa 6 % der CMT-Erkrankungen aus und betrifft etwa 1 von 10.000 Personen (72). Die Prävalenz wird jedoch möglicherweise zu gering angesetzt, da leicht betroffene Patienten möglicherweise keinen Arzt aufsuchen. In der Nervenleitfähigkeitsuntersuchung zeigen sich fokale Verlangsamungen an häufigen Einklemmungsstellen bei der Nervenbiopsie werden Tomacula (fokale, wurstförmige Verdickungen der Myelinscheide) festgestellt (76). Ein Pes cavus kann ausgeprägt sein.

3.2.3 CMT2

Zwischen CMT1 und CMT2 bestehen deutliche klinische Unterschiede. Vererbungsmerkmale, die anhand der Familiengeschichte ermittelt wurden, ließen vermuten, dass zum einen genetische Ursachen zugrunde liegen, zum anderen verschiedene autosomale Loci an der Entstehung der Störung beteiligt sein müssen (77).

CMT2 wird in der Regel autosomal-dominant, in einigen Fällen aber auch autosomal-rezessiv vererbt (78–80). 12 % bis 36 % aller CMT-Fälle betreffen CMT2 (21). Im Gegensatz zu CMT1, wo die Ursache in der Schädigung der Myelinscheide liegt, die die Axone isoliert, wird CMT2 durch direkte Schädigung der Axone der Nerven selbst verursacht ("axonale CMT").

CMT2 ist ebenfalls gekennzeichnet durch distale Schwäche, Atrophie, Sensibilitätsverlust, abgeschwächte, distale Reflexe und variable Fuß-Deformitäten (81). Die Symptome treten typischerweise im Alter zwischen 5 und 25 Jahren auf (82,83). CMT2 ist in der Regel weniger schwerwiegend als CMT1 und zeigt mehr motorische als sensible Beeinträchtigung (83).

3.2.3.1 CMT2A

Mutationen im Mitofusin-2-Gen (*MFN2*) auf Chromosom 1p36 verursachen CMT2A, die häufigste Form von CMT2, die etwa 20 % der CMT2-Fälle ausmacht. CMT2A-Patienten entwickeln häufig eine schwere, früh einsetzende axonale Neuropathie; in einer Studie wurde gezeigt, dass eine *MFN2*-Mutation für 91 % aller schwer beeinträchtigten Patienten mit CMT2 verantwortlich ist (84). Bei *MFN2*-Mutationen wurden Neuropathie, Optikus-Atrophie und zusätzliche Pyramidenbahn- oder andere ZNS-Anomalien beschrieben (85). Studien ergaben weiterhin, dass *MFN2*-Mutationen bei 3,4 bis 4 % aller genetisch bestätigten CMT-Patienten in norwegischen und nordamerikanischen Populationen vorliegen (86), (72).

3.2.3.2 Weitere CMT2-Formen

CMT2B, klinisch überlappend mit der Diagnose HSN1A, entsteht durch Mutationen im *RAB7*-Gen und ist mit schweren sensiblen Störungen, oft Ulzerationen oder Verstümmelungen, und Paresen verbunden (87).

Mutationen im Gen für einen Kationenkanal, dem Transient-Receptor-Potential-Vanilloid 4 (*TRPV4*), wurden als Ursache von CMT2C identifiziert (88). Zimon et al. untersuchten fünf Pati-

enten mit *TRPV4*-Mutationen und ausgeprägter phänotypischer Variabilität (89). CMT2C-Patienten können von skapuloperonealer muskulärer Dystrophie, aber auch von sensomotorischer Neuropathie betroffen sein.

Patienten mit CMT2D, verursacht durch Mutationen im Glycin-Aminoacyl-tRNA-Synthetase (*GARS*)-Gen, leiden an Muskelschwäche mit minimalem oder ohne sensiblen Verlust (90).

CMT2E (*NEFL*-Mutationen), CMT2F (*HSP27*-Mutationen), CMT2G, CMT2L (*HSP22*-Mutationen) und CMT2I-Patienten können auch den "klassischen CMT-Phänotyp" aufweisen.

Spät auftretende Manifestationen mit *MPZ*-Mutationen (CMT1B) werden manchmal als CMT2J klassifiziert, weil ihre Nervenleitgeschwindigkeit mehr als 38 m/s betragen kann. Myelinprotein Zero (*MPZ*) wird jedoch in myelinisierenden Schwann-Zellen exprimiert, nicht in Neuronen (85).

Andere rein motorische Formen werden manchmal auch als distale hereditäre motorische Neuropathien (dHMN) klassifiziert. Manchmal können Mutationen in ein und demselben Gen als dHMN oder CMT klassifiziert werden. So entsteht dHMN2 beispielsweise durch Mutationen in den Genen *HSP27* (*HSPB1*) oder *HSP22* (*HSPB8*, die auch CMT2F und CMT2L verursachen können (Tab. 1).

3.2.4 Déjerine-Sottas-Neuropathie (DSS – Déjerine-Sottas-Syndrom, CMT3)

Das Déjerine-Sottas-Syndrom (DSS) bezeichnete ursprünglich eine schwere demyelinisierende Neuropathie im Säuglings- und Kindesalter, die mit sehr langsamen NLGs (<10 m/s), erhöhtem Liquorprotein, ausgeprägter klinischer Schwäche und hypertrophen Nerven mit Zwiebelschalenbildung einhergeht. Obwohl der Begriff "DSS" manchmal noch zur Bezeichnung eines klinischen Phänotyps verwendet wird, impliziert er kein Vererbungsmuster oder einen spezifischen genetischen Defekt (91). Obwohl man ursprünglich davon ausging, dass DSS rezessiv vererbt wird, sind die meisten Fälle auf *de novo* heterozygote Mutationen in den Genen für peripheres Myelinprotein-22 (*PMP22*), Myelinprotein Zero (*MPZ*) oder Early Growth Response 2 (*EGR2*) zurückzuführen (92), (93). Rezessive Fälle von DSS wurden mit Periaxin (*PRX*) und Early Growth Response 2 (*EGR2*) in Verbindung gebracht. Sobald eine zugrundeliegende genetische Ursache identifiziert ist, soll die DSS-Diagnose auf den CMT-Subtyp umgestellt werden, der mit der identifizierten genetischen Ursache assoziiert ist (29).

3.2.5 CMT4

Die Bezeichnung CMT4 definiert eine Gruppe von autosomal-rezessiven demyelinisierenden Neuropathien, deren klinisches Bild dem der klassischen CMT1 ähnelt, die jedoch klinisch schwerer verläuft ist (94). Es handelt es sich um schwere, früh einsetzende Erkrankungen mit mäßig langsamer NLG (in der Regel um 20 m/s, mit einer Bandbreite von 3-37 m/s).

CMT4A wird durch Mutationen im Gen für das Ganglien-induzierte Differenzierungsprotein-1 (*GDAP1*) verursacht. *GDAP1*-Mutationen können demyelinisierende, axonale oder intermediäre Formen von HMSN verursachen (95). Die Variabilität in der Nervenleitgeschwindigkeit kann sogar bei Verwandten innerhalb einer Familie mit identischen Mutationen beobachtet werden (96,97). *GDAP1* ist in den Zellkörpern der Motoneurone des Rückenmarks und der sensiblen Neuronen der Spinalganglien lokalisiert. In einer Studie von Niemann et al. wurde gezeigt, dass *GDAP1* eine Komponente der äußeren Mitochondrienmembran ist (98).

CMT4C manifestiert sich in der Regel im ersten Lebensjahrzehnt und kann einen Phänotyp mit Skoliose, Kyphoskoliose und Fußdeformitäten zeigen (99). Einige Patienten entwickeln die Erkrankung langsam und können bis ins fünfte Lebensjahrzehnt hinein selbstständig gehen, während andere im Erwachsenenalter auf den Rollstuhl angewiesen sind (40). Eine Atemmuskelschwäche ist häufig (40). Die Erkrankung wird durch Mutationen des Gens *SH3TC2* (SH3 domain and tetratricopeptide repeats-containing protein 2) verursacht, dessen Funktion unbekannt ist (40).

CMT4D gehört zu den schwerwiegenden Subtypen der CMT, verursacht durch Mutationen im *NDRG1* (N-myc down-stream-regulated gene 1) - Gen. Die Patienten weisen eine schwere sensorimotorische Neuropathie auf, mit einer Gangstörung, welche sich in der ersten Lebensdekade manifestiert sowie einer Schallempfindungsschwerhörigkeit, welche für gewöhnlich in der zweiten oder dritten Lebensdekade auftritt (100,101). Die Krankheit wurde erstmals bei Mitgliedern einer Roma-Familie aus Lom in Bulgarien identifiziert (91,102).

CMT4E ist auf eine homozygote Mutation des *EGR2*-Gens (Early Growth Response 2) zurückzuführen, die eine kongenitale, hypomyelinisierende Neuropathie verursacht (103). Dominante Mutationen in *EGR2* verursachen CMT1D (104). *EGR2* reguliert die Expression von Myelin-Genen wie *MPZ*, Gap junction protein beta 1 (*GJB1*) und Periaxin (*PRX*) (105,106). Die Nervenleitgeschwindigkeit ist sehr gering, oft unter 5 m/s.

Patienten mit CMT4F, die durch Mutationen des Periaxin-Gens (*PRX*) verursacht wird, leiden an ausgeprägter Schwäche und distaler Atrophie, Ataxie und Schmerzen (106). Das Periaxin-Gen (*PRX*) kodiert zwei Proteine (L- und S-Periaxin), die mit Plasmamembranproteinen interagieren und möglicherweise am Aufbau interzellulärer Signalkomplexe beteiligt sind (106). Die Nervenleitgeschwindigkeit ist auch hier sehr gering (2-3 m/s).

CMT4J wird durch Mutationen im *FIG4*-Gen (Factor-induced gene 4) verursacht und ist häufig gekennzeichnet durch eine rasch fortschreitende, asymmetrische Schwäche und Atrophie der oberen und unteren Extremitäten mit Verlust der Gehfähigkeit und Beeinträchtigung der Atmung.

3.2.6 CMTX

Die erste Beschreibung einer vererbten Neuropathie, die bevorzugt Männer betrifft, wurde drei Jahre nach den ersten Beschreibungen durch Charcot, Marie und Tooth veröffentlicht (25). Die häufigsten CMTX-Fälle werden durch Mutationen im *GJB1* (gap junction protein beta 1)-Gen (früher Connexin 32 [CX32]) verursacht und als CMTX1 bezeichnet. 1993 war diese erste Entdeckung eines X-chromosomalen, CMT-assoziierten Gens (105). Es ist die zweithäufigste vererbte Neuropathie und betrifft 10-15 % aller CMT-Patienten (mindestens 1 von 30.000 Personen) (107).

Weitere Loci konnten für CMTX2 (108,109), CMTX3 (49,110), CMTX4 (111,112) und CMTX5 (113–115) gefunden werden. Die klinischen Befunde können muskuläre Schwäche bereits im Säuglingsalter, geistige Retardierung und spastische Paraparese bei CMTX2 und CMTX3 umfassen (109,116). Konduktorinnen können milde Defizite aufweisen oder nicht betroffen sein. Das Cowchock-Syndrom (CMTX4) bedeutet eine schwere Neuropathie ab dem Säuglingsalter, mit Taubheit und geistiger Retardierung (111). Eine weitere Form, das Rosenberg-Chutorian-Syndrom (CMTX5), ist ebenfalls durch früh einsetzende Taubheit und eine distale Muskelschwäche ab dem Kindesalter gekennzeichnet. Hinzu kommt ein fortschreitender Verlust des Sehvermögens mit Optikusatrophie im Erwachsenenalter (114).

CMTX1 manifestiert sich in der Regel erstmals in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter mit einer distalen Schwäche, die sich durch häufige Stürze und Krämpfe äußert (117). Das Fortschreiten der Erkrankung ist mit der Entwicklung von Tremor, Schwäche und Sensibilitätsverlust in den Händen verbunden. Die Schwäche der Hände geht mit einer ausgeprägten Thenarschwäche einher (118,119). Mit der Zeit kommt es zu einem Pes cavus und zu distaler Atrophie und Schwäche der Beinmuskulatur. Praktisch alle betroffenen Männer und etwa 50 % der betroffenen Frauen können nicht auf den Fersen gehen. Die Muskeleigenreflexe sind an den Armen oft erhalten, an den Beinen abgeschwächt oder nicht vorhanden und an den Füßen fast immer nicht auslösbar (117,118).

Obwohl die klinische Beteiligung im ersten Jahrzehnt weniger schwerwiegend ist als bei CMT1, ist der Grad der Behinderung bei erwachsenen Männern mit CMTX1 in der Regel größer als bei CMT1. Im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt liegt bei den meisten Männern eine mäßige bis schwere Gehbehinderung vor (118). Beeinträchtigungen der Atmung sind selten, werden aber gelegentlich beschrieben (120). Sensibilitätsverluste können stärker ausgeprägt sein als bei CMT1. Gelegentlich werden Pupillenveränderungen und Skoliose beobachtet (107).

Weibliche Trägerinnen von CMTX1 sind im Allgemeinen weniger betroffen als Männer, entwickeln aber im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt einen gewissen Grad an Muskelschwäche und distalem Muskelschwund. CMTX1 wird daher im Allgemeinen als eine X-chromosomal dominante Erkrankung eingestuft. Der Schutz vor den Auswirkungen des mutierten CMTX-Allels bei weiblichen Trägern könnte mit einer nicht zufälligen X-Inaktivierung zusammenhängen (121). Signifikante phänotypische Variabilität kann innerhalb der betroffenen Familien zu finden sein (107,118).

Deletionen, Frameshifts und vorzeitige Abbrüche können einen schwereren CMTX1-Phänotyp verursachen als Missense-Mutationen und können auch bei Frauen mit einer früheren und schwereren Krankheitsausprägung einhergehen (121,122). Deletionen des gesamten Gens sind jedoch nicht immer mit einem schweren klinischen Phänotyp verbunden. Trotz der sehr großen Zahl der bei CMTX1 berichteten Mutationen ist der klinische Phänotyp im Allgemeinen recht einheitlich (123).

Der Schweregrad der Neuropathie und der ZNS-Beteiligung bei CMTX1 scheinen voneinander unabhängig zu sein, was darauf hindeutet, dass die Mutationen unterschiedliche Auswirkungen auf die Funktion der Schwann-Zellen und der Oligodendrozyten haben.

Menschen mit CMTX sollten z.B. darüber informiert werden, dass sie anfällig für vorübergehende ZNS-Funktionsstörungen sein können, wenn sie sich in Höhenlagen von mehr als 2.400 Meter aufhalten (124).

3.3 Evaluation des Schweregrades der Beeinträchtigung - die Entwicklung des CMTNS2

Für erworbene Neuropathien, wie zum Beispiel die diabetische Neuropathie, gibt es, insbesondere zur Erfassung sensorischer Defizite, den Total Neuropathy Score (TNS) (125). Dieser wurde für die hereditären Neuropathien zum CMTNS weiterentwickelt.

Die Beeinträchtigung durch CMT nimmt mit dem Alter zu (126). Fridman et al zeigten, dass der durchschnittliche CMTNS mit jedem zusätzlichen Lebensjahr um 0,124 Punkte steigt (127).

3.3.1 CMTNS

Der Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie-Score (CMTNS) ist eine Zusammenstellung von neun Test-Abschnitten und wurde entwickelt, um die längenabhängige, motorische und sensible Beeinträchtigung bei hereditären Neuropathien zu messen. Jede Testung wird auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten, die den Schweregrad der Beeinträchtigung widerspiegelt, bewertet.

Der CMTNS kann maximal 36 Punkte erreichen und klassifiziert die Beeinträchtigung, leicht (CMTNS ≤ 10), mittelschwer (CMTNS 11 – 20) oder schwer (CMTNS > 20). Seine reduzierte Variante, der CMT-Examination-Score (CMTES), (entspricht dem CMTNS ohne neurophysiologische Messungen) erreicht maximal 28 Punkte und beinhaltet sensible und motorische Testungen an oberer und unterer Extremität (drei Bewertungskategorien); taktile/mechanische Reiztestung (Pinprick), Vibrationsempfinden und Kraftgrad-Messung an oberer und unterer Extremität (vier Bewertungskategorien). Zu den neurophysiologischen Messungen gehören zwei Bewertungskategorien: das ulnare CMAP (compound muscle action potential; zusammengesetztes Muskelaktionspotential) und das ulnare SAP (sensory nerve action potential; Summenaktionspotential) (128).

3.3.2 CMTNS2

Um ein zuverlässiges Messinstrument für Patienten mit CMT mit hoher Inter- und Intra-Rater-Zuverlässigkeit zu erhalten, wurde während des 168. ENMC International Workshop on Outcome Measures and Clinical Trials in CMT (18. – 20. September 2009, Naarden, Niederlande) beschlossen, Modifikationen vorzunehmen und zu validieren (129).

Textvorgaben der Fragestellung an den Patienten stellen seitdem sicher, dass jedes Mal genau die gleichen Fragen auf die gleiche Weise gestellt werden. Sensible Symptome am Unterschenkel werden genauer erfasst, zusätzlich wird Patienten ein Bild gezeigt, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Bei den motorischen Symptomen der Beine wurde die Möglichkeit der Angabe zur Verwendung von Schuheinlagen (1 Punkt) ergänzt. Motorische Symptome der Arme werden spezifischer erfasst. Für die taktile/mechanische Reiztestung (Pinprick) wurde festgelegt, dass zum Testen dieses Elements ein Neurotip verwendet werden muss, für die Vibrationsprüfung wurde die Verwendung einer Rydel-Seiffer-Stimmgabel vorgeschrieben. Die Kraftmessung an unterer und oberer Extremität wurde spezifiziert. Die Messung des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials (CMAP) wurde nicht verändert; entschieden wurde jedoch, das radiale anstelle des ulnaren SAP zu verwenden, da dieses häufiger erhalten bleibt (129).

Die Bewertung des Schweregrades der Beeinträchtigung anhand der Punktzahl ist identisch zum CMTNS.

3.4 Beispiele aktueller molekulargenetischer Therapieansätze für CMT-Neuropathien

3.4.1 Gensatztherapie mit Hilfe von Adeno-assoziierten Viren (AAV)

Gentherapeutisch bislang am häufigsten erprobt ist der durch virale Vektoren vermittelte Gentransfer, insbesondere die Adeno-assoziierten Viren (AAV) wurden dafür etabliert. Die verschiedenen AAV-Serotypen unterscheiden sich in den Zelltypen, die sie infizieren (130). Das Kapsid

des für die Gentherapie veränderten Vektors ist dem natürlichen viralen Kapsid sehr ähnlich. Frühere Infektionen mit einem natürlich vorkommenden (Wildtyp-) AAV können eine Immunreaktion gegen den Gentherapievektor auslösen, wodurch die bereits vorhandene Immunität die Virenübertragung in die Zielzellen und damit die Wirksamkeit der Gentherapie hemmen kann (131,132). Ebenso ist eine wiederholte Verabreichung nicht möglich, da dann bereits neutralisierende Antikörper vorhanden sind (133).

Der AAV9-Serotyp hat sich im Tiermodell als effektiv für die Transduktion von motorischen und sensorischen Neuronen erwiesen (134). Der Verabreichungsweg beeinflusst die Effizienz, das Nervensystem kann intrathekal effizient transduziert werden (135,136). AAVs sind in der Regel einzelsträngige Genome, die Genexpression daraus in doppelsträngige DNA kann mehrere Wochen dauern. Sie sind bislang nur in der Lage, DNA-Inserts von bis zu 4,6kb zu verpacken.

3.4.1.1 AAV9-assoziiierter Therapieansatz für CMT4J

Von der Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie Typ 4J (CMT4J) sind 0,24% der CMT-Patienten betroffen (127), sie wird durch autosomal-rezessive Mutation mit Funktionsverlust im *FIG4*-Gen verursacht. Patienten weisen typischerweise eine von der Dauer der Erkrankung abhängige progressive demyelinisierende motorische und sensorische Polyneuropathie auf (137).

Ein Mausmodell von CMT4J wurde mit einem einzelsträngigen adeno-assoziierten Virus des Serotyps 9 (AAV9) mit einer *FIG4*-Gen-Sequenz behandelt. Unbehandelt beträgt die Überlebenszeit dieser Mäuse etwa 5 Wochen. Bei postnataler Behandlung mit dem AAV9-*FIG4*-Vektor an Tag 1 oder 4 überlebten die Mäuse mindestens 1 Jahr, wobei die motorischen Leistungen weitgehend normal waren und die neurophysiologischen und histopathologischen Ergebnisse kaum Anzeichen einer Neuropathie ergab. Auch bei einer späteren Behandlung, an Tag 7 oder 11 postnatal, war die Überlebensspanne signifikant verlängert und die Funktion der peripheren Nerven verbessert. Es wurden keine unerwarteten unerwünschten Wirkungen beobachtet, der AAV9-vermittelte Ersatz von *FIG4* wurde gut verträgliche und wirksame Behandlungsstrategie von CMT4J erprobt werden (138).

3.4.1.2 AAV9-assoziiierter Therapieansatz für CMTX1

Mutationen im *GJB1*-Gen, welches für das Gap Junction-Protein Connexin32 (Cx32) kodiert, verursachen die demyelinisierende, X-chromosomale Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (CMTX1). Dafür wurde ein Gentherapieansatz entwickelt, bei dem ein AAV9-Vektor verwendet wird, um das *GJB1*-Gen mit dem Myelinprotein-Null (*MPZ*)-Promotor in Schwann-Zellen zur gezielten Expression zu bringen. Die lumbale intrathekale Injektion führte zu einer weitreichenden Verteilung im peripheren Nervensystem, sowie zu einer Cx32-Expression in den myelinisierten Fasern. Im Mausmodell zeigte sich eine Verbesserung der motorischen Leistung und der Leitungsgeschwindigkeit des Ischiasnervs sowie eine verbesserte Myelinisierung im peripheren Nervengewebe. Diese Studie belegt, dass ein AAV9-vermittelter Gentherapieansatz, der auf Schwann-Zellen abzielt, potenziell zur Behandlung von CMT1X geeignet ist (139).

3.4.2 Antisense-Oligonukleotid (ASO)-Technologie

Ein Antisense-Oligonukleotid (ASO) ist eine kurzkettige, synthetisch hergestellte Nukleinsäure, ein künstliches Oligomer mit einer frei wählbaren Basensequenz, die komplementär an die betreffende mRNA-Sequenz binden und deren Abbau stimulieren. Es kann so modifiziert werden, dass eine ausreichende Stabilität gegenüber abbauenden Enzymen gewährleistet ist.

Die spezifische Bindung des Antisense-Oligonukleotids an die komplementäre Sequenz der RNA des Zielproteins kann die Bildung des Zielproteins verhindern oder das Exon skippen fördern (140). ASO-basierte Behandlungen haben den Nachteil, dass sie weniger dauerhaft sind als viral verabreichte Therapien, da mehrere Dosen notwendig sind, um die Wirkung über die gesamte Lebensdauer eines Patienten aufrecht zu erhalten. Dies ist jedoch auch eine Stärke der Behandlung, da beim Auftreten negativer Wirkungen die Behandlung abgebrochen oder die Dosierung angepasst werden kann (141). Ökonomisch gesehen sind ASOs-vermittelte Therapien derzeit kostengünstiger als die Herstellung viraler Faktoren.

Im Fall von CMT1A, verursacht durch Genduplikation und Überexpression von *PMP22*, war die ASO-vermittelte Reduzierung der Genexpression bislang erfolgreich in präklinischen Studien mit Maus- und Rattenmodelle. Bemerkenswert ist, dass die Behandlung nach Ausbruch der Erkrankung, Myelinisierung und motorische Nervenleitgeschwindigkeit fast auf das Niveau von Wildtyp-Tieren zurückbringen konnte (142).

3.4.3 Gentherapie mit Hilfe von siRNA

Die Verbindung der Fettsäure mit der siRNA verbessert zelluläre Aufnahme und Verteilung. Ein Fettsäure-Ligand-konjugiertes Oligonukleotid (FALCON: Fatty Acid Ligand Conjugated Oligonucleotide) besteht aus zwei Komponenten: Einer kleinen (small), interferierende RNA (siRNA), konjugiert mit natürlich vorkommenden Fettsäuren, die für das Zielgewebe optimiert sind (143).

In den Blutkreislauf gelangt, bindet der Fettsäureanteil an Albumin und andere zirkulierende Plasmaproteine, so dass sich FALCON-siRNA im Körper verteilt, während die schnelle Ausscheidung durch die Nieren verhindert wird. Im Zielgewebe angekommen, löst sich die FALCON-siRNA vom Albumin und wird über Fettsäurerezeptoren in die Zielzelle aufgenommen. In der Zelle angekommen, interagiert die siRNA mit ihrer Ziel-mRNA über den RNA-induzierten Silencing-Komplex (RISC). Diese Interaktion verhindert die Translation der mRNA, wodurch die Expression des krankheitsverursachenden Proteins unterdrückt wird.

Am Mausmodell, das menschliches PMP22 von CMT1A überexprimiert, konnte der Wirkungsnachweis dafür gezeigt werden. Erreicht werden konnten sowohl eine Demyelinisierung der Axone bis auf normales Niveau, eine Verbesserung von Muskelmasse, Griffkraft, Koordination und Beweglichkeit. Dies ist gleichbedeutend mit einer Umkehrung mehrerer Aspekte des Phänotyps von CMT1A im Tiermodell. Eine erste klinische Studie wurde für 2024 angekündigt (144).

4. Hintergrund der Aufgabenstellung: Krankheitskosten – Cost of Illness (COI)

Medizinischer Fortschritt und demografischer Wandel bedingen einen steigenden Bedarf an Gesundheitsdienstleistungen. Mit Hilfe von Krankheitskosten- (Cost of Illness, COI) Studien soll die sozioökonomische Krankheitslast geschätzt werden. Finanzielle Auswirkungen, für den Patienten und die Gesellschaft, werden sichtbar.

In einem gesundheitsökonomischen Ansatz möchten wir den Zusammenhang zwischen den medizinischen Möglichkeiten, ihrer Finanzierbarkeit und Qualität darstellen. Erstellung, Verteilung und Verbrauch von Gesundheitsgütern werden analysiert. Wissenschaft und Politik fordern für Kosteneinsparung im Gesundheitswesen eine Steigerung von Effektivität und Effizienz. Eine Erfassung des Ressourcenverbrauchs ist dafür Voraussetzung (8).

Aus der Sicht eines Kostenträgers sind Kosten Ausgaben, die im Zusammenhang mit der Krankheit entstehen, aus gesellschaftlicher Perspektive gesehen werden aus Einsparungen des einen Kostenträgers (z. B. der Krankenversicherung) oft Ausgaben eines anderen (z. B. der Rentenversicherung).

Aus diesem Grund wurde bei der vorliegenden Studie die gesellschaftliche Perspektive gewählt. Die Kosten sollen den mit der Diagnose verbundenen Ressourcenverbrauch erfassen.

Es lassen sich im Wesentlichen drei Kostenarten unterscheiden (Abb.2):

- Direkte Kosten, unterteilt in medizinische und nicht-medizinische Kosten,
- Indirekte Kosten, welche vor allem verlorengegangene Ressourcen in Form von Arbeitszeit umfassen
- Immaterielle Kosten, welche, z.B. in Form von reduzierter Lebensqualität, reduziertem Selbstwertgefühl, Schmerz und Leid, schwer messbar sind (145–147).

4.1 Direkte medizinische und nicht-medizinische Kosten

Direkte Kosten entstehen direkt im Zusammenhang mit medizinischen und nichtmedizinischen Versorgungsleistungen. Innerhalb des Gesundheitswesens können diese Kosten einer bestimmten Leistung zugeordnet werden, es sind dann direkte medizinische Kosten, für:

- ambulante und stationäre Diagnostik und Behandlung (inklusive Laboruntersuchungen, ambulante und stationäre Rehabilitationsleistungen, Kurzzeitpflege, Pflegeheimaufenthalte u.a.),
- Arzneimittel,
- Hilfsmittel.

Direkte nicht-medizinische Kosten stehen ebenfalls direkt in Zusammenhang mit der Behandlung der Diagnose, fallen jedoch außerhalb des Gesundheitswesens an. Dazu gehören:

- Fahrt- und Transportkosten,
- Ausgaben für die behinderungsgerechte Umgestaltung des Umfeldes,
- Kosten für professionelle Unterstützung (z.B. Beratung durch Sozialdienst) und
- informelle Pflege.

Informelle Pflege bezeichnet Tätigkeiten, die ein Patient nicht mehr selbst durchführen kann und die durch Bezugspersonen ohne pflegerische Ausbildung, z.B. Angehörige, Nachbarn oder Freunde, geleistet werden (147).

4.2 Indirekte Kosten – Kosten durch verringerte oder verlorene Produktivität

Indirekte Kosten entstehen durch verringerte oder verlorene Produktivität (Ressourcenverlust hauptsächlich in Form von Zeit) durch krankheitsbedingte Ereignisse, durch Nebenwirkungen der Erkrankung oder Behandlung oder aufgrund der für die Behandlung aufgewendeten Zeit. Kosten verursachende Ereignisse sind:

- vorzeitige Todesfälle
- vorzeitige Rente / Berufsunfähigkeit
- Arbeitsunfähigkeit (wg. Krankheit oder Rehabilitation)
- verringerte Produktivität aufgrund verringerter Leistungsfähigkeit.

Die Bewertung der indirekten Kosten erfolgt über den Humankapitalansatz. Zur Berechnung werden Einkommensverluste aufgrund von kurz- und langfristigen Fehlzeiten im Zusammenhang mit CMT, Berufsunfähigkeit oder Veränderungen der Arbeitssituation, basierend entweder auf dem tatsächlich berichteten oder dem durchschnittlichen Lohnniveau, berechnet.

Indirekte Kosten können beim Patienten selbst, aber auch bei seinem Umfeld, den Angehörigen und Betreuenden, anfallen - z.B. bei Familienangehörigen, die ihre Erwerbstätigkeit reduzieren oder aufgeben, um sich um den Patienten zu kümmern. Dieser Aspekt ist nicht Gegenstand dieser Arbeit (145), (148).

4.3 Immaterielle Kosten

Bei den immateriellen (intangiblen) Kosten handelt es sich um krankheitsbedingte Nutzenverluste. Dazu gehören Schmerz und Leid, aber auch Stress, die Einschränkung der individuellen Freiheit (z.B. durch körperliche Beeinträchtigungen). Je nach Dauer und Schwere der Erkrankung können sie sehr hoch sein (148).

Die genaue Bewertung dieser Kosten ist schwierig, da Patienten verminderte Lebensqualität unterschiedlich empfinden. Eine Möglichkeit, die Höhe der immateriellen Kosten zu bestimmen, wäre die Frage, wie viel eine Person bereit ist zu zahlen, um die Einschränkung der Lebensqualität zu vermeiden. Diese Zahlungsbereitschaft ist schwer quantifizierbar.



Abbildung 2: Zusammensetzung von Krankheitskosten

5. Durchführung der Arbeit - Material und Methoden

5.1 Rekrutierung über das CMT-Patientenregister

Über das im Jahr 2013 am Friedrich-Baur-Institut etablierte, nationale CMT-Patientenregister wurden Patienten identifiziert und kontaktiert.

Der Fragebogen zum Projekt (siehe Anhang 1 und 2) wurde in Zusammenarbeit mit Patienten und Gesundheitsökonominnen entwickelt. Er umfasste den Gesundheitszustand inklusive wahrgenommener Beeinträchtigungen im Alltag und Arbeitsleben, den Verbrauch von Gesundheitsressourcen, CMT-erkrankungsbezogene Ausgaben und soziodemographische Daten.

Informationen aus dem Register wurden im Hinblick auf die genetischen Testergebnisse zur Sicherung der Diagnose und die Ergebnisse des CMT-Neuropathie-Score (CMTNS2) als Maß für den Schweregrad der Erkrankung herangezogen. Ab einem Alter von 16 Jahren wurden die Fragebögen an die potenziellen teilnehmenden Patienten direkt, bei jüngeren Patienten an Eltern oder Pflegeeltern, online oder per Post gesendet. Der Befragungszeitraum umfasste sechs Monate im Jahr 2015 (08.06. – 31.12.2015). Für die Berechnung der Einheitspreise beziehen sich die Daten auf Werte für 2015 (149,150). Von der Ethik-Kommission des LMU Klinikum München wurde die Genehmigung zur Durchführung der Studie gegeben (Aktenzeichen 281-15, Ethikkommission bei der LMU München), Patienten und / oder Betreuungspersonen (Eltern/Pflegeeltern) gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme vorab.

5.2 Gewinnung der Daten

Nach der Erstellung der Fragebögen (Anlage 1 und 2) erfolgte die Kostenermittlung in drei Schritten. Zunächst wurde die Menge des Ressourcenverbrauchs bestimmt. Direkte Kosten, der Ressourcenverbrauch von Gesundheitsgütern und -dienstleistungen (ambulante und stationäre medizinische Konsultationen und Behandlungen - einschließlich psychologischer Betreuung, Schlaflabor, Diagnostik, Rehabilitationsprogrammen, medikamentöser Behandlung, Heil- und Hilfsmittel), und indirekte Kosten (Höhe des Ressourcenverbrauchs, der durch vorübergehende oder dauerhafte Morbidität und vorzeitiger Mortalität entsteht, also Produktivitätsverluste; entgangene Wertschöpfung) wurden erhoben (151). Indirekte Kosten, die den Produktivitätsverlust widerspiegeln, wurden mit dem Humankapital-Ansatzes geschätzt. Wir berechneten die Verluste aufgrund von kurz- und langfristigen Fehlzeiten im Zusammenhang mit CMT, Berufsunfähigkeit oder Veränderungen der Arbeitssituation, basierend Lohnniveau der Patienten im Jahr 2015. Für 114 Patienten unter 16 Jahren berechneten wir jeweils den Produktivitätsverlust der Eltern (152). Die jährlichen direkten medizinischen Krankheitskosten wurden monetär mit Einheitspreisen, wie sie für das deutsche Gesundheitssystem vorgeschlagen wurden, bewertet (149). Verwaltungskosten der Kostenträger sind in den Bewertungssätzen nicht enthalten.

Für die Durchführung wurde der Prävalenzansatz gewählt, indem die Kosten der Anzahl der Krankheitsfälle über eine definierte Periode erfasst werden (153). Krankheitskosten werden dabei geschätzt, in dem die Kosten aller Patienten mit einer CMT in einem bestimmten Zeitraum berücksichtigt werden. Liegen Daten für mehrere Jahre vor, ist es möglich, die Entwicklung der Kosten für eine bestimmte Diagnose im Zeitverlauf zu beschreiben und eine Prognose für die zukünftigen Kosten zu geben (154). Der Ressourcenverbrauch wurde über den „Bottom-up“-Ansatz, der Erfassung der Daten beim einzelnen Patienten ermittelt und ergänzend über den „Top-

down“-Ansatz auf hochaggregierte Daten zurückgegriffen (z.B. statistisches Bundesamt). In Abhängigkeit von der genutzten Ressource wurden unterschiedliche Erinnerungszeiträume verwendet. Auf den vergangenen Monat bezog sich die Frage für verschreibungspflichtige Medikamente, die Inanspruchnahme von Heilmitteln (Physio- und Ergotherapie), psychologische Unterstützung und Fitnessstudio auf die letzten 3 Monate. Ambulante ärztliche Konsultationen wurden für die letzten 6 Monate rückwirkend erfasst, 12 Monate rückblickend die Inanspruchnahme von Schlaf-labor, stationären Krankenhausaufenthalten und Kurzzeitpflege. In Anspruch genommene Rehabilitationsmaßnahmen wurden für den Zeitraum der zurückliegenden 2 Jahre aufgenommen. Fahrtkosten oder zu leistenden Zuzahlungen wurden dabei jeweils separat mit erfragt.

Die ermittelten Kosten wurden extrapoliert auf ein Jahr hochgerechnet. Bei länger genutzten Ressourcen, wie z.B. medizinischen Hilfsmitteln, wurde die aktuelle Nutzungsdauer mit erfragt. Für behinderungsbedingte, bauliche Anpassungen von Wohnung, Auto oder Arbeitsplatz, und anwaltliche Unterstützung wurden die Gesamtkosten durch die Krankheits-Dauer geteilt (definiert als Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Zeitpunkt der Erhebung). Preise für Arzneimittel wurden mit Hilfe der Lauer-Taxe der Lauer-Fischer GmbH, Fürth ermittelt. Die unterschiedlichen Preise für GKV und PKV wurden entsprechend ihrer Anteile an den Patienten gewichtet. Dabei konnte die Nutzung von Rabattverträgen nicht berücksichtigt werden, da der Inhalt dieser Verträge vertraulich ist (149).

5.3 Statistische Analyse

Eine Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Veränderung der jährlichen Krankheitskosten in Abhängigkeit von soziodemografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen vorherzusagen zu können. Die Daten wurden dafür in ein verallgemeinertes lineares Modell (generalized linear model [GLM]) eingegeben, das aufgrund der Datenstruktur gewählt wurde. In diesem Modell fallen die Annahmen der Varianzhomogenität und der Normalverteilung der Fehler weg.

Da der Anteil der Patienten mit Nullkosten unter 5 % lag und daher von einem geringen Einfluss auf die endgültigen Kostenschätzungen ausgegangen werden konnte, wurde ein einteiliges Modell verwendet (155). Die Berechnung der marginalen Effekte erfolgte mit dem "margins"-Paket in R.

6. Ergebnisse

6.1 Zusammensetzung und Charakterisierung der Patientenkohorte

480 (72,1 %) von 666 zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Patientenregister eingetragenen und zur Teilnahme eingeladenen Patienten nahmen an der Befragung teil. Von diesen lag für 397 (82,7 %) eine genetisch bestätigte CMT-Diagnose vor.

6.1.1 Soziodemografie

6.1.1.1 Altersgruppen und Krankenversicherung

Das Alter der Patienten lag zwischen 3 bis 95 Jahren mit einem medianen Alter von 47,0 Jahren. 57,2 % der Teilnehmer (n=227) waren weiblich.

Im Vergleich zu repräsentativen Daten für Deutschland zeigte unsere Studienpopulation einen ähnlichen Anteil von Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (156).

6.1.1.2 Familienstand und Wohnsituation

302 Teilnehmer gaben an, verheiratet zu sein (Tab. 3), ein Drittel der Patienten lebte in einem Haushalt, in welchem mindestens eine weitere Person von CMT betroffen war, am häufigsten waren dies die eigenen Kinder, Eltern oder Geschwister des Patienten (54,9; 49,6 bzw. 16,5 %) (Tab. 4).

Familienstand (n=384)	Anzahl	Wert (%)
alleinstehend, geschieden, verwitwet	82	21,4
verheiratet, in Partnerschaft	302	78,6

Tabelle 3: Familienstand
Quelle: (152)

Wohnsituation (n=383)	Anzahl	Wert (%)
zusammen mit der Familie / Wohngemeinschaft	316	82,5
allein	66	17,2
betreutes Wohnen	1	0,3

Tabelle 4: Wohnsituation
Quelle: (152)

6.1.1.3 Bildungsstand und Berufstätigkeit

Der Bildungsstand (Tab. 5) der Patienten wurde gemäß der International Standard Classification of Education (ISCED) 2011 klassifiziert und als niedrig, mittel und hoch aufgeführt (157). Dabei handelt es sich um eine Einteilung der Allgemein- und Berufsbildung.

Als niedrig zählen die Bereiche unterhalb Sekundarbereich II (ISCED 0-2), dazu gehören:

ISCED 0: Elementarbereich: Frühkindliche Bildung, Betreuung von Kindern bis zum Schuleintritt,
 ISCED 1: Primarbereich: Schulbildung bis zur 4. Klasse,
 ISCED 2: Sekundarbereich I: Schulbildung bis zur 10. Klasse, berufsvorbereitende Schulen.

Zum mittleren Bildungsstand gehören der Sekundarbereich II und der postsekundäre nichttertiäre Bereich (ISCED 3-4):

ISCED 3: Schulbildung bis zur 13. Klasse, Berufsschulen und Berufsfachschulen (ohne Gesundheits- und Sozialberufe),

ISCED 4: Abendgymnasien, Fach- und Berufsoberschulen, Zweitausbildung an Berufs- und Berufsfachschulen sowie berufliche Programme, die sowohl einen Berufsabschluss wie auch eine Studienberechtigung vermitteln.

Von einem hohen Bildungsstand wird im Tertiärbereich (ISCED 5-8) gesprochen:

ISCED 5: Meisterausbildung (bis unter 880 Stunden),

ISCED 6: Bachelorstudiengänge, Diplom (FH)-Studiengänge, Fachschulen (auch Meisterausbildung über 880 Stunden; ohne Gesundheits- und Sozialberufe), Fachwirt- und Fachakademieausbildung,

ISCED 7: Master- und Diplomstudiengänge,

ISCED 8: Promotionsstudium.

Im Vergleich zu repräsentativen Daten für Deutschland zeigte unsere Studienpopulation ein höheres Bildungsniveau (158).

233 Teilnehmer gaben an, berufstätig zu sein (Tab. 6).

Der Median des Bruttojahreseinkommens lag bei 33.000 Euro (Tab. 7).

Bildungsstand (n=371)	Anzahl	Wert (%)
Niedrig	16	4,3
Mittel	184	49,6
Hoch	171	46,1

Tabelle 5: Bildungsstand
 Quelle: (152)

Beschäftigungsstatus (n=383)	Anzahl	Wert (%)
Student/Schüler	17	4,4
aufgrund von CMT aus dem Erwerbsleben ausgeschieden	79	20,6
Berufstätig	233	60,8
nicht berufstätig	16	4,2
Bezieher von Rente/Pension	38	9,9

Tabelle 6: Beschäftigungsstatus
 Quelle: (152)

Bruttojahreseinkommen (EUR) [Median (IQA), n=270]	33.000
(17.967-42.640)	

Tabelle 7: Bruttojahreseinkommen
 Quelle: (152)

6.1.2 Humangenetischer Befund

Für 62,0 % der 397 Teilnehmer wurde die Diagnose einer CMT1A bestätigt, mit absteigender Häufigkeit lagen HNPP, CMTX1, CMT1B, CMT2A, CMT4C und weitere Subtypen vor (Abb.4).

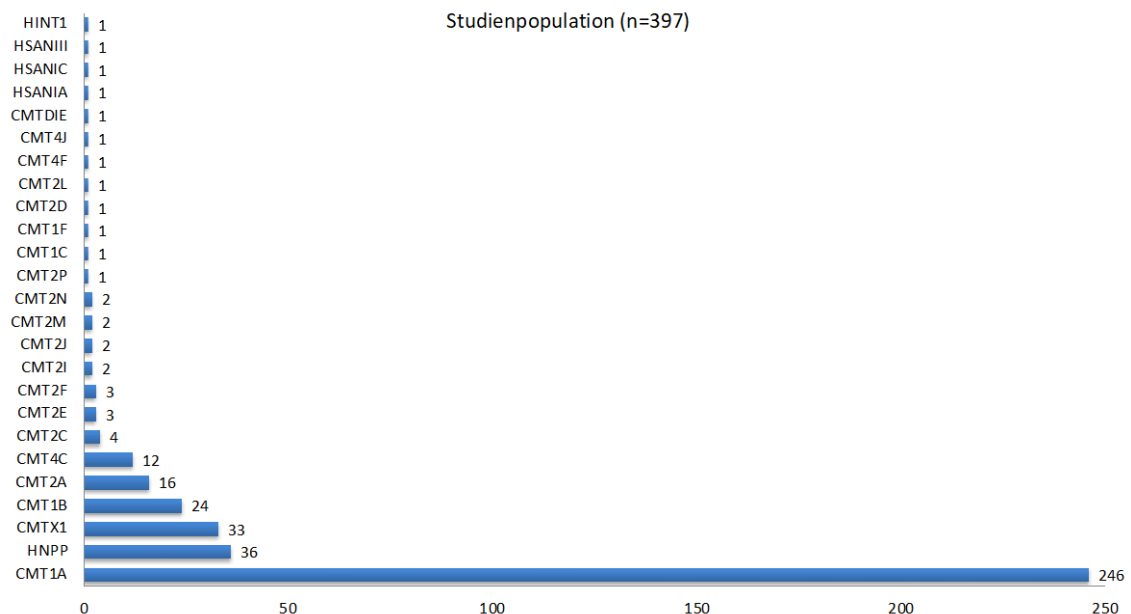


Abbildung 3: Zusammensetzung der Studienpopulation nach humangenetischen Befund
Quelle: CMT-Patientenregister

6.1.3 Krankheitsspezifische Variablen

6.1.3.1 Krankheitsdauer

Zwischen den Gesamtkosten und der Dauer der Erkrankung zeigte sich bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ eine positive Korrelation ($p = 0,093$). 383 Patienten gaben hierzu Auskunft. Es konnte eine Krankheitsdauer ab Symptombeginn im Median von 27 Jahren (16-41) festgestellt werden.

6.1.3.2 Sozialversicherung

Die Teilnehmer an dieser Studie waren zu einem vergleichbaren Anteil von nahezu 90 % wie die deutsche Bevölkerung gesetzlich versichert (156). Von 392 Befragten waren nur 29 in der Pflegeversicherung eingestuft. Zum Zeitpunkt der Erhebung waren in Deutschland Pflegestufen (Stufe 0 bis 3) gültig. Eine höhere Pflegestufe bedeutete einen höheren Bedarf an persönlicher Pflege (Stufe 1: mindestens 90 min/d; Stufe 2: mindestens 3 h/d; Stufe 3: mindestens 5 h/d).

6 Patienten gaben an, dass die ständige Anwesenheit einer Pflegeperson erforderlich sei.

Sozialversicherung (n=392)	Anzahl	Wert (%)
gesetzliche krankenversichert	344	87,8
Einstufung in Pflegeversicherung	29	7,4

Tabelle 8: Sozialversicherung
Quelle: (152)

6.1.3.3 CMTNS2

Für 274 der 397 Teilnehmer war im Patientenregister der CMTNS2-Score erhältlich und wies für 60 % dieser Teilnehmer den Grad der Betroffenheit als mittelschwer aus (11-20 Punkte), knapp ein Viertel (24 %) davon war schwer betroffen (>20 Punkte; 66 Teilnehmer) während 16 % leicht betroffen waren (0-10 Punkte, 45 Teilnehmer) (Abb. 5). Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen den Gesamtkosten und dem CMTNS2.

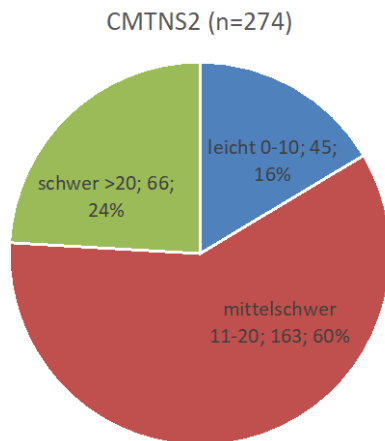


Abbildung 4: CMTNS2 der Studienpopulation

6.1.3.4 Komorbiditäten, Body-Mass-Index (BMI)

Komorbiditäten wie z.B. Taubheit, Optikus-Atrophie, Skoliose, Zwerchfellbeteiligung oder Stimmbandlähmungen, können hinweisend auf den zugrunde liegenden genetischen Defekt sein. Häufige Komorbiditäten sind Restless-Legs-Syndrom, Fatigue oder Skoliose (159).

Mehr als 30 % der Patienten berichten über CMT-assoziierte Komorbiditäten wie Skoliose (11,3 %), Fuß- oder Zehendeformitäten (6,5 %), Restless-Legs-Syndrom und Hüft dysplasie (je 4,3 %) oder Schwerhörigkeit (4,0 %) und/oder weiteren Komorbiditäten (24,7 % Probleme mit der Wirbelsäule, 20,0 % Organdysfunktionen wie Diabetes, Schilddrüsen- oder Lebererkrankungen und 16,0% Herz-Kreislauf-Erkrankungen) (Tab. 9).

CMT-assoziierte Komorbiditäten	Anzahl	Wert (%)
Skoliose	45	11,3
Fehlstellung der Füße / Zehen	26	6,5
Restless-Legs-Symptomatik	17	4,3
Hüft dysplasie	17	4,3
Schwerhörigkeit	16	4,0
Schlafstörungen, Apnoe	15	3,8
Weitere Komorbiditäten	Anzahl	Wert (%)
Erkrankungen an Wirbelsäule und Bandscheibe	99	24,7
Funktionsstörung verschiedener Organe	80	20

Erkrankung des Herz- Kreislaufsystems	64	16
Erkrankungen der Gelenke	47	11,7
Dermatologische Erkrankungen	47	11,7
Psychische Erkrankungen	40	10

Tabelle 9: Häufige Komorbiditäten
Quelle: (152)

Body-Mass-Index (BMI) [n=382]	Anzahl	Wert (%)
Untergewicht (<18,5 kg/m ²)	8	2,1
Normalgewicht (18,5-24,9 kg/m ²)	179	46,9
Übergewicht (25-<29,9 kg/m ²)	125	32,7
Adipositas (≥30 kg/m ²)	70	18,3

Tabelle 10: Body-Mass-Index (BMI)
Quelle: (152)

6.2 Quantifizierung des Ressourcenverbrauchs

Um auch für nicht normalverteilte Kostendaten die mittleren Kosten und Bootstrap-95 %-Konfidenzintervalle berechnen zu können, wurde die in IBM® SPSS® Statistics Version 24 implementierte, verzerrungs-korrigierte Technik angewendet. Unterschiede bei den Gesamtkosten zwischen den CMT-Subtypen und die Zusammenhänge hinsichtlich soziodemografischer und krankheitsspezifischer Parameter wurden mit dem Mann-Whitney U-Test, dem Kruskal-Wallis-Test und der Rangkorrelation nach Spearman analysiert. Der Mann-Whitney U-Test als nichtparametrisches Verfahren ermöglicht es, anhand der Stichproben Hypothesen über die Lageparameter (Mittelwert oder Median) der Grundgesamtheit zu prüfen.

Mit dem Kruskal-Wallis-Test werden (mindestens ordinal skalierte) Stichproben von Zufallsvariablen hinsichtlich ihres Lageparameters untersucht, ob sie aus einer gleichen Verteilung stammen, ohne dass diese Verteilung bekannt ist (160).

Der Verbrauch von Ressourcen und die damit verbundenen Kosten spiegeln die Heterogenität verschiedener CMT-Subtypen wider (15,17,18). Der häufigste Subtyp, CMT1A, unterschied sich in den Kosten nicht von den anderen Subtypen, was den oft moderaten klinischen Phänotyp bei CMT1A im Vergleich zum meist milden klinischen Bild bei HNPP und die größere phänotypische Variabilität bei den Subtypen CMT2 und CMT4 widerspiegelt (36).

Alter, CMT-Subtyp, CMTNS2, Krankheitsdauer, Komorbiditäten, Vorliegen einer Pflegestufe, Arbeitsstatus, Art der Krankenversicherung und BMI wurden als Vorhersagevariablen (Prädiktoren) für die Entwicklung der Gesamtkosten ($p < 0,1$) identifiziert (Tabellen 9-11). Demgegenüber wurden die Variablen Geschlecht, Familienstand, weiterer CMT-Patient im gleichen Haushalt, Wohnsituation, Bildungsstand oder, wenn Patienten sich selbst als beeinträchtigt in den täglichen Aktivitäten und/oder Arbeit einstufen, als nicht-signifikante Prädiktoren nicht in die Regressionsanalyse aufgenommen ($p > 0,1$).

Die Veränderung der Gesamtkosten (in €) für 2015 ist in Tabelle 11 dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % gesetzt.

Variablen	Veränderung der Gesamt- kosten in EUR	Konfidenzintervall 95 %	p-Wert
Altersgruppen (Referenzgruppe: 46-60 Jahre)			
<30 Jahre	-10.379	-18.979 bis -1.779	0,018*
31-45 Jahre	565	-5.608 bis 6.739	0,858
61-75 Jahre	-5.484	-11.160 bis 193	0,058
>75 Jahre	-17.885	-32.721 bis -3.049	0,018*
CMT-Subtyp (Referenz: HNPP)			
CMT1	5.933	-5.876 bis 17.743	0,325
CMT2	21.057	5.886 bis 36.228	0,007*
CMT4	4.979	-9.197 bis 19.155	0,491
CMTX	7.524	-6.578 bis 21.625	0,296
Andere CMT-Subtypen	23.470	-5.287 bis 52.226	0,110
CMTNS2	1.435	922 bis 1.947	0,000*
Dauer der Erkrankung seit dem Auftreten erster Symptome (in Jahren)	1.435	-325 bis 25	0,093
Komorbiditäten (CMT-assoziiert und/oder weitere)	7.398	1.494 bis 13.302	0,014*
Einstufung in die Pflegeversicherung (Referenz: keine Pflegestufe)	8.169	-548 bis 16.887	0,066
Derzeit erwerbstätig (Referenz: nicht erwerbstätig)	-9.772	-15.131 bis -4.412	0,000*
privat krankenversichert (Referenz: gesetzlich krankenversichert)	-9.077	-19.184 bis 1.031	0,078
Body-Mass-Index (BMI) (Referenz: Normalgewicht)			
Untergewicht (<18,5 kg/m ²)	7.539	-1.695 bis 16.773	0,110
Übergewicht (25-<29,9 kg/m ²)	6.522	73 bis 12.971	0,048*
Adipositas (≥30 kg/m ²)	3.995	-1.207 bis 9.198	0,132
N		253	
AIC		5626,7	
BIC		5697,9	

* p<0,05

Tabelle 11: Veränderung der Krankheitskosten pro Jahr in Abhängigkeit von individuellen Veränderungen bei soziodemografischen und krankheitsspezifischen Variablen
Quelle: (152)

6.2.1 Direkte Kosten

In Bezug auf den Verbrauch medizinischer und nicht-medizinischer Ressourcen aufgrund von CMT wurden medizinische Hilfsmittel (von 84,6% der Teilnehmer), ambulante Arztbesuche (83,6 %) und weitere Therapien (67,6 %) relativ häufig in Anspruch genommen. Von den Patienten, die die Nutzung weiterer Therapien angaben, waren dies zu 91,7% Physiotherapie, gefolgt von Podologie und Ergotherapie mit 33,0 % und 30,8 %, was im Median zu 40 Besuchen pro Jahr führte. Im Median wurden sechs Arztbesuche pro Jahr angegeben. 81,5 % der Patienten nutzten Mobilitätshilfsmittel. Alltagshilfsmittel und Hilfsmittel zur Unterstützung der Pflege wurden seltener eingesetzt (44,5 % und 7,7 %) (Tab. 12).

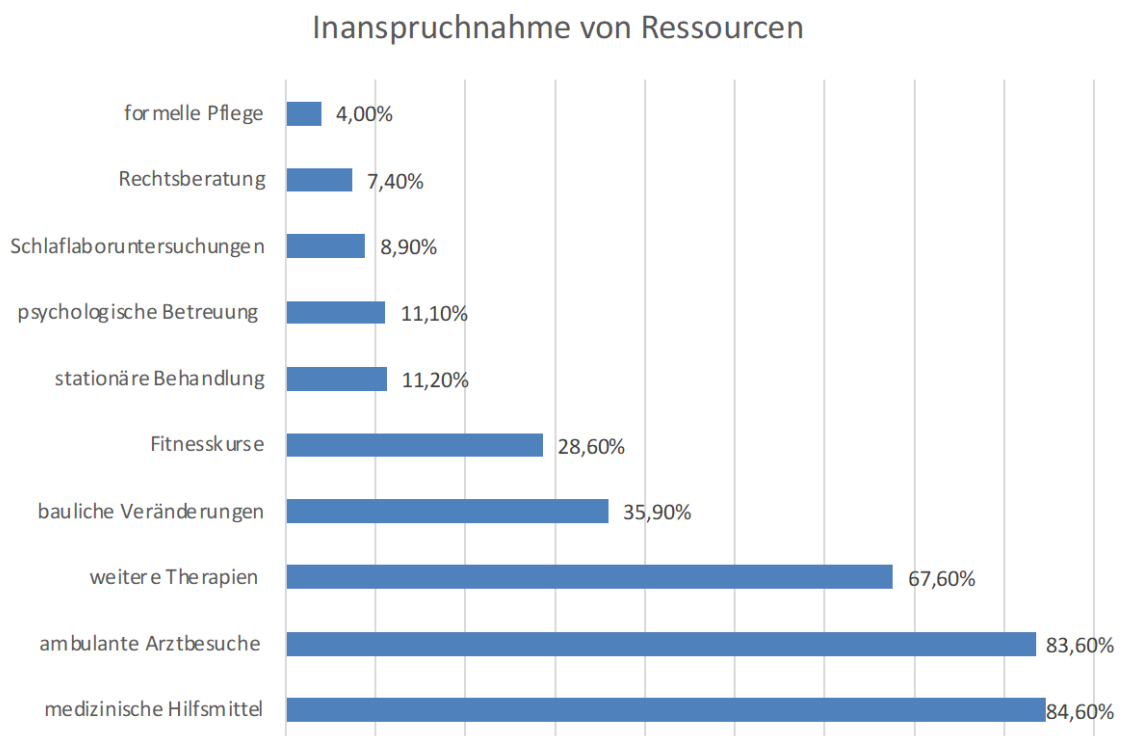


Abbildung 5: Inanspruchnahme von Ressourcen im Zusammenhang mit CMT (n = 337-397)
Quelle: (152)

Die geringste Inanspruchnahme wurde für stationäre Behandlung (11,2 %), psychologische Betreuung (11,1 %), Schlaflaboruntersuchungen (8,9 %) und formelle Pflege, z.B. durch mobile Pflegedienste oder stationäre Kurzzeitpflege (4,0 %) angegeben (Abb. 6).

Relevante Unterschiede ergaben sich für die direkten Krankheitskosten zwischen HNPP und CMT2 (Δ € 11.485), und zwischen HNPP und CMT4 (Δ € 18.056) (Abb. 7).

Unterschiede zwischen anderen Subtypen hinsichtlich der direkten oder gesamten Kosten wurden nicht festgestellt.

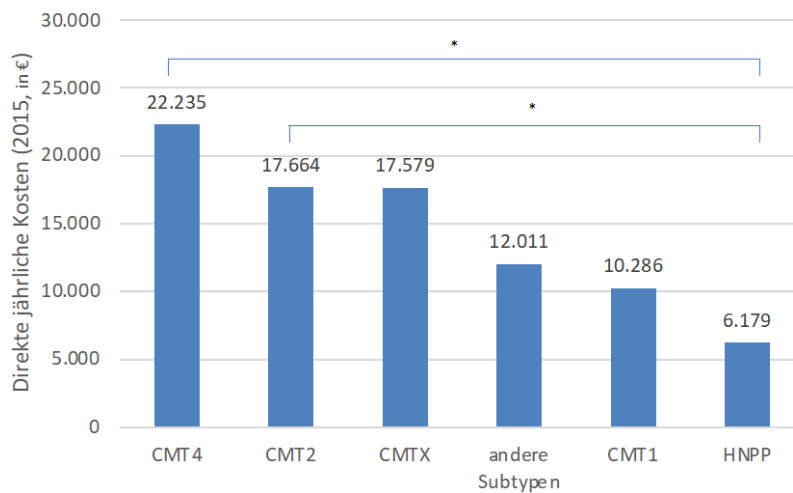


Abbildung 6: Direkte (medizinische und nicht-medizinische) jährliche Krankheitskosten (in €) für CMT-Subtypen (2015)

* $p < 0.05$

Quelle: (152)

6.2.2 Indirekte Kosten

Mit dem Humankapitalansatz wurden die indirekten Kosten, die den Produktivitätsverlust durch Krankheit (Arbeitsausfall oder Reduzierung der Arbeitsleistung) oder Tod widerspiegeln, geschätzt. Berechnet wurden die Kosten aufgrund von Kurz- und Langzeitarbeitsunfähigkeit oder anderer notwendiger Veränderungen der Beschäftigung im Zusammenhang mit CMT, anhand des von den Patienten berichteten tatsächlichen oder allgemeinem durchschnittlichen Lohnniveau für das Jahr 2015 (161). Für 114 Patienten unter 16 Jahren wurde jeweils der Produktivitätsverlust der Eltern zu den Kosten addiert. Aufgrund von Arbeitszeitausfall entstanden geschätzte indirekte Kosten von 5.931 € (95 % CI: 4.864-7.090) pro Patient im Jahr 2015 (Mittelwert: 37,8 Median: 4,3). Damit wiesen berufstätige Patienten mit CMT im Vergleich zur deutschen Bevölkerung fast doppelt so viele Fehltage auf (19,5 gegenüber 37,8) (162).

Fast die Hälfte der Patienten (47,0 %) wurde durch Angehörige oder Freunde mit informeller Pflege unterstützt. Dennoch fanden sich große Unterschiede hinsichtlich der Pflegebedürftigkeit, was sich in einem Median von 1,5 (Bereich: 0,2 bis 40) Stunden pro Tag der informellen Pflege pro Patient äußert. Am häufigsten kümmern sich Partner und Ehegatten (39,9 %) sich um den CMT-Patienten. Damit wurden informelle Pflegekosten (Übernahme von Tätigkeiten, die der Pflegebedürftige allein nicht mehr ausüben kann und die durch direkte Bezugspersonen ohne pflegerische Ausbildung geleistet werden) und indirekte Kosten (Produktivitätsverlust) als die höchsten Kostenkomponenten bei CMT-Patienten identifiziert. Dies steht im Einklang mit veröffentlichten Ergebnissen aus Deutschland, die zeigen, dass der Produktivitätsverlust von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (Amyotrophe Lateralsklerose, fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, Myasthenia gravis) und deren pflegender Angehöriger einen häufig vernachlässigten, aber dennoch wichtigen Kostenfaktor darstellt (163).

35,9 % der Patienten benötigten bauliche Veränderungen an ihrem Arbeitsplatz, Haus oder Auto. Weitere Ressourcen, die von Patienten aufgrund ihrer CMT in Anspruch genommen werden, sind z.B. Fitnesskurse oder Rechtsberatung (28,6 % bzw. 7,4 %). Im Gegensatz wurde selten formelle Pflege in Anspruch genommen. Dennoch gab es große Unterschiede in der Anzahl der Stunden

formeller und informeller Pflege der Patienten, wie die breiten Konfidenzintervalle dieser Kostenfaktoren zeigen (Tab. 12). Da es sich um nicht normalverteilte Daten handelt, wurde der Median verwendet.

	€ / Jahr [MW]	95 %-KI	% Gesamt
Direkte medizinische Kosten	4.683	3.882-5.569	26,9
ambulante Arztbesuche (inklusive Schlaflabor und psychologische Unterstützung)	570	460-686	3,3
Stationäre Krankenhausaufenthalte	761	507-1.039	4,4
Rehabilitation	639	509-777	3,7
Arzneimittel	215	157-273	1,2
Heilmittel	1.307	1.158-1.472	7,5
Hilfsmittel	388	330-447	2,2
Formelle Pflege	859	293-1.543	4,9
direkte nicht-medizinische Kosten	7.053	5.461-8.927	40,5
informelle Pflege	5.859	4.603-7.280	33,6
sonstige professionelle Unterstützung	216	145-295	1,2
Kosten für Umbaumaßnahmen	573	305-930	3,3
Sonstige Aufwendungen	177	140-221	1
Fahrtkosten	336	274-411	1,9
direkte Kosten	11.736	9.947-13.636	67,3
indirekte Kosten	5.931	4.864-7.090	32,7
Gesamtkosten	17.427	15.169-20.047	100

Tabelle 12: Jahresgesamtkosten (2015) nach Kostenkategorien
Quelle: (152)

Da Ressourcenverbrauch und die damit verbundenen Kosten stark vom individuellen Wohlbefinden beeinflusst werden, könnten der wahrgenommene Leidensdruck und die psychische Belastung der Patienten ein wichtiger zusätzlicher Ergebnisparameter sein (164).

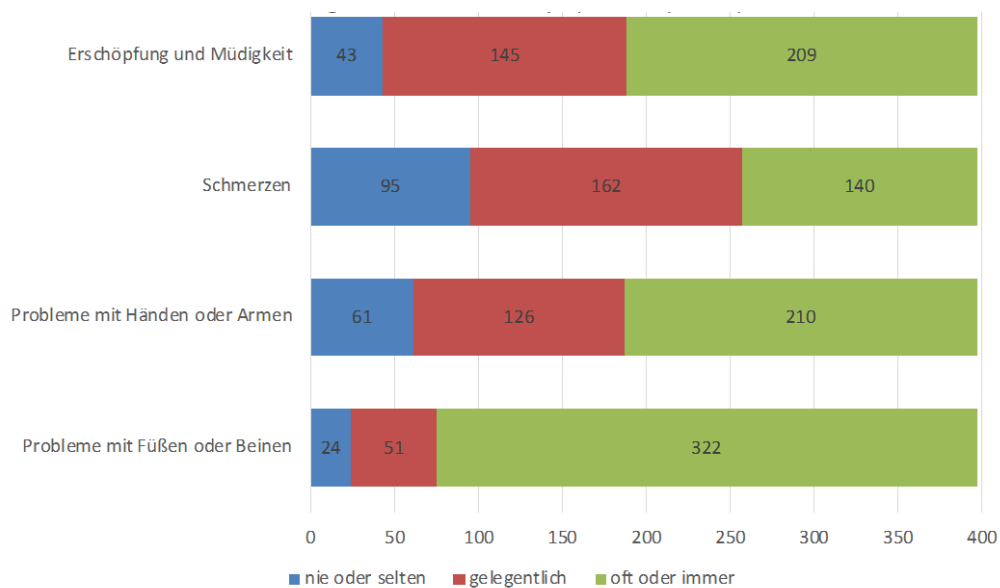


Abbildung 7: Angegebene Häufigkeit von Krankheitssymptomen

6.2.3 Beobachteter Einfluss des CMTNS2

Die Gesamtkosten stiegen mit jedem Punkt der CMTNS2 um € 1.435 (95 % CI: 922-1.947).

6.3 Gesamt-Krankheitskostenanalyse – Cost of illness (COI)

Auf der Basis des Ressourcenverbrauchs wurden die direkten und indirekten Krankheitskosten auf jährliche Pro-Kopf-Kosten von € 17.427 (95 % CI: 15.169-20.047, Tab. 12) geschätzt.

Zwei Drittel der Gesamtsumme waren direkte Kosten. Von den direkten medizinischen Kosten stellten Kosten für weitere Therapien wie Physiotherapie, Fußpflege und Ergotherapie mit 1.307 € den höchsten Kostenfaktor (95 % CI: 1.158-1.472) pro Patient und Jahr dar. 40,5 % der Gesamtkosten der Krankheit entfielen auf direkte nicht-medizinischen Kosten, bedingt durch hohe informelle Pflegekosten (5.859 €, 95 % CI: 4.603-7.280 pro Patient und Jahr).

Die Gesamtkosten fielen bei den folgenden Patientengruppen höher aus: Patienten, die arbeitsunfähig sind, verheiratete Patienten oder Patienten, die in einer Partnerschaft leben, Patienten mit CMT-assoziierten oder weiteren Komorbiditäten, Patienten, die ständige Betreuung durch eine andere Person benötigen oder in der Pflegeversicherung eingestuft sind ($p < 0,05$).

Die höchsten Kosten fielen bei einer 54-jährigen Frau mit CMT1A und einem CMTNS2 von 19 an; der Kostenausreißer war auf den Bedarf an ständiger Pflege zurückzuführen, der insgesamt 40 Stunden pro Tag an informeller Pflege durch die Eltern und den Partner der Patientin erforderte. Interessanterweise war diese Patientin noch nicht in eine Pflegestufe eingestuft worden und erhielt daher keine finanzielle Unterstützung für die formelle Pflege. Im Gegensatz dazu waren die 15 Patienten ohne berichtete Kosten heterogen in Bezug auf Alter (13-71 Jahre), Geschlecht, CMT-Subtyp (CMT1A, CMT1B, CMT1C, CMT2A, CMTX1, HNPP) und subjektiv bewertete Beeinträchtigung. Alle 15 Patienten waren mit einem CMTNS2 zwischen 4 und 16 leicht oder mäßig von der CMT betroffen.

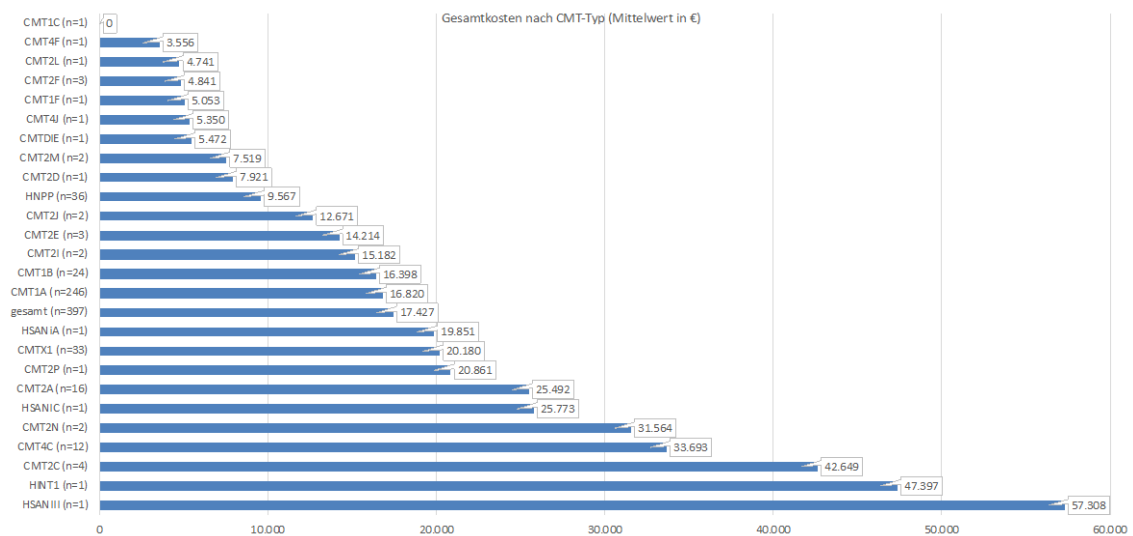


Abbildung 8: Gesamtkosten nach CMT-Typ
Quelle: (152)

Bei einigen CMT-Subtypen ergaben sich Unterschiede in den direkten Kosten, mit höheren Kosten für CMT2 (Mittelwert 17.664 €, 95 % CI: 9.091-26.238) und CMT4 (Mittelwert 24.235 €, 95 % CI: 5.771-42.698), verglichen mit Patienten mit hereditärer Neuropathie aufgrund von Drucklähmungen (HNPP, Mittelwert 6.179 €, 95 % CI: 3.532-8.826), während die mittleren Kosten bei CMT1 bei 10.286 € (95 % CI: 8.280-12.293, Abb. 7) liegen.

Die höchste Veränderung der Gesamtkosten wurde für CMT2 Patienten im Vergleich zu HNPP (+21.057€, 95 % CI: 5.886-36.228), gefolgt von <30 - und >75-Jährigen im Vergleich zu 46–60-jährigen Patienten. Die Gesamtkosten waren höher in der Altersgruppe 46-60 Jahre als bei jüngeren Patienten, bei übergewichtigen und adipösen Patienten im Vergleich zu Patienten mit normalem Gewicht und bei Patienten mit mittlerem im Vergleich zu hohem Bildungsniveau ($p < 0,05$).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die gesamte wirtschaftliche Belastung durch CMT in Deutschland hochgerechnet. Da die Prävalenz von CMT üblicherweise mit 1:2.500 beschrieben wird, kann von fast 33.000 CMT-Betroffenen in Deutschland im Jahr 2015 ausgegangen werden (165). Dies impliziert, dass die jährlichen Gesamtkosten von CMT bei 572,8 (498,6-658,9) Millionen € liegen.

Die Gesamtkosten sanken um 9.772 € (95 % CI: 4.412-15.131) ab, wenn die Patienten arbeitsfähig sind und stiegen um 7.398 € (95 % CI: 1.494-13.302), wenn die Patienten Komorbiditäten aufwiesen.

Obwohl die Dauer der Erkrankung kein statistisch signifikanter Prädiktor für die Gesamtkosten ist, zeigten sich abnehmende Kosten mit jedem zusätzlichen Jahr ($p < 0,1$).

7. Diskussion

7.1 Bewertung der Kosten

Die großen Unterschiede bei den Gesamtkosten, von 15 Patienten ohne jegliche berichtete Kosten bis hin zu fast 180.000 € bei einem einzelnen Patienten spiegeln die Heterogenität der Erkrankung wider und verdeutlichen die Schwierigkeiten bei der Modellierung der Prädiktoren für die Gesamtkosten.

Die Kostendaten wurden deskriptiv und ökonometrisch ausgewertet, es wurde überprüft, ob kausale Zusammenhänge zwischen ökonomischen und anderen Variablen bestehen.

Die von den Patienten berichteten CMT-assoziierten und anderen Komorbiditäten (Tab. 9) stellen einen einflussreicher Faktor dar, der zu höheren Gesamtkosten führte.

Analog dazu zeigten Usino et al., dass CMT1A-Patienten mit Komorbiditäten, insbesondere Diabetes, einen schwereren klinischen Phänotyp und höhere CMTNS2-Werte auf den motorischen Unterskalen (166). Nach Fridman et al. steigen die Gesamtkosten mit dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen durch den CMTNS, da dieser Score mit jedem Jahr um 0,124 Punkte ansteigt (127).

In dieser Studie bestätigte sich der Zusammenhang zwischen den Kosten und der Schwere der Erkrankung (CMTNS2) moderat. Dies deutet darauf hin, dass es neben dem Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung noch andere Aspekte den Ressourcenverbrauch beeinflussen. Ein wichtiger Aspekt könnten die spezifisch angepassten Bewältigungsstrategien von CMT-Patienten im Laufe der Zeit sein.

Obwohl das Alter von CMT-Patienten mit der Dauer dieser langsam fortschreitenden Krankheit korreliert, entstehen höhere Kosten für Patienten mittleren Alters, was am ehesten auf die Einbeziehung der indirekten Kosten für Patienten im arbeitsfähigen Alter zurückzuführen ist (5).

Die Art der Krankenversicherung ist kein Prädiktor für eine Veränderung des COI, aber die Gesamtkosten lagen tendenziell niedriger für Patienten mit privater Krankenversicherung. Dies kann auf einen geringeren Verbrauch von Ressourcen von Patienten mit privater Krankenversicherung, insbesondere für Arztbesuche, Physio- oder Ergotherapie und medikamentöser Behandlung zurückgeführt werden, was im Einklang mit neueren Ergebnissen für die deutsche Bevölkerung steht (167). Etwa 10 % der Bevölkerung sind privat versichert (168). Die Prämien- und Erstattungspolitik der privaten Versicherungen unterliegt der Vertragsgestaltung auf der Grundlage des individuellen Gesundheitsrisikos und gesetzlichen Regelungen. Das deutsche Gesundheitssystem ist dezentral organisiert, wobei die ambulante Versorgung durch niedergelassene Ärzte und die stationäre Versorgung durch unabhängige, aber zugelassene Krankenhäuser erfolgt (156).

7.2 Stärken und Einschränkungen der Studie

Die Ergebnisse der vorliegenden Beobachtungsstudie basieren auf der Beobachtung und Befragung von Patienten. Es werden die direkten und indirekten Mehrkosten im Zusammenhang mit CMT-Neuropathie aus einer gesellschaftlichen Perspektive betrachtet. Dabei wurden Merkmale und Verhaltensweisen der Patienten erfasst und gesundheitsrelevante Ereignisse registriert,

Krankheitsverläufe und Korrelationen zwischen individuellem Verhalten und daraus resultierenden Einflussfaktoren und Ereignissen wurden evaluiert. Da die Ergebnisse auf Angaben der Patienten zu ihrem Ressourcenverbrauch im Zusammenhang mit ihrer CMT beruhen, können die realen Krankheitskosten aufgrund eines Erinnerungsfehlers unvollständig sein.

Einige Patienten konnten nicht angeben, ob ihre Ressourcennutzung ausschließlich auf ihre CMT zurückzuführen ist. Diese Verzerrung durch zufällige Störgrößen kann auftreten bei Teilnehmern, bei welchen CMT diagnostiziert wurde, die sich jedoch z.B. durch gleichzeitig aufgetretene, CMT-unabhängige Diagnosen von anderen Teilnehmern unterscheiden. Auch bei anderen Kosten, z. B. ambulanten Arztbesuchen, war dies nicht immer möglich. Deshalb wurde, soweit möglich, nicht CMT-bedingte Ressourcennutzung herausgenommen. Ebenso wurden andere Kostenarten wie der Zeitaufwand der Patienten, die beeinträchtigte Produktivität bei der Arbeit, oder immaterielle Kosten, wie z. B. Schmerz, monetär nicht bewertet. Auch die Kosten für die Erstellung eines oder mehrerer humangenetischer Befunde sind nicht enthalten. Aus diesen Gründen könnten die tatsächlichen Krankheitskosten für CMT aus gesellschaftlicher Perspektive höher sein.

Wenn man davon ausgeht, dass die Mehrheit der an der Registererhebung teilnehmenden Patienten engagierter ist als der Durchschnitt aller von einer Diagnose betroffenen Personen, könnte dies ebenso zu einer Verzerrung der Stichprobe geführt haben. Ebenso könnten ältere oder schwer betroffene Patienten unterrepräsentiert sein, da sie ggf. nicht den Aufwand auf sich nehmen, an der Studie teilzunehmen.

Durch die starke Schwankung der geschätzten Werte und ihrer Verteilung der Gesamtkosten ergeben sich große Standardabweichungen und breite Konfidenzintervalle. Dies spiegelt die ausgeprägte Heterogenität der hereditären Neuropathien wider und zeigt gleichzeitig die mit der Schätzung verbundenen Unsicherheiten.

Eine Verallgemeinerbarkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse auf andere Länder ist aufgrund der länderspezifischen Einheitspreise und sich ggf. unterscheidender Prävalenzen eingeschränkt.

Große Stärken dieser Querschnittsstudie sind die Genauigkeit der CMT-Diagnose aufgrund des Vorliegens des humangenetischen Befundes der Teilnehmer und die einheitliche Erhebung des CMTNS2. Dennoch ist aufgrund der Rekrutierung über das deutsche CMT-Patientenregister die Stichprobe möglicherweise nicht repräsentativ für die Gesamtheit der CMT-Patienten in Deutschland.

7.3 Zur Rolle der Patientenregister

Patientenregister bieten die Möglichkeit, Fallzahlen und Bevölkerungsmerkmale im Verlauf zu betrachten, wodurch die Planung von Gesundheitsdienstleistungen, auch aus ökonomischer Sicht, erleichtert werden kann. Für die Forschung sind sie eine wichtige Ressource für das Verständnis und die Abgrenzung seltener Erkrankungen untereinander. Es geht darum, qualitativ hochwertige Daten zu erheben, die für den vorgegebenen Zweck genau messen, was gemessen werden soll. Im Idealfall dient dafür ein Datensatz, der präzise und reproduzierbar ist.

Patientenregister können mit verschiedenen Zielstellungen entwickelt werden, z.B. für die Prüfung der Durchführbarkeit, die Planung des Designs oder auch für die Rekrutierung von Patienten für klinische Studien. Aber auch für die Sammlung von Daten zum natürlichen Verlauf, dem Phänotyp, von Krankheitsmodifikatoren oder zur Untersuchung von Vorkommen und Verteilung der

Erkrankung in der Bevölkerung. Im Zusammenhang können auch Daten über die Auswirkungen einer Behandlung (z.B. die Veränderung der Lebensqualität) oder für die Erstellung von Behandlungsstandards gewonnen werden. In den vergangenen Jahren wächst die Bedeutung von Patientenregistern auch hinsichtlich der Bewertung der Wirksamkeit von Behandlungen und nicht zuletzt zur ökonomischen Evaluation künftiger innovativer Therapieverfahren.

Die Dateneingabe kann von einem Gesundheitsdienstleister (Arzt, Kurator), vom Patienten selbst oder von einer Kombination aus beidem erfolgen. Die zuerst genannte Vorgehensweise bedeutet langfristig eine höhere Datenqualität und -vollständigkeit. Wenn die Dateneingabe durch den Patienten selbst erfolgt, ergibt sich zwar in Bezug auf Datenqualität und Vollständigkeit eine geringere Zuverlässigkeit, im Allgemeinen ist diese Form jedoch kosteneffizienter.

Aufgrund des europäischen Datenschutzes ist ein gemeinsamer, anonymisierter, aggregierter Datensatz anzustreben, wie beispielweise wie in Abbildung 11 dargestellt. Die Erfassung eines vereinbarten Datensatzes gewährleistet ein koordiniertes Vorgehen bei der Vorbereitung auf klinische Studien.

Folgende Merkmale der Datenerfassung sind wichtig:

- Ein strukturierter und klar definierter Kerndatensatz,
- der Datensatz muss hinreichend detailliert sein, um eine standardisierte Datenerfassung zu ermöglichen,
- präzise und standardisierte Antwortmöglichkeiten,
- das Datenmodell, d.h. die Datenstruktur, die gewährleistet, dass alle Datenobjekte genau dargestellt werden können, und die Datentypen (welche Art von Wert hat eine Variable und welche Art von mathematischen, relationalen oder logischen Operationen können auf sie angewendet werden, ohne einen Fehler zu verursachen) müssen richtig definiert und gekennzeichnet sein.

Register können weiterhin helfen, die Auswirkungen der Behandlung im Alltag zu beurteilen, mit Berücksichtigung von pflegebedingten Gesundheitsproblemen und der Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen.

Da Aufsichtsbehörden und Kostenträger zunehmend an der Lebensqualität der Patienten und den Therapie-Effekten interessiert sind, wird es wichtig sein, Hindernisse bei der Datenerhebung zu verstehen und eine möglichst kosteneffiziente Erhebung dieser Daten zu fördern. Empfehlenswert ist, dass die Register mindestens eine zusätzliche, von den Patienten berichtete Ergebnismessung erheben.

Bei seltenen Krankheiten spielen Register eine besonders wichtige Rolle in der Therapieentwicklung, um den natürlichen Verlauf einer Erkrankung zu beobachten, wichtige prognostische Faktoren und seltene oder verzögerte Behandlungskomplikationen frühzeitig erkennen zu können.

7.4 Bedeutung im Kontext molekulargenetischer Therapien für CMT-Neuropathien

Die Korrektur von Gendefekten in Körperzellen wird nicht weitervererbt. Aufgrund der Neuartigkeit und der Kosten von bis zu 3 Millionen Euro sind Gentherapien mit besonderen Herausforderungen für das Gesundheitssystem verbunden(169,170).

Trotz großer Fortschritte im Verständnis der Genetik hat bislang keine molekulargenetische Therapie für CMT die Zulassung durch die Europäische (EMA, European Medicines Agency) oder die Amerikanische (FDA, Food and Drug Administration) Arzneimittel-Agentur erreicht. Für die Entwicklung von Therapien von CMT ist von Vorteil, dass es sich im Wesentlichen um monogene Erkrankungen und um spezifische Zielzellen handelt: Periphere myelinisierenden Schwann-Zellen, motorische und sensorische Neuronen. Validierte Tiermodelle sind erforderlich, für klinische Studien werden Patientenpopulation mit bekanntem, natürlichen Verlauf der Erkrankung benötigt (130).

Es gibt einen Bedarf an validierten klinischen Tests, geeignet als primärer und sekundärer Endpunkt, behandlungsrelevanten Biomarkern an Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf - auch für sehr seltene CMT-Formen.

Zulassungen als Medikament zur Behandlung setzen in der Regel voraus, dass ein Medikament zwei placebokontrollierte klinische Studien der Phase 3 durchläuft, in denen die Wirksamkeit der Behandlung getestet wird (170).

Für die Entwicklung eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (weniger als 5 Betroffene von 10.000 Menschen) gibt es innerhalb der Europäischen Union einen beschleunigte Zulassungsweg, dieser erlaubt es den Unternehmen, sich auf Surrogatendpunkte zu stützen, um die Wirksamkeit einer Therapie nachzuweisen. Diese Endpunkte zeigen eine relevante biologische Wirkung, jedoch nicht zwingend eine Verbesserung der Symptome.

Wenn eine Behandlung zugelassen ist, könnte es schwieriger werden, Studienteilnehmer zu rekrutieren, um andere Therapien zu testen, da Patienten möglicherweise nicht riskieren wollen, ein Scheinmedikament zu erhalten. Für forschende Unternehmen könnte der Anreiz sinken, neue innovative Ansätze weiterzuentwickeln und stattdessen eigene, von bereits zugelassenen Medikamenten abgewandelte, Versionen auf den Markt zu bringen.

Für Patienten kann es ebenfalls risikoreich sein – eine immunologische Reaktion (v. a. Antikörperproduktion) ist einer der Hauptfaktoren, der bei einer potenziell notwendigen Re-Therapie problematisch sein wird. Dieser Faktor bestimmen neben anderen Einflüssen die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil des Gentransfers (171). Da aktuell AAV-Vektoren am häufigsten verwendet werden, könnte es sein, dass sich Patienten entscheiden müssen, ob sie die Behandlung mit zuerst zugelassenen Therapie beginnen oder warten, in der Hoffnung, dass in der Zukunft eine wirksamere Therapie entwickelt wird. Lentivirale Vektoren z.B. haben eine große Kapazität von fast 8 kb für den Transgen-Transfer und verursachen keine nennenswerte Immunogenität (172–175). Darüber hinaus haben sie sowohl in vitro (176) als auch in vivo (177, 178) einen hohen Tropismus für post-mitotische Zellen, einschließlich Schwann-Zellen, gezeigt. Aktuell schränken Sicherheitsbedenken aufgrund der zufälligen Integration in das Wirtsgenom mit dem Risiko einer insertionsbedingten Mutationen das Potenzial für einen breiten Einsatz lentiviraler Vektoren ein.

Genehmigungen von EMA und FDA können nicht so vorsichtig sein, dass sie die rechtzeitige Marktzulassung von potenziell lebensrettende Therapien verhindern, dies beunruhigt einige Wissenschaftler. Patienten nicht nur während der Behandlung, sondern auch in den Jahren danach genau beobachtet werden müssen. Der Wert der Therapie beruht auf der Vorstellung, dass der Nutzen über Jahre hinweg anhält und andere Kosten, die mit der Standardbehandlung verbunden sind, ausgleicht. Die Kosten für das Gesundheitssystem sollten geringer sind als der potenzielle Nutzen. Ein Arzneimittelhersteller geht davon aus, dass gesetzliche Rabatte und andere Abzüge zu einem Nettopreis führen werden, der etwa 20 % unter den Bruttokosten (170).

Im Hinblick zukünftiger Gentherapien ist unsere Analyse der Krankheitskosten eine wichtiger Baustein für die Bewertung.

7.5 Schlussfolgerung

Für vererbte Neuropathien ist die Behandlung bislang weitgehend symptomorientiert. Der Bewegungsumfang soll durch Physiotherapie erhalten werden, die Schwäche der Hände wird durch den Einsatz von adaptiven Geräten und Ergotherapie behandelt. Fußdeformitäten werden mit Orthesen, Schienen und, wenn nötig, mit einer Operation behandelt. Auch bei ausgeprägter Skoliose kann eine Operation sinnvoll und erforderlich sein.

Einige Patienten gaben an, dass sie sich mehr CMT-spezifisches Wissen und Unterstützung sowie einfachere Verordnungs- und Kostenübernahmeverfahren von den medizinischen Fachkräften und den Krankenkassen wünschen. Die von den Patienten berichteten Ergebnisse in der untersuchten CMT-Kohorte verdeutlichen den Bedarf an spezifischeren Gesundheitsdiensten, die auch auf die heterogenen Phänotypen eingehen. Obwohl sich die Untersuchung auf das deutsche Gesundheitswesen beschränkte, könnten die Erkenntnisse auf die CMT-spezifische Versorgung in anderen Ländern anwendbar sein.

In Deutschland wird der größte Teil der informellen Pflege durch Familienangehörige geleistet (179). Dies gilt auch für CMT-Patienten und zeigt, dass Partner und Ehepartner eine Schlüsselrolle in der informellen Pflege spielen. Die Pflege eines Patienten kann einen immensen Einfluss auf die physische und psychische Gesundheit der pflegenden Person haben, und ist häufig mit einer Reduktion der Arbeitszeit oder sogar der Aufgabe der beruflichen Tätigkeit verbunden (179). Da Produktivitätsverluste oder Gesundheitsprobleme pflegender Angehöriger in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden, dürften die tatsächlichen Gesamtkosten der Krankheit aus gesellschaftlicher Perspektive sogar noch höher sein. Der hohe Produktivitätsverlust der Patienten spiegelt jedoch die Auswirkungen der CMT auf die Arbeitstätigkeiten wider. Arbeitende CMT-Patienten zeigen fast doppelt so viele Fehltag im Vergleich zur deutschen Bevölkerung (19,5 vs. 37,8) (180).

Ziele der Erforschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapien sind die Behandlung der Symptome, im besten Fall eine ursächliche Heilung. Eine neue, innovative Therapie hat die Senkung mindestens einer der genannten Kostenarten zum Ziel. Häufig wird die Erhöhung einer anderen Kostenart (z.B. der direkten Behandlungskosten) dabei in Kauf genommen, aber es ist wichtig, dass die Krankheitslast für den Patienten reduziert werden kann. Die Reduktion der Krankheitslast zeigt sich für den Patienten in der Regel in Form von niedrigeren indirekten und immateriellen (intangiblen) Kosten. Steigen diese Kosten (Schmerz und Leid, z. B. durch Nebenwirkungen), ist die Akzeptanz einer neuen Therapie schwer zu erreichen.

Krankheitskostenstudien dienen der Einschätzung der von einer Diagnose ausgehenden ökonomischen Konsequenz. Sie können Sparpotentiale aufdecken. Ökonomisch betrachtet ist relevant, ob die Gesamtkosten der Erkrankung, die Summe aus direkten, indirekten und immateriellen Kosten durch Interventionen sinken.

Die Ergebnisse zeigten, dass CMT mit einer erheblichen wirtschaftlichen Belastung für Patienten und Gesellschaft verbunden ist.

Ebenso können Untergruppen von Patienten mit besonders mildem oder schwerem Krankheitsverlauf identifiziert werden. Erkenntnisse können auch für reale Patientengruppen gewonnen werden, die normalerweise nicht in klinischen Studien vertreten sind, weil sie nicht den Einschlusskriterien entsprechen, wie z.B. ältere oder schwer betroffene Patienten.

Literaturverzeichnis

1. Schreiber-Katz O, Klug C, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, u. a. Comparative cost of illness analysis and assessment of health care burden of Duchenne and Becker muscular dystrophies in Germany. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 12. Juni 2021];9(1):210. Verfügbar unter: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0210-9>
2. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, u. a. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 04 2016;11(1):58.
3. Matyjasik-Liggett M, Wittman P. The Utilization of Occupational Therapy Services for Persons with Charcot-Marie-Tooth Disease. *Occup Ther Health Care* [Internet]. Juli 2013 [zitiert 12. Juni 2021];27(3):228–37. Verfügbar unter: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07380577.2012.755277>
4. Larg A, Moss JR. Cost-of-Illness Studies. *PharmacoEconomics* [Internet]. 1. August 2011;29(8):653–71. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2165/11588380-000000000-00000>
5. World Health Organization. WHO guide to identifying the economic consequences of disease and injury [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [zitiert 24. Mai 2022]. 132 S. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137037>
6. Dorsch F, Wirtz MA, Strohmmer J, Herausgeber. Dorsch - Lexikon der Psychologie. 18., überarbeitete Auflage. Bern: Hogrefe; 2017. 1945 S.
7. Quadros Santos Monteiro Fonseca AT, Zanoteli E. Charcot-Marie-Tooth disease. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. September 2018 [zitiert 11. März 2023];29(5):521–9. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864018301068>
8. Müller D, Stock S, Dintsios CM, Chernyak N, Gerber-Grote A, Gloede T, u. a. Checkliste zur Erstellung und Bewertung von Krankheitskostenstudien. *Gesundheitswesen* [Internet]. August 2018 [zitiert 25. Mai 2022];80(08/09):744–53. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-124664>
9. Johnson N, McCorquodale D, Pucillo E. Management of Charcot-Marie-Tooth disease: improving long-term care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. Januar 2016 [zitiert 12. Juni 2021];7. Verfügbar unter: <https://www.dovepress.com/management-of-charcotndashmariendash-tooth-disease-improving-long-term-peer-reviewed-article-JMDH>
10. Rudnik-Schöneborn S, Auer-Grumbach M, Senderek J. Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary motor neuropathies – Update 2020. *Med Genet* [Internet]. 25. Oktober 2020 [zitiert 26. Mai 2022];32(3):207–19. Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/medgen-2020-2038/html>
11. Braathen GJ. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand* [Internet]. November 2012 [zitiert 12. Juni 2021];126:iv–22. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12013>
12. El-Abassi R, England JD, Carter GT. Charcot-Marie-Tooth Disease: An Overview of Genotypes, Phenotypes, and Clinical Management Strategies. *PM&R* [Internet]. April 2014 [zitiert 12. Juni 2021];6(4):342–55. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.pmrj.2013.08.611>
13. Timmerman V, Strickland A, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease within the Frame of the Human Genome Project Success. *Genes* [Internet]. 22. Januar 2014 [zitiert 26. Mai 2022];5(1):13–32. Verfügbar unter: <http://www.mdpi.com/2073-4425/5/1/13>
14. Gutmann L, Shy M. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol* [Internet]. Oktober 2015 [zitiert 12. Juni 2021];28(5):462–7. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00019052-201510000-00004>
15. Saporta MA, Shy ME. Inherited Peripheral Neuropathies. *Neurol Clin* [Internet]. Mai 2013 [zitiert 12. Juni 2021];31(2):597–619. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861913000108>
16. Pareyson D, Saveri P, Pisciotto C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol* [Internet]. Oktober 2017 [zitiert 12. Juni 2021];30(5):471–80. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00019052-201710000-00006>

17. Rossor AM, Evans MRB, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol* [Internet]. Juni 2015 [zitiert 12. Juni 2021];15(3):187–98. Verfügbar unter: <http://pn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/practneurol-2015-001095>
18. Pareyson D, Scaiola V, Laurà M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *NeuroMolecular Med* [Internet]. März 2006 [zitiert 12. Juni 2021];8(1–2):3–22. Verfügbar unter: <http://www.springerlink.com/openurl.asp?id=doi:10.1385/NMM:8:1-2:3>
19. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther* [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 26. Mai 2022];6(S1):35–42. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s40122-017-0087-0>
20. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* [Internet]. 23. April 2008 [zitiert 12. Juni 2021];6(2):98–118. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0004.1974.tb00638.x>
21. Barreto LCLS, Oliveira FS, Nunes PS, de França Costa IMP, Garcez CA, Goes GM, u. a. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2016 [zitiert 12. Juni 2021];46(3):157–65. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/443706>
22. Li J. Inherited Neuropathies. *Semin Neurol* [Internet]. 1. November 2012 [zitiert 12. Juni 2021];32(03):204–14. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1329198>
23. Charcot J, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Médecine*. 1886;(6):96–138.
24. Pearce JMS. Howard Henry Tooth (1856-1925). *J Neurol* [Internet]. 17. Januar 2000 [zitiert 23. September 2022];247(1):3–4. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s004150050002>
25. Herringham WP. MUSCULAR ATROPHY OF THE PERONEAL TYPE AFFECTING MANY MEMBERS OF A FAMILY. *Brain* [Internet]. 1888 [zitiert 25. September 2022];11(2):230–6. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/11.2.230>
26. Dyck PJ. Lower Motor and Primary Sensory Neuron Diseases With Peroneal Muscular Atrophy: I. Neurologic, Genetic, and Electrophysiologic Findings in Hereditary Polyneuropathies. *Arch Neurol* [Internet]. 1. Juni 1968 [zitiert 21. September 2022];18(6):603. Verfügbar unter: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.1968.00470360025002>
27. Dyck PJ. Lower Motor and Primary Sensory Neuron Diseases With Peroneal Muscular Atrophy: II. Neurologic, Genetic, and Electrophysiologic Findings in Various Neuronal Degenerations. *Arch Neurol* [Internet]. 1. Juni 1968 [zitiert 19. September 2022];18(6):619. Verfügbar unter: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.1968.00470360041003>
28. Reilly, Mary M. Classification of the hereditary motor and sensory neuropathies. *Curr Opin Neurol*. Oktober 2000;Volume 13(5):561–4.
29. Kenneth Raymond. CMT-Associated Genes and Their Related Subtypes: The Definitive Guide. 1st edition. Detroit; 2021.
30. Harding AE, Thomas PK. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). *J Med Genet* [Internet]. 1. Oktober 1980 [zitiert 27. Mai 2022];17(5):329–36. Verfügbar unter: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.17.5.329>
31. Liu L, Zhang R. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurosci Bull* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 11. März 2023];30(6):999–1009. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s12264-014-1475-7>
32. Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, Negri S, Courel S, Abreu L, u. a. Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet* [Internet]. 2. Mai 2020 [zitiert 26. Mai 2022];52(5):473–81. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/s41588-020-0615-4>
33. Stojkovic T. Hereditary neuropathies: An update. *Rev Neurol (Paris)*. Dezember 2016;172(12):775–8.
34. McCray BA, Scherer SS. Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease: from Common Pathogenic Mechanisms to Emerging Treatment Opportunities. *Neurotherapeutics* [Internet]. Oktober 2021 [zitiert 29. Mai 2022];18(4):2269–85. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/s13311-021-01099-2>
35. Reilly MM, Murphy SM, Laurà M. Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. März

- 2011 [zitiert 15. Oktober 2022];16(1):1–14. Verfügbar unter: <https://online-library.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8027.2011.00324.x>
36. Rossor AM, Tomaselli PJ, Reilly MM. Recent advances in the genetic neuropathies. *Curr Opin Neurol* [Internet]. Oktober 2016 [zitiert 12. Juni 2021];29(5):537–48. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00019052-201610000-00003>
37. Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat JM. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot–Marie–Tooth diseases: An update. *J Neurol Sci* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 15. Oktober 2022];347(1–2):14–22. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X14006662>
38. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, u. a. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* [Internet]. Mai 2004 [zitiert 24. September 2022];36(5):449–51. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/ng1341>
39. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, García-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, u. a. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet* [Internet]. Januar 2002 [zitiert 15. Oktober 2022];30(1):22–5. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/ng798z>
40. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, Kirfel J, Verpoorten N, De Jonghe P, u. a. Mutations in a Gene Encoding a Novel SH3/TPR Domain Protein Cause Autosomal Recessive Charcot-Marie-Tooth Type 4C Neuropathy. *Am J Hum Genet* [Internet]. November 2003 [zitiert 24. September 2022];73(5):1106–19. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707619739>
41. Adlkofer K, Frei R, Neuberger DHH, Zielasek J, Toyka KV, Suter U. Heterozygous Peripheral Myelin Protein 22-Deficient Mice Are Affected by a Progressive Demyelinating Tomaculous Neuropathy. *J Neurosci* [Internet]. 15. Juni 1997 [zitiert 20. Oktober 2022];17(12):4662–71. Verfügbar unter: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.17-12-04662.1997>
42. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, u. a. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* [Internet]. Januar 1993 [zitiert 22. September 2022];72(1):143–51. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/009286749390058X>
43. Weis, Joachim, Senderek, Jan. Introduction to the hereditary neuropathies. In: Vallat, Jean-Michel, Herausgeber. *Peripheral Nerve Disorders Pathology and Genetics*. 01/2014 Aufl. New York: Wiley-VCH GmbH; 2014. S. 59–61.
44. Cornett KMD, Menezes MP, Bray P, Halaki M, Shy RR, Yum SW, u. a. Phenotypic Variability of Childhood Charcot-Marie-Tooth Disease. *JAMA Neurol*. 1. Juni 2016;73(6):645–51.
45. Cornett KMD, Menezes MP, Shy RR, Moroni I, Pagliano E, Pareyson D, u. a. Natural history of Charcot-Marie-Tooth disease during childhood. *Ann Neurol*. September 2017;82(3):353–9.
46. Zambon AA, Natali Sora MG, Cantarella G, Cerri F, Quattrini A, Comi G, u. a. Vocal cord paralysis in Charcot-Marie-Tooth type 4b1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: A case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord NMD*. Mai 2017;27(5):487–91.
47. Kaler S, Kaler SG, DiStasio AT. ATP7A-Related Copper Transport Disorders. 2003 May 9 [Updated 2021 Apr 15]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. In: *GeneReviews*. Seattle (WA);
48. Johnson JO, Chia R, Miller DE, Li R, Kumaran R, Abramzon Y, u. a. Association of Variants in the SPTLC1 Gene With Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1. Oktober 2021;78(10):1236–48.
49. Brewer MH, Chaudhry R, Qi J, Kidambi A, Drew AP, Menezes MP, u. a. Whole Genome Sequencing Identifies a 78 kb Insertion from Chromosome 8 as the Cause of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy CMTX3. *PLoS Genet*. Juli 2016;12(7):e1006177.
50. Kanhangad M, Cornett K, Brewer MH, Nicholson GA, Ryan MM, Smith RL, u. a. Unique clinical and neurophysiologic profile of a cohort of children with CMTX3. *Neurology*. 8. Mai 2018;90(19):e1706–10.
51. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, u. a., Herausgeber. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 20. September 2022]. Verfügbar unter:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>

52. Magy L, Mathis S, Le Masson G, Goizet C, Tazir M, Vallat JM. Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey. *Neurology*. 6. März 2018;90(10):e870–6.
53. Pareyson D, Marchesi C, Salsano E. Dominant Charcot–Marie–Tooth syndrome and cognate disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [zitiert 27. Mai 2022]. S. 817–45. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529022000473>
54. Piazza S, Ricci G, Caldarazzo Ienco E, Carlesi C, Volpi L, Siciliano G, u. a. Pes cavus and hereditary neuropathies: when a relationship should be suspected. *J Orthop Traumatol* [Internet]. Dezember 2010 [zitiert 20. Oktober 2022];11(4):195–201. Verfügbar unter: <https://jorthoptraumatol.springeropen.com/articles/10.1007/s10195-010-0114-y>
55. Nagai MK, Chan G, Guille JT, Kumar SJ, Scavina M, Mackenzie WG. Prevalence of Charcot–Marie–Tooth Disease in Patients Who Have Bilateral Cavovarus Feet. *J Pediatr Orthop* [Internet]. Juli 2006 [zitiert 25. Mai 2022];26(4):438–43. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/01241398-200607000-00003>
56. Laurá M, Singh D, Ramdharry G, Morrow J, Skorupinska M, Pareyson D, u. a. Prevalence and orthopedic management of foot and ankle deformities in Charcot–Marie–Tooth disease: Management of CMT Foot Deformities. *Muscle Nerve* [Internet]. Februar 2018 [zitiert 25. Mai 2022];57(2):255–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.25724>
57. Yagerman SE, Cross MB, Green DW, Scher DM. Pediatric orthopedic conditions in Charcot–Marie–Tooth disease: a literature review. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. Februar 2012 [zitiert 25. Mai 2022];24(1):50–6. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00008480-201202000-00009>
58. Vallat JM, Mathis S, Funalot B. The various Charcot–Marie–Tooth diseases: *Curr Opin Neurol* [Internet]. Oktober 2013 [zitiert 12. Juni 2021];26(5):473–80. Verfügbar unter: <http://journals.lww.com/00019052-201310000-00005>
59. Lerat J, Magdelaine C, Lunati A, Dzugan H, Dejoie C, Rego M, u. a. Implication of the SH3TC2 gene in Charcot–Marie–Tooth disease associated with deafness and/or scoliosis: Illustration with four new pathogenic variants. *J Neurol Sci* [Internet]. November 2019 [zitiert 25. Mai 2022];406:116376. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X19302874>
60. Werheid F, Azzedine H, Zwerenz E, Bozkurt A, Moeller MJ, Lin L, u. a. Underestimated associated features in CMT neuropathies: clinical indicators for the causative gene? *Brain Behav* [Internet]. April 2016 [zitiert 25. Mai 2022];6(4). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.451>
61. Manganelli F, Tozza S, Pisciotto C, Bellone E, Iodice R, Nolano M, u. a. Charcot–Marie–Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a Southern Italy population: Manganelli et al. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 31. Mai 2022];19(4):292–8. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns.12092>
62. Valentijn LJ, Baas F, Wolterman RA, Hoogendijk JE, van den Bosch NHA, Zorn I, u. a. Identical point mutations of PMP–22 in Trembler–J mouse and Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Nat Genet* [Internet]. Dezember 1992 [zitiert 23. September 2022];2(4):288–91. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/ng1292-288>
63. Nells E, Timmerman V, De Jonghe P, Van Broeckhoven C. Identification of a 5' splice site mutation in the PMP–22 gene in autosomal dominant Charcot–Marie–Tooth disease type 1. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1994 [zitiert 23. September 2022];3(3):515–6. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/3.3.515>
64. Li J, Parker B, Martyn C, Natarajan C, Guo J. The PMP22 Gene and Its Related Diseases. *Mol Neurobiol* [Internet]. April 2013 [zitiert 27. März 2023];47(2):673–98. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-012-8370-x>
65. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot–Marie–Tooth disease. *Lancet Neurol* [Internet]. Juli 2009 [zitiert 31. Mai 2022];8(7):654–67. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209701103>
66. Shy ME. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain* [Internet]. 1. Februar 2004 [zitiert 26. Mai 2022];127(2):371–84. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awh048>
67. Krajewski KM. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Brain* [Internet]. 1. Juli 2000 [zitiert 31. Mai 2022];123(7):1516–27. Verfügbar unter:

<https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/123.7.1516>

68. Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JHTM, de Haan RJ, Vermeulen M, de Visser M. Clinical disease severity and axonal dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy Ia. *J Neurol* [Internet]. Dezember 2004 [zitiert 31. Mai 2022];251(12):1491–7. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-004-0578-x>
69. Videler AJ, van Dijk JP, Beelen A, de Visser M, Nollet F, van Schaik IN. Motor axon loss is associated with hand dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease 1a. *Neurology* [Internet]. 14. Oktober 2008 [zitiert 31. Mai 2022];71(16):1254–60. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.wnl.0000327643.05073.eb>
70. Van Dijk JP, Verhamme C, Van Schaik IN, Schelhaas HJ, Mans E, Bour LJ, u. a. Age-related changes in motor unit number estimates in adult patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A: Age-related MUNE changes in adult patients with CMT1A. *Eur J Neurol* [Internet]. August 2010 [zitiert 31. Mai 2022];17(8):1098–104. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.03027.x>
71. Manganelli F, Pisciotto C, Reilly MM, Tozza S, Schenone A, Fabrizi GM, u. a. Nerve conduction velocity in CMT 1A: what else can we tell? *Eur J Neurol* [Internet]. Oktober 2016 [zitiert 31. Mai 2022];23(10):1566–71. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13079>
72. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Feely SME, Siskind CE, Shy ME. Charcot-marie-tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* [Internet]. Januar 2011 [zitiert 26. Mai 2022];69(1):22–33. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22166>
73. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, McDonald CM, Keppen L, Koob KG, u. a. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* [Internet]. April 1998 [zitiert 22. September 2022];18(4):382–4. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/ng0498-382>
74. Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempel BL, u. a. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* [Internet]. 14. Januar 2003 [zitiert 22. September 2022];60(1):22–6. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.60.1.22>
75. Lönnqvist T, Pihko H. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in a toddler presenting with toe-walking, pain and stiffness. *Neuromuscul Disord* [Internet]. Dezember 2003 [zitiert 20. Oktober 2022];13(10):827–9. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896603001342>
76. Li J, Krajewski K, Shy ME, Lewis RA. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: The electrophysiology fits the name. *Neurology* [Internet]. 25. Juni 2002 [zitiert 22. September 2022];58(12):1769–73. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.58.12.1769>
77. Harding AE, Thomas PK. THE CLINICAL FEATURES OF HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY TYPES I AND II. *Brain* [Internet]. 1980 [zitiert 24. Mai 2022];103(2):259–80. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/103.2.259>
78. Bouhouche A, Benomar A, Birouk N, Mularoni A, Meggouh F, Tassin J, u. a. A Locus for an Axonal Form of Autosomal Recessive Charcot-Marie-Tooth Disease Maps to Chromosome 1q21.2-q21.3. *Am J Hum Genet* [Internet]. September 1999 [zitiert 24. September 2022];65(3):722–7. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707623234>
79. Bouhouche A, Birouk N, Azzedine H, Benomar A, Durosier G, Ente D, u. a. Autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2): phenotype-genotype correlations in 13 Moroccan families. *Brain* [Internet]. 21. November 2006 [zitiert 24. September 2022];130(4):1062–75. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awm014>
80. Ouvrier R, Geevasingha N, Ryan MM. Autosomal-recessive and X-linked forms of hereditary motor and sensory neuropathy in childhood. *Muscle Nerve* [Internet]. August 2007 [zitiert 24. September 2022];36(2):131–43. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.20776>
81. Reilly MM. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: The fog is slowly lifting! *Neurology* [Internet]. 26. Juli 2005 [zitiert 24. September 2022];65(2):186–7. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.wnl.0000173904.97549.94>

82. Bienfait HME, Verhamme C, Schaik IN, Koelman JHTM, Visser BWO, Haan RJ, u. a. Comparison of CMT1A and CMT2: similarities and differences. *J Neurol* [Internet]. Dezember 2006 [zitiert 24. September 2022];253(12):1572–80. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-006-0260-6>
83. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2 – RETIRED CHAPTER, FOR HISTORICAL REFERENCE ONLY. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, u. a., Herausgeber. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 24. September 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1285/>
84. Feely SME, Laura M, Siskind CE, Sottile S, Davis M, Gibbons VS, u. a. MFN2 mutations cause severe phenotypes in most patients with CMT2A. *Neurology* [Internet]. 17. Mai 2011 [zitiert 20. September 2022];76(20):1690–6. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0b013e31821a441e>
85. Züchner S, Vance JM. Molecular genetics of autosomal-dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *NeuroMolecular Med* [Internet]. März 2006 [zitiert 22. September 2022];8(1–2):63–74. Verfügbar unter: <http://www.springerlink.com/openurl.asp?id=doi:10.1385/NMM:8:1-2:63>
86. Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, Høyer H, Russell MB. MFN2point mutations occur in 3.4% of Charcot-Marie-Tooth families. An investigation of 232 Norwegian CMT families. *BMC Med Genet* [Internet]. Dezember 2010 [zitiert 19. September 2022];11(1):48. Verfügbar unter: <http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-11-48>
87. Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, u. a. Mutations in the Small GTP-ase Late Endosomal Protein RAB7 Cause Charcot-Marie-Tooth Type 2B Neuropathy. *Am J Hum Genet* [Internet]. März 2003 [zitiert 22. September 2022];72(3):722–7. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707605886>
88. Landouré G, Zdebik AA, Martinez TL, Burnett BG, Stanescu HC, Inada H, u. a. Mutations in TRPV4 cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2C. *Nat Genet* [Internet]. Februar 2010 [zitiert 21. Oktober 2022];42(2):170–4. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/ng.512>
89. Zimón M, Baets J, Auer-Grumbach M, Berciano J, Garcia A, Lopez-Laso E, u. a. Dominant mutations in the cation channel gene transient receptor potential vanilloid 4 cause an unusual spectrum of neuropathies. *Brain* [Internet]. Juni 2010 [zitiert 22. September 2022];133(6):1798–809. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awq109>
90. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, u. a. Glycyl tRNA Synthetase Mutations in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2D and Distal Spinal Muscular Atrophy Type V. *Am J Hum Genet* [Internet]. Mai 2003 [zitiert 22. September 2022];72(5):1293–9. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707606570>
91. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, Bilir B, Poyraz M, Bissar-Tadmouri N, u. a. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain J Neurol*. November 2004;127(Pt 11):2540–50.
92. Dyck PJ. A brief review of inherited hypertrophic neuropathy. *Birth Defects Orig Artic Ser*. Februar 1971;7(2):66–71.
93. Plante-Bordeneuve V, Said G. Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. *Muscle Nerve* [Internet]. November 2002 [zitiert 24. September 2022];26(5):608–21. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.10197>
94. Harding AE, Thomas PK. Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1. August 1980 [zitiert 24. September 2022];43(8):669–78. Verfügbar unter: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.43.8.669>
95. Di Maria E. A novel mutation of GDAP1 associated with Charcot-Marie-Tooth disease in three Italian families: evidence for a founder effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1. Oktober 2004 [zitiert 24. September 2022];75(10):1495–8. Verfügbar unter: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2003.028100>
96. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, Dew-Knight S, u. a. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* [Internet]. Januar 2002 [zitiert 24. September 2022];30(1):21–2. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/ng796z>
97. Nelis E, Erdem S, Van den Bergh PYK, Belpaire-Dethiou MC, Ceuterick C, Van Gerwen V, u. a.

- Mutations in GDAP1: Autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy. *Neurology* [Internet]. 24. Dezember 2002 [zitiert 24. September 2022];59(12):1865–72. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.WNL.0000036272.36047.54>
98. Niemann A, Ruegg M, La Padula V, Schenone A, Suter U. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network. *J Cell Biol* [Internet]. 26. September 2005 [zitiert 24. September 2022];170(7):1067–78. Verfügbar unter: <https://rupress.org/jcb/article/170/7/1067/51863/Ganglioside-induced-differentiation-associated>
99. Azzedine H, Ravise N, Verny C, Gabreels-Festen A, Lammens M, Grid D, u. a. Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology* [Internet]. 22. August 2006 [zitiert 24. September 2022];67(4):602–6. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.wnl.0000230225.19797.93>
100. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A, Angelicheva D, u. a. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* [Internet]. Oktober 1996 [zitiert 28. Juni 2023];14(2):214–7. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/ng1096-214>
101. Okamoto Y, Goksungur MT, Pehlivan D, Beck CR, Gonzaga-Jauregui C, Muzny DM, u. a. Exonic duplication CNV of NDRG1 associated with autosomal-recessive HMSN-Lom/CMT4D. *Genet Med* [Internet]. Mai 2014 [zitiert 28. Juni 2023];16(5):386–94. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021048231>
102. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, de Jonge R, u. a. N-myc Downstream-Regulated Gene 1 Is Mutated in Hereditary Motor and Sensory Neuropathy–Lom. *Am J Hum Genet* [Internet]. Juli 2000 [zitiert 24. September 2022];67(1):47–58. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707624318>
103. Warner LE. Functional consequences of mutations in the early growth response 2 gene (EGR2) correlate with severity of human myelinopathies. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1. Juli 1999 [zitiert 24. September 2022];8(7):1245–51. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/8.7.1245>
104. Timmerman V, De Jonghe P, Ceuterick C, De Vriendt E, Löfgren A, Nelis E, u. a. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine–Sottas syndrome phenotype. *Neurology* [Internet]. 1. Juni 1999 [zitiert 24. September 2022];52(9):1827–1827. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.52.9.1827>
105. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, Scott MO, Bone LJ, Paul DL, u. a. Connexin Mutations in X-Linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *Science* [Internet]. 24. Dezember 1993 [zitiert 22. September 2022];262(5142):2039–42. Verfügbar unter: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.8266101>
106. Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, Garcia CA, Leber SM, Rhee-Morris L, u. a. Periaxin Mutations Cause Recessive Dejerine-Sottas Neuropathy. *Am J Hum Genet* [Internet]. Februar 2001 [zitiert 24. September 2022];68(2):325–33. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707640853>
107. Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa M, Yoshikawa H, u. a. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain* [Internet]. 1. Januar 2003 [zitiert 25. September 2022];126(1):134–51. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awg012>
108. Ionasescu VV, Trofatter J, Haines JL, Summers AM, Ionasescu R, Searby C. Heterogeneity in X-linked recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am J Hum Genet*. Juni 1991;48(6):1075–83.
109. Ionasescu VV, Trofatter J, Haines JL, Summers AM, Ionasescu R, Searby C. X-linked recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy: Clinical and genetic study. *Muscle Nerve* [Internet]. März 1992 [zitiert 25. September 2022];15(3):368–73. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.880150317>
110. Brewer M, Changi F, Antonellis A, Fischbeck K, Polly P, Nicholson G, u. a. Evidence of a founder haplotype refines the X-linked Charcot-Marie-Tooth (CMTX3) locus to a 2.5 Mb region. *Neurogenetics*. Juli 2008;9(3):191–5.
111. Cowchock FS, Duckett SW, Streletz LJ, Graziani LJ, Jackson LG, Opitz JM, u. a. X-linked motor-

- sensory neuropathy type-II with deafness and mental retardation: A new disorder. *Am J Med Genet* [Internet]. Februar 1985 [zitiert 25. September 2022];20(2):307–15. Verfügbar unter: <https://online-library.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1320200214>
112. Priest JM, Fischbeck KH, Nouri N, Keats BJ. A locus for axonal motor-sensory neuropathy with deafness and mental retardation maps to Xq24-q26. *Genomics*. 20. September 1995;29(2):409–12.
113. Rosenberg RN, Chutorian A. Familial opticoacoustic nerve degeneration and polyneuropathy. *Neurology*. September 1967;17(9):827–32.
114. Kim HJ, Hong SH, Ki CS, Kim BJ, Shim JS, Cho SH, u. a. A novel locus for X-linked recessive CMT with deafness and optic neuropathy maps to Xq21.32-q24. *Neurology* [Internet]. 14. Juni 2005 [zitiert 25. September 2022];64(11):1964–7. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.WNL.0000163768.58168.3A>
115. Kim HJ, Sohn KM, Shy ME, Krajewski KM, Hwang M, Park JH, u. a. Mutations in PRPS1, which encodes the phosphoribosyl pyrophosphate synthetase enzyme critical for nucleotide biosynthesis, cause hereditary peripheral neuropathy with hearing loss and optic neuropathy (cmtx5). *Am J Hum Genet*. September 2007;81(3):552–8.
116. Hirano R, Takashima H, Umehara F, Arimura H, Michizono K, Okamoto Y, u. a. SET binding factor 2 (SBF2) mutation causes CMT4B with juvenile onset glaucoma. *Neurology* [Internet]. 10. August 2004 [zitiert 24. September 2022];63(3):577–80. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.WNL.0000133211.40288.9A>
117. Dubourg O. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* [Internet]. 1. Oktober 2001 [zitiert 25. September 2022];124(10):1958–67. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/124.10.1958>
118. Hahn AF, Bolton CF, White CM, Brown WF, Tuuha SE, Tan CC, u. a. Genotype/Phenotype Correlations in X-Linked Dominant Charcot-Marie-Tooth Disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. Oktober 1999 [zitiert 25. September 2022];883(1):366–82. Verfügbar unter: <https://online-library.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08598.x>
119. Hahn AF, Brown WF, Koopman WJ, Feasby TE. X-LINKED DOMINANT HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY. *Brain* [Internet]. 1990 [zitiert 25. September 2022];113(5):1511–25. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/113.5.1511>
120. Ionasescu V, Ionasescu R, Searby C. Correlation between connexin 32 gene mutations and clinical phenotype in X-linked dominant Charcot-Marie-tooth neuropathy. *Am J Med Genet* [Internet]. 14. Juni 1996 [zitiert 25. September 2022];63(3):486–91. Verfügbar unter: [https://online-library.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960614\)63:3<486::AID-AJMG14>3.0.CO;2-I](https://online-library.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19960614)63:3<486::AID-AJMG14>3.0.CO;2-I)
121. Liang GSL, de Miguel M, Gómez-Hernández JM, Glass JD, Scherer SS, Mintz M, u. a. Severe neuropathy with leaky connexin32 hemichannels. *Ann Neurol* [Internet]. Mai 2005 [zitiert 25. September 2022];57(5):749–54. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.20459>
122. Hudder A, Werner R. Analysis of a Charcot-Marie-Tooth Disease Mutation Reveals an Essential Internal Ribosome Entry Site Element in the Connexin-32 Gene. *J Biol Chem* [Internet]. November 2000 [zitiert 25. September 2022];275(44):34586–91. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820889601>
123. Nakagawa M, Takashima H, Umehara F, Arimura K, Miyashita F, Takenouchi N, u. a. Clinical phenotype in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with an entire deletion of the connexin 32 coding sequence. *J Neurol Sci* [Internet]. März 2001 [zitiert 25. September 2022];185(1):31–7. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X01004543>
124. Paulson HL, Garbern JY, Hoban TF, Krajewski KM, Lewis RA, Fischbeck KH, u. a. Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* [Internet]. Oktober 2002 [zitiert 22. September 2022];52(4):429–34. Verfügbar unter: <https://online-library.wiley.com/doi/10.1002/ana.10305>
125. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, u. a. Total neuropathy score: Validation and reliability study. *Neurology* [Internet]. 1. November 1999 [zitiert 11. März 2023];53(8):1660–1660. Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.53.8.1660>

126. Dyck PJ, Thomas PK, Herausgeber. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. 2 S.
127. Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, u. a. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. August 2015 [zitiert 12. Juni 2021];86(8):873–8. Verfügbar unter: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2014-308826>
128. Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, u. a. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology* [Internet]. 12. April 2005 [zitiert 12. Juni 2021];64(7):1209–14. Verfügbar unter: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000156517.00615.A3>
129. Reilly MM, Shy ME, Muntoni F, Pareyson D. 168th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trials in Charcot–Marie–Tooth disease (CMT). *Neuromuscul Disord* [Internet]. Dezember 2010 [zitiert 20. September 2022];20(12):839–46. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896610005869>
130. Morelli KH, Hatton CL, Harper SQ, Burgess RW. Gene therapies for axonal neuropathies: Available strategies, successes to date, and what to target next. *Brain Res* [Internet]. April 2020 [zitiert 2. Juni 2024];1732:146683. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899320300391>
131. Verdera HC, Kuranda K, Mingozi F. AAV Vector Immunogenicity in Humans: A Long Journey to Successful Gene Transfer. *Mol Ther* [Internet]. März 2020 [zitiert 3. Juni 2024];28(3):723–46. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001620300034>
132. Mingozi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood* [Internet]. 4. Juli 2013 [zitiert 3. Juni 2024];122(1):23–36. Verfügbar unter: <https://ash-publications.org/blood/article/122/1/23/31570/Immune-responses-to-AAV-vectors-overcoming>
133. Mendell JR, Connolly AM, Lehman KJ, Griffin DA, Khan SZ, Dharia SD, u. a. Testing preexisting antibodies prior to AAV gene transfer therapy: rationale, lessons and future considerations. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 9. Juni 2022;25:74–83.
134. Chan KY, Jang MJ, Yoo BB, Greenbaum A, Ravi N, Wu WL, u. a. Engineered AAVs for efficient noninvasive gene delivery to the central and peripheral nervous systems. *Nat Neurosci* [Internet]. 1. August 2017 [zitiert 2. Juni 2024];20(8):1172–9. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nn.4593>
135. Meyer K, Ferraiuolo L, Schmelzer L, Braun L, McGovern V, Likhite S, u. a. Improving Single Injection CSF Delivery of AAV9-mediated Gene Therapy for SMA: A Dose–response Study in Mice and Non-human Primates. *Mol Ther* [Internet]. März 2015 [zitiert 2. Juni 2024];23(3):477–87. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001616300612>
136. Bravo-Hernandez M, Tadokoro T, Navarro MR, Platoshyn O, Kobayashi Y, Marsala S, u. a. Spinal subpial delivery of AAV9 enables widespread gene silencing and blocks motoneuron degeneration in ALS. *Nat Med* [Internet]. Januar 2020 [zitiert 2. Juni 2024];26(1):118–30. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0674-1>
137. Vaccari I, Carbone A, Previtali SC, Mironova YA, Alberizzi V, Nosedà R, u. a. Loss of Fig4 in both Schwann cells and motor neurons contributes to CMT4J neuropathy. *Hum Mol Genet*. 15. Januar 2015;24(2):383–96.
138. Presa M, Bailey RM, Davis C, Murphy T, Cook J, Walls R, u. a. AAV9-mediated FIG4 delivery prolongs life span in Charcot-Marie-Tooth disease type 4J mouse model. *J Clin Invest* [Internet]. 1. Juni 2021 [zitiert 5. Juni 2024];131(11):e137159. Verfügbar unter: <https://www.jci.org/articles/view/137159>
139. Kagiava A, Karaiskos C, Richter J, Tryfonos C, Jennings MJ, Heslegrave AJ, u. a. AAV9-mediated Schwann cell-targeted gene therapy rescues a model of demyelinating neuropathy. *Gene Ther* [Internet]. November 2021 [zitiert 5. Juni 2024];28(10–11):659–75. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41434-021-00250-0>
140. Havens MA, Hastings ML. Splice-switching antisense oligonucleotides as therapeutic drugs. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 19. August 2016 [zitiert 2. Juni 2024];44(14):6549–63. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkw533>
141. Rigo F, Chun SJ, Norris DA, Hung G, Lee S, Matson J, u. a. Pharmacology of a Central Nervous System Delivered 2'-O-Methoxyethyl-Modified Survival of Motor Neuron Splicing Oligonucleotide in Mice and Nonhuman Primates. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. Juli 2014 [zitiert 2. Juni 2024];350(1):46–55. Verfügbar unter: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.113.212407>

142. Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, Kuntz S, Li J, Mohan A, u. a. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. *J Clin Invest* [Internet]. 4. Dezember 2017 [zitiert 11. März 2023];128(1):359–68. Verfügbar unter: <https://www.jci.org/articles/view/96499>
143. Arthur T Suckow. Flying with the Falcon [Internet]. 2023 März [zitiert 14. Juni 2024] S. 1. (Discovery & Development). Verfügbar unter: <https://themedicinemaker.com/discovery-development/taking-sirna-treatments-beyond-the-liver>
144. Arthur Suckow, Fabio Tucci. Lipid-modified nucleic acid compounds and methods. WO2019232255A1.
145. Henke KD, Behrens CS. The economic cost of illness in the Federal Republic of Germany in the year 1980. *Health Policy* [Internet]. Januar 1986 [zitiert 27. Mai 2022];6(2):119–43. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168851086900023>
146. Henke KD, Martin K, Behrens C. Direkte und indirekte Kosten von Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland 1980 und 1990. *J Public Health* [Internet]. Juni 1997 [zitiert 27. Mai 2022];5(2):123–45. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/BF02955528>
147. Henke KD, Martin K. Die Krankheitskostenrechnung als Entscheidungshilfe. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* [Internet]. Januar 2006 [zitiert 27. Mai 2022];49(1):19–27. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00103-005-1191-6>
148. Fautrel B, Boonen A, de Wit M, Grimm S, Joore M, Guillemin F. Cost assessment of health interventions and diseases. *RMD Open*. November 2020;6(3):e001287.
149. Bock JO, Brettschneider C, Seidl H, Bowles D, Holle R, Greiner W, u. a. Ermittlung standardisierter Bewertungssätze aus gesellschaftlicher Perspektive für die gesundheitsökonomische Evaluation. *Gesundheitswesen* [Internet]. 15. Juli 2014 [zitiert 24. Mai 2022];77(01):53–61. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1374621>
150. Krauth C, Hessel F, Hansmeier T, Wasem J, Seitz R, Schweikert B. Empirische Bewertungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation - ein Vorschlag der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG). *Gesundheitswesen* [Internet]. Oktober 2005 [zitiert 12. Juni 2021];67(10):736–46. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2005-858698>
151. Wahn U, Wichmann HE. Spezialbericht Allergien: Gesundheitsberichterstattung des Bundes = Special report on allergies: health monitoring of the Federation. Stuttgart: Metzler-Poeschel; 2000. 147 S.
152. Schorling E, Thiele S, Gumbert L, Krause S, Klug C, Schreiber-Katz O, u. a. Cost of illness in Charcot-Marie-Tooth neuropathy: Results from Germany. *Neurology* [Internet]. 23. April 2019 [zitiert 3. September 2020];92(17):e2027–37. Verfügbar unter: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000007376>
153. Rice Dorothy P. Cost-of-illness studies: fact or fiction? *The Lancet* [Internet]. Dezember 1994 [zitiert 11. Juni 2024];344(8936):1519–20. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673694903425>
154. Hessel F. Cost of Illness – Costing. In: Kirch W, Herausgeber. *Encyclopedia of Public Health* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2008 [zitiert 16. Juni 2024]. S. 172–5. Verfügbar unter: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4020-5614-7_590
155. Buntin MB, Zaslavsky AM. Too much ado about two-part models and transformation? *J Health Econ* [Internet]. Mai 2004 [zitiert 12. Juni 2021];23(3):525–42. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167629604000220>
156. Statistisches Bundesamt. Sozialleistungen 2015 Angaben zur Krankenversicherung. Statistisches Bundesamt; 2016.
157. International standard classification of education: ISCED 2011. Montreal, Quebec: UNESCO Institute for Statistics; 2012.
158. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Internationale Bildungsindikatoren im Ländervergleich; 2016. Statistische Ämter des Bundes und der Länder; 2016.
159. Dräger B, Young P. Charcot-Marie-Tooth-Erkrankungen: CMT im klinischen Alltag. *Nervenheilkunde* [Internet]. 2017 [zitiert 12. Juni 2021];36(01/02):56–60. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1635137>
160. Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J. Statistik: eine verständliche Einführung. 2., überarbeitete

Auflage. Wiesbaden: Springer VS; 2013. 313 S. (Lehrbuch).

161.Statistisches Bundesamt. Verdienste auf einen Blick. Statistisches Bundesamt; 2017.

162.Badura B, Ducki A, Schröder H, Klose J, Meyer M, Herausgeber. Unternehmenskultur und Gesundheit - Herausforderungen und Chancen: Zahlen, Daten, Analysen aus allen Branchen der Wirtschaft: mit 130 Abbildungen und 253 Tabellen. Berlin Heidelberg: Springer; 2016. 512 S. (Fehlzeiten-Report).

163.Schepelmann K, Winter Y, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schröder R, u. a. Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol* [Internet]. Januar 2010 [zitiert 12. Juni 2021];257(1):15–23. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-009-5256-6>

164.Harrison PL, Pope JE, Coberley CR, Rula EY. Evaluation of the Relationship Between Individual Well-Being and Future Health Care Utilization and Cost. *Popul Health Manag* [Internet]. Dezember 2012 [zitiert 12. Juni 2021];15(6):325–30. Verfügbar unter: <https://www.liebert-pub.com/doi/10.1089/pop.2011.0089>

165.Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2015. Statistisches Bundesamt;

166.Ursino G, Alberti MA, Grandis M, Reni L, Pareyson D, Bellone E, u. a. Influence of comorbidities on the phenotype of patients affected by Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 1A. *Neuromuscul Disord* [Internet]. November 2013 [zitiert 12. Juni 2021];23(11):902–6. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896613005440>

167.Rattay P, Butschalowsky H, Rommel A, Prütz F, Jordan S, Nowossadeck E, u. a. ---Inanspruchnahme der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* [Internet]. Mai 2013 [zitiert 7. März 2023];56(5–6):832–44. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00103-013-1665-x>

168.Busse R, Blümel M, Knieps F, Bärnighausen T. Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition. *The Lancet* [Internet]. August 2017 [zitiert 26. Mai 2022];390(10097):882–97. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617312801>

169.Kirschner J, Cathomen T. Gene Therapy for Monogenic Inherited Disorders: Opportunities and Challenges. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 21. Dezember 2020 [zitiert 15. Juni 2024]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2020.0878>

170.Sara Reardon. ‘It’s a vote for hope’: first gene therapy for muscular dystrophy nears approval, but will it work? *Nature*. 2. Juni 2023;

171.Blaschek A, Vill K, Müller-Felber W, Schara U. Molekulare Therapien bei neuromuskulären Erkrankungen im Kindesalter – Große Hoffnungen und unbekannte Risiken. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* [Internet]. Juli 2020 [zitiert 15. Juni 2024];63(7):891–7. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/s00103-020-03165-0>

172.Naldini L, Blömer U, Gallay P, Ory D, Mulligan R, Gage FH, u. a. In Vivo Gene Delivery and Stable Transduction of Nondividing Cells by a Lentiviral Vector. *Science* [Internet]. 12. April 1996 [zitiert 16. Juni 2024];272(5259):263–7. Verfügbar unter: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.272.5259.263>

173.Consiglio A, Quattrini A, Martino S, Bensadoun JC, Dolcetta D, Trojani A, u. a. In vivo gene therapy of metachromatic leukodystrophy by lentiviral vectors: correction of neuropathology and protection against learning impairments in affected mice. *Nat Med* [Internet]. März 2001 [zitiert 16. Juni 2024];7(3):310–6. Verfügbar unter: https://www.nature.com/articles/nm0301_310

174.Lattanzi A, Neri M, Maderna C, Di Girolamo I, Martino S, Orlacchio A, u. a. Widespread enzymatic correction of CNS tissues by a single intracerebral injection of therapeutic lentiviral vector in leukodystrophy mouse models. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1. Juni 2010 [zitiert 16. Juni 2024];19(11):2208–27. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/ddq099>

175.Lundberg C, Bjorklund T, Carlsson T, Jakobsson J, Hantraye P, Deglon N, u. a. Applications of Lentiviral Vectors for Biology and Gene Therapy of Neurological Disorders. *Curr Gene Ther* [Internet]. 1. Dezember 2008 [zitiert 16. Juni 2024];8(6):461–73. Verfügbar unter: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1566-5232&volume=8&issue=6&spage=461>

176.Hoyng SA, De Winter F, Gnani S, Van Egmond L, Attwell CL, Tannemaat MR, u. a. Gene delivery to

rat and human Schwann cells and nerve segments: a comparison of AAV 1–9 and lentiviral vectors. *Gene Ther* [Internet]. Oktober 2015 [zitiert 16. Juni 2024];22(10):767–80. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/gt201547>

177.Kagiava A, Sargiannidou I, Theophilidis G, Karaikos C, Richter J, Bashirdes S, u. a. Intrathecal gene therapy rescues a model of demyelinating peripheral neuropathy. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 26. April 2016 [zitiert 16. Juni 2024];113(17). Verfügbar unter: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1522202113>

178.Sargiannidou I, Kagiava A, Bashirdes S, Richter J, Christodoulou C, Scherer SS, u. a. Intraneural GJB1 gene delivery improves nerve pathology in a model of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol*. August 2015;78(2):303–16.

179.Robert Koch-Institut. Pflegende Angehörige – Deutschlands größter Pflegedienst. 2016 [zitiert 12. Juni 2021]; Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=3986>

180.Meyer M, Modde J, Glushanok I. Krankheitsbedingte Fehlzeiten in der deutschen Wirtschaft im Jahr 2013. In: Badura B, Ducki A, Schröder H, Klose J, Meyer M, Herausgeber. Fehlzeiten-Report 2014 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [zitiert 26. Mai 2022]. S. 323–511. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-43531-1_31

Anhang A: Ethikvotum 281-15



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Frau
Prof. Dr. med. Maggie C. Walter
Friedrich-Baur-Institut
Klinikum der Universität München INN
Ziemssenstr. 1
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

11.05.2015 Hb /sc

Unser Zeichen: **281-15** (bitte bei Schriftwechsel-angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Titel: Patientenregister und gesundheitsökonomische Evaluierung und Modellierung innovativer Behandlungsansätze für Patienten mit Charcot- Marie- Tooth Neuropathien (CMT)
Sponsor: Friedrich- Baur- Stiftung ,
Antragsteller: Prof. Dr. med. Maggie C. Walter, Friedrich-Baur-Institut, Klinikum der Universität München INN, Ziemssenstr. 1, 80336 München

Sehr geehrte Frau Prof. Walter,

die Ethik-Kommission hat Ihren Antrag vom 05.05.2015 auf der Basis der vorgelegten Unterlagen geprüft.

Die Ethik-Kommission erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der Ethikkommission zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete Ereignisse im Rahmen der Studie sind der Ethikkommission vorzulegen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis der Studie vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitgliedern.

Die Ethik-Kommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

Anhang B: Patienteninformation und Einwilligungserklärung Erwachsene



Nationale Querschnittsstudie¹:

Auswirkungen von angeborenen Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth Erkrankungen) auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Patienteninformation und Einwilligungserklärung:

Version für erwachsene Patienten (ab 18 Jahren)

Sie sind eingeladen, an einer Studie für Patienten mit einer angeborenen Neuropathie (CMT; Charcot-Marie-Tooth Erkrankung) teilzunehmen. Bevor Sie sich zur Teilnahme entschließen, möchten wir Sie darüber informieren, welche Ziele mit der Studie verfolgt werden, was während der Studie passiert und welche Rechte Sie als Teilnehmer haben. Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch. Sie nehmen an der Studie teil, indem Sie den beigefügten Fragebogen beantworten und ihn zusammen mit der unterschriebenen Einwilligungserklärung mittels beigefügtem adressierten Rückumschlag an das deutsche Patientenregister zurücksenden. Die Beantwortung der Fragen dauert ca. 60 Minuten. Die gesammelten Informationen sind für Ärzte und Wissenschaftler, die sich mit Charcot-Marie-Tooth Neuropathien (abgekürzt mit CMT) beschäftigen, von großem Wert.

Wieso werde ich zur Teilnahme eingeladen?

Sie werden zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen, weil bei Ihnen CMT diagnostiziert wurde und Sie im deutschen Patientenregister, betrieben am Friedrich-Baur-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität in München, eingetragen sind.

Wieso wird diese Studie durchgeführt?

Das übergeordnete Ziel dieser Studie besteht darin, mehr darüber zu erfahren, wie sich CMT-Neuropathien auf Menschen, die mit der Krankheit leben, und die Personen in ihrem Umfeld (wie z. B. Partner, Eltern, andere Verwandte oder enge Freunde) auswirken. Hierzu sollen Informationen über die medizinische und pflegerische Betreuung, die Personen mit CMT erhalten, ihre Lebensqualität, ihre Krankengeschichte und ihre körperlichen Beeinträchtigungen gewonnen werden. Insbesondere die persönliche Einschätzung der Schwere der Erkrankung und der Ausprägung einzelner Symptome soll erfasst werden. Ein weiteres Ziel besteht darin, die Betreuung von Personen mit CMT durch Partner, Eltern oder enge Verwandte besser zu verstehen und die Zusatzkosten zu ermitteln, die in Familien entstehen, in denen ein Patient lebt.

Da es sich bei CMT um eine genetische Erkrankung handelt, besteht die Hoffnung, dass neue Medikamente und Therapieansätze entwickelt werden können, die den Verlauf der CMT aufhalten oder zumindest abschwächen können. Die Entwicklung solcher Medikamente ist mit sehr hohen Kosten verbunden. Wir haben das Ziel, in Kooperation mit dem Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften (IMG) der Universität

¹ Bei einer nationalen Querschnittsstudie handelt es sich um eine deutschlandweite Studie, die den Gesundheitszustand einer Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt abbildet.

Bayreuth, eine von Sponsoren unabhängige und unvoreingenommene Beschreibung, Analyse und Bewertung von medizinischen Maßnahmen durchzuführen, die heutige symptomatische und zukünftige Therapien umfassend bewertet. Wir möchten zeigen, dass sich aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive die Entwicklung neuer Therapeutika trotz hoher Kosten rentiert, da diese zu einem erheblichen Nutzen für Patienten, Betreuungspersonen, Familien, Gesellschaft und Kostenträger führen können. Durch die Ergebnisse möchten wir die aktuelle Betreuungssituation aufzeigen und auf diesem Wege dazu beitragen, die Versorgung langfristig zu verbessern sowie die Umsetzung neuer Therapieansätze in die Praxis zu beschleunigen.

Muss ich an der Studie teilnehmen?

Die Entscheidung, ob Sie an der Studie teilnehmen oder nicht, liegt bei Ihnen. Wenn Sie sich gegen die Teilnahme entschließen, hat das keinerlei Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung. Wenn Sie sich für die Teilnahme entschließen, werden Sie formell um Ihre Einwilligung gebeten, um zu bestätigen, dass Sie freiwillig an der Studie teilnehmen. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten. Wenn Sie die Studie verlassen, werden die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten beibehalten, es sei denn, Sie bitten ausdrücklich um Ausschluss und Vernichtung dieser Daten. Wir würden uns sehr über Ihre Teilnahme freuen, denn bei diesen seltenen Erkrankungen ist jeder teilnehmende Patient für eine aussagekräftige Untersuchung sehr wichtig.

Was passiert während der Studie?

Nachdem Sie Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben haben, werden Sie gebeten, Fragen bezüglich Ihres Hintergrundes, Ihrer Krankengeschichte und Ihrer medizinischen Betreuung in dem vorliegenden Fragebogen zu beantworten. Sie werden außerdem zu Ihrer Gesundheit und Ihrem allgemeinen Wohlbefinden befragt. Wir möchten Sie bitten, die Fragen so genau wie möglich zu beantworten.

Welche möglichen Risiken und Unannehmlichkeiten sind mit der Teilnahme verbunden?

Mit der Teilnahme an dieser Studie sind keine direkten Risiken verbunden. Unten in diesem Informationsblatt finden Sie jedoch die Kontaktnummer des deutschen Patientenregisters, die Sie anrufen können, wenn Ihnen die Teilnahme an dieser Studie emotionalen Stress bereitet.

Welche möglichen Vorteile sind mit der Teilnahme verbunden?

Die im Rahmen dieser Studie gesammelten Informationen sollen die Versorgungssituation von Personen mit CMT-Neuropathien besser veranschaulichen und potenziell verbessern, die spezifischen Probleme und Bedürfnisse von Patienten definieren und zukünftige klinische Studien vereinfachen, wie z. B. die Beurteilung neuer Medikamente.

Welche Kosten sind mit der Teilnahme verbunden?

Für Sie, Ihre private Krankenversicherung (falls zutreffend) bzw. Ihre gesetzliche Krankenversicherung entstehen keinerlei Kosten aufgrund Ihrer Teilnahme an der Studie.

Wer genau führt diese Studie durch?

Diese Studie wird durchgeführt von Ärzten des Friedrich-Baur-Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität in München, die auch das deutsche Patientenregister betreuen. Zusätzlich helfen bei der Auswertung der Ergebnisse aus den Fragebögen wissenschaftliche Kollegen des Instituts für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften der Universität Bayreuth. Weitere Personen und Institutionen sind nicht an dieser Studie beteiligt, vor allem keine Krankenkassen oder pharmazeutischen Unternehmen.

Wie werden meine persönlichen Daten genutzt?

Jedem angeschriebenen und teilnehmenden Patienten wird eine spezielle Studien-Identifikationsnummer zugeordnet, die auf Ihrem Fragebogen steht. Diese Nummer wird zufällig vergeben und auf dem Fragebogen stehen keine weiteren Angaben, durch die Sie identifiziert werden könnten.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Registerkuratorin Frau Simone Thiele, Studienärztin Frau Dr. Olivia Schreiber-Katz. Die Unterlagen werden am Friedrich-Baur-Institut in München über einen Zeitraum von max. 10 Jahren aufbewahrt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Dieser Schlüssel wird nicht an Dritte weitergegeben.

Sie haben die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen, indem Sie die Patienteninformation lesen, die Einwilligungserklärung unterschreiben, den Studienfragebogen ausfüllen und diese Dokumente in einem frankierten Rückumschlag an den Registerkurator zurücksenden. Die Einwilligungserklärungen mit der Studien-Identifikationsnummer werden separat in einem abgeschlossenen Raum vom Registerkurator aufbewahrt. Der Versand des Fragebogens erfolgt nur durch das Friedrich-Baur-Institut und dem dort ernannten Registerkurator. Damit alle Patientendaten ausschließlich am Friedrich-Baur-Institut verbleiben, erfolgt der Rückversand ebenfalls an das Friedrich-Baur-Institut. Von dort werden die anonymisierten Fragebögen an das Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften in Bayreuth weitergeleitet.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert²) weitergegeben, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter³ Form weiter verwendet.

Die Ergebnisse der Studie werden möglicherweise in Präsentationen verwendet und/oder in wissenschaftlichen Berichten veröffentlicht. Es werden aber keine Daten zu Einzelpersonen präsentiert und Ihre Identität wird niemals preisgegeben oder veröffentlicht.

Von wem wurde diese Studie überprüft?

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München überprüft und es wurden keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung dieser Studie geäußert. Außerdem wurde das Patientenregister „Oversight Komitee“ über die Durchführung dieser Studie über das Patientenregister informiert und hat diesem Vorgehen zugestimmt.

² Pseudonymisierung bedeutet, dass Ihre identifizierenden Daten wie Name und Geburtsdatum von Ihren Antworten im Studienfragebogen getrennt aufbewahrt werden, aber befugten Personen anhand der Studien-Identifikationsnummer ein Rückschluss auf Ihre Person, z.B. zur Wahrung Ihrer eigenen Sicherheit, möglich ist.

³ Anonymisierung bedeutet, dass Ihre identifizierenden Daten gelöscht werden und die noch vorliegenden Daten keinerlei Rückschlüsse mehr auf Ihre Person erlauben.

An wen kann ich mich wenden, wenn ich weitere Informationen oder Hilfe benötige?

Wenn Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich an das deutsche Patientenregister:

Leitung: Prof. Dr. Maggie Walter, M.A.
Registerkuratorin: Frau Simone Thiele
Klinikum der Universität München
Friedrich-Baur-Institut
Ziemssenstr. 1a
80336 München
Info-Telefon: 089-5160-7451
Email: register@treat-nmd.de

Bitte mit zurücksenden!

Studien-ID: _____
(wird eingetragen)

Einwilligungserklärung

Name der Studie:

Auswirkungen von Charcot-Marie-Tooth Neuropathien auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Bitte kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen zur Abgabe Ihres Einverständnisses an:

1. Ich bestätige, dass ich den Informationstext vom 24.04.2015, Version 1, für die oben angegebene Studie, sowie deren Ziele und Ablauf gelesen und verstanden habe.
2. Ich habe keine offenen Fragen zu dieser Studie.
3. Ich verstehe, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit aus der Studie austreten kann. Wenn ich aus der Studie austreten möchte, brauche ich keinen Grund anzugeben. Eine Beendigung der Studienteilnahme wirkt sich nicht negativ auf meine gesetzlichen Rechte sowie meine medizinische Versorgung aus.
4. Ich bin mit der Erhebung und Verwendung meiner persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.
5. Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der oben angegebenen Studie einverstanden.

Der Patient ist mindestens 18 Jahre und möchte unterschreiben.

Vor- und Zuname

Unterschrift des Patienten

Datum

Anhang C: Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Erziehungsberechtigte



Nationale Querschnittsstudie¹:

Auswirkungen von angeborenen Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth Erkrankungen) auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Patienteninformation und Einwilligungserklärung:

Version für Eltern/Vormund

Sie werden gebeten, Ihr Einverständnis für die Teilnahme Ihres Kindes an einer Studie für Patienten mit Charcot-Marie-Tooth Neuropathien zu erteilen. Bevor Sie sich zur Einwilligung entschließen, möchten wir Sie darüber informieren, welche Ziele mit der Studie verfolgt werden, was während der Studie passiert und welche Rechte Sie und Ihr Kind als Teilnehmer haben. Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch. Sie und Ihr Kind nehmen an der Studie teil, indem Sie gemeinsam den beigefügten Fragebogen beantworten und ihn zusammen mit den unterschriebenen Einwilligungserklärungen mittels beigefügtem adressierten Rückumschlag an das deutsche Patientenregister zurücksenden. Die Beantwortung der Fragen dauert ca. 60 Minuten. Die gesammelten Informationen sind für Ärzte und Wissenschaftler, die sich mit Charcot-Marie-Tooth Neuropathien (abgekürzt mit CMT) beschäftigen, von großem Wert.

Wieso wird mein Kind zur Teilnahme eingeladen?

Ihr Kind wird zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen, weil bei ihm CMT diagnostiziert wurde und es im deutschen Patientenregister, betrieben am Friedrich-Baur-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität in München, eingetragen ist.

Wieso wird diese Studie durchgeführt?

Das übergeordnete Ziel dieser Studie besteht darin, mehr darüber zu erfahren, wie sich CMT-Neuropathien auf Menschen, die mit der Krankheit leben, und die Personen in ihrem Umfeld (wie z. B. Eltern, andere Verwandte oder enge Freunde) auswirken. Hierzu sollen Informationen über die medizinische und pflegerische Betreuung, die Personen mit CMT erhalten, ihre Lebensqualität, ihre Krankengeschichte und ihre körperlichen Beeinträchtigungen gewonnen werden. Insbesondere die persönliche Einschätzung der Schwere der Erkrankung und der Ausprägung einzelner Symptome soll erfasst werden. Ein weiteres Ziel besteht darin, die Betreuung von Personen mit CMT durch Eltern oder enge Verwandte besser zu verstehen und die Zusatzkosten zu ermitteln, die in Familien entstehen, in denen ein Patient lebt.

Da es sich bei CMT um eine genetische Erkrankung handelt, besteht die Hoffnung, dass neue Medikamente und Therapieansätze entwickelt werden können, die den Verlauf der CMT aufhalten oder zumindest abschwächen können. Die Entwicklung solcher

¹ Bei einer nationalen Querschnittsstudie handelt es sich um eine deutschlandweite Studie, die den Gesundheitszustand einer Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt abbildet.

Medikamente ist mit sehr hohen Kosten verbunden. Wir haben das Ziel, in Kooperation mit dem Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften (IMG) der Universität Bayreuth, eine von Sponsoren unabhängige und unvoreingenommene Beschreibung, Analyse und Bewertung von medizinischen Maßnahmen durchzuführen, die heutige symptomatische und zukünftige Therapien umfassend bewertet. Wir möchten zeigen, dass sich aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive die Entwicklung neuer Therapeutika trotz hoher Kosten rentiert, da diese zu einem erheblichen Nutzen für Patienten, Betreuungspersonen, Familien, Gesellschaft und Kostenträger führen können. Durch die Ergebnisse möchten wir die Betreuungssituation aufzeigen und auf diesem Wege dazu beitragen, die Versorgung langfristig zu verbessern sowie die Umsetzung neuer Therapieansätze in die Praxis zu beschleunigen.

Muss mein Kind an der Studie teilnehmen?

Die Entscheidung, ob Ihr Kind an der Studie teilnimmt oder nicht, liegt bei Ihnen und Ihrem Kind. Wenn Sie sich gegen die Teilnahme entschließen, hat das keinerlei Auswirkungen auf die medizinische Betreuung Ihres Kindes. Wenn Sie sich für die Teilnahme entschließen, werden Sie als gesetzlicher Vertreter um Ihre Einwilligung gebeten. Wenn Ihr Kind nicht in der Lage ist, seine Einwilligung zu geben, werden Sie gebeten, dies im Namen Ihres Kindes zu tun. Ihr Kind kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten. Bei einem Studienaustritt werden die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten beibehalten, es sei denn, Sie bitten ausdrücklich um Ausschluss und Vernichtung dieser Daten.

Wir würden uns sehr über die Teilnahme Ihres Kindes freuen, denn bei diesen seltenen Erkrankungen ist jeder teilnehmende Patient für eine aussagekräftige Untersuchung sehr wichtig.

Was passiert während der Studie?

Nachdem Sie und Ihr Kind Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben haben, werden Sie gemeinsam gebeten, Fragen bezüglich des Hintergrundes, der Krankengeschichte und medizinischen Betreuung Ihres Kindes in dem vorliegenden Fragebogen zu beantworten. Sie werden außerdem zu der Gesundheit und dem allgemeinen Wohlbefinden Ihres Kindes befragt. Ferner werden Fragen zu Ihrer beruflichen Situation und zu den Auswirkungen, die die Betreuung Ihres Kindes auf Ihr tägliches Leben hat, zu beantworten. Wenn Ihr Kind alt genug ist, wird es gebeten, Fragen zu seiner Lebensqualität selbst zu beantworten (wenn Ihr Kind diese Fragen nicht alleine beantworten kann, können Sie ihm dabei helfen).

Welche möglichen Risiken und Unannehmlichkeiten sind mit der Teilnahme verbunden?

Mit der Teilnahme an dieser Studie sind keine direkten Risiken verbunden. Für manche Personen ist die Beantwortung von Fragen zum Gesundheitszustand und zur Behandlung ihres Kindes jedoch mit emotionalem Stress verbunden. Aus diesem Grund finden Sie unten in diesem Informationsblatt eine Kontaktnummer, die Sie anrufen können, wenn Sie oder Ihr Kind sich aufgrund der Teilnahme an dieser Studie aufgebracht fühlen.

Welche möglichen Vorteile sind mit der Teilnahme verbunden?

Die im Rahmen dieser Studie gesammelten Informationen sollen die Versorgungssituation von Personen mit CMT-Neuropathien besser veranschaulichen und potenziell verbessern, die spezifischen Probleme und Bedürfnisse von Patienten definieren und zukünftige klinische Studien vereinfachen, wie z. B. die Beurteilung neuer Medikamente.

Welche Kosten sind mit der Teilnahme verbunden?

Für Sie, Ihre private Krankenversicherung (falls zutreffend) bzw. Ihre gesetzliche Krankenversicherung entstehen keinerlei Kosten aufgrund Ihrer Teilnahme an der Studie.

Wer genau führt diese Studie durch?

Diese Studie wird durchgeführt von Ärzten des Friedrich-Baur-Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität in München, die auch das deutsche Patientenregister betreuen. Zusätzlich helfen bei der Auswertung der Ergebnisse aus den Fragebögen wissenschaftliche Kollegen des Instituts für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften der Universität Bayreuth. Weitere Personen und Institutionen sind nicht an dieser Studie beteiligt, vor allem keine Krankenkassen oder pharmazeutischen Unternehmen.

Wie werden die persönlichen Daten meines Kindes genutzt?

Jedem angeschriebenen und teilnehmenden Patienten wird eine spezielle Studien-Identifikationsnummer zugeordnet, die auf Ihrem Fragebogen steht. Diese Nummer wird zufällig vergeben und auf dem Fragebogen stehen keine weiteren Angaben, durch die Ihr Kind identifiziert werden kann.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Registerkuratorin Frau Simone Thiele, Studienärztin Frau Dr. Olivia Schreiber-Katz. Die Unterlagen werden am Friedrich-Baur-Institut in München über einen Zeitraum von max. 10 Jahren aufbewahrt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es die Sicherheit Ihres Kindes erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Dieser Schlüssel wird nicht an Dritte weitergegeben.

Ihr Kind hat die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen, indem Sie gemeinsam die Patienteninformation lesen, Sie als gesetzlicher Vertreter die Einwilligungserklärung unterschreiben, Sie gemeinsam den Studienfragebogen ausfüllen und diese Dokumente in einem frankierten Rückumschlag an den Registerkurator zurücksenden. Die Einwilligungserklärungen mit der Studien-Identifikationsnummer werden separat in einem abgeschlossenen Raum vom Registerkurator aufbewahrt. Der Versand des Fragebogens erfolgt nur durch das Friedrich-Baur-Institut und den dort ernannten Registerkurator. Damit alle Patientendaten ausschließlich am Friedrich-Baur-Institut verbleiben, erfolgt der Rückversand ebenfalls an das Friedrich-Baur-Institut. Von dort werden die anonymisierten Fragebögen an das Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften in Bayreuth weitergeleitet.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Ihr Kind erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert²), d.h. weder sein Name noch seine Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter³ Form weiter verwendet.

Die Ergebnisse der Studie werden möglicherweise in Präsentationen verwendet und/oder in wissenschaftlichen Berichten veröffentlicht. Es werden aber keine Daten zu Einzelpersonen präsentiert und die Identität Ihres Kindes wird niemals preisgegeben oder veröffentlicht.

² Pseudonymisierung bedeutet, dass Ihre identifizierenden Daten wie Name und Geburtsdatum von Ihren Antworten im Studienfragebogen getrennt aufbewahrt werden, aber befugten Personen anhand der Studien-Identifikationsnummer ein Rückschluss auf Ihre Person, z.B. zur Wahrung Ihrer eigenen Sicherheit, möglich ist.

³ Anonymisierung bedeutet, dass Ihre identifizierenden Daten gelöscht werden und die noch vorliegenden Daten keinerlei Rückschlüsse mehr auf Ihre Person erlauben.

Von wem wurde diese Studie überprüft?

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München überprüft und es wurden keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung dieser Studie geäußert. Außerdem wurde das Patientenregister „Oversight Komitee“ über die Durchführung dieser Studie über das Patientenregister informiert und hat diesem Vorgehen zugestimmt.

An wen kann ich mich wenden, wenn ich weitere Informationen oder Hilfe benötige?

Wenn Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich an das deutsche Patientenregister:

Leitung: Prof. Dr. Maggie Walter, M.A.
Registerkuratorin: Frau Simone Thiele
Klinikum der Universität München
Friedrich-Baur-Institut
Ziemssenstr. 1a
80336 München
Info-Telefon: 089-5160-7451
Email: register@treat-nmd.de

Bitte mit zurücksenden!

Studien-ID: _____
(wird eingetragen)

Einwilligungserklärung

Name der Studie:

Auswirkungen von Charcot-Marie-Tooth Neuropathien auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Bitte kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen zur Abgabe Ihres Einverständnisses an:

1. Ich bestätige, dass ich den Informationstext vom 24.04.2015, Version 1, für die oben angegebene Studie, sowie deren Ziele und Ablauf gelesen und verstanden habe.
2. Ich habe keine offenen Fragen zu dieser Studie.
3. Ich verstehe, dass die Teilnahme meines Kindes freiwillig ist und dass es jederzeit aus der Studie austreten kann. Wenn er aus der Studie austreten möchte, braucht er keinen Grund anzugeben. Eine Beendigung der Studienteilnahme wirkt sich nicht negativ auf die gesetzlichen Rechte sowie die medizinische Versorgung meines Kindes aus.
4. Ich bin mit der Erhebung und Verwendung der persönlichen Daten und Befunddaten meines Kindes nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.
5. Ich erkläre mich mit der Teilnahme meines Kindes an der oben angegebenen Studie einverstanden.

Vor- und Zuname des/der Patienten/in

Datum

Name und Unterschrift gesetzlicher Vertreter

Patienteninformation und Einwilligungserklärung für die Eltern/den Vormund für die Studie zur Erfassung von Auswirkungen von Charcot-Marie-Tooth Neuropathien auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld
24.04.2015, Version 1

Anhang D: Patienteninformation und Einwilligungserklärung im Alter von 16-17 Jahren



Nationale Querschnittsstudie¹:

Auswirkungen von angeborenen Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth Erkrankungen) auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Patienteninformation und Einwilligungserklärung:

Version für Patienten (16 und 17 Jahre) und Ihre Eltern/Ihren Vormund

Sie sind eingeladen, an einer Studie für Patienten mit einer angeborenen Neuropathie (CMT; Charcot-Marie-Tooth Erkrankung) teilzunehmen. Bevor Sie sich zur Teilnahme entschließen, möchten wir Sie und Ihre Eltern/Ihren Vormund darüber informieren, welche Ziele mit der Studie verfolgt werden, was während der Studie passiert und welche Rechte Ihre Eltern und Sie als Teilnehmer haben. Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch. Sie nehmen an der Studie teil, indem Sie den beigefügten Fragebogen – gerne gemeinsam – beantworten und ihn zusammen mit den unterschriebenen Einwilligungserklärungen mittels beigefügtem adressierten Rückumschlag an das deutsche Patientenregister zurücksenden. Die Beantwortung der Fragen dauert ca. 60 Minuten. Die gesammelten Informationen sind für Ärzte und Wissenschaftler, die sich mit Charcot-Marie-Tooth Neuropathien (abgekürzt mit CMT) beschäftigen, von großem Wert.

Wieso werde ich zur Teilnahme eingeladen?

Sie werden zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen, weil bei Ihnen CMT diagnostiziert wurde und Sie im deutschen Patientenregister, betrieben am Friedrich-Baur-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität in München, eingetragen sind.

Wieso wird diese Studie durchgeführt?

Das übergeordnete Ziel dieser Studie besteht darin, mehr darüber zu erfahren, wie sich CMT-Neuropathien auf Menschen, die mit der Krankheit leben, und die Personen in ihrem Umfeld (wie z. B. Partner, Eltern, andere Verwandte oder enge Freunde) auswirken. Hierzu sollen Informationen über die medizinische und pflegerische Betreuung, die Personen mit CMT erhalten, ihre Lebensqualität, ihre Krankengeschichte und ihre körperlichen Beeinträchtigungen gewonnen werden. Insbesondere die persönliche Einschätzung der Schwere der Erkrankung und der Ausprägung einzelner Symptome soll erfasst werden. Ein weiteres Ziel besteht darin, die Betreuung von Personen mit CMT durch Partner, Eltern oder enge Verwandte besser zu verstehen und die Zusatzkosten zu ermitteln, die in Familien entstehen, in denen ein Patient lebt.

Da es sich bei CMT um eine genetische Erkrankung handelt, besteht die Hoffnung, dass neue Medikamente und Therapieansätze entwickelt werden können, die den Verlauf der CMT aufhalten oder zumindest abschwächen können. Die Entwicklung solcher

¹ Bei einer nationalen Querschnittsstudie handelt es sich um eine deutschlandweite Studie, die den Gesundheitszustand einer Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt abbildet.

Medikamente ist mit sehr hohen Kosten verbunden. Wir haben das Ziel, in Kooperation mit dem Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften (IMG) der Universität Bayreuth, eine von Sponsoren unabhängige und unvoreingenommene Beschreibung, Analyse und Bewertung von medizinischen Maßnahmen durchzuführen, die heutige symptomatische und zukünftige Therapien umfassend bewertet. Wir möchten zeigen, dass sich aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive die Entwicklung neuer Therapeutika trotz hoher Kosten rentiert, da diese zu einem erheblichen Nutzen für Patienten, Betreuungspersonen, Familien, Gesellschaft und Kostenträger führen können. Durch die Ergebnisse möchten wir die aktuelle Betreuungssituation aufzeigen und auf diesem Wege dazu beitragen, die Versorgung langfristig zu verbessern sowie die Umsetzung neuer Therapieansätze in die Praxis zu beschleunigen.

Muss ich an der Studie teilnehmen?

Die Entscheidung, ob Sie an der Studie teilnehmen oder nicht, liegt bei Ihnen und Ihren Eltern. Wenn Sie sich gegen die Teilnahme entschließen, hat das keinerlei Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung. Wenn Sie sich für die Teilnahme entschließen, werden Sie formell um Ihre Einwilligung gebeten, um zu bestätigen, dass Sie freiwillig an der Studie teilnehmen. Weiterhin bitten wir Ihre Eltern als gesetzlicher Vertreter um die Einwilligung. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten. Wenn Sie die Studie verlassen, werden die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten beibehalten, es sei denn, Sie bitten ausdrücklich um Ausschluss und Vernichtung dieser Daten. Wir würden uns sehr über Ihre Teilnahme freuen, denn bei diesen seltenen Erkrankungen ist jeder teilnehmende Patient für eine aussagekräftige Untersuchung sehr wichtig.

Was passiert während der Studie?

Nachdem Sie und Ihre Eltern Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben haben, werden Sie gebeten, Fragen bezüglich Ihres Hintergrundes, Ihrer Krankengeschichte und Ihrer medizinischen Betreuung in dem vorliegenden Fragebogen zu beantworten. Sie werden außerdem zu Ihrer Gesundheit und Ihrem allgemeinen Wohlbefinden befragt. Wir möchten Sie bitten, die Fragen so genau wie möglich zu beantworten. Wenn Sie diese Fragen nicht alleine beantworten können, dürfen Ihre Eltern Ihnen dabei helfen.

Welche möglichen Risiken und Unannehmlichkeiten sind mit der Teilnahme verbunden?

Mit der Teilnahme an dieser Studie sind keine direkten Risiken verbunden. Unten in diesem Informationsblatt finden Sie jedoch die Kontaktnummer des deutschen Patientenregisters, die Sie anrufen können, wenn Ihnen die Teilnahme an dieser Studie emotionalen Stress bereitet.

Welche möglichen Vorteile sind mit der Teilnahme verbunden?

Die im Rahmen dieser Studie gesammelten Informationen sollen die Versorgungssituation von Personen mit CMT-Neuropathien besser veranschaulichen und potenziell verbessern, die spezifischen Probleme und Bedürfnisse von Patienten definieren und zukünftige klinische Studien vereinfachen, wie z. B. die Beurteilung neuer Medikamente.

Welche Kosten sind mit der Teilnahme verbunden?

Für Sie, Ihre private Krankenversicherung (falls zutreffend) bzw. Ihre gesetzliche Krankenversicherung entstehen keinerlei Kosten aufgrund Ihrer Teilnahme an der Studie.

Wer genau führt diese Studie durch?

Diese Studie wird durchgeführt von Ärzten des Friedrich-Baur-Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität in München, die auch das deutsche Patientenregister betreuen. Zusätzlich helfen bei der Auswertung der Ergebnisse aus den Fragebögen wissenschaftliche Kollegen des Instituts für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften der Universität Bayreuth. Weitere Personen und Institutionen sind nicht an dieser Studie beteiligt, vor allem keine Krankenkassen oder pharmazeutischen Unternehmen.

Wie werden meine persönlichen Daten genutzt?

Jedem angeschriebenen und teilnehmenden Patienten wird eine spezielle Studien-Identifikationsnummer zugeordnet, die auf Ihrem Fragebogen steht. Diese Nummer wird zufällig vergeben und auf dem Fragebogen stehen keine weiteren Angaben, durch die Sie identifiziert werden könnten.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Registerkuratorin Frau Simone Thiele, Studienärztin Frau Dr. Olivia Schreiber-Katz. Die Unterlagen werden am Friedrich-Baur-Institut in München über einen Zeitraum von max. 10 Jahren aufbewahrt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Dieser Schlüssel wird nicht an Dritte weitergegeben.

Sie haben die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen, indem Sie gemeinsam mit Ihren Eltern die Patienteninformation lesen, Sie und Ihre Eltern als Ihr gesetzlicher Vertreter die Einwilligungserklärungen unterschreiben, Sie – gerne gemeinsam – den Studienfragebogen ausfüllen und diese Dokumente in einem frankierten Rückumschlag an den Registerkurator zurücksenden. Die Einwilligungserklärungen mit der Studien-Identifikationsnummer werden separat in einem abgeschlossenen Raum vom Registerkurator aufbewahrt. Der Versand des Fragebogens erfolgt nur durch das Friedrich-Baur-Institut und dem dort ernannten Registerkurator. Damit alle Patientendaten ausschließlich am Friedrich-Baur-Institut verbleiben, erfolgt der Rückversand ebenfalls an das Friedrich-Baur-Institut. Von dort werden die anonymisierten Fragebögen an das Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften in Bayreuth weitergeleitet.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert²) weitergegeben, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter³ Form weiter verwendet.

Die Ergebnisse der Studie werden möglicherweise in Präsentationen verwendet und/oder in wissenschaftlichen Berichten veröffentlicht. Es werden aber keine Daten zu Einzelpersonen präsentiert und Ihre Identität wird niemals preisgegeben oder veröffentlicht.

² Pseudonymisierung bedeutet, dass Ihre identifizierenden Daten wie Name und Geburtsdatum von Ihren Antworten im Studienfragebogen getrennt aufbewahrt werden, aber befugten Personen anhand der Studien-Identifikationsnummer ein Rückschluss auf Ihre Person, z.B. zur Wahrung Ihrer eigenen Sicherheit, möglich ist.

³ Anonymisierung bedeutet, dass Ihre identifizierenden Daten gelöscht werden und die noch vorliegenden Daten keinerlei Rückschlüsse mehr auf Ihre Person erlauben.

Von wem wurde diese Studie überprüft?

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München überprüft und es wurden keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung dieser Studie geäußert. Außerdem wurde das Patientenregister „Oversight Komitee“ über die Durchführung dieser Studie über das Patientenregister informiert und hat diesem Vorgehen zugestimmt.

An wen kann ich mich wenden, wenn ich weitere Informationen oder Hilfe benötige?

Wenn Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich an das deutsche Patientenregister:

Leitung: Prof. Dr. Maggie Walter, M.A.
Registerkuratorin: Frau Simone Thiele
Klinikum der Universität München
Friedrich-Baur-Institut
Ziemssenstr. 1a
80336 München
Info-Telefon: 089-5160-7451
Email: register@treat-nmd.de

Bitte mit zurücksenden!

Studien-ID: _____
(wird eingetragen)

Einwilligungserklärung

Name der Studie:

Auswirkungen von Charcot-Marie-Tooth Neuropathien auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Bitte kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen zur Abgabe Ihres Einverständnisses an:

1. Ich bestätige, dass ich den Informationstext vom 24.04.2015, Version 1, für die oben angegebene Studie, sowie deren Ziele und Ablauf gelesen und verstanden habe.
2. Ich habe keine offenen Fragen zu dieser Studie.
3. Ich verstehe, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit aus der Studie austreten kann. Wenn ich aus der Studie austreten möchte, brauche ich keinen Grund anzugeben. Eine Beendigung der Studienteilnahme wirkt sich nicht negativ auf meine gesetzlichen Rechte sowie meine medizinische Versorgung aus.
4. Ich bin mit der Erhebung und Verwendung meiner persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.
5. Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der oben angegebenen Studie einverstanden.

Vor- und Zuname

Unterschrift des Patienten

Datum

Bitte mit zurücksenden!

Studien-ID: _____
(wird eingetragen)

Einwilligungserklärung

Name der Studie:

Auswirkungen von Charcot-Marie-Tooth Neuropathien auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Bitte kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen zur Abgabe Ihres Einverständnisses an:

1. Ich bestätige, dass ich den Informationstext vom 24.04.2015, Version 1, für die oben angegebene Studie, sowie deren Ziele und Ablauf gelesen und verstanden habe.
2. Ich habe keine offenen Fragen zu dieser Studie.
3. Ich verstehe, dass die Teilnahme meines Kindes freiwillig ist und dass es jederzeit aus der Studie austreten kann. Wenn er aus der Studie austreten möchte, braucht er keinen Grund anzugeben. Eine Beendigung der Studienteilnahme wirkt sich nicht negativ auf die gesetzlichen Rechte sowie die medizinische Versorgung meines Kindes aus.
4. Ich bin mit der Erhebung und Verwendung der persönlichen Daten und Befunddaten meines Kindes nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.
5. Ich erkläre mich mit der Teilnahme meines Kindes an der oben angegebenen Studie einverstanden.

Vor- und Zuname des/der Patienten/in

Datum

Name und Unterschrift gesetzlicher Vertreter

Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Patienten (16/17 Jahre) und Ihre Eltern/Ihren Vormund für die Studie zur Erfassung von Auswirkungen von Charcot-Marie-Tooth Neuropathien auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld
24.04.2015, Version 1

Anhang E: Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Patienten ≤ 16 Jahre



Studie zum Thema:

Auswirkungen von angeborenen Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth Erkrankungen) auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Patienteninformation und Einwilligungserklärung:

Version für Patienten unter 16 Jahren

Du wirst eingeladen, an einer Studie teilzunehmen. Bevor du dich zur Teilnahme entscheidest, möchten wir dich darüber informieren, welche Ziele mit der Studie verfolgt werden, was während der Studie passiert und welche Rechte du als Teilnehmer hast. Bitte lies die folgenden Informationen sorgfältig durch. Deine Teilnahme an der Studie dauert ca. 60 Minuten. Die gesammelten Informationen sind für Ärzte und Forscher, die sich mit Charcot-Marie-Tooth Neuropathien (abgekürzt mit CMT) beschäftigen, von großem Wert.

Wieso werde ich zur Teilnahme eingeladen?

Du wirst zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen, weil bei dir CMT diagnostiziert wurde und du im deutschen Patientenregister, betrieben am Friedrich-Baur-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität in München, eingetragen bist.

Wieso wird diese Studie durchgeführt?

Das Ziel dieser Studie ist, mehr darüber zu erfahren, wie sich deine Erkrankung auf Menschen, die mit der Krankheit leben, und ihre Betreuungspersonen (wie z. B. Eltern, andere Verwandte oder enge Freunde) auswirkt. Wir möchten auch lernen, wie gut du medizinisch und pflegerisch betreut wirst, wie deine Lebensqualität ist, wie deine Krankengeschichte und deine körperlichen Beeinträchtigungen aussehen. Durch die Ergebnisse dieser Studie möchten wir die medizinische Betreuung von Patienten aufzeigen und auf diesem Weg dazu beitragen, die Versorgung langfristig zu verbessern und die Einführung neuer Medikamente in die Praxis zu beschleunigen.

Muss ich an der Studie teilnehmen?

Die Entscheidung, ob du an der Studie teilnimmst oder nicht, liegt ganz bei dir. Wenn du dich gegen die Teilnahme entscheidest, ändert sich nichts an deiner medizinischen Versorgung und niemand wird es dir übelnehmen. Wenn du dich für die Teilnahme entscheidest, wirst du um deine Einwilligung gebeten, um zu bestätigen, dass du freiwillig an der Studie teilnimmst. Du kannst jederzeit aus der Studie austreten,

ohne einen Grund dafür anzugeben. Wenn du die Studie verlässt, werden die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten beibehalten, es sei denn, du bittest ausdrücklich darum, dass diese Daten nicht verwendet und gelöscht werden. Da deine Krankheit sehr selten ist, würden wir uns freuen, wenn du teilnehmen möchtest, da uns die Antworten von jedem einzelnen Patienten sehr helfen werden.

Was passiert während der Studie?

Nachdem du und deine Betreuungsperson die Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben haben, wirst du gebeten, deine Eltern oder deiner Betreuungsperson bei der Beantwortung von Fragen zu deiner Krankheit, deiner Krankengeschichte und deiner medizinischen Betreuung in einem Fragebogen zu helfen. Du wirst außerdem nach deiner Gesundheit und deinem allgemeinen Wohlbefinden gefragt. Wir möchten dich bitten, die Fragen so genau wie möglich zu beantworten.

Welche möglichen Risiken und Unannehmlichkeiten sind mit der Teilnahme verbunden?

Mit der Teilnahme an dieser Studie sind keine direkten Risiken verbunden. Unten in diesem Informationsblatt findest du jedoch die Kontaktnummer des deutschen Patientenregisters, die du oder deine Eltern/Betreuungsperson anrufen können, wenn du dich wegen der Teilnahme an dieser Studie aufgebrachst oder gestresst fühlst.

Welche möglichen Vorteile sind mit der Teilnahme verbunden?

Die im Rahmen dieser Studie gesammelten Informationen sollen die medizinische Betreuung von Menschen mit deiner Krankheit besser veranschaulichen und vielleicht sogar verbessern, die spezifischen Probleme und Bedürfnisse einer Person mit dieser Krankheit herausfinden, die Bedürfnisse von Betreuungspersonen besser zeigen und zukünftige Studien vereinfachen, wie z. B. die Beurteilung neuer Medikamente.

Welche Kosten sind mit der Teilnahme verbunden?

Die Teilnahme an dieser Studie kostet nichts.

Wer genau führt diese Studie durch?

Diese Studie wird durchgeführt von Ärzten des Friedrich-Baur-Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität in München, die auch das deutsche Patientenregister betreuen. Zusätzlich helfen bei der Auswertung der Ergebnisse aus den Fragebögen wissenschaftliche Kollegen des Instituts für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften der Universität Bayreuth. Weitere Personen und Institutionen sind nicht an dieser Studie beteiligt, vor allem keine Krankenkassen oder pharmazeutischen Unternehmen.

Wie werden meine persönlichen Daten genutzt?

Jedem Teilnehmer wird ein spezieller Studiencode zugeordnet. Diese Nummer wird zufällig vergeben und steht auf deinem Fragebogen, auf dem keine weiteren Daten, wie dein Name und Geburtsdatum stehen.

Du hast die Möglichkeit, an der Studie teilzunehmen, in dem du die Patienteninformation liest, die Einwilligungserklärung unterschreibst, den Studienfragebogen zusammen mit deinen Eltern oder deiner Betreuungsperson ausfüllst und alles in dem frankierten Rückumschlag an das deutsche Patientenregister zurücksendest. So bleiben alle deine Daten ausschließlich am Friedrich-Baur-Institut. Die weitere Datenauswertung erfolgt anonym nur mit Hilfe des Studiencodes, so werden deine Angaben geschützt. Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Die Ergebnisse der Studie werden möglicherweise in wissenschaftlichen Berichten veröffentlicht. Es werden aber keine Daten zu deiner Person gezeigt und deine Identität wird niemals preisgegeben.

Von wem wurde diese Studie überprüft?

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München überprüft und es wurden keine Bedenken gegen die Durchführung dieser Studie geäußert.

Außerdem wurde das Aufsichtskomitee des Patientenregisters über die Durchführung dieser Studie informiert und hat diesem Vorgehen zugestimmt.

An wen kann ich mich wenden, wenn ich weitere Informationen oder Hilfe brauche?

Wenn du Fragen zur Studie hast, wende dich an das deutsche Patientenregister:

Leitung: Prof. Dr. Maggie Walter, M.A.
Registerkuratorin: Frau Simone Thiele
Klinikum der Universität München
Friedrich-Baur-Institut
Ziemssenstr. 1a
80336 München
Info-Telefon: 089-5160-7451
Email: register@treat-nmd.de

Bitte mit zurücksenden!

Studien-ID: _____
(wird eingetragen)

Einwilligungserklärung

Name der Studie:

Auswirkungen von Charcot-Marie-Tooth Neuropathien auf die Lebenssituation von Betroffenen und deren Umfeld

Bitte kreuze die Kästchen an, wenn du mit der Teilnahme einverstanden bist.

1. Ich bestätige, dass ich den Informationstext vom 24. April 2015, Version 1, für die oben angegebene Studie gelesen und verstanden habe und dass ich keine offenen Fragen mehr dazu habe. ☐
2. Ich verstehe, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit aufhören kann. Wenn ich aufhören möchte, brauche ich keinen Grund anzugeben und meine ärztliche Betreuung sowie meine gesetzlichen Rechte sind dadurch nicht betroffen. ☐
3. Ich verstehe, dass die Ergebnisse der Studie vielleicht in wissenschaftlichen Berichten veröffentlicht werden, aber dass mein Name nicht erscheint. Meine persönlichen Daten werden geschützt und nicht weitergegeben. ☐
4. Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der oben angegebenen Studie einverstanden. ☐

Dein Name

Datum

Anhang F: Fragebogen für Patienten ab 16 Jahren



Fragebogen für Patienten mit einer angeborenen Neuropathie (CMT; Charcot-Marie-Tooth Erkrankung)

Liebe Patienten¹,

vielen Dank, dass Sie sich die Zeit nehmen, den Fragebogen für Patienten mit einer angeborenen Neuropathie (CMT; Charcot-Marie-Tooth Erkrankung) auszufüllen.

Sollten Sie an einer anderen Erkrankung als CMT erkrankt sein oder sich unsicher sein, wenden Sie sich bitte vor der Beantwortung des Fragebogens an die Kuratorin des Patientenregisters (Fr. Thiele, Tel. 089-44005-7451).

Wir bitten Sie, den Fragebogen selbst auszufüllen, gerne dürfen Ihre Partner, Eltern oder Betreuer Sie bei der Beantwortung der Fragen unterstützen.

Um eine genaue Aufstellung der Bedürfnisse der Patienten und Angehörigen erheben zu können, ist eine ausführliche Analyse notwendig. Dabei lässt es sich nicht vermeiden, auch Fragen zu stellen, die eventuell sehr persönlich sind. Hierbei bitten wir Sie um Ihr Verständnis. Der Fragebogen wird vollständig anonym ausgewertet, sodass keine Rückschlüsse auf Ihre eigene Person gezogen werden können.

Die eingebauten und markierten Filterfragen (z.B.: „Gehen Sie bitte weiter zur Frage 11“) dienen dazu, den Fragebogen für Sie so kurz wie möglich zu halten. Es ist in Ihrem Interesse, umfassende Daten zu erheben, um dadurch auf die Versorgungssituation positiv Einfluss nehmen zu können.

Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und die Zeit, die Sie sich zur Beantwortung der Fragen nehmen!

¹ Mit „Patient“ sind Patientinnen sowie Patienten angesprochen.



Anleitung

Diese Anleitung soll Ihnen das Ausfüllen des Fragebogens erleichtern.

→ Sofern Sie keine konkreten Angaben zur Anzahl von Hilfsmitteln oder Produkten machen können, bitten wir Sie um eine ungefähre Einschätzung.

Beispiele zum Ausfüllen:

1.	Geben Sie bitte Ihr Geschlecht an.	
	Weiblich	☒
	Männlich	☐

2.	Geben Sie bitte Ihr Alter an.
	<u>43</u> Jahre

3.	Tragen Sie bitte die Anzahl der folgenden Mobilitätshilfen ein, die Sie derzeit aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung benötigen, sowie ggf. die Kosten und Erstattungen pro Exemplar. Bitte geben Sie in der letzten Spalte an, seit wie vielen Jahren Sie dieses Hilfsmittel benötigen.				
		Anzahl	Gesamtkosten in Euro pro Exemplar	Erstattete Kosten pro Exemplar	Notwendig seit
	Orthopädische Schuhe (Paar)	<u>1</u>	<u>1200</u> €	<u>1120</u> €	<u>3</u> Jahren

Falls Sie ihre Antwort berichtigen möchten, füllen Sie das falsche Kästchen, wie in dem Beispiel aus. Das Schwarz ausgemalte Kästchen wurde berichtigt. Dafür wurde die zutreffende Antwort „Nein“ angekreuzt.

4.	Mussten Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung den Arbeitsplatz oder den Beruf wechseln?	
	Ja	☐
	Nein	☒



Allgemeine Angaben

ID: _____

Angaben zu Ihrer Person

1.	Geben Sie bitte Ihr Geschlecht an.	
	Weiblich	☐
	Männlich	☐

2.	Geben Sie bitte Ihr Alter an.
	_____ Jahre

3.	Geben Sie bitte Ihre Größe an.
	_____ cm

4.	Geben Sie bitte Ihr Gewicht an.
	_____ kg

5.	Geben Sie bitte Ihren Familienstand an.	
	Ledig	☐
	In einer Partnerschaft lebend	☐
	Verheiratet	☐
	Geschieden	☐
	Verwitwet	☐



6. In welchem Bundesland haben Sie derzeit Ihren Wohnsitz?			
Baden-Württemberg	☐	Niedersachsen	☐
Bayern	☐	Nordrhein-Westfalen	☐
Berlin	☐	Rheinland-Pfalz	☐
Brandenburg	☐	Saarland	☐
Bremen	☐	Sachsen	☐
Hamburg	☐	Sachsen-Anhalt	☐
Hessen	☐	Schleswig-Holstein	☐
Mecklenburg-Vorpommern	☐	Thüringen	☐

7. Wann wurde bei Ihnen von Ihrem Arzt eine CMT-Erkrankung festgestellt?	
Im Jahr 19_____ oder 20_____	

8. Wann haben die ersten Anzeichen Ihrer CMT-Erkrankung begonnen?	
Im Jahr 19_____ oder 20_____	

9. Was waren die ersten Anzeichen/Symptome Ihrer CMT-Erkrankung (z.B. Stürze, Gehprobleme, Fußfehlstellungen, Gefühlsstörungen an Händen oder Füßen)?	

10. Ist die Diagnose Ihrer CMT-Erkrankung genetisch gesichert?	
Ja	☐
Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 13.	☐



11.	Welcher Subtyp der CMT-Erkrankung (z.B. CMT1A, CMT1X, CMT2A, HNPP etc.) wurde bei Ihnen festgestellt?	

	Ich weiß es nicht genau	☐

12.	Wann wurde diese genetische Untersuchung durchgeführt? (Bitte geben Sie <u>ungefähr</u> den Monat und das Jahr an, Bsp.: Mai 2008)
	_____ (Monat/Jahr)

13.	Sind weitere Personen, die in Ihrem Haushalt leben, von einer CMT-Erkrankung betroffen?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 15.	☐

14.	Welche weitere Person, die in Ihrem Haushalt lebt, ist von einer CMT-Erkrankung betroffen?	
	Mutter/Vater	☐
	Partner/in	☐
	Mitbewohner/in	☐
	Sohn/Tochter	☐
	Sonstige: _____	☐

15.	Welche Erkrankungen außer der CMT sind bei Ihnen außerdem von einem Arzt diagnostiziert worden? Bitte geben Sie alle Ihnen zusätzlich bekannten Erkrankungen an.
	_____ _____ _____ _____



Krankheitssymptome

16.	Bezogen auf Ihren eigenen Gesundheitszustand, <u>wie häufig</u> haben Sie Probleme mit den folgenden Symptomen?	nie oder selten	gelegentlich	oft oder immer
	Probleme mit den Füßen und Beinen, z.B. eingeschränkte Gehfähigkeit, Taubheit	☐	☐	☐
	Probleme mit den Händen und Armen, z.B. eingeschränkte Funktion und Feingefühl	☐	☐	☐
	Schmerzen	☐	☐	☐
	Erschöpfung und Müdigkeit	☐	☐	☐

Hinweise zu den Fragen 17-25:

Im Folgenden werden Sie gebeten, fiktive Gesundheitszustände zu bewerten. Jede Auswahlfrage beschreibt zwei Gesundheitszustände: Zustand A und B. Wählen Sie bitte jeweils den Gesundheitszustand, den Sie als **schlimmer** bewerten. Dazu finden Sie im Anschluss ein Beispiel. Sollten Sie beide Szenarien als schlimm einstufen, wählen Sie bitte den Gesundheitszustand, den Sie als den Schlimmeren empfinden. Bitte kreuzen Sie nur einen Zustand in jeder Frage an.

Beispiel:

Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: oft oder immer	Probleme mit den Füßen und Beinen: nie oder selten
	Probleme mit den Händen und Armen: nie oder selten	Probleme mit den Händen und Armen: gelegentlich
	Schmerzen: nie oder selten	Schmerzen: oft oder immer
	Erschöpfung und Müdigkeit: oft oder immer	Erschöpfung und Müdigkeit: gelegentlich
	☐	☒



17. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: gelegentlich	Probleme mit den Füßen und Beinen: oft oder immer
	Probleme mit den Händen und Armen: oft oder immer	Probleme mit den Händen und Armen: nie oder selten
	Schmerzen: oft oder immer	Schmerzen: nie oder selten
	Erschöpfung und Müdigkeit: nie oder selten	Erschöpfung und Müdigkeit: gelegentlich
	☐	☐

18. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: oft oder immer	Probleme mit den Füßen und Beinen: nie oder selten
	Probleme mit den Händen und Armen: gelegentlich	Probleme mit den Händen und Armen: oft oder immer
	Schmerzen: gelegentlich	Schmerzen: oft oder immer
	Erschöpfung und Müdigkeit: nie oder selten	Erschöpfung und Müdigkeit: gelegentlich
	☐	☐

19. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: nie oder selten	Probleme mit den Füßen und Beinen: gelegentlich
	Probleme mit den Händen und Armen: nie oder selten	Probleme mit den Händen und Armen: gelegentlich
	Schmerzen: nie oder selten	Schmerzen: gelegentlich
	Erschöpfung und Müdigkeit: nie oder selten	Erschöpfung und Müdigkeit: gelegentlich
	☐	☐



20. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: gelegentlich	Probleme mit den Füßen und Beinen: oft oder immer
	Probleme mit den Händen und Armen: nie oder selten	Probleme mit den Händen und Armen: gelegentlich
	Schmerzen: gelegentlich	Schmerzen: oft oder immer
	Erschöpfung und Müdigkeit: oft oder immer	Erschöpfung und Müdigkeit: nie oder selten
	☐	☐

21. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: nie oder selten	Probleme mit den Füßen und Beinen: gelegentlich
	Probleme mit den Händen und Armen: gelegentlich	Probleme mit den Händen und Armen: oft oder immer
	Schmerzen: oft oder immer	Schmerzen: nie oder selten
	Erschöpfung und Müdigkeit: oft oder immer	Erschöpfung und Müdigkeit: nie oder selten
	☐	☐

22. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: nie oder selten	Probleme mit den Füßen und Beinen: gelegentlich
	Probleme mit den Händen und Armen: oft oder immer	Probleme mit den Händen und Armen: nie oder selten
	Schmerzen: gelegentlich	Schmerzen: oft oder immer
	Erschöpfung und Müdigkeit: gelegentlich	Erschöpfung und Müdigkeit: oft oder immer
	☐	☐



23. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: gelegentlich	Probleme mit den Füßen und Beinen: oft oder immer
	Probleme mit den Händen und Armen: gelegentlich	Probleme mit den Händen und Armen: oft oder immer
	Schmerzen: nie oder selten	Schmerzen: gelegentlich
	Erschöpfung und Müdigkeit: gelegentlich	Erschöpfung und Müdigkeit: oft oder immer
	☐	☐

24. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: oft oder immer	Probleme mit den Füßen und Beinen: nie oder selten
	Probleme mit den Händen und Armen: oft oder immer	Probleme mit den Händen und Armen: nie oder selten
	Schmerzen: nie oder selten	Schmerzen: gelegentlich
	Erschöpfung und Müdigkeit: oft oder immer	Erschöpfung und Müdigkeit: nie oder selten
	☐	☐

25. Welchen Gesundheitszustand empfinden Sie als den <u>Schlimmeren</u> ?		
	Zustand A	Zustand B
	Probleme mit den Füßen und Beinen: oft oder immer	Probleme mit den Füßen und Beinen: nie oder selten
	Probleme mit den Händen und Armen: nie oder selten	Probleme mit den Händen und Armen: gelegentlich
	Schmerzen: oft oder immer	Schmerzen: nie oder selten
	Erschöpfung und Müdigkeit: gelegentlich	Erschöpfung und Müdigkeit: oft oder immer
	☐	☐



26. Bitte geben Sie für die nachfolgenden Symptome an, wie wichtig diese für Sie sind.						
	Nicht wichtig					Sehr wichtig
Probleme mit den Füßen und Beinen	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Probleme mit den Händen und Armen	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Schmerzen	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Erschöpfung und Müdigkeit	☐	☐	☐	☐	☐	☐

27. Haben Sie das Gefühl, aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung im Alltag eingeschränkt zu sein?		
Ja		☐
Nein		☐
→ Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 29.		

28. Wie sehr sind Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung in Ihrem Alltag eingeschränkt?					
	Nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr	
Zeitlich (z.B.: Zeit für Haushalt, Freizeit)	☐	☐	☐	☐	
Körperlich (z.B.: Hausarbeit)	☐	☐	☐	☐	
Psychisch (z.B.: Stress in der Familie)	☐	☐	☐	☐	
In der Mobilität (z.B.: Spontaner, uneingeschränkter Ortswechsel)	☐	☐	☐	☐	
In der Flexibilität (z.B.: Kurzfristige, spontane Unternehmungen)	☐	☐	☐	☐	
Sozial (z.B.: Kontakt zu Freunden, gesellschaftliche Integration)	☐	☐	☐	☐	



Angaben zu Ihrer medizinischen Betreuung

Durch Ihre nachfolgenden Angaben versuchen wir, Ihre Versorgung und die finanziellen Belastungen durch Ihre Erkrankung einzuschätzen.

Krankenversicherung

29.	Bei welcher Art von Krankenversicherung sind Sie versichert? Diese Frage bezieht sich auf die Hauptversicherung, nicht auf Zusatzversicherungen.	
	Bei einer gesetzlichen Krankenversicherung → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 31.	☐
	Bei einer privaten Krankenversicherung	☐

30.	Wie hoch ist der monatliche Beitrag an die private Krankenversicherung?	
	_____ €	☐ Keine Angabe

31.	Sind Sie von Zuzahlungen (z.B. für medizinische Leistungen, Medikamente, etc.) befreit?	
	Ja	☐
	Nein	☐
	Chronikerregelung (Eigene Zuzahlungen bis 1% des Bruttoeinkommens)	☐



Hilfsmittel für den privaten Gebrauch

Im Folgenden werden Sie gebeten, Anzahl und Gesamtkosten notwendiger Hilfsmittel für den **privaten** Gebrauch anzugeben. Bitte beachten Sie, dass Sie **nur** Hilfsmittel angeben, die Sie **aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung** benötigen und nicht aufgrund anderer Erkrankungen. Falls ein Teil der Kosten durch die Krankenkasse oder andere erstattet wurden, geben Sie diesen Erstattungsbetrag bitte ebenfalls an. Sollten Sie die exakte Anzahl und/oder die Höhe der Kosten nicht genau wissen, versuchen Sie bitte zu schätzen. Wenn Sie außer den vorgeschlagenen weitere Hilfsmittel nutzen, geben Sie diese bitte unter Sonstiges an – idealerweise mit der genauen Bezeichnung oder dem Produktnamen.

32. Tragen Sie bitte die Anzahl der folgenden Alltagshilfsmittel ein, die Sie derzeit aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung benötigen, sowie ggf. die Kosten und Erstattungen pro Exemplar. Bitte geben Sie in der letzten Spalte an, seit wie vielen Jahren Sie dieses Hilfsmittel benötigen.					
	Anzahl	Gesamtkosten in Euro pro Exemplar	Erstattete Kosten pro Exemplar	Notwendig seit	
Griffver dickung und -adapter (z.B. für Stifte, Besteck)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Drehhilfe für Schlüssel, Wasserhähne u. ä.	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Knöpfhilfe	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Strumpfan-/auszieher (z.B. Butler)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Sonstige ergotherapeutische Hilfsmittel für die Hände: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Bettpfosten/ -rahmenerhöhung	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Einlegerahmen zur Höhenverstellung im Bett	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Stütz-/ Kompressionsstrumpf	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Sitzerhöhung	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Toilettensitzerhöhung	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Duschsitz/-hocker	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Badewanneneinsatz oder -aufsatz	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	



Hörgerät/-hilfe (Bitte nur angeben, wenn Sie durch die CMT bedingt einen Hörverlust haben)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Spezielle Brille/Sehhilfe (Bitte nur angeben, wenn Sie durch die CMT bedingt einen Sehverlust haben)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
☐ Ich benötige keine Alltagshilfsmittel.				

33. Tragen Sie bitte die Anzahl der folgenden Mobilitätshilfen ein, die Sie derzeit aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung benötigen, sowie ggf. die Kosten und Erstattungen pro Exemplar. Bitte geben Sie in der letzten Spalte an, seit wie vielen Jahren Sie dieses Hilfsmittel benötigen.					
	Anzahl	Gesamtkosten in Euro pro Exemplar	Erstattete Kosten pro Exemplar	Notwendig seit	
Orthopädische Schuhe (Paar)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Schuhanpassung (z.B. Absatz- erhöhung, Weichpolsterung, Weichbettungseinlage, Abrollsohle, Pufferabsätze, Fersenkappe)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Einlegesohle in Sonderanfertigung	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Fußheberorthese aus Kunststoff oder Silikon	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Fußheberorthese aus Carbon	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Nachtorthese/-schiene für die Füße	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	



Sonstige Orthese/Schiene für die Hände (für Tag oder Nacht)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Gehstock	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Wanderstock	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Elektrische Treppensteighilfe mit integrierter Sitzeinheit	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Elektrische Treppensteighilfe für den Rollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Treppenlift	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Rollstuhlaufzug	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Mobile Rampe	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Aktivrollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Elektr. Restkraftverstärker für (manuellen) Rollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Elektrollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Multifunktionsrollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Leichtgewichtsrollstuhl/ Schieberollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Rollator	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Korsett/Wirbelsäulenorthese (zur Stabilisierung)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges:	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges:	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
☐ Ich benötige keine Mobilitätshilfsmittel. → Gehen Sie bitte weiter zu Frage 35.				



34.	Falls Sie keine orthopädischen Schuhe nutzen bzw. diese nicht CMT bedingt nutzen, gehen Sie bitte weiter zu Frage 35. Wenn Sie oben angegeben haben, orthopädische Schuhe aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung in Anspruch zu nehmen: Waren jemals Reparaturen oder Anpassungen Ihrer orthopädischen Schuhe notwendig?
	☐ Nein
	☐ Ja: Anzahl der Reparaturen/ Anpassungen: _____ Gesamtkosten der Reparaturen/ Anpassungen: _____ € Erstattete Kosten der Reparaturen/ Anpassungen: _____ €

35.	Geben Sie bitte die von Ihnen <u>derzeit</u> verwendeten <u>Hilfsmittel für Pflege und Ernährung</u> an, die Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung benötigen, sowie ggf. die Kosten und Erstattungen pro Exemplar. Bitte geben Sie auch an, seit wie vielen Jahren Sie dieses Hilfsmittel benötigen. Bitte geben Sie möglichst sowohl die Kategorie (z.B. <i>Pflegebett</i>) als auch die Bezeichnung des genauen Modells (z.B. <i>Pflegebett Ambienta</i>) an. Diese Hilfsmittel können u.a. ein elektrisches Pflegebett, eine Anti-Dekubitus-Matratze, Decken-/Badewannenlifter, Duschrollstuhl, Hilfsmittel zur Lagerung und dem Drehen und für die Ernährung und Beatmung sein.
	☐ Ich benötige keine Hilfsmittel für Pflege und Ernährung.
	Kategorie: _____ Modellbezeichnung: _____ Anzahl: _____ Gesamtkosten in Euro pro Exemplar: _____ € Erstattete Kosten pro Exemplar: _____ € Hilfsmittel notwendig seit: _____ Jahren
	Kategorie: _____ Modellbezeichnung: _____ Anzahl: _____ Gesamtkosten in Euro pro Exemplar: _____ € Erstattete Kosten pro Exemplar: _____ € Hilfsmittel notwendig seit: _____ Jahren



	Kategorie: _____		Modellbezeichnung: _____ Anzahl: _____
	Gesamtkosten in Euro pro Exemplar: _____ €		Erstattete Kosten pro Exemplar: _____ €
	Hilfsmittel notwendig seit: _____ Jahren		

	Kategorie: _____		Modellbezeichnung: _____ Anzahl: _____
	Gesamtkosten in Euro pro Exemplar: _____ €		Erstattete Kosten pro Exemplar: _____ €
	Hilfsmittel notwendig seit: _____ Jahren		

Umbaumaßnahmen

Im Folgenden werden Sie gebeten, die Gesamtkosten für notwendige Umbau- und Gestaltungsmaßnahmen anzugeben. Falls ein Teil der Kosten durch die Krankenkasse, die Rentenversicherung oder andere erstattet wurde, geben Sie diese bitte ebenfalls an. Sollten Sie die exakte Höhe der Kosten nicht genau wissen, versuchen Sie bitte zu schätzen.

Behindertengerechte Gestaltung des Arbeitsplatzes

36.	Tragen Sie bitte die Gesamtkosten, sowie ggf. Erstattungen für die Umgestaltung Ihres beruflichen Arbeitsplatzes zu Hause und bei der Arbeit ein. Dies umfasst z.B. die Anschaffungen eines zusätzlichen Laptops, einer Sprachsteuerung für den PC, eines Headsets oder angepasster Bürostühle.			
		Gesamtkosten in Euro	Erstattete Kosten	Nicht zutreffend
	Behindertengerechte Gestaltung des beruflichen Arbeitsplatzes zu Hause	_____ €	_____ €	☐
	Behindertengerechte Gestaltung des beruflichen Arbeitsplatzes bei der Arbeit	_____ €	_____ €	☐



Bauliche Anpassungen der Wohnung

37.	Wie hoch ist der Betrag für bisherige bauliche Anpassungen Ihrer Wohnung bzw. Ihres Hauses an die derzeitige Situation in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung? Hierzu zählen z.B. die barrierefreie Gestaltung und Umbaumaßnahmen des Badezimmers.	
	Es waren bisher keine baulichen Anpassungen nötig. → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 39.	☐
	0 € – 4.999 €	☐
	5.000 € – 9.999 €	☐
	10.000 € – 19.999 €	☐
	20.000 € – 29.999 €	☐
	30.000 € – 39.999 €	☐
	Mehr als 40.000 € → Bitte schätzen Sie den Betrag: _____ €	☐

38.	Bezogen auf die oben genannten Kosten: Wie hoch waren die Kosten, die Sie dabei selbst übernehmen mussten?	
	_____ €	☐ Nicht zutreffend

Bauliche Anpassungen des eigenen Kraftfahrzeugs (Kfz)

39.	Wie hoch ist der Betrag für bisherige Anpassungen Ihres Kraftfahrzeugs (Kfz) an die derzeitige Situation in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung?	
	Es waren bisher keine baulichen Anpassungen nötig. → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 41.	☐
	0 € – 4.999 €	☐
	5.000 € – 9.999 €	☐
	10.000 € – 19.999 €	☐
	20.000 € – 29.999 €	☐
	30.000 € – 39.999 €	☐
	Mehr als 40.000 € → Bitte schätzen Sie den Betrag: _____ €	☐



40.	Bezogen auf die oben genannten Kosten: Wie hoch waren die Kosten, die Sie dabei selbst übernehmen mussten?
	_____ € ☐ Nicht zutreffend

Operationen

41.	Wurden bei Ihnen im Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung Operationen durchgeführt? Wenn ja welche und in welchem Alter? Bitte geben Sie diese namentlich so genau wie möglich an (z.B. Hohmann-OP oder Weil-Osteotomie) oder beschreiben Sie genau, was durchgeführt wurde.	
	Operation	Ihr Alter bei der Operation
		_____ Jahre
		_____ Jahre
		_____ Jahre
		_____ Jahre
	☐ Es waren bisher keine Operationen notwendig.	

Im Folgenden werden Sie gefragt, wie häufig Sie bestimmte Leistungen in Anspruch genommen haben und welche Kosten dabei für Sie entstanden. Wir meinen hiermit Ihre eigenen Zuzahlungen. Sollten Sie die exakte Anzahl und/oder die Höhe der Zuzahlungen nicht genau wissen, versuchen Sie bitte zu schätzen.

Ambulante Arztbesuche

42.	Haben Sie <u>in den letzten 6 Monaten</u> in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung einen Arzt aufgesucht? Hierzu zählt auch das Abholen von Überweisungsscheinen und/oder Rezepten aus der Arztpraxis.	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 46.	☐



43. Bitte geben Sie an, wie oft Sie in den letzten 6 Monaten folgende Fachärzte in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung aufgesucht haben und wie hoch der Betrag an Zuzahlungen (z.B. Privatleistungen) ggf. war.

	Anzahl	Einfache Entfernung zur Praxis in km	Zuzahlung in Euro	Nicht zutreffend
Hausarzt	_____	_____	_____ €	☐
Neurologe	_____	_____	_____ €	☐
Gastroenterologe	_____	_____	_____ €	☐
Orthopäde	_____	_____	_____ €	☐
Chirurg	_____	_____	_____ €	☐
Sonstige: _____	_____	_____	_____ €	☐

44. Bitte geben Sie an, wie viele ärztliche Hausbesuche Sie aufgrund der CMT-Erkrankung in den letzten 6 Monaten erhalten haben sowie die ggf. dafür angefallenen Zuzahlungen.

Anzahl	Zuzahlung in Euro	Nicht zutreffend
_____	_____ €	☐

45. Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für ambulante Arztbesuche in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 6 Monaten?

Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Sie in den letzten 6 Monaten <u>überwiegend</u> zu den genannten Arztpraxen befördert worden sind.	
☐ Privatauto	☐ Krankentransport (z.B. Malteser)
☐ Taxi	☐ Sonstiges: _____
Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
Falls nein, wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €



Schlaflabor

46.	Haben Sie in den letzten 12 Monaten in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung ein Schlaflabor aufgesucht?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 49.	☐

47.	Bitte geben Sie an, wie oft Sie in den letzten 12 Monaten aufgrund der CMT-Erkrankung ein Schlaflabor aufgesucht haben sowie die ggf. dafür angefallenen Zuzahlungen.		
	Anzahl der Besuche	Anzahl der Übernachtungen	Gesamte Zuzahlung in Euro
	_____	_____	_____ €

48.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für die Untersuchungen im Schlaflabor in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 12 Monaten?	
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Sie in den letzten 12 Monaten überwiegend zum Schlaflabor befördert worden sind.	
	☐ Privatauto	☐ Krankentransport (z.B. Malteser)
	☐ Taxi	☐ Sonstiges: _____
	Bitte nennen Sie die einfache Entfernung zu dem Schlaflabor.	_____ km
	Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
	Falls nein, wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €

Stationäre Krankenhausaufenthalte

49.	Sind Sie in den letzten 12 Monaten in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung stationär in ein Krankenhaus aufgenommen worden (d.h. mindestens eine Übernachtung)?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 53.	☐



50.	Bitte tragen Sie nachfolgend die Gründe für die stationären Aufenthalte ein, die <u>in den letzten 12 Monaten</u> in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung notwendig waren. Geben Sie pro Aufenthalt bitte auch die Anzahl der Übernachtungen auf der jeweiligen Station an.		
	Grund des Krankenhausaufenthalts (z.B. Operationen, Therapieänderungen, etc.)	Anzahl der Übernachtungen auf einer Intensivstation	Anzahl der Übernachtungen auf einer Normalstation
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

51.	Wie hoch war der Betrag an Zuzahlungen für stationäre Aufenthalte (z.B. Zuzahlung von 10 Euro pro Tag) in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>in den letzten 12 Monaten</u>?
	_____ € ☐ Nicht zutreffend

52.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für stationäre Aufenthalte in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>in den letzten 12 Monaten</u>?	
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Sie in den letzten 12 Monaten <u>überwiegend</u> in ein Krankenhaus befördert worden sind.	
	☐ Privatauto	☐ Krankentransport (z.B. Malteser)
	☐ Taxi	☐ Sonstiges: _____
	Bitte nennen Sie die einfache Entfernung zu dem Krankenhaus.	_____ km
	Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
	Falls nein , wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €

Rehabilitation

53.	Sind Sie <u>in den letzten 2 Jahren</u> in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in einer Rehabilitationseinrichtung behandelt worden?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 57.	☐



54.	Bitte geben Sie an, wie oft Sie <u>in den letzten 2 Jahren</u> in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in einer Rehabilitationseinrichtung behandelt worden sind bzw. wie viele Nächte Sie stationär dort verbracht haben.		
	Ambulant	_____ Mal	_____ Tage insgesamt
	Stationär (d.h. über Nacht)	_____ Mal	_____ Nächte insgesamt

55.	Bitte geben Sie an, wie hoch der Betrag an Zuzahlungen bei Rehabilitationsaufenthalten (z.B. für Behandlungen) in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>in den letzten 2 Jahren</u> war.	
	_____ €	☐ Nicht zutreffend

56.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für Rehabilitationsaufenthalte in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>in den letzten 2 Jahren</u>?	
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Sie in den letzten 2 Jahren <u>überwiegend</u> in eine Rehabilitationseinrichtung befördert worden sind.	
	☐ Privatauto	☐ Krankentransport (z.B. Malteser)
	☐ Taxi	☐ Sonstiges: _____
	Bitte nennen Sie die einfache Entfernung zu der Rehabilitationseinrichtung.	_____ km
	Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
	Falls nein , wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €

Heilmittel

57.	Haben Sie in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>in den letzten 3 Monaten</u> Heilmittelanwendungen (z.B. Physiotherapie, Ergotherapie) erhalten?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 61.	☐



58. Tragen Sie bitte ein, wie oft Sie in den letzten 3 Monaten nachfolgende Anwendungen in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in Anspruch genommen haben sowie ggf. angefallene Zuzahlungen/eigene Zahlungen.					
	Anzahl	Einfache Entfernung zur Praxis in km	Zuzahlung/ eigene Zahlung in Euro	Nicht zutreffend	
Physiotherapie	_____	_____	_____ €	☐	
Ergotherapie	_____	_____	_____ €	☐	
Fußpflege (podologische Therapie)	_____	_____	_____ €	☐	
Sonstige: _____	_____	_____	_____ €	☐	

59. Bitte geben Sie an, wie viele dieser Anwendungen in den letzten 3 Monaten als Hausbesuche stattfanden sowie die ggf. dafür angefallenen Zuzahlungen.				
	Anzahl	Zuzahlung/ eigene Zahlung in Euro	Nicht zutreffend	
Physiotherapie	_____	_____ €	☐	
Ergotherapie	_____	_____ €	☐	
Fußpflege (podologische Therapie)	_____	_____ €	☐	
Sonstige: _____	_____	_____ €	☐	

60. Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für Heilmittel in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 3 Monaten?	
Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Sie in den letzten 3 Monaten überwiegend zu Heilmittel-Anwendungen befördert worden sind.	
☐ Privatauto ☐ Krankentransport (z.B. Malteser)	
☐ Taxi ☐ Sonstiges: _____	
Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
Falls nein, wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €



61.	Haben Sie in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>in den letzten 3 Monaten</u> ein Fitnessstudio besucht oder an anderen Sportprogrammen teilgenommen?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 64.	☐

62.	Bitte geben Sie an, wie hoch der Beitrag für Ihr Fitnessstudio oder Sportprogramm <u>monatlich</u> liegt.
	_____ € pro Monat

63.	Wird ein Teil dieser Kosten von der Krankenkasse erstattet?	
	Ja, _____ € pro Monat	☐ Nicht zutreffend

Psychologische Unterstützung

64.	Haben Sie <u>in den letzten 3 Monaten</u> in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung psychologische Unterstützung (z.B. psychosoziale Beratung, Psychotherapie, Verhaltenstherapie) erhalten?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 67.	☐

65.	Bitte geben Sie an, wie oft Sie <u>in den letzten 3 Monaten</u> folgende Anwendungen aufgrund der CMT-Erkrankung erhalten haben und wie hoch ggf. Ihre Zuzahlungen waren.				
		Anzahl	Einfache Entfernung zur Praxis in km	Zuzahlung/ eigene Zahlung in Euro	Nicht zutreffend
	Psychosoziale Beratung	_____	_____	_____ €	☐
	Psychotherapie	_____	_____	_____ €	☐
	Verhaltenstherapie	_____	_____	_____ €	☐



66.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für die Anwendungen in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 3 Monaten?	
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Sie in den letzten 3 Monaten <u>überwiegend</u> zur psychologischen Unterstützung befördert worden sind. ☐ Privatauto ☐ Krankentransport (z.B. Malteser) ☐ Taxi ☐ Sonstiges: _____	
	Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
	Falls nein, wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €

Medikamente

67.	Haben Sie im letzten Monat in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung Medikamente eingenommen?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 70.	☐

Hinweise zu Frage 68 und 69:

Bitte tragen Sie die Medikamente ein, die Sie aufgrund der CMT-Erkrankung im letzten Monat eingenommen haben. Dazu finden Sie im Anschluss ein Beispiel. Bitte tragen Sie Ihre Angaben in die Tabellen 68 und 69 auf der nachfolgenden Seite ein.

Verschreibungspflichtige Medikamente



Bitte tragen Sie nachfolgend alle verschreibungspflichtigen Medikamente ein, die Sie in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung im letzten Monat eingenommen haben.					
Name des Medikaments	Dosis	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Packung	Anzahl der Tabletten/Kapse In pro Tag	Ihre Zuzahlung pro Packung in Euro	
Lyrica	25 mg	56	1	5	



Verschreibungspflichtige Medikamente

68.	Bitte tragen Sie nachfolgend alle verschreibungspflichtigen Medikamente ein, die Sie in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>im letzten Monat</u> eingenommen haben.				
	Name des Medikaments	Dosis	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Packung	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Tag	Ihre Zuzahlung pro Packung in Euro

Nicht verschreibungspflichtige Medikamente

69.	Bitte tragen Sie nachfolgend alle nicht verschreibungspflichtigen Medikamente ein, die Sie in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>im letzten Monat</u> eingenommen haben.				
	Name des Medikaments	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Packung	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Tag	Gesamtkosten in Euro pro Packung	Erstattete Kosten pro Packung



Pflege

70. In welcher Pflegestufe befinden Sie sich?		
	Keine Pflegestufe	☐
	Pflegestufe 0 mit eingeschränkter Alltagskompetenz	☐
	Pflegestufe I	☐
	Pflegestufe II	☐
	Pflegestufe III	☐
	Pflegestufe III (Härtefallregelung)	☐

71. Welcher Grad der Behinderung wurde Ihnen zuerkannt?		
	_____	☐ Nicht zutreffend

72. Bei welcher Art von Pflegeversicherung sind Sie versichert? Diese Frage bezieht sich auf die Hauptversicherung, nicht auf Zusatzversicherungen.		
	Bei einer gesetzlichen Pflegeversicherung → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 74.	☐
	Bei einer privaten Pflegeversicherung	☐

73. Wie hoch ist der monatliche Beitrag an die private Pflegeversicherung?		
	_____ €	☐ Keine Angabe

74. Wie wohnen Sie?		
	Mit der Familie/Partner/Kindern	☐
	Allein, in einer eigenen Wohnung	☐
	In einer Wohngemeinschaft (WG)	☐
	In einem Pflegeheim	☐
	Im betreuten Wohnen	☐



75. Welche der folgenden professionellen Unterstützungen nehmen Sie <u>aktuell</u> aufgrund der CMT-Erkrankung in Anspruch?					
	Unterstützung in Stunden pro Woche	Gesamtkosten in Euro pro Monat	Erstattete Kosten pro Monat	Nicht zutreffend	
Haushaltshilfe/ Reinigungshilfe	_____	_____ €	_____ €	☐	
Wohnassistenz/ betreutes Wohnen	_____	_____ €	_____ €	☐	
Ambulanter Pflegedienst	_____	_____ €	_____ €	☐	
Pflegekraft	_____	_____ €	_____ €	☐	
Medikamenten- bringdienst	_____	_____ €	_____ €	☐	
Essen auf Rädern	_____	_____ €	_____ €	☐	
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	☐	

76. Haben Sie <u>in den vergangenen 12 Monaten</u> Kurzzeitpflege aufgrund der CMT-Erkrankung in Anspruch genommen?	
☐ Ja	
☐ Nein	→ Gehen Sie bitte weiter zur Frage 79.

77. Wie viele Tage Kurzzeitpflege haben Sie in den <u>vergangenen 12 Monaten</u> in Anspruch genommen?	
_____	Tage

78. Wie hoch waren Ihre eigenen Zuzahlungen zur Kurzzeitpflege in den <u>vergangenen 12 Monaten</u> ?	
_____	€



Angaben zu den organisatorischen Tätigkeiten, Unterstützungszeiten und Pflegezeiten

Um die Pflegezeiten oder Unterstützungszeiten von Angehörigen und Helfern zu ermitteln, schätzen Sie bitte die Dauer der Unterstützung in Stunden pro Tag. Mit „Unterstützung“ ist ausschließlich die Zeit gemeint, die Angehörige für Ihre Einkäufe, Körperpflege etc. benötigen. Beziehen Sie sich dabei auf die **letzten 2 Wochen**.

79.	Ist eine ständige Anwesenheit von Betreuern oder Pflegepersonen für Sie erforderlich?
Ja	☐
Nein	☐

80.	Wie viel Zeit benötigen Sie für organisatorische Tätigkeiten bezüglich Ihrer CMT-Erkrankung am Tag? z.B. für Anträge für Krankenkassen (Bsp.: Hilfsmittel), organisatorische Telefonate oder Anwaltseinschaltungen etc.
_____ Stunden pro Tag	☐ Nicht zutreffend

81.	Wie viel zeitliche Unterstützung erhalten Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung von Ihren Eltern im Alltag?
_____ Stunden pro Tag	☐ Nicht zutreffend

82.	Wie viel zeitliche Unterstützung erhalten Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung vom Partner/Ehepartner im Alltag?
_____ Stunden pro Tag	☐ Nicht zutreffend

83.	Wie viel zeitliche Unterstützung erhalten Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung von Ihren Geschwistern im Alltag?
_____ Stunden pro Tag	☐ Nicht zutreffend

84.	Wie viel zeitliche Unterstützung erhalten Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung von Verwandten und Bekannten im Alltag?
_____ Stunden pro Tag	☐ Nicht zutreffend



Anwaltskosten

85.	Wie hoch ist der Betrag für Anwaltskosten (z.B. für Widersprüche), die in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung angefallen sind?	
	_____ €	
	Es sind bisher keine Anwaltskosten angefallen. → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 87.	☐

86.	Bezogen auf die oben genannten Anwaltskosten: Wie hoch sind die Kosten, die Sie dabei selbst übernehmen mussten?	
	_____ €	☐ Nicht zutreffend

87.	Fallen weitere Aufwendungen in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung an, die mit den bisherigen Fragen nicht erfasst worden sind? Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie hier weitere Ausgaben sowie Kommentare ergänzen.	

88.	Alles in allem – wie zufrieden sind Sie insgesamt mit Ihrer Versorgung?	
	Sehr zufrieden	☐
	Eher zufrieden	☐
	Eher unzufrieden	☐
	Sehr unzufrieden	☐



89.	In welchen Versorgungsbereichen (z.B. psychologische Unterstützung, ambulante Behandlungen, usw.) sehen Sie Verbesserungsmöglichkeiten für Ihre Behandlung? Welche Verbesserungswünsche haben Sie?

Angaben zu Ihrem Beruf

Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir die beruflichen Einschränkungen, die mit Ihrer CMT-Erkrankung verbunden sind, und die daraus entstehenden Kosten einschätzen.

Angaben zu Ihrem Beschäftigungsverhältnis

90.	Welchen höchsten schulischen bzw. akademischen Abschluss haben Sie erreicht?	
	Noch keinen Abschluss, befinde mich noch in der Ausbildung	☐
	Kein Abschluss	☐
	Volks-/Hauptschule	☐
	Realschulabschluss/Mittlere Reife	☐
	Abitur/Fachabitur	☐
	Universitätsabschluss/Fachhochschulabschluss	☐

91.	Haben Sie eine abgeschlossene Berufsausbildung?	
	Ja	☐
	Nein	☐



92.	Nennen Sie bitte Ihr derzeitiges Ausbildungs- oder Beschäftigungsverhältnis.	
	Schüler, Auszubildender, Student → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 93. (Angaben zu Schule und Bildung)	☐
	Berufstätig gewesen, aber aufgrund der CMT-Erkrankung derzeit keine Beschäftigung mehr möglich → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 94. (Angaben zu früheren Beschäftigungen)	☐
	Angestellt (berufstätig) → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 102. (Angaben von Berufstätigen)	☐
	Selbstständig (berufstätig) → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 103. (Angaben von Berufstätigen)	☐
	Rentner/pensioniert → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 114.	☐
	Arbeitslos → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 114.	☐
	Hausfrau/-mann → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 114.	☐

Angaben zu Schule und Bildung

93.	In welcher Ausbildung befinden Sie sich?	
	Schule	☐
	Berufsausbildung	☐
	Studium	☐

→ Gehen Sie bitte weiter zur Frage 114.

Angaben zu früheren Beschäftigungen

94.	Welchen Beruf haben Sie zuletzt ausgeführt?	

95.	Welches Beschäftigungsverhältnis führten Sie aus?	
	Angestellt	☐
	Selbstständig → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 97.	☐



96.	Nur für ehemalige <u>Angestellte</u>: Wie hoch war Ihr monatliches Bruttoeinkommen? (ohne Abzüge von Steuern und Sozialversicherungsbeiträgen etc.)	
	Bruttoeinkommen	
	≤ 100-400 €	☐
	401-800 €	☐
	801-1000 €	☐
	1.001-1.200 €	☐
	1.201-1.700 €	☐
	1.701-2.000 €	☐
	2.001-2.500 €	☐
	2.501-3.000 €	☐
	3.001-4.000 €	☐
	4.001-5.000 €	☐
	5.001-6.000 €	☐
	6.001-7.000 €	☐
	7.001-10.000 €	☐
	≥ 10.000 €	☐

→ Gehen Sie bitte weiter zur Frage 98.

97.	Für ehemalige Selbstständige: Bitte schätzen Sie Ihr <u>damaliges</u> monatliches Einkommen vor Steuerabgaben.
	_____ € pro Monat

98.	Wann mussten Sie Ihren Beruf aufgeben? (Bitte geben Sie den Monat und das Jahr an, Bsp.: Mai 2008)
	_____ Monat/Jahr



99.	Wie häufig hatten Sie Probleme mit den folgenden Symptomen, als Sie Ihren Beruf aufgeben mussten?	nie oder selten	gelegentlich	oft oder immer
	Probleme mit den Füßen und Beinen	☐	☐	☐
	Probleme mit den Händen und Armen	☐	☐	☐
	Schmerzen	☐	☐	☐
	Erschöpfung und Müdigkeit	☐	☐	☐

100.	Wurden Sie in Bezug auf Ihre damalige Arbeit berentet oder als berufsunfähig eingestuft?	
	Erwerbsunfähig oder frühzeitig berentet (Sie können keiner Berufstätigkeit mehr nachgehen)	☐
	Berufsunfähig (Alter Beruf kann nicht mehr ausgeübt werden, leichte Tätigkeiten oder andere Berufe sind noch möglich)	☐
	Trifft nicht zu	☐

101.	Wann wurden Sie als erwerbsunfähig oder berufsunfähig eingestuft? (Bitte geben Sie den Monat und das Jahr an, Bsp.: Mai 2008)
	_____ Monat/Jahr

Gehen Sie bitte weiter zur Frage 114.



Angaben von Berufstätigen

102. Nur für Angestellte: Wie hoch ist Ihr monatliches Bruttoeinkommen? (ohne Abzüge von Steuern und Sozialversicherungsbeiträgen etc.)		
Bruttoeinkommen		
≤ 100-400 €		☐
401-800 €		☐
801-1000 €		☐
1.001-1.200 €		☐
1.201-1.700 €		☐
1.701-2.000 €		☐
2.001-2.500 €		☐
2.501-3.000 €		☐
3.001-4.000 €		☐
4.001-5.000 €		☐
5.001-6.000 €		☐
6.001-7.000 €		☐
7.001-10.000 €		☐
≥ 10.000 €		☐

→ Gehen Sie bitte weiter zur Frage 104.

103. Nur für Selbstständige: Bitte schätzen Sie Ihren monatlichen Gewinn vor Steuerabgaben.	
	_____ € pro Monat

104. Welchen Beruf führen Sie zurzeit aus?	



105.	Bezogen auf Ihre Arbeit, wie viele Fehltage hatten Sie in den <u>vergangenen 4 Wochen</u> aufgrund von <u>Krankschreibungen</u> oder <u>Krankenhausaufenthalten</u> etc. zur Behandlung Ihrer CMT-Erkrankung? (ausgenommen sind Arztbesuche oder Therapiebesuche)	
	_____ Fehltage	☐ Nicht zutreffend

106.	Bezogen auf Ihre Arbeit, wie viele <u>kurzzeitige Arbeitsausfälle</u> (Fehlzeiten in Stunden bzw. Tagen) hatten Sie in den <u>vergangenen 4 Wochen</u> aufgrund von Arztbesuchen, Psychotherapie etc. zur Behandlung Ihrer CMT-Erkrankung?	
	_____ Stunden _____ Tage	☐ Nicht zutreffend

107.	Mussten Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung den Arbeitsplatz oder den Beruf wechseln?	
	Ja	☐
	Nein	☐

108.	Mussten Sie in Hinblick auf die Wochenarbeitszeit Ihr Beschäftigungsverhältnis aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung ändern?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 112.	☐

109.	Wie stark mussten Sie Ihre Arbeitszeit reduzieren bzw. einschränken?	
	Wöchentliche Arbeitszeit <u>vorher</u> : _____ Stunden/Woche	
	<u>Momentane</u> wöchentliche Arbeitszeit: _____ Stunden/Woche	

110.	Wie häufig hatten Sie Probleme mit den folgenden Symptomen, als Sie Ihren Beruf drastisch reduzieren bzw. einschränken mussten?			
		nie oder selten	gelegentlich	oft oder immer
	Probleme mit den Füßen und Beinen	☐	☐	☐
	Probleme mit den Händen und Armen	☐	☐	☐
	Schmerzen	☐	☐	☐
	Erschöpfung und Müdigkeit	☐	☐	☐



111.	Wann mussten Sie Ihren Beruf drastisch reduzieren bzw. einschränken? (Bitte geben Sie <u>ungefähr</u> den Monat und das Jahr an, Bsp.: Mai 2008)
	_____ Monat/Jahr

112.	Verdienen Sie momentan aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung weniger im Vergleich zu Ihrem Berufsbeginn?
Ja	☐
Nein	☐
→ Gehen Sie bitte weiter zur Frage 114.	

113.	Wie viel Euro <u>brutto</u> (Gehalt vor Steuerabgaben) verdienen Sie momentan pro Monat <u>weniger</u>?
	_____ € weniger pro Monat

114.	Konnten Sie Ihre realistischen Karrieremöglichkeiten nutzen?
Ja	☐
Nein	☐

115.	Haben Sie das Gefühl, aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung schulisch oder beruflich eingeschränkt zu sein?
Ja	☐
Nein	☐
→ Wenn Nein: Gehen Sie bitte zu den Angaben zur Lebensqualität	

116.	Wie sehr sind Sie aufgrund Ihrer CMT-Erkrankung <u>beruflich eingeschränkt</u>?				
		Nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
Zeitlich (z.B.: Termine können nicht eingehalten werden)	☐	☐	☐	☐	☐
Körperlich (z.B.: Körperliche Belastbarkeit)	☐	☐	☐	☐	☐
Psychisch (z.B.: Konzentrationsfähigkeit)	☐	☐	☐	☐	☐
In der Mobilität (z.B.: Wechselnde Dienstorte nicht möglich)	☐	☐	☐	☐	☐
In der Flexibilität (z.B.: Kurzfristige Termine)	☐	☐	☐	☐	☐
Sozial (z.B.: Kontakt mit Kollegen)	☐	☐	☐	☐	☐



Angaben zur Lebensqualität

Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir die aktuelle Lebensqualität ermitteln, da sich diese bei einer CMT-Erkrankung ständig verändert. Wir nutzen hierfür einen anerkannten Fragebogen, den sogenannten EQ-5D-5L. Die spezifischen Belastungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität bei einer CMT-Erkrankung werden mit Hilfe des INQoL©-Fragebogens erfasst.



Gesundheitsfragebogen

Deutsche Version für Deutschland

(German version for Germany)



Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen ☐
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen ☐
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen ☐
- Ich habe große Probleme herumzugehen ☐
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen ☐

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden ☐

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

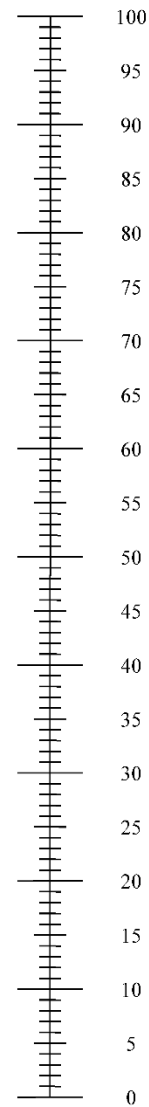
- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert ☐
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert ☐
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert ☐
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert ☐
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert ☐



- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste
Gesundheit, die
Sie sich
vorstellen können



Schlechteste
Gesundheit, die
Sie sich
vorstellen können

**FRAGE 1: IHRE MUSKELSCHWÄCHE****1 Leiden Sie unter Muskelschwäche aufgrund Ihrer Muskelerkrankung?**

Mit Schwäche meinen wir jede Schwäche in den Beinen, Armen und Händen oder auch in jedem anderen Muskel. Zum Beispiel in Gesicht und Augen, beim Schlucken, Atmen oder bei der Blasen- und/oder Darmkontrolle. Bitte zutreffendes ankreuzen:

☐ NEIN —> Bitte fahren Sie mit **Frage 2** fort
☐ JA

a) Wie sehr sind Ihre Muskeln aufgrund Ihrer Erkrankung geschwächt?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Sehr wenig	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr viel	Extrem viel
1	2	3	4	5	6	7

b) Bereitet Ihnen die Muskelschwäche momentan Schwierigkeiten in Ihrem Leben?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Keine	Wenig	Mäßige	Deutliche	Erhebliche	Sehr viel	Extrem viel
0	1	2	3	4	5	6

c) Wie wichtig sind für Sie die Schwierigkeiten aufgrund der Muskelschwäche?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

FRAGE 2: BLOCKADEN IHRER MUSKELN**2 Haben Sie muskuläre Blockaden aufgrund Ihrer Muskelerkrankung?**

Bitte zutreffendes ankreuzen:

☐ NEIN —> Bitte fahren Sie mit **Frage 3** fort
☐ JA

a) Wie viele muskuläre Blockaden haben Sie momentan aus Ihrer Sicht?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Sehr wenige	Wenige	Mäßig viele	Deutlich viele	Erheblich viele	Sehr viele	Extrem viele
1	2	3	4	5	6	7

b) Bereiten Ihnen die muskulären Blockaden momentan Schwierigkeiten in Ihrem Leben?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Keine	Wenige	Mäßige	Deutliche	Erhebliche	Sehr viele	Extrem viele
0	1	2	3	4	5	6



c) Wie wichtig sind für Sie die Schwierigkeiten aufgrund der muskulären Blockaden?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

FRAGE 3: IHRE SCHMERZEN

3 Haben Sie Schmerzen aufgrund Ihrer Muskelerkrankung?

Bitte zutreffendes ankreuzen:

☐ NEIN → Bitte fahren Sie mit **Frage 4** fort
☐ JA

a) Wie viel Schmerzen haben Sie momentan?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Sehr wenig	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr viel	Extrem viel
1	2	3	4	5	6	7

b) Bereiten Ihnen die Schmerzen momentan Schwierigkeiten in Ihrem Leben?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Keine	Wenige	Mäßige	Deutliche	Erhebliche	Sehr viele	Extrem viele
0	1	2	3	4	5	6

c) Wie wichtig sind für Sie die Schwierigkeiten aufgrund der Schmerzen?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

FRAGE 4: IHRE MÜDIGKEIT / ERSCHÖPFUNG

4 Fühlen Sie sich müde / erschöpft aufgrund Ihrer Muskelerkrankung?

Bitte zutreffendes ankreuzen:

☐ NEIN → Bitte fahren Sie mit **Frage 5** fort
☐ JA

a) Wie müde / erschöpft fühlen Sie sich momentan?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Sehr wenig	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr	Extrem
1	2	3	4	5	6	7

b) Bereitet Ihnen die Müdigkeit / Erschöpfung momentan Schwierigkeiten in Ihrem Leben?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Keine	Wenige	Mäßige	Deutliche	Erhebliche	Sehr viele	Extrem viele
0	1	2	3	4	5	6



c) Wie wichtig sind für Sie die Schwierigkeiten aufgrund der Müdigkeit / Erschöpfung?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

FRAGE 5: IHRE AKTIVITÄTEN

A Beeinflusst Ihre Muskelerkrankung momentan Ihre Fähigkeiten, die folgenden Dinge zu tun?

Bitte jeweils die zutreffende Nummer einkreisen:

	Gar nicht	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr	Extrem
I. Alltagsaktivitäten (z.B. Abwasch, Ankleiden, Hausarbeit)	0	1	2	3	4	5	6
II. Freizeitaktivitäten	0	1	2	3	4	5	6
III. Berufliche Aktivitäten	0	1	2	3	4	5	6

Sollte Sie in keinem **bezahlten Angestelltenverhältnis** stehen (z.B. arbeitslos, berentet oder ausschließlich im Haushalt tätig), kreuzen Sie bitte hier an ☐.

Sollten Sie auf Grund Ihrer Erkrankung nicht beruflich tätig sein, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

BI Wie gut sind Ihre Fähigkeiten in Hinblick auf Ihre Erkrankung, die Dinge zu tun, die Sie tun möchten?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Genau wie ich es möchte	Gut, aber nicht ganz so wie ich es möchte	OK, aber nicht so wie ich es möchte	Weder gut noch schlecht	Ziemlich schlecht, könnten aber viel schlechter sein	Schlecht, könnten aber schlechter sein	Schlechter geht es nicht
0	1	2	3	4	5	6

BII Wie wichtig ist für Sie der Einfluss Ihrer Muskelerkrankung auf Ihre Fähigkeiten die Dinge zu tun, die Sie tun möchten?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

ODER Ist Ihre Fähigkeit „genau wie Sie es möchten“, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

**FRAGE 6: IHRE UNABHÄNGIGKEIT**

A Wie viel Hilfe anderer Personen benötigen Sie momentan um Ihre Aktivitäten durchführen zu können? (z.B. Alltagaktivitäten, ausgehen)

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Keine	Wenig	Mäßige	Deutliche	Erhebliche	Sehr viel	Extrem viel
0	1	2	3	4	5	6

BI Wie hoch ist der Grad Ihrer Unabhängigkeit in Hinblick auf Ihre Erkrankung?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Genau wie ich es möchte	Gut, aber nicht ganz so wie ich es möchte	OK, aber nicht so wie ich es möchte	Weder gut noch schlecht	Ziemlich schlecht, könnten aber viel schlechter sein	Schlecht, könnten aber schlechter sein	Schlechter geht es nicht
0	1	2	3	4	5	6

BII Wie wichtig ist für Sie der Einfluss Ihrer Muskelerkrankung auf den Grad Ihrer Unabhängigkeit?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

ODER Ist Ihre Unabhängigkeit „genau wie Sie es möchten“, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

FRAGE 7: IHRE BEZIEHUNGEN

A Verursacht Ihre Muskelerkrankung momentan Probleme in Ihren Beziehungen mit folgenden Menschen:

Bitte jeweils die zutreffende Nummer einkreisen:

	Gar nicht	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr	Extrem
I. Ehepartner / Lebensgefährte	0	1	2	3	4	5	6

Sollten Sie momentan **nicht in einer Beziehung / verheiratet** sein, **oder** sollten Sie **verwitwet** sein, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

II. Andere Familienmitglieder	0	1	2	3	4	5	6
III. Freunde	0	1	2	3	4	5	6
IV. Andere Mitmenschen (z.B. Fremde, Kollegen, Bekannte)	0	1	2	3	4	5	6

**BI Wie sind Ihre engeren familiären Beziehungen in Hinblick auf Ihre Erkrankung?**

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Genau wie ich es möchte	Gut, aber nicht ganz so wie ich es möchte	OK, aber nicht so wie ich es möchte	Weder gut noch schlecht	Ziemlich schlecht, könnten aber viel schlechter sein	Schlecht, könnten aber schlechter sein	Schlechter geht es nicht
0	1	2	3	4	5	6

BII Wie wichtig ist für Sie der Einfluss Ihrer Muskelerkrankung auf Ihre engeren familiären Beziehungen?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

ODER Sind Ihre engeren familiären Beziehungen „genau wie Sie es möchten“, kreuzen Sie bitte hier an ☐

BIII Wie sind Ihre engeren Freundschaften in Hinblick auf Ihre Erkrankung?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Genau wie ich es möchte	Gut, aber nicht ganz so wie ich es möchte	OK, aber nicht so wie ich es möchte	Weder gut noch schlecht	Ziemlich schlecht, könnten aber viel schlechter sein	Schlecht, könnten aber schlechter sein	Schlechter geht es nicht
0	1	2	3	4	5	6

BIV Wie wichtig ist für Sie der Einfluss Ihrer Muskelerkrankung auf Ihre engeren Freundschaften?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

ODER Sind Ihre engeren Freundschaften „genau wie Sie es möchten“, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

BV Wie sind Ihre Beziehungen zu Mitmenschen (Fremde, Kollegen, Bekannte) in Hinblick auf Ihre Erkrankung?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Genau wie ich es möchte	Gut, aber nicht ganz so wie ich es möchte	OK, aber nicht so wie ich es möchte	Weder gut noch schlecht	Ziemlich schlecht, könnten aber viel schlechter sein	Schlecht, könnten aber schlechter sein	Schlechter geht es nicht
0	1	2	3	4	5	6



BVI Wie wichtig ist für Sie der Einfluss Ihrer Muskelerkrankung auf Ihre Beziehung zu diesen Mitmenschen?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

ODER Sind Ihre Beziehungen zu anderen Mitmenschen „genau wie Sie es möchten“, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

FRAGE 8: IHR BEFINDEN

A Momentan fühlen Sie sich aufgrund Ihrer Muskelerkrankung:

Bitte jeweils die zutreffende Nummer einkreisen:

	Gar nicht	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr	Extrem
I. Ängstlich / besorgt	0	1	2	3	4	5	6
II. Deprimiert	0	1	2	3	4	5	6
III. Frustriert	0	1	2	3	4	5	6
IV. ohne Selbstachtung / Selbstwertgefühl	0	1	2	3	4	5	6

BI Wie fühlen Sie sich emotional in Hinblick auf Ihre Erkrankung?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Genau wie ich es möchte	Gut, aber nicht ganz so wie ich es möchte	OK, aber nicht so wie ich es möchte	Weder gut noch schlecht	Ziemlich schlecht, könnten aber viel schlechter sein	Schlecht, könnten aber schlechter sein	Schlechter geht es nicht
0	1	2	3	4	5	6

BII Wie wichtig ist für Sie der Einfluss Ihrer Muskelerkrankung darauf wie Sie sich fühlen?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

ODER Fühlen Sie sich emotional „genau wie Sie es möchten“, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

FRAGE 9: IHR AUSSEHEN

A Beeinflusst Ihre Muskelerkrankung momentan Ihr Aussehen?

Ihre Muskelerkrankung könnte sich darauf auswirken, wie Ihr Körper, Gesicht oder Haut aussehen, oder vielleicht wie Sie sich bewegen, oder ob Sie einen Gehstock oder Rollstuhl benutzen müssen.

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Gar nicht	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr viel	Extrem
0	1	2	3	4	5	6

**BI Wie empfinden Sie Ihr Aussehen in Hinblick auf Ihre Erkrankung?**

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Genau wie ich es möchte	Gut, aber nicht ganz so wie ich es möchte	OK, aber nicht so wie ich es möchte	Weder gut noch schlecht	Ziemlich schlecht, könnten aber viel schlechter sein	Schlecht, könnten aber schlechter sein	Schlechter geht es nicht
0	1	2	3	4	5	6

BII Wie wichtig ist für Sie der Einfluss Ihrer Muskelerkrankung auf Ihr Aussehen?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

ODER Ist Ihr Aussehen „genau wie Sie es möchten“, kreuzen Sie bitte hier an ☐.**FRAGE 10: BEHANDLUNGEN**

Erhalten Sie momentan oder demnächst eine Behandlung Ihrer Muskelerkrankung? (Zum Beispiel Tabletten, Injektionen, Physiotherapie). Bitte zutreffendes ankreuzen:

☐ NEIN
☐ JA

→ Bitte überspringen Sie die folgenden Fragen

AI Glauben Sie, dass die Behandlung Ihrer Muskelerkrankung einen positiven Effekt hat?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Gar nicht	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr viel	Extrem
0	1	2	3	4	5	6

Wenn Sie **noch keine Behandlung** bekommen, kreuzen Sie bitte hier an ☐.Wenn Sie sich **nicht sicher** sind, kreuzen Sie bitte hier an ☐.**AII Glauben Sie, dass die Behandlung Ihrer Muskelerkrankung in Zukunft einen positiven Effekt haben wird?**

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Gar nicht	Wenig	Mäßig	Deutlich	Erheblich	Sehr viel	Extrem
0	1	2	3	4	5	6

Wenn Sie sich **nicht sicher** sind, oder bisher noch **nicht darüber nachgedacht** haben, kreuzen Sie bitte hier an ☐.**AIII Wie wichtig ist für Sie der positive Effekt Ihrer Behandlungen?**

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6



BI Glauben Sie, dass die Behandlung Ihrer Muskelerkrankung, die Sie bekommen, schädliche Nebenwirkungen hat?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Gar keine	Wenige	Mäßige	Deutliche	Erhebliche	Sehr viele	Extrem viele
0	1	2	3	4	5	6

Wenn Sie noch keine Behandlung erhalten haben, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

Wenn Sie sich **nicht sicher** sind, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

BII Glauben Sie, dass die Behandlung Ihrer Muskelkrankheit in Zukunft Nebenwirkungen haben wird?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Gar keine	Wenige	Mäßige	Deutliche	Erhebliche	Sehr viele	Extrem viele
0	1	2	3	4	5	6

Wenn Sie sich **nicht sicher** sind, oder bisher noch **nicht darüber nachgedacht** haben, kreuzen Sie bitte hier an ☐.

BIII Wie wichtig sind Ihnen die Nebenwirkungen Ihrer Behandlungen?

Bitte zutreffende Nummer einkreisen:

Nicht wichtig	Weniger wichtig	Mäßig wichtig	Deutlich wichtig	Erheblich wichtig	Sehr wichtig	Extrem wichtig
0	1	2	3	4	5	6

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

Anhang G: Fragebogen für Eltern von Patienten mit CMT



Fragebogen für Eltern von Patienten mit einer angeborenen Neuropathie (CMT; Charcot-Marie-Tooth Erkrankung)

Liebe Eltern,

vielen Dank, dass Sie sich die Zeit nehmen, den Fragebogen für Eltern von Patienten¹ mit einer angeborenen Neuropathie (CMT; Charcot-Marie-Tooth Erkrankung) auszufüllen. Sollte Ihr Kind an einer anderen Erkrankung als CMT erkrankt sein oder Sie sich unsicher sein, wenden Sie sich bitte vor der Beantwortung des Fragebogens an die Kuratorin des Patientenregisters (Fr. Thiele, Tel. 089-44005-7451).

Auch wenn Ihr Kind noch nicht volljährig ist, möchte es einige Fragen ggf. selbst beantworten. Dies ist ihm natürlich freigestellt, doch sollten Sie es bei Unsicherheiten unterstützen.

Um eine genaue Aufstellung der Bedürfnisse der Patienten und Angehörigen erheben zu können, ist eine ausführliche Analyse notwendig. Dabei lässt es sich nicht vermeiden, auch Fragen zu stellen, die eventuell sehr persönlich sind. Hierbei bitten wir Sie um Ihr Verständnis. Der Fragebogen wird vollständig anonym ausgewertet, sodass keine Rückschlüsse auf Ihre eigene Person oder Ihr Kind gezogen werden können.

Die eingebauten und markierten Filterfragen (z.B.: „Gehen Sie bitte weiter zur Frage 11“) dienen dazu, den Fragebogen für Sie so kurz wie möglich zu halten. Es ist in Ihrem Interesse und dem Ihres Kindes, umfassende Daten zu erheben, um dadurch auf die Versorgungssituation positiv Einfluss nehmen zu können.

Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und die Zeit, die Sie sich zur Beantwortung der Fragen nehmen!

¹ Mit „Patient“ sind Patientinnen sowie Patienten angesprochen.



Anleitung

Diese Anleitung soll Ihnen das Ausfüllen des Fragebogens erleichtern.

→ Sofern Sie keine konkreten Angaben zur Anzahl von Hilfsmitteln oder Produkten machen können, bitten wir Sie um eine ungefähre Einschätzung.

Beispiele zum Ausfüllen:

1.	Geben Sie bitte Ihr Geschlecht an.	
	Weiblich	☒
	Männlich	☐

2.	Geben Sie bitte Ihr Alter an.
	<u>43</u> Jahre

3.	Tragen Sie bitte die Anzahl der folgenden Mobilitätshilfen ein, die Ihr Kind derzeit aufgrund seiner CMT-Erkrankung benötigt, sowie ggf. die Kosten und Erstattungen pro Exemplar. Bitte geben Sie in der letzten Spalte an, seit wie vielen Jahren Ihr Kind dieses Hilfsmittel benötigt.				
		Anzahl	Gesamtkosten in Euro pro Exemplar	Erstattete Kosten pro Exemplar	Notwendig seit
	Orthopädische Schuhe (Paar)	<u>1</u>	<u>1200</u> €	<u>1120</u> €	<u>3</u> Jahren

Falls Sie ihre Antwort berichtigen möchten, füllen Sie das falsche Kästchen, wie in dem Beispiel aus. Das Schwarz ausgemalte Kästchen wurde berichtigt. Dafür wurde die zutreffende Antwort „Nein“ angekreuzt.

4.	Mussten Sie aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes den Arbeitsplatz oder den Beruf wechseln?	
	Ja	☐
	Nein	☒



Allgemeine Angaben

ID: _____

Angaben zu Ihrer Person (Eltern)

1.	Geben Sie bitte Ihr Geschlecht an.	
	Weiblich	☐
	Männlich	☐

2.	Geben Sie bitte Ihr Alter an.
	_____ Jahre

3.	Geben Sie bitte Ihren Familienstand an.	
	Ledig	☐
	In einer Partnerschaft lebend	☐
	Verheiratet	☐
	Geschieden	☐
	Verwitwet	☐

Angaben zu Ihrem Kind

4.	Geben Sie bitte das Geschlecht Ihres Kindes an.	
	Weiblich	☐
	Männlich	☐

5.	Geben Sie bitte das Alter Ihres Kindes an.
	_____ Jahre



6.	Sind Sie die Hauptbetreuungs-/Pflegeperson für Ihr an CMT-erkrankten Kind?	
	Ja	☐
	Nein	☐
	Ich teile die Pflege mit meinem Partner etc.	☐

7.	In welchem Bundesland hat Ihr Kind derzeit seinen Wohnsitz?			
	Baden-Württemberg	☐	Niedersachsen	☐
	Bayern	☐	Nordrhein-Westfalen	☐
	Berlin	☐	Rheinland-Pfalz	☐
	Brandenburg	☐	Saarland	☐
	Bremen	☐	Sachsen	☐
	Hamburg	☐	Sachsen-Anhalt	☐
	Hessen	☐	Schleswig-Holstein	☐
	Mecklenburg-Vorpommern	☐	Thüringen	☐

8.	Wann wurde bei Ihrem Kind vom Arzt eine CMT-Erkrankung festgestellt?
	Im Jahr 20_____

9.	Wann haben die ersten Anzeichen der CMT-Erkrankung Ihres Kindes begonnen?
	Im Jahr 20_____

10.	Was waren die ersten Anzeichen/Symptome der CMT-Erkrankung Ihres Kindes (z.B. Stürze, Fußfehlstellungen, Gefühlsstörungen an Händen oder Füßen)?



11.	Ist die Diagnose der CMT-Erkrankung Ihres Kindes genetisch gesichert?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 14.	☐

12.	Welcher Subtyp der CMT-Erkrankung (z.B. CMT1A, CMT1X, CMT2A, HNPP etc.) wurde bei Ihrem Kind festgestellt?	
	Ich weiß es nicht genau	☐

13.	Wann wurde diese genetische Untersuchung durchgeführt? (Bitte geben Sie <u>ungefähr</u> den Monat und das Jahr an, Bsp.: Mai 2008)	
	(Monat/Jahr)	

14.	Sind weitere Personen, die in Ihrem Haushalt leben, von einer CMT-Erkrankung betroffen?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 16.	☐

15.	Welche weitere Person, die in Ihrem Haushalt lebt, ist von einer CMT-Erkrankung betroffen?	
	Großmutter/Großvater des Kindes	☐
	Mutter/Vater des Kindes	☐
	Bruder/Schwester des Kindes	☐
	Sonstige:	☐



16.	Welche Erkrankungen außer der CMT sind bei Ihrem Kind außerdem von einem Arzt diagnostiziert worden? Bitte geben Sie alle Ihnen zusätzlich bekannte Erkrankungen an.

Krankheitssymptome

17.	Bezogen auf den Gesundheitszustand Ihres Kindes, <u>wie häufig</u> hat Ihr Kind Probleme mit den folgenden Symptomen?			
		nie oder selten	gelegentlich	oft oder immer
	Probleme mit den Füßen und Beinen, z.B. eingeschränkte Gehfähigkeit, Taubheit	☐	☐	☐
	Probleme mit den Händen und Armen, z.B. eingeschränkte Funktion und Feingefühl	☐	☐	☐
	Schmerzen	☐	☐	☐
	Erschöpfung und Müdigkeit	☐	☐	☐

18.	Haben Sie das Gefühl, dass Ihr Kind aufgrund seiner CMT-Erkrankung im Alltag eingeschränkt ist?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 20.	☐



19. Wie sehr ist Ihr Kind aufgrund seiner CMT-Erkrankung in seinem Alltag eingeschränkt?					
	Nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr	
Zeitlich (z.B.: Zeit für Freizeit)	☐	☐	☐	☐	
Körperlich (z.B.: Sportliche Aktivitäten, Unterstützung im Haushalt)	☐	☐	☐	☐	
Psychisch (z.B.: Stress in der Familie)	☐	☐	☐	☐	
In der Mobilität (z.B.: Spontaner, uneingeschränkter Ortswechsel)	☐	☐	☐	☐	
In der Flexibilität (z.B.: Kurzfristige, spontane Unternehmungen)	☐	☐	☐	☐	
Sozial (z.B.: Kontakt zu Freunden, gesellschaftliche Integration)	☐	☐	☐	☐	

Angaben zur medizinischen Betreuung Ihres Kindes

Durch Ihre nachfolgenden Angaben versuchen wir, die Versorgung Ihres Kindes und die finanziellen Belastungen durch die Erkrankung Ihres Kindes einzuschätzen.

Krankenversicherung

20. Bei welcher Art von Krankenversicherung ist Ihr Kind versichert? Diese Frage bezieht sich auf die Hauptversicherung, nicht auf Zusatzversicherungen.	
Bei einer gesetzlichen Krankenversicherung → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 22.	☐
Bei einer privaten Krankenversicherung	☐

21. Wie hoch ist der monatliche Beitrag an die private Krankenversicherung?	
_____ €	☐ Keine Angabe

22. Ist Ihr Kind von Zuzahlungen (z.B. für medizinische Leistungen, Medikamente, etc.) befreit?	
Ja	☐
Nein	☐
Chronikerregelung (Eigene Zuzahlungen bis 1% des Bruttoeinkommens)	☐



Hilfsmittel für den privaten Gebrauch

Im Folgenden werden Sie gebeten, Anzahl und Gesamtkosten notwendiger Hilfsmittel für den **privaten** Gebrauch anzugeben. Bitte beachten Sie, dass Sie **nur** Hilfsmittel angeben, die Ihr Kind **aufgrund seiner CMT-Erkrankung** benötigt und nicht aufgrund anderer Erkrankungen. Falls ein Teil der Kosten durch die Krankenkasse oder andere erstattet wurden, geben Sie diesen Erstattungsbetrag bitte ebenfalls an. Sollten Sie die exakte Anzahl und/oder die Höhe der Kosten nicht genau wissen, versuchen Sie bitte zu schätzen. Wenn Ihr Kind außer den vorgeschlagenen weitere Hilfsmittel nutzt, geben Sie diese bitte unter Sonstiges an – idealerweise mit der genauen Bezeichnung oder dem Produktnamen.

23. Tragen Sie bitte die Anzahl der folgenden <u>Alltagshilfsmittel</u> ein, die Ihr Kind <u>derzeit</u> aufgrund seiner CMT-Erkrankung benötigt, sowie ggf. die Kosten und Erstattungen pro Exemplar. Bitte geben Sie in der letzten Spalte an, seit wie vielen Jahren Ihr Kind dieses Hilfsmittel benötigt.					
	Anzahl	Gesamtkosten in Euro pro Exemplar	Erstattete Kosten pro Exemplar	Notwendig seit	
Griffverdickung und -adapter (z.B. für Stifte, Besteck)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Drehhilfe für Schlüssel, Wasserhähne u. ä.	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Knöpfhilfe	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Strumpfan-/auszieher (z.B. Butler)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Sonstige ergotherapeutische Hilfsmittel für die Hände: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Bettpfosten/ rahmenerhöhung	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Einlegerahmen zur Höhenverstellung im Bett	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Stütz-/ Kompressionsstrumpf	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Sitzerhöhung	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Toilettensitzerhöhung	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Duschsitz/-hocker	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Badewanneneinsatz oder -aufsatz	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	



Hörgerät/-hilfe (Bitte nur angeben, wenn Sie durch die CMT bedingt einen Hörverlust haben)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Spezielle Brille/Sehhilfe (Bitte nur angeben, wenn Sie durch die CMT bedingt einen Sehverlust haben)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
☐ Mein Kind benötigt keine Alltagshilfsmittel.				

24. Tragen Sie bitte die Anzahl der folgenden Mobilitätshilfen ein, die Ihr Kind derzeit aufgrund seiner CMT-Erkrankung benötigt, sowie ggf. die Kosten und Erstattungen pro Exemplar. Bitte geben Sie in der letzten Spalte an, seit wie vielen Jahren Ihr Kind dieses Hilfsmittel benötigt.					
	Anzahl	Gesamtkosten in Euro pro Exemplar	Erstattete Kosten pro Exemplar	Notwendig seit	
Orthopädische Schuhe (Paar)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Schuhanpassung (z.B. Absatz- erhöhung, Weichpolsterung, Weichbettungseinlage, Abrollsohle, Pufferabsätze, Fersenkappe)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Einlegesohle in Sonderanfertigung	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Fußheberorthese aus Kunststoff oder Silikon	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Fußheberorthese aus Carbon	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	
Nachtorthese/-schiene für die Füße	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren	



	Sonstige Orthese/Schiene für die Hände (für Tag oder Nacht)				
	_____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Gehstock	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Wanderstock	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Elektrische Treppensteighilfe mit integrierter Sitzeinheit	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Elektrische Treppensteighilfe für den Rollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Treppenlift	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Rollstuhlaufzug	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Mobile Rampe	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Aktivrollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Elektr. Restkraftverstärker für (manuellen) Rollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Elektrollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Multifunktionsrollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Leichtgewichtsrollstuhl/ Schieberollstuhl	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Rollator	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Korsett/Wirbelsäulenorthese (zur Stabilisierung)	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Sonstiges:				
	_____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
	Sonstiges:				
	_____	_____	_____ €	_____ €	_____ Jahren
☐ Mein Kind benötigt keine Mobilitätshilfsmittel. → Gehen Sie bitte weiter zu Frage 26.					



25.	Falls Ihr Kind keine orthopädischen Schuhe nutzt bzw. diese nicht CMT bedingt nutzt, gehen Sie bitte weiter zu Frage 26. Wenn Sie oben angegeben haben, dass Ihr Kind orthopädische Schuhe aufgrund seiner CMT-Erkrankung in Anspruch nimmt: Waren jemals Reparaturen oder Anpassungen der orthopädischen Schuhe Ihres Kindes notwendig?
	☐ Nein
	☐ Ja: Anzahl der Reparaturen/ Anpassungen: _____ Gesamtkosten der Reparaturen/ Anpassungen: _____ € Erstattete Kosten der Reparaturen/ Anpassungen: _____ €

26.	Geben Sie bitte die <u>derzeit</u> verwendeten <u>Hilfsmittel für Pflege und Ernährung</u> an, die Ihr Kind aufgrund seiner CMT-Erkrankung benötigt, sowie ggf. die Kosten und Erstattungen pro Exemplar. Bitte geben Sie auch an, seit wie vielen Jahren Ihr Kind dieses Hilfsmittel benötigt. Bitte geben Sie möglichst sowohl die Kategorie (z.B. <i>Pflegebett</i>) als auch die Bezeichnung des genauen Modells (z.B. <i>Pflegebett Ambianta</i>) an. Diese Hilfsmittel können u.a. ein elektrisches Pflegebett, eine Anti-Dekubitus-Matratze, Decken-/Badewannenlifter, Duschrollstuhl, Hilfsmittel zur Lagerung und dem Drehen und für die Ernährung und Beatmung sein.
	☐ Mein Kind benötigt keine Hilfsmittel für Pflege und Ernährung.
	Kategorie: _____ Modellbezeichnung: _____ Anzahl: _____ Gesamtkosten in Euro pro Exemplar: _____ € Erstattete Kosten pro Exemplar: _____ € Hilfsmittel notwendig seit: _____ Jahren
	Kategorie: _____ Modellbezeichnung: _____ Anzahl: _____ Gesamtkosten in Euro pro Exemplar: _____ € Erstattete Kosten pro Exemplar: _____ € Hilfsmittel notwendig seit: _____ Jahren



Kategorie: _____ Modellbezeichnung: _____ Anzahl: _____ Gesamtkosten in Euro pro Exemplar: _____ € Erstattete Kosten pro Exemplar: _____ € Hilfsmittel notwendig seit: _____ Jahren
Kategorie: _____ Modellbezeichnung: _____ Anzahl: _____ Gesamtkosten in Euro pro Exemplar: _____ € Erstattete Kosten pro Exemplar: _____ € Hilfsmittel notwendig seit: _____ Jahren

Umbaumaßnahmen

Im Folgenden werden Sie gebeten, die Gesamtkosten für notwendige Umbau- und Gestaltungsmaßnahmen anzugeben. Falls ein Teil der Kosten durch die Krankenkasse, die Rentenversicherung oder andere erstattet wurde, geben Sie diese bitte ebenfalls an. Sollten Sie die exakte Höhe der Kosten nicht genau wissen, versuchen Sie bitte zu schätzen.

Bauliche Anpassungen der Wohnung

27.	Wie hoch ist der Betrag für bisherige bauliche Anpassungen Ihrer Wohnung bzw. Ihres Hauses an die derzeitige Situation in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung Ihres Kindes? Hierzu zählen z.B. die barrierefreie Gestaltung und Umbaumaßnahmen des Badezimmers.	
	Es waren bisher keine baulichen Anpassungen nötig. → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 29.	☐
	0 € – 4.999 €	☐
	5.000 € – 9.999 €	☐
	10.000 € – 19.999 €	☐
	20.000 € – 29.999 €	☐
	30.000 € – 39.999 €	☐
	Mehr als 40.000 € → Bitte schätzen Sie den Betrag: _____ €	☐



28. Bezogen auf die oben genannten Kosten: Wie hoch waren die Kosten, die Sie dabei selbst übernehmen mussten?
_____ € ☐ Nicht zutreffend

Bauliche Anpassungen des eigenen Kraftfahrzeugs (Kfz)

29. Wie hoch ist der Betrag für bisherige Anpassungen Ihres Kraftfahrzeugs (Kfz) an die derzeitige Situation in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung Ihres Kindes?	
Es waren bisher keine baulichen Anpassungen nötig. → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 31.	☐
0 € – 4.999 €	☐
5.000 € – 9.999 €	☐
10.000 € – 19.999 €	☐
20.000 € – 29.999 €	☐
30.000 € – 39.999 €	☐
Mehr als 40.000 € → Bitte schätzen Sie den Betrag: _____ €	☐

30. Bezogen auf die oben genannten Kosten: Wie hoch waren die Kosten, die Sie dabei selbst übernehmen mussten?
_____ € ☐ Nicht zutreffend

Operationen

31. Wurden bei Ihrem Kind im Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung Operationen durchgeführt? Wenn ja welche und in welchem Alter? Bitte geben Sie diese namentlich so genau wie möglich an (z.B. Hohmann-OP oder Weil-Osteotomie) oder beschreiben Sie genau, was durchgeführt wurde.	
Operation	Alter Ihres Kindes bei der Operation
	_____ Jahre
	_____ Jahre
	_____ Jahre
	_____ Jahre
☐ Es waren bisher keine Operationen notwendig.	



Im Folgenden werden Sie gefragt, wie häufig Ihr Kind bestimmte Leistungen in Anspruch genommen hat und welche Kosten dabei entstanden. Wir meinen hiermit Ihre eigenen Zuzahlungen. Sollten Sie die exakte Anzahl und/oder die Höhe der Zuzahlungen nicht genau wissen, versuchen Sie bitte zu schätzen.

Ambulante Arztbesuche

32.	Hat Ihr Kind in den letzten 6 Monaten in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung einen Arzt aufgesucht? Hierzu zählt auch das Abholen von Überweisungsscheinen und/oder Rezepten aus der Arztpraxis.
Ja	☐
Nein	☐
→ Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 36.	

33.	Bitte geben Sie an, wie oft Ihr Kind in den letzten 6 Monaten folgende Fachärzte in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung aufgesucht hat und wie hoch der Betrag an Zuzahlungen (z.B. Privatleistungen) ggf. war.				
		Anzahl	Einfache Entfernung zur Praxis in km	Zuzahlung in Euro	Nicht zutreffend
	Hausarzt	_____	_____	_____ €	☐
	Neurologe	_____	_____	_____ €	☐
	Gastroenterologe	_____	_____	_____ €	☐
	Orthopäde	_____	_____	_____ €	☐
	Chirurg	_____	_____	_____ €	☐
	Sonstige: _____	_____	_____	_____ €	☐

34.	Bitte geben Sie an, wie viele ärztliche Hausbesuche Ihr Kind aufgrund der CMT-Erkrankung in den letzten 6 Monaten erhalten hat sowie die ggf. dafür angefallenen Zuzahlungen.		
	Anzahl	Zuzahlung in Euro	Nicht zutreffend
	_____	_____ €	☐



35.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für ambulante Arztbesuche in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 6 Monaten?	
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Ihr Kind in den letzten 6 Monaten <u>überwiegend</u> zu den genannten Arztpraxen befördert worden ist.	
	☐ Privatauto	☐ Krankentransport (z.B. Malteser)
	☐ Taxi	☐ Sonstiges: _____
	Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
	Falls nein , wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €

Schlaflabor

36.	Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung ein Schlaflabor aufgesucht?	
	Ja	☐
	Nein	☐
	→ Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 39.	

37.	Bitte geben Sie an, wie oft Ihr Kind in den letzten 12 Monaten aufgrund der CMT-Erkrankung ein Schlaflabor aufgesucht hat sowie die ggf. dafür angefallenen Zuzahlungen.		
	Anzahl der Besuche	Anzahl der Übernachtungen	Gesamte Zuzahlung in Euro
	_____	_____	_____ €

38.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für die Untersuchungen im Schlaflabor in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 12 Monaten?	
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Ihr Kind in den letzten 12 Monaten <u>überwiegend</u> zum Schlaflabor befördert worden sind.	
	☐ Privatauto	☐ Krankentransport (z.B. Malteser)
	☐ Taxi	☐ Sonstiges: _____
	Bitte nennen Sie die einfache Entfernung zu dem Schlaflabor.	_____ km
	Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
	Falls nein , wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €



Stationäre Krankenhausaufenthalte

39.	Ist Ihr Kind in den letzten 12 Monaten in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung stationär in ein Krankenhaus aufgenommen worden (d.h. mindestens eine Übernachtung)?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 43.	☐

40.	Bitte tragen Sie nachfolgend die Gründe für die stationären Aufenthalte ein, die in den letzten 12 Monaten in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung notwendig waren. Geben Sie pro Aufenthalt bitte auch die Anzahl der Übernachtungen auf der jeweiligen Station an.		
	Grund des Krankenhausaufenthalts (z.B. Operationen, Therapieänderungen, etc.)	Anzahl der Übernachtungen auf einer Intensivstation	Anzahl der Übernachtungen auf einer Normalstation
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

41.	Wie hoch war der Betrag an Zuzahlungen für stationäre Aufenthalte (z.B. Zuzahlung von 10 Euro pro Tag) in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 12 Monaten?	
	_____ €	☐ Nicht zutreffend

42.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für stationäre Aufenthalte in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 12 Monaten?	
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Ihr Kind in den letzten 12 Monaten <u>überwiegend</u> in ein Krankenhaus befördert worden ist.	
	☐ Privatauto	☐ Krankentransport (z.B. Malteser)
	☐ Taxi	☐ Sonstiges: _____
	Bitte nennen Sie die einfache Entfernung zu dem Krankenhaus.	_____ km
	Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
	Falls nein, wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €



Rehabilitation

43.	Ist Ihr Kind in den letzten 2 Jahren in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in einer Rehabilitationseinrichtung behandelt worden?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 47.	☐

44.	Wenn ja, geben Sie bitte an, wie oft Ihr Kind in den letzten 2 Jahren in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in einer Rehabilitationseinrichtung behandelt worden ist bzw. wie viele Nächte Ihr Kind stationär dort verbracht hat.		
	Ambulant	_____ Mal	_____ Tage insgesamt
	Stationär (d.h. über Nacht)	_____ Mal	_____ Nächte insgesamt

45.	Bitte geben Sie an, wie hoch der Betrag an Zuzahlungen bei Rehabilitationsaufenthalten (z.B. für Behandlungen) in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 2 Jahren war.	
	_____ €	☐ Nicht zutreffend

46.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für Rehabilitationsaufenthalte in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 2 Jahren?	
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Ihr Kind in den letzten 2 Jahren überwiegend in eine Rehabilitationseinrichtung befördert worden ist.	
	☐ Privatauto	☐ Krankentransport (z.B. Malteser)
	☐ Taxi	☐ Sonstiges: _____
	Bitte nennen Sie die einfache Entfernung zu der Rehabilitationseinrichtung.	_____ km
	Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
	Falls nein, wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €

Heilmittel

47.	Hat Ihr Kind in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 3 Monaten Heilmittelanwendungen (z.B. Physiotherapie, Ergotherapie) erhalten?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 51.	☐



48. Tragen Sie bitte ein, wie oft Ihr Kind <u>in den letzten 3 Monaten</u> nachfolgende Anwendungen in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in Anspruch genommen hat sowie ggf. angefallene Zuzahlungen/eigene Zahlungen.					
	Anzahl	Einfache Entfernung zur Praxis in km	Zuzahlung/ eigene Zahlung in Euro	Nicht zutreffend	
Physiotherapie	_____	_____	_____ €	☐	
Ergotherapie	_____	_____	_____ €	☐	
Fußpflege (podologische Therapie)	_____	_____	_____ €	☐	
Sonstige: _____	_____	_____	_____ €	☐	

49. Bitte geben Sie an, wie viele dieser Anwendungen <u>in den letzten 3 Monaten</u> als Hausbesuche stattfanden sowie die ggf. dafür angefallenen Zuzahlungen.			
	Anzahl	Zuzahlung/ eigene Zahlung in Euro	Nicht zutreffend
Physiotherapie	_____	_____ €	☐
Ergotherapie	_____	_____ €	☐
Fußpflege (podologische Therapie)	_____	_____ €	☐
Sonstige: _____	_____	_____ €	☐

50. Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für Heilmittel in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>in den letzten 3 Monaten</u> ?	
Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Ihr Kind in den letzten 3 Monaten <u>überwiegend</u> zu Heilmittel-Anwendungen befördert worden ist.	
☐ Privatauto ☐ Krankentransport (z.B. Malteser)	
☐ Taxi ☐ Sonstiges: _____	
Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
Falls nein, wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €



51.	Hat Ihr Kind in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 3 Monaten ein Fitnessstudio besucht oder an anderen Sportprogrammen teilgenommen?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 54.	☐

52.	Bitte geben Sie an, wie hoch der Beitrag für das Fitnessstudio oder Sportprogramm Ihres Kindes monatlich liegt.
	_____ € pro Monat

53.	Wird ein Teil dieser Kosten von der Krankenkasse erstattet?	
	Ja, _____ € pro Monat	☐ Nicht zutreffend

Psychologische Unterstützung

54.	Hat Ihr Kind in den letzten 3 Monaten in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung psychologische Unterstützung (z.B. psychosoziale Beratung, Psychotherapie, Verhaltenstherapie) erhalten?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 57.	☐

55.	Bitte geben Sie an, wie oft Ihr Kind in den letzten 3 Monaten folgende Anwendungen aufgrund der CMT-Erkrankung erhalten hat und wie hoch ggf. die Zuzahlungen waren.				
		Anzahl	Einfache Entfernung zur Praxis in km	Zuzahlung/ eigene Zahlung in Euro	Nicht zutreffend
	Psychosoziale Beratung	_____	_____	_____ €	☐
	Psychotherapie	_____	_____	_____ €	☐
	Verhaltenstherapie	_____	_____	_____ €	☐

56.	Wie hoch war der Betrag an Fahrtkosten für die Anwendungen in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung in den letzten 3 Monaten?
	Bitte geben Sie an, mit welchem Transportmittel Ihr Kind in den letzten 3 Monaten <u>überwiegend</u> zur psychologischen Unterstützung befördert worden ist.



☐ Privatauto ☐ Krankentransport (z.B. Malteser)	
☐ Taxi ☐ Sonstiges: _____	
Ist der gesamte Betrag von der Krankenkasse erstattet worden?	☐ Ja ☐ Nein
Falls nein, wie hoch war Ihre Zuzahlung pro Fahrt?	_____ €

Medikamente

57. Hat Ihr Kind im letzten Monat in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung Medikamente eingenommen?	
Ja	☐
Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 60.	☐

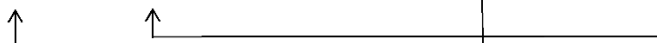
Hinweise zu Frage 58 und 59:

Bitte tragen Sie die Medikamente ein, die Ihr Kind aufgrund der CMT-Erkrankung im letzten Monat eingenommen hat. Dazu finden Sie im Anschluss ein Beispiel. Bitte tragen Sie Ihre Angaben in die Tabellen 58 und 59 auf der nachfolgenden Seite ein.

Verschreibungspflichtige Medikamente



Bitte tragen Sie nachfolgend alle verschreibungspflichtigen Medikamente ein, die Sie in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung im letzten Monat eingenommen haben.					
Name des Medikaments	Dosis	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Packung	Anzahl der Tabletten/Kapse In pro Tag	Ihre Zuzahlung pro Packung in Euro	
Lyrica	25 mg	56	1	5	





Verschreibungspflichtige Medikamente

58.	Bitte tragen Sie nachfolgend alle verschreibungspflichtigen Medikamente ein, die Ihr Kind in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>im letzten Monat</u> eingenommen hat.				
	Name des Medikaments	Dosis	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Packung	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Tag	Ihre Zuzahlung pro Packung in Euro

Nicht verschreibungspflichtige Medikamente

59.	Bitte tragen Sie nachfolgend alle nicht verschreibungspflichtigen Medikamente ein, die Ihr Kind in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung <u>im letzten Monat</u> eingenommen hat.				
	Name des Medikaments	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Packung	Anzahl der Tabletten/ Kapseln pro Tag	Gesamtkosten in Euro pro Packung	Erstattete Kosten pro Packung

Pflege

60. In welcher Pflegestufe befindet sich Ihr Kind?		
	Keine Pflegestufe	☐
	Pflegestufe 0 mit eingeschränkter Alltagskompetenz	☐
	Pflegestufe I	☐
	Pflegestufe II	☐
	Pflegestufe III	☐
	Pflegestufe III (Härtefallregelung)	☐

61. Welcher Grad der Behinderung wurde Ihrem Kind zuerkannt?		
	_____	☐ Nicht zutreffend

62. Bei welcher Art von Pflegeversicherung ist Ihr Kind versichert? Diese Frage bezieht sich auf die Hauptversicherung, nicht auf Zusatzversicherungen.		
	Bei einer gesetzlichen Pflegeversicherung → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 64.	☐
	Bei einer privaten Pflegeversicherung	☐

63. Wie hoch ist der monatliche Beitrag an die private Pflegeversicherung?		
	_____ €	☐ Keine Angabe

64. Wohnen Sie mit Ihrem Kind in einer Wohnung?		
	Ja	☐
	Nein	☐



65. Welche der folgenden professionellen Unterstützungen nehmen Sie <u>aktuell aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes in Anspruch?</u>					
		Unterstützung in Stunden <u>pro Woche</u>	Gesamtkosten in Euro <u>pro Monat</u>	Erstattete Kosten <u>pro Monat</u>	Nicht zutreffend
	Haushaltshilfe/ Reinigungshilfe	_____	_____ €	_____ €	☐
	Wohnassistenz/ betreutes Wohnen	_____	_____ €	_____ €	☐
	Ambulanter Pflegedienst	_____	_____ €	_____ €	☐
	Pflegekraft	_____	_____ €	_____ €	☐
	Medikamenten- bringdienst	_____	_____ €	_____ €	☐
	Essen auf Rädern	_____	_____ €	_____ €	☐
	Sonstiges: _____	_____	_____ €	_____ €	☐

Angaben zu den organisatorischen Tätigkeiten, Unterstützungszeiten und Pflegezeiten

Um die Pflegezeiten oder Unterstützungszeiten von Angehörigen und Helfern zu ermitteln, schätzen Sie bitte die Dauer der Unterstützung in Stunden pro Tag. Mit „Unterstützung“ ist ausschließlich die Zeit gemeint, die Angehörige für die Einkäufe, Körperpflege etc. Ihres Kindes benötigen. Beziehen Sie sich dabei auf die letzten 2 Wochen.

66. Ist eine ständige Anwesenheit von Betreuern oder Pflegepersonen für Ihr Kind erforderlich?	
Ja	☐
Nein	☐

67. Wie viel Zeit benötigen Sie für organisatorische Tätigkeiten bezüglich der CMT-Erkrankung Ihres Kindes am Tag? z.B. für Anträge für Krankenkassen (Bsp.: Hilfsmittel), organisatorische Telefonate oder Anwaltseinschaltungen etc.	
_____ Stunden pro Tag	☐ Nicht zutreffend



68.	Wie viel zeitliche Unterstützung erhält Ihr Kind aufgrund seiner CMT-Erkrankung von Ihnen im Alltag?
	_____ Stunden pro Tag ☐ Nicht zutreffend

69.	Wie viel zeitliche Unterstützung erhält Ihr Kind aufgrund seiner CMT-Erkrankung von Ihrem Partner/Ehepartner im Alltag?
	_____ Stunden pro Tag ☐ Nicht zutreffend

70.	Wie viel zeitliche Unterstützung erhält Ihr Kind aufgrund seiner CMT-Erkrankung von seinen Geschwistern im Alltag?
	_____ Stunden pro Tag ☐ Nicht zutreffend

71.	Wie viel zeitliche Unterstützung erhält Ihr Kind aufgrund seiner CMT-Erkrankung von Verwandten und Bekannten im Alltag?
	_____ Stunden pro Tag ☐ Nicht zutreffend

72.	Wie sehr sind Sie im Alltag aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes eingeschränkt?				
		Nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
	Zeitlich (z.B.: Zeit für Haushalt, Freizeit)	☐	☐	☐	☐
	Körperlich (z.B.: Hausarbeit)	☐	☐	☐	☐
	Psychisch (z.B.: Stress in der Familie)	☐	☐	☐	☐
	In der Mobilität (z.B.: Spontaner, uneingeschränkter Ortswechsel)	☐	☐	☐	☐
	In der Flexibilität (z.B.: Kurzfristige, spontane Unternehmungen)	☐	☐	☐	☐
	Sozial (z.B.: Kontakt zu Freunden, gesellschaftliche Integration)	☐	☐	☐	☐

Anwaltskosten

73.	Wie hoch ist der Betrag für Anwaltskosten (z.B. für Widersprüche), die in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung angefallen sind?	
	_____ €	
	Es sind bisher keine Anwaltskosten angefallen. → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 75.	☐



74.	Bezogen auf die oben genannten Anwaltskosten: Wie hoch sind die Kosten, die Sie dabei selbst übernehmen mussten?
	€ ☐ Nicht zutreffend

75.	Fallen weitere Aufwendungen in Zusammenhang mit der CMT-Erkrankung Ihres Kindes an, die mit den bisherigen Fragen nicht erfasst worden sind? Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie hier weitere Ausgaben sowie Kommentare ergänzen.

76.	Alles in allem – wie zufrieden sind Sie insgesamt mit der Versorgung Ihres Kindes?	
	Sehr zufrieden	☐
	Eher zufrieden	☐
	Eher unzufrieden	☐
	Sehr unzufrieden	☐

77.	In welchen Versorgungsbereichen (z.B. psychologische Unterstützung, ambulante Behandlungen, usw.) sehen Sie Verbesserungsmöglichkeiten für die Behandlung Ihres Kindes? Welche Verbesserungswünsche haben Sie?



Angaben zu Ihrem Beruf

Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir die beruflichen Einschränkungen, die aufgrund der Pflege von Patienten mit der CMT-Erkrankung entstehen, und die daraus entstehenden Kosten einschätzen. Bitte beziehen Sie diese Angaben auf Ihre eigene berufliche Situation.

Angaben zu Ihrem Beschäftigungsverhältnis

78. Welchen höchsten schulischen bzw. akademischen Abschluss haben Sie erreicht?		
	Kein Abschluss	☐
	Volks-/Hauptschule	☐
	Realschulabschluss/Mittlere Reife	☐
	Abitur/Fachabitur	☐
	Universitätsabschluss/Fachhochschulabschluss	☐

79. Haben Sie eine abgeschlossene Berufsausbildung?		
	Ja	☐
	Nein	☐

80. Nennen Sie bitte Ihr derzeitiges Ausbildungs- oder Beschäftigungsverhältnis.		
	Berufstätig gewesen, aber aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes derzeit keine Beschäftigung mehr möglich → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 81. (Angaben zu früheren Beschäftigungen)	☐
	Angestellt (berufstätig) → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 88. (Angaben von Berufstätigen)	☐
	Selbstständig (berufstätig) → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 89. (Angaben von Berufstätigen)	☐
	Schüler, Auszubildender, Student → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 102.	☐
	Rentner/pensioniert → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 102.	☐
	Arbeitslos → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 102.	☐
	Hausfrau/-mann → Gehen Sie bitte weiter zur Frage 102.	☐



Angaben zu früheren Beschäftigungen

81. Welchen Beruf haben Sie zuletzt ausgeführt?

--	--

82. Welches Beschäftigungsverhältnis führten Sie aus?

Angestellt	☐
Selbstständig	☐
→ Gehen Sie bitte weiter zur Frage 84.	

83. Nur für ehemalige Angestellte: Wie hoch war Ihr monatliches Bruttoeinkommen? (ohne Abzüge von Steuern und Sozialversicherungsbeiträgen etc.)

Bruttoeinkommen	
≤ 100-400 €	☐
401-800 €	☐
801-1000 €	☐
1.001-1.200 €	☐
1.201-1.700 €	☐
1.701-2.000 €	☐
2.001-2.500 €	☐
2.501-3.000 €	☐
3.001-4.000 €	☐
4.001-5.000 €	☐
5.001-6.000 €	☐
6.001-7.000 €	☐
7.001-10.000 €	☐
≥ 10.000 €	☐

→ Gehen Sie bitte weiter zur Frage 85.



84.	Für ehemalige Selbstständige: Bitte schätzen Sie Ihr <u>damaliges</u> monatliches Einkommen vor Steuerabgaben.
	_____ € pro Monat

85.	Wann mussten Sie Ihren Beruf aufgeben? (Bitte geben Sie den Monat und das Jahr an, Bsp.: Mai 2008)
	_____ Monat/Jahr

86.	Wie häufig hatte Ihr Kind Probleme mit den folgenden Symptomen, als Sie Ihren Beruf aufgeben mussten?			
		nie oder selten	gelegentlich	oft oder immer
	Probleme mit den Füßen und Beinen	☐	☐	☐
	Probleme mit den Händen und Armen	☐	☐	☐
	Schmerzen	☐	☐	☐
	Erschöpfung und Müdigkeit	☐	☐	☐

87.	Wann wurden Sie als erwerbsunfähig oder berufsunfähig eingestuft? (Bitte geben Sie den Monat und das Jahr an, Bsp.: Mai 2008)
	_____ Monat/Jahr

Gehen Sie bitte weiter zur Frage 102.



Angaben von Berufstätigen

88.	Nur für Angestellte: Wie hoch ist Ihr monatliches Bruttoeinkommen? (ohne Abzüge von Steuern und Sozialversicherungsbeiträgen etc.)	
	Bruttoeinkommen	
	≤ 100-400 €	☐
	401-800 €	☐
	801-1000 €	☐
	1.001-1.200 €	☐
	1.201-1.700 €	☐
	1.701-2.000 €	☐
	2.001-2.500 €	☐
	2.501-3.000 €	☐
	3.001-4.000 €	☐
	4.001-5.000 €	☐
	5.001-6.000 €	☐
	6.001-7.000 €	☐
	7.001-10.000 €	☐
	≥ 10.000 €	☐

→ Gehen Sie bitte weiter zur Frage 90.

89.	Nur für Selbstständige: Bitte schätzen Sie Ihr monatliches Einkommen vor Steuerabgaben.
	_____ € pro Monat

90.	Welchen Beruf führen Sie zurzeit aus?



91.	Bezogen auf Ihre Arbeit, wie viele Fehltage (z.B. Krankschreibungen oder Krankenhausaufenthalte Ihres Kindes) hatten Sie in den <u>vergangenen 4 Wochen</u> aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes? (ausgenommen sind Arztbesuche oder Therapiebesuche)
	_____ Fehltage ☐ Nicht zutreffend

92.	Bezogen auf Ihre Arbeit, wie viele <u>kurzzeitige Arbeitsausfälle</u> (Fehlzeiten in Stunden bzw. Tagen) hatten Sie in den <u>vergangenen 4 Wochen</u> aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes (z.B. Arztbesuche, Psychotherapie etc.)?
	_____ Stunden _____ Tage ☐ Nicht zutreffend

93.	Haben Sie in den <u>vergangenen 12 Monaten</u> an einer Mutter/Vater-Kind-Kur oder familienorientierten Rehabilitation teilgenommen?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 95.	☐

94.	Wie viele Tage/Wochen führten Sie die Mutter-Kind-Kur/familienorientierte Rehabilitation durch?
	_____ Tage _____ Wochen

95.	Mussten Sie aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes den Arbeitsplatz oder den Beruf wechseln?	
	Ja	☐
	Nein	☐

96.	Mussten Sie in Hinblick auf die Wochenarbeitszeit Ihr Beschäftigungsverhältnis aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes ändern?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 100.	☐

97.	Wie stark mussten Sie Ihre Arbeitszeit reduzieren bzw. einschränken?	
	Wöchentliche Arbeitszeit <u>vorher</u> : _____ Stunden/Woche	
	<u>Momentane</u> wöchentliche Arbeitszeit: _____ Stunden/Woche	



98.	Wie häufig hatte Ihr Kind Probleme mit den folgenden Symptomen, als Sie Ihren Beruf drastisch reduzieren bzw. einschränken mussten?			
		nie oder selten	gelegentlich	oft oder immer
	Probleme mit den Füßen und Beinen	☐	☐	☐
	Probleme mit den Händen und Armen	☐	☐	☐
	Schmerzen	☐	☐	☐
	Erschöpfung und Müdigkeit	☐	☐	☐

99.	Wann mussten Sie Ihren Beruf drastisch reduzieren bzw. einschränken? (Bitte geben Sie <u>ungefähr</u> den Monat und das Jahr an, Bsp.: Mai 2008)
	_____ Monat/Jahr

100.	Verdienen Sie momentan aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes weniger als vor der Erkrankung Ihres Kindes?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte weiter zur Frage 102.	☐

101.	Wie viel Euro <u>brutto</u> (Gehalt vor Steuerabgaben) verdienen Sie momentan pro Monat <u>weniger</u>?
	_____ € weniger pro Monat



102.	Konnten Sie Ihre realistischen Karrieremöglichkeiten nutzen?	
	Ja	☐
	Nein	☐

103.	Haben Sie das Gefühl, aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes beruflich eingeschränkt zu sein?	
	Ja	☐
	Nein → Wenn Nein: Gehen Sie bitte zu den Angaben zur Lebensqualität	☐

104.	Wie sehr sind Sie aufgrund der CMT-Erkrankung Ihres Kindes <u>beruflich eingeschränkt</u> ?				
		Nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
	Zeitlich (z.B.: Termine können nicht eingehalten werden)	☐	☐	☐	☐
	Körperlich (z.B.: Körperliche Belastbarkeit)	☐	☐	☐	☐
	Psychisch (z.B.: Konzentrationsfähigkeit)	☐	☐	☐	☐
	In der Mobilität (z.B.: Wechselnde Dienstorte nicht möglich)	☐	☐	☐	☐
	In der Flexibilität (z.B.: Kurzfristige Termine)	☐	☐	☐	☐
	Sozial (z.B.: Kontakt mit Kollegen)	☐	☐	☐	☐



Angaben zur Lebensqualität

Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir die aktuelle Lebensqualität Ihres Kindes ermitteln, da sich diese bei einer CMT-Erkrankung ständig verändert. Wir nutzen hierfür einen anerkannten Fragebogen, den sogenannten EQ-5D-5L. Wir bitten Sie im Folgenden um eine Fremdeinschätzung der Lebensqualität Ihres Kindes.



Gesundheitsfragebogen

Deutsche Version für Deutschland

(German version for Germany)



Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das die Gesundheit Ihres Kindes HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- | | |
|--|--------------------------|
| Mein Kind hat keine Probleme herumzugehen | ☐ |
| Mein Kind hat leichte Probleme herumzugehen | ☐ |
| Mein Kind hat mäßige Probleme herumzugehen | ☐ |
| Mein Kind hat große Probleme herumzugehen | ☐ |
| Mein Kind ist nicht in der Lage herumzugehen | ☐ |

FÜR SICH SELBST SORGEN

- | | |
|---|--------------------------|
| Mein Kind hat keine Probleme, sich selbst zu waschen oder anzuziehen | ☐ |
| Mein Kind hat leichte Probleme, sich selbst zu waschen oder anzuziehen | ☐ |
| Mein Kind hat mäßige Probleme, sich selbst zu waschen oder anzuziehen | ☐ |
| Mein Kind hat große Probleme, sich selbst zu waschen oder anzuziehen | ☐ |
| Mein Kind ist nicht in der Lage, sich selbst zu waschen oder anzuziehen | ☐ |

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B. Schule, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- | | |
|--|--------------------------|
| Mein Kind hat keine Probleme, seinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | ☐ |
| Mein Kind hat leichte Probleme, seinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | ☐ |
| Mein Kind hat mäßige Probleme, seinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | ☐ |
| Mein Kind hat große Probleme, seinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | ☐ |
| Mein Kind ist nicht in der Lage, seinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | ☐ |

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- | | |
|--|--------------------------|
| Mein Kind hat keine Schmerzen oder Beschwerden | ☐ |
| Mein Kind hat leichte Schmerzen oder Beschwerden | ☐ |
| Mein Kind hat mäßige Schmerzen oder Beschwerden | ☐ |
| Mein Kind hat starke Schmerzen oder Beschwerden | ☐ |
| Mein Kind hat extreme Schmerzen oder Beschwerden | ☐ |

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

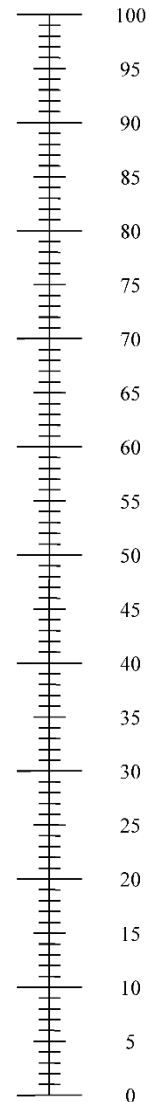
- | | |
|---|--------------------------|
| Mein Kind ist nicht ängstlich oder deprimiert | ☐ |
| Mein Kind ist ein wenig ängstlich oder deprimiert | ☐ |
| Mein Kind ist mäßig ängstlich oder deprimiert | ☐ |
| Mein Kind ist sehr ängstlich oder deprimiert | ☐ |
| Mein Kind ist extrem ängstlich oder deprimiert | ☐ |



- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht die Gesundheit Ihres Kindes HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der die Gesundheit Ihres Kindes HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste
Gesundheit, die
Sie sich
vorstellen können



Schlechteste
Gesundheit, die
Sie sich
vorstellen können

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

Danksagung

An dieser Stelle möchte mich bei allen bedanken, die zum Gelingen und beim Erstellen dieser Dissertation beigetragen haben, zuallererst bei Frau Prof. Dr. Maggie C. Walter M.A., für die hervorragende Betreuung, Anleitung, Motivation und enorme Unterstützung über die gesamte Zeit.

Ein herzliches Dankeschön geht an das Team der Universität Bayreuth, Rechts- und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Lehrstuhl für Medizinmanagement und Versorgungsforschung um Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus Nagels, für die interdisziplinäre Zusammenarbeit und statistische Auswertung.

Sehr herzlich möchte ich mich bei allen teilnehmenden Patienten bedanken, die mir mit der Beantwortung des Fragebogens und der zur Verfügung-Stellung ihrer klinischen Daten das Projekt möglich gemacht haben.

Ein großer Dank geht an Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. Sabine Krause für die wertvollen fachlichen Ratschläge, Feedback, wissenschaftlichem Austausch und ihre Zeit.

Meiner Freundin Maria danke ich für ihre Geduld, Ermutigung und Unterstützung während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt meinem Partner Christopher, der immer an mich geglaubt und mich unterstützt, motiviert und liebevoll begleitet hat.

Für meine Familie

Affidavit



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Thiele, Simone

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Analyse und Bewertung der ökonomischen Krankheitslast durch Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie in Deutschland

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 21.Juni 2024

Simone Thiele

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikationsliste

Günther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, Uzelac Z, Hiebeler M, **Thiele S**, Walter MC, Weiler M, Kessler T, Freigang M, Lapp HS, Cordts I, Lingor P, Deschauer M, Hahn A, Martakis K, Steinbach R, Ilse B, Rödiger A, Bellut J, Nentwich J, Zeller D, Muhandes MT, Baum T, Christoph Koch J, Schrank B, Fischer S, Hermann A, Kamm C, Naegel S, Mensch A, Weber M, Neuwirth C, Lehmann HC, Wunderlich G, Stadler C, Tomforde M, George A, Groß M, Pechmann A, Kirschner J, Türk M, Schimmel M, Bernert G, Martin P, Rauscher C, Meyer Zu Hörste G, Baum P, Löscher W, Flotats-Bastardas M, Köhler C, Probst-Schendzielorz K, Goldbach S, Schara-Schmidt U, Müller-Felber W, Lochmüller H, von Velsen O; SMARTCARE Study Group; Kleinschnitz C, Ludolph AC, Hagenacker T. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Feb 6;39:100862. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100862. eCollection 2024 Apr. PMID: 38361750 Free PMC article.

Iruzubieta P, Damborenea A, Ioghen M, Bajew S, Fernandez-Torrón R, Töpf A, Herrero-Reiriz Á, Epure D, Vill K, Hernández-Lain A, Manterola M, Azkargorta M, Pikatza-Menoio O, Pérez-Fernandez L, García-Puga M, Gaina G, Bastian A, Streata I, Walter MC, Müller-Felber W, **Thiele S**, Moragón S, Bastida-Lertxundi N, López-Cortajarena A, Elortza F, Gereñu G, Alonso-Martin S, Straub V, de Sancho D, Teleanu R, López de Munain A, Blázquez L. Biallelic variants in SNUPN cause a limb girdle muscular dystrophy with myofibrillar-like features. *Brain*. 2024 Feb 15;awae046. doi: 10.1093/brain/awae046. Online ahead of print. PMID: 38366623

Leibrock B, Landfeldt E, Hussong J, Huelle T, Mattheus H, **Thiele S**, Walter MC, Zemlin M, Moehler E, Dillman U, Abner S, Flotats-Bastardas M. Areas of improvement in the medical care of SMA: evidence from a nationwide patient registry in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Feb 21;18(1):32. doi: 10.1186/s13023-023-02639-z. PMID: 36810103; PMCID: PMC9945617.

Hiebeler M, **Thiele S**, Reilich P, Bernert G, Walter MC. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. *Sci Rep*. 2023 Jan 5;13(1):179. doi: 10.1038/s41598-022-27289-2. PMID: 36604563; PMCID: PMC9814243.

Wirner C, **Thiele S**, Malm E, Schoser B. Physiotherapeutische Versorgung von Erwachsenen mit Neuromuskulären Erkrankungen – Online-Befragung von Physiotherapeut*innen im Stadtgebiet München [Physiotherapeutic Care of Adults with Neuromuscular Diseases - an Online Survey of Physiotherapists in the City Area of Munich]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2022 Sep 21. German. doi: 10.1055/a-1895-4101. Epub ahead of print. PMID: 36130613.

Senn KC, Gumbert L, **Thiele S**, Krause S, Walter MC, Nagels KH. The health-related quality of life, mental health and mental illnesses of patients with inclusion body myositis (IBM): results of a mixed methods systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jun 16;17(1):227. doi: 10.1186/s13023-022-02382-x. PMID: 35710430; PMCID: PMC9204871.

Janisch M, Boehme K, **Thiele S**, Bock A, Kirschner J, Schara U, Walter MC, Nolte-Buchholtz S, von der Hagen M. Tasks and interfaces in primary and specialized palliative care for Duchenne muscular dystrophy - A patients' perspective. *Neuromuscul Disord*. 2020 Dec;30(12):975-985. doi: 10.1016/j.nmd.2020.09.031. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33214012.

Rudnik-Schöneborn S, **Thiele S**, Walter MC, Reinecke L, Sereda M, Schöneborn R, Elbracht M. Pregnancy outcome in Charcot-Marie-Tooth disease: results of the CMT-NET cohort study in Germany. *Eur J Neurol*. 2020 Aug;27(8):1390-1396. doi: 10.1111/ene.14317. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32400062

Wenninger S, Stahl K, Wirner C, Einvag K, **Thiele S**, Walter MC, Schoser B. Utility of maximum inspiratory and expiratory pressures as a screening method for respiratory insufficiency in slowly progressive neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. 2020 Aug;30(8):640-648. doi: 10.1016/j.nmd.2020.06.009. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32690350.

Schorling DC, Müller CK, Pechmann A, Borell S, Langer T, **Thiele S**, Walter MC, Zieger B, Kirschner J. Coagulation disorders in Duchenne muscular dystrophy? Results of a registry-based online survey. *Acta Myol*. 2020 Mar 1;39(1):2-12. doi: 10.36185/2532-1900-001. PMID: 32607473; PMCID: PMC7315897.

Murphy LB, Schreiber-Katz O, Rafferty K, Robertson A, Topf A, Willis TA, Heidemann M, **Thiele S**, Bindoff L, Laurent JP, Lochmüller H, Mathews K, Mitchell C, Stevenson JH, Vissing J, Woods L, Walter MC, Straub V. Global FKRP Registry: observations in more than 300 patients with Limb Girdle Muscular Dystrophy R9. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 May;7(5):757-766. doi: 10.1002/acn3.51042. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32342672; PMCID: PMC7261761.

Walter MC, Wenninger S, **Thiele S**, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J, Schoser B. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(4):453-465. doi: 10.3233/JND-190416. PMID: 31594243; PMCID: PMC6918909.

König K, Pechmann A, **Thiele S**, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, Lochmüller H, Müller-Reible C, Kirschner J. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 24;14(1):152. doi: 10.1186/s13023-019-1125-2. PMID: 31234869; PMCID: PMC6591958.

Montagnese F, **Thiele S**, Wenninger S, Schoser B. Long-term whole-body vibration training in two late-onset Pompe disease patients. *Neurol Sci*. 2016 Aug;37(8):1357-60. doi: 10.1007/s10072-016-2612-z. Epub 2016 May 18. PMID: 27193587.

Klug C, Schreiber-Katz O, **Thiele S**, Schorling E, Zowe J, Reilich P, Walter MC, Nagels KH. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 May 4;11(1):58. doi: 10.1186/s13023-016-0424-0. PMID: 27145956; PMCID: PMC4857429.

Schreiber-Katz O, Klug C, **Thiele S**, Schorling E, Zowe J, Reilich P, Nagels KH, Walter MC. Comparative cost of illness analysis and assessment of health care burden of Duchenne and Becker muscular dystrophies in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 18;9:210. doi: 10.1186/s13023-014-0210-9. PMID: 25519771; PMCID: PMC4302713.

Walter MC, Reilich P, **Thiele S**, Schessl J, Schreiber H, Reiners K, Kress W, Müller-Reible C, Vorgerd M, Urban P, Schrank B, Deschauer M, Schlotter-Weigel B, Kohnen R, Lochmüller H. Treatment of dysferlinopathy with deflazacort: a double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 14;8:26. doi: 10.1186/1750-1172-8-26. PMID: 23406536; PMCID: PMC3617000.

Kirschner J, Schessl J, Schara U, Reitter B, Stettner GM, Hobbiebrunken E, Wilichowski E, Bernert G, Weiss S, Stehling F, Wiegand G, Müller-Felber W, **Thiele S**, Grieben U, von der Hagen M, Lüschtig J, Schmoor C, Ihorst G, Korinthenberg R. Treatment of Duchenne muscular dystrophy with ciclosporin A: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1053-9. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70196-4. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20801085.