

**Aus dem Institut für Humangenetik
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. Thomas Haaf**

**Inzidenzschätzung der Gliedergürtelmuskeldystrophien
für Deutschland**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Julia Elke Kenner
aus Gemünden am Main**

Würzburg, September 2011

Referent: Prof. Dr. med. T. Grimm

Koreferent: Prof. Dr. med. K. Reiners

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 2012

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Gliedergürtelmuskeldystrophie	2
2.1	Einteilung	2
2.2	Symptomatik.....	5
2.3	Pathogenese	7
2.4	Diagnostik.....	7
2.5	Therapie	8
2.6	Prognose	9
3	Auffällige Kasuistiken.....	10
3.1	Erbgänge.....	10
3.1.1	Autosomal-dominante Erbgänge	10
3.1.2	Autosomal-rezessive Erbgänge	12
3.2	Fallbesprechungen	13
3.2.1	Erster Fall	13
3.2.2	Zweiter Fall	16
3.2.3	Dritter Fall	16
3.3	Laminopathie	18
4	Datenerhebung.....	22
4.1	Patientenerfassung	22
4.2	Aufteilung der LGMD-Formen	24
4.3	Patientenzahlen im zeitlichen Verlauf.....	27

4.4	Aufteilung der Fälle nach autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven Erbgängen	28
4.5	Autosomal-dominante und autosomal-rezessive Patientenzahlen im zeitlichen Verlauf	29
5	Schätzung der Inzidenzen.....	30
5.1	DM1 und DM2 als Vergleichskrankheiten.....	30
5.2	Schätzung der Inzidenzen der LGMD-Formen	33
5.3	Inzidenzen der LGMD-Formen	34
6	Testverfahren mit unterschiedlichen Sensitivitäten	36
6.1	Verteilung der durch das Westernblotverfahren gesicherten LGMD-Fälle	37
6.2	Daten nach einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8.....	45
7	Vergleich der Daten aus Würzburg mit Daten aus der Literatur	46
8	Diskussion und Zusammenfassung.....	51
9	Literaturverzeichnis	54
10	Tabellenverzeichnis	60
11	Abbildungsverzeichnis	63
	Anhang	

1 Einleitung

Unter dem Begriff Gliedergürtelmuskeldystrophie versteht man eine Erkrankung der Muskelfasern, die mit Lähmungen und Muskelschwund einhergeht. Zusätzlich können bei den Patienten auch Herz und Lunge betroffen sein. Die Erkrankung, bei der keine Möglichkeit zu kausaler Therapie besteht, kann symptomarm verlaufen. Häufig führt sie jedoch schon im Kindesalter zum Tod.

Sowohl in Deutschland, als auch in anderen Teilen der Welt, zählt die Gliedergürtelmuskeldystrophie (Limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) zu den selten vorkommenden Erbkrankheiten. Durch die daraus resultierende geringe Ansammlung von Daten über die LGMD wurden Prävalenzen oder Inzidenzen dieser Erkrankung bis heute kaum geschätzt.

Unter Prävalenz versteht man den Quotienten aus der Anzahl der Erkrankten und der Anzahl aller Mitglieder der Population. Die Prävalenz gibt somit die Anzahl der LGMD-Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt im Bezug zur restlichen Bevölkerung wieder. Betrachtet man nur die Anzahl neu erkrankter Patienten bezogen auf ein Jahr, spricht man von der Inzidenz.

Einige wichtige Daten über die Inzidenz und Prävalenz der LGMD stammen aus dem Jahre 1991 von Alan E. H. Emery, der sowohl die Prävalenz der LGMD weltweit schätzte, als auch die Inzidenz und/oder die Prävalenz für einzelne Länder angab.

Um in Zukunft eine bessere Aussage über die Anzahl der Gliedergürtelmuskeldystrophie-Erkrankten in Deutschland treffen zu können, ohne sich auf alte Zahlen oder auf Daten berufen zu müssen, die sich auf andere Länder beziehen, wurde im Folgenden die Inzidenz der LGMD für Deutschland geschätzt. Der Berechnung lagen die Daten der LGMD-Fälle des Instituts für Humangenetik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (im Folgenden mit Universität Würzburg abgekürzt) zu Grunde.

Um die Häufigkeiten der LGMD schätzen zu können, wurden Inzidenzzahlen einer ebenso seltenen Muskelerkrankung benötigt. Dazu eigneten sich die Zahlen der myotonen Dystrophie (DM1) und der proximalen myotonen Myopathie (PROMM/DM2).

2 Gliedergürtelmuskeldystrophie

2.1 Einteilung

Muskeldystrophie ist eine Sammelbezeichnung für Erkrankungen der Muskelfasern. Diese Erkrankung führt zu einer Abnahme der Muskelmasse und der Muskelkraft, vor allem der Becken- und Schultergürtelmuskulatur. Bei den Muskeldystrophien gibt es mehr als 30 verschiedene Formen, die sich differenzieren in der Vererbungsart, der von der Dystrophie betroffenen Körperregion sowie im Erkrankungsalter und in der Entwicklung der Erkrankung (Sauty de Chalon. 2011).

Dazu gehören unter anderem die am häufigsten vorkommenden Dystrophinopathien Typ Duchenne und Typ Becker-Kiener, die Fazio-Scapulo-Humerale Muskeldystrophien (FSHD), die Okulopharyngeale Muskeldystrophien, die Kongenitale Muskeldystrophien (MDC), die Emery-Dreifuß-Muskeldystrophie und die Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD) (Grimm et al. 2007).

Bei den Gliedergürtelmuskeldystrophien hat sich der englische Name Limb-girdle muscular dystrophy durchgesetzt und mit ihm die Abkürzung LGMD.

Schon im 19. Jahrhundert beschäftigten sich Wissenschaftler mit Muskeldystrophien. 1876 beschrieb E. Leyden und 1879 P. J. Möbius Muskelerkrankungen, die sich vor allem in der Beckenmuskulatur manifestieren. Wilhelm Erb berichtete über eine Erkrankung, die vorwiegend den Schulterbereich betrifft. Diese Berichte können als Hinweise auf Gliedergürtelmuskeldystrophien angesehen werden (Mainberger. 2004). Der eigentliche Begriff der Gliedergürtelmuskeldystrophie wurde durch die Arbeit von Walton und Natrass geprägt (Ferber et al. 2009).

Heute allerdings gibt es dank der molekulargenetisch nachweisbaren Genmutationen bzw. Proteindefekten eine neue und präzisere Einteilung der Gliedergürtelmuskeldystrophien.

Die LGMD wird zunächst unterteilt nach ihrer Vererbungsart. Mit der Zahl 1 bezeichnet man die autosomal-dominanten, mit der Zahl 2 die autosomal-rezessiven Formen. Nun unterscheidet man die beiden Formen noch jeweils nach den Mutationen, die zu struktu-

rellen Abweichungen, zu einem Mangel oder zu vollständigem Fehlen der Muskelproteine führen.

Bei der dominanten Form sind bisher acht Untergruppen bekannt. Diese bezeichnet man mit den Buchstaben A bis H.

Erbkrankheit	Gen und Genprodukt	Genort	OMIM
LGMD 1A	TTID (Myotilin)	5q31	#159000
LGMD 1B	LMNA (Lamin A/C)	1q21.2	#159001
LGMD 1C	CAV3 (Caveolin 3)	3p25	#607801
LGMD 1D		7q	%603511
LGMD 1E		6q23	%602067
LGMD 1F		7q32.1-q32.2	%608423
LGDM 1G		4q21	%609115
LGMD 1H		3p25.1-p23	%613530

Tabelle 1: Autosomal-dominante LGMD-Formen (Online Mendelian Inheritance in Man)
 * vor einer Nummer bezeichnet ein Gen mit bekannter Sequenz; + vor einer Nummer bezieht sich auf ein Gen mit bekannter Sequenz und einem dazu gehörigen Phänotyp; # vor einer Nummer beschreibt eine klinische Entität (Phänotyp); % bezeichnet einen Phänotyp mit einem gesicherten monogenen Erbgang aber noch unbekannter Gensequenz; kein Symbol vor der Nummer bezeichnet in der Regel Phänotypen, bei denen ein monogener Erbgang vermutet wird

Sechzehn Untergruppen bilden dagegen bisher die autosomal-rezessiven Formen der LGMD. Sie werden mit den Buchstaben A bis Q bezeichnet.

Erbkrankheit	Gen und Genprodukt	Genort	OMIM
LGMD 2A	CAPN3 (Calpain 3)	15q15.1-q21.1	#253600
LGMD 2B	DYSF (Dysferlin)	2p13.3-p13.1	#253601
LGMD 2C	SGCG (gamma-Sarkoglykan)	13q12	#253700
LGMD 2D	SGCA/ADL (alpha-Sarkoglykan, Adhalin)	17q12-q21.33	#608099
LGMD 2E	SGCB (beta-Sarkoglykan)	4q12	#604286
LGMD 2F	SGCD (delta-Sarkoglykan)	5q33	#601287
LGMD 2G	TCAP (Telethonin)	17q12	#601954
LGMD 2H	TRIM32 (TAT-interactive protein)	9q31-q34.1	#254110
LGMD 2I	FKRP (Fukutin-related Protein)	19q13.3	#607155
LGMD 2J	TNN (Titin)	2q31	#608807
LGMD 2K	POMT1 (Protein O-Mannosyl- Transferase1)	9q34.1	#609308
LGMD 2L	ANO5	11p14.3	%611307
LGMD 2M	FKTN	9q31	#611588
LGMD 2N	POMT2	14q24.3	*607439
LGMD 2O	POMGNT1	1p34-p33	*606822
LGMD 2Q	PLEC1	8q24	#613723

Tabelle 2: Autosomal-rezessive LGMD-Formen (Online Mendelian Inheritance in Man)
Symbolerklärung siehe Seite 3

2.2 Symptomatik

Die Erbkrankheit LGMD weist ihren Erkrankungsgipfel entweder im Kleinkind- oder im Erwachsenenalter auf. Die verschiedenen Formen der LGMD zeigen trotz ihrer unterschiedlichen Genmutationen zahlreiche gemeinsame Symptome.

Alle Patienten mit LGMD leiden an Paresen und Atrophien. Lähmungen und Muskelschwund stellen somit die Kardinalsymptome dieser Erkrankung dar. Vor allem die proximale, rumpfnaher Muskulatur ist betroffen. Bei den Oberarmen und Oberschenkeln ist die Streckmuskulatur stärker befallen als die Beugemuskulatur. In den meisten Fällen ist zuerst die Oberschenkelmuskulatur betroffen, später betrifft die Schwäche dann auch die Schultermuskulatur (Sattler. 2006).

Nach außen hin können die vom Muskelschwund in Mitleidenschaft gezogenen Muskeln sehr kräftig und gut ausgebildet erscheinen, obwohl der Muskelschwund schon eingesetzt hat und die Muskulatur bereits teilweise durch Bindegewebe und Fettgewebe ersetzt ist. Dieses Phänomen der Pseudohypertrophie lässt sich häufig an der Wadenmuskulatur beobachten.

Paresen und Atrophien der Muskulatur verursachen Probleme beim Rennen und Gehen. Durch die daraus resultierende Gangunsicherheit kommt es zu vermehrtem Stolpern. Oft weisen die Patienten einen watschelnden Gang auf, haben Schwierigkeiten beim Treppensteigen und beim Aufstehen aus der Hocke. Außerdem fällt es den Betroffenen schwer, Arbeiten über dem Kopf zu verrichten.

Die LGMD-Patienten weisen sowohl ein positives Gowers-, als auch ein positives Trendelenburg-Zeichen auf. Dies bedeutet, dass sie sich beim Aufstehen aus der Hocke auf den Oberschenkeln abstützen und sich im Watschelgang fortbewegen müssen. Zudem zeichnen sie sich durch abgeschwächte oder gar nicht auslösbare Muskeleigenreflexe aus.

Die geschwächte Muskulatur muss verstärkt arbeiten. Infolgedessen kommt es bei den Patienten oft zu einer Fehl- und Überbelastung der Muskulatur. Die daraus resultierenden Verspannungen äußern sich als Schmerzen im Bewegungsapparat, die wiederum zu einer verstärkten Fehlhaltung der Muskulatur und damit zu vermehrten Verspannungen und weiteren Schmerzen führen. Ein Kreislauf, den es zu unterbrechen gilt.

Sehr selten ist dagegen die Beteiligung der mimischen Muskulatur am Krankheitsverlauf. Diese äußert sich mit Problemen beim Augen schließen, Wange aufblasen oder Zähne zeigen. Hierbei ist eine beidseitige Schwäche mit unterschiedlicher Ausprägung charakteristisch.

Zudem kann der LGMD-Patient auch von Gelenkkontrakturen betroffen sein. Bei einer Gelenkkontraktur handelt es sich um Gelenkversteifungen. Diese können von Anfang an bestehen, oder sich erst im Laufe der Erkrankung entwickeln. Es besteht die Möglichkeit, dass sich die Kontrakturen durch intensive krankengymnastische Beübung zurückbilden.

Ein weiteres mögliches Symptom der LGMD ist die kardiale Beteiligung. Neben der Herzmuskulatur kann auch das kardiale Reizleitungssystem betroffen sein. Vor allem bei den Formen LGMD 1B, 1D, 2F und 2G zeigt sich oft das oben genannte Krankheitsbild. Da die Herzrhythmusstörungen und dilatative Kardiomyopathie lebenslimitierende Konsequenzen haben können, bedarf es einer genauen Abklärung und Therapie der Symptomatik (Pongratz et al. 2003; Zierz. 2003).

Schlägt sich die Krankheit auch auf die Atemmuskulatur nieder, entwickelt sich vor allem bei Dystrophinopathien und Calpainopathien eine Schwäche des Zwerchfells, der Atem-, der Brustwand- und der Bauchwandmuskulatur, die sich in respiratorischen Problemen äußert. Die chronische Ateminsuffizienz ist ein Faktor, der bei Muskeldystrophien häufig lebensbedrohlich sein kann (Kunze et al. 1992).

Die Krankheit LGMD hat keinen Einfluss auf die Intelligenzentwicklung (Zierz. 2003).

2.3 Pathogenese

Bei den meisten Formen der Erkrankung ist die Pathogenese noch nicht vollständig geklärt. Es ist jedoch erwiesen, dass eine Mutation im Genom die Ursache für diese Erkrankung ist. Aus der Mutation resultiert ein Proteindefekt, welcher sich vor allem in Strukturproteinen des Zytoskeletts, des Sarkolemms, des Nukleus oder der extrazellulären Matrix findet.

Die Konsequenz dieses Proteindefekts ist die oben beschriebene progressive Muskeldegeneration mit Schädigung der Skelettmuskeln bzw. der Herz- und Atemmuskulatur.

2.4 Diagnostik

Um eine gesicherte Diagnose der LGMD zu stellen, benötigt man neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung noch zahlreiche apparative Diagnostik.

Das Labor der Patienten zeigt je nach LGMD-Form einen normalen bis stark erhöhten Kreatinkinase-Wert (CK-Wert). Ein erhöhter CK-Wert spricht für eine Muskelfaserdegeneration.

Die elektrophysiologische Untersuchung zeigt bei einer Muskeldystrophie pathologische Muskelaktionspotenziale. Weist diese Untersuchung zusätzliche Spontanaktivitäten in Ruhe auf, spricht dies für eine floride Schädigung des Muskels.

Bei klinischem Verdacht auf eine Muskeldystrophie kann eine Muskelbiopsie durchgeführt werden. Das entnommene Muskelgewebe wird in Gewebeschnitten aufgearbeitet und anschließend fixiert. Die fixierten Gewebeschnitte werden für die anschließende Immunhistochemie benötigt. Hierbei werden Proteine durch Antigen-Antikörper-Reaktionen sichtbar gemacht. Durch dieses Verfahren können Dystrophinopathien, Emerinopathien, Sarkoglykanopathien, Dysferlinopathien, Caveolinopathien und kongenitale Muskeldystrophien differenziert werden.

Bleiben die Reaktionen in der Immunhistochemie aus, so bedient man sich des Western-blot-Verfahrens. Bei diesem Verfahren werden Proteine auf eine Trägermembran übertragen und anschließend mit Antigen-Antikörper-Reaktionen nachgewiesen. Die Verwendung des Westernblotverfahrens bringt den Nachweis von Dysferlinopathien, Calpainopathien sowie Adhalinopathien.

Neben den bereits erwähnten Methoden der Diagnostik ist es noch wichtig kardiologische und pulmonale Untersuchungen durchzuführen um eine eventuelle Mitbeteiligung von Herz und Lunge frühzeitig zu entdecken und schließlich behandeln zu können.

Ein weiteres Vorgehen zur Diagnostik der LGMD ist die molekulargenetische Untersuchung. Diese ist jedoch noch nicht für alle Arten der Muskeldystrophie in die Routinediagnostik aufgenommen worden. Ein großer Vorteil dieser Untersuchung ist, dass diese Methode, außer einer Blutentnahme, nicht-invasiv durchgeführt werden kann. Durch diese Untersuchung können Genorte genau diagnostiziert und somit einer Form der LGMD zugeordnet werden. Ist eine Mutation bekannt können Familienuntersuchungen oder pränatale Diagnostik vorgenommen werden (Pongratz et al. 2003).

2.5 Therapie

Bei der Erkrankung der LGMD gibt es bis heute noch keine kausalen Therapiemöglichkeiten. Die Therapie beschränkt sich darauf, die Symptomatik zu lindern. Dies kann mit einer medikamentösen, physikalischen und operativen Therapie erzielt werden.

Durch Glukokortikoide kann ein vorübergehender Kraftzuwachs und eine Verlangsamung des Krankheitsfortschritts hervorgerufen werden, jedoch sind die Nebenwirkungen zu bedenken, die durch Glukokortikoide verursacht werden.

Kreatin kann in Einzelfällen ebenfalls zu einer Kraftvermehrung verhelfen (Pongratz et al. 2003).

Die Physikalische Therapie spielt bei der Behandlung der LGMD eine große Rolle. Um insbesondere das Gehen, aber auch die anderen motorischen Fähigkeiten der Patienten zu erhalten, ist es wichtig, dass sie sich regelmäßig sportlich betätigen. Neben der Skelettmuskulatur muss auch die Atemmuskulatur durch Kraft- und Ausdauertraining gefördert werden, um die Atemfunktion der Patienten so lange wie möglich erhalten zu können (Kunze et al. 1992; Pongratz et al. 2003).

Ist die LGMD von Gelenkkontrakturen und Wirbelsäulendeformationen begleitet, muss eine operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Durch orthopädische Korrekturen kann die Mobilität erhalten werden. In manchen Fällen trägt die Operation an der Wirbelsäule auch zu einer Verbesserung der Atemsituation bei (Pongratz et al. 2003).

2.6 Prognose

Die autosomal-dominante Form der LGMD ist oft mit einer besseren Prognose verbunden als die autosomal-rezessive Form.

Jedoch können Patienten, die von der gleichen Form der LGMD betroffen sind, sehr unterschiedliche Schweregrade der Krankheit aufweisen. Einige Patienten sind asymptomatisch, andere leiden an zahlreichen Symptomen.

Die Erkrankung LGMD schreitet normalerweise nur langsam fort. In einigen Fällen kann sie sich aber auch sehr rasch fortentwickeln und mit letalen Ausgängen in der Kindheit verbunden sein (Pongratz et al. 2003).

3 Auffällige Kasuistiken

3.1 Erbgänge

Bei der Zellteilung kann es zu Fehlern kommen. Die Information, die in der DNA gespeichert ist, wird durch diese fehlerhaften Prozesse, sogenannte Mutationen, verändert und führt zu einer neuen Merkmalsausprägung. Die Mutationen können anschließend an die Nachkommen übertragen werden.

Dies ist der Mechanismus der Evolution. Er kann neben positiven Veränderungen auch negative Folgen für die Individuen haben, denn Mutationen können zu Erkrankungen führen.

Auf diese Weise kommt es auch zur Gliedergürtelmuskeldystrophie. Bei der LGMD handelt es sich also um eine Erbkrankheit, die weitergegeben werden kann. Bisher wurden nur autosomal-dominante und autosomal-rezessive Erbgänge der Gliedergürtelmuskeldystrophie beschrieben.

3.1.1 Autosomal-dominante Erbgänge

Bei einem autosomal-dominanten Erbgang befindet sich eine Mutation auf einem der 44 autosomen Chromosomen. Die Erkrankung wird also unabhängig vom Geschlecht vererbt. Bereits ein verändertes Allel auf einem der beiden homologen Chromosomen führt bei diesem Erbgang zur Merkmalsausprägung.

Die Wahrscheinlichkeit bei einem gesunden und einem betroffenen Elternteil, ein gesundes bzw. ein erkranktes Kind zu bekommen, beträgt somit 50% (Abb.1, Tab.3).

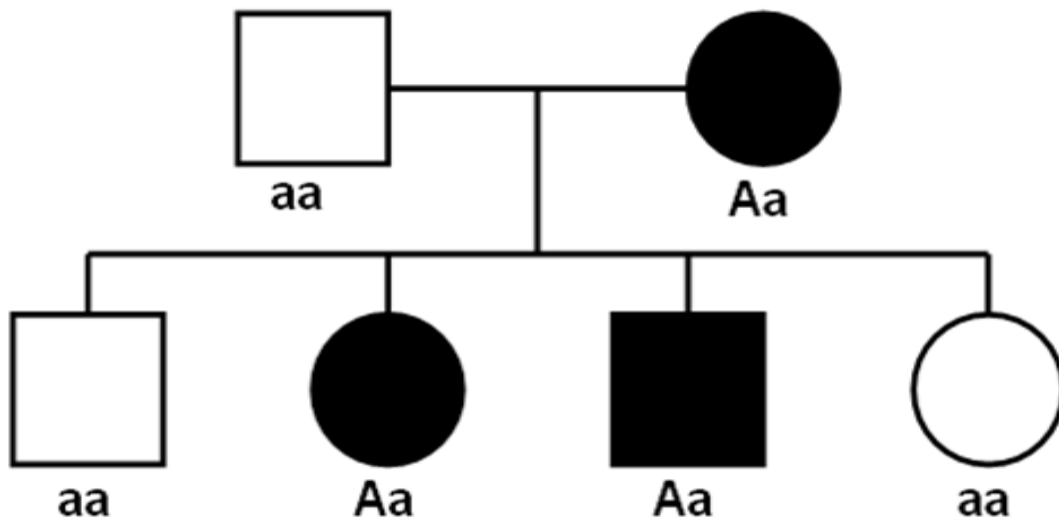


Abbildung 1: Musterstammbaum für den autosomal-dominanten Erbgang (schwarze Kreise und Quadrate = erkrankte Frauen und Männer; weiße Kreise und Quadrate = gesunde Frauen und Männer)

Gameten vom Vater	Gameten von der Mutter	
	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

Tabelle 3: Punnet-Quadrat für den autosomal-dominanten Erbgang (A = autosomal-dominant vererbtes Allel; a = autosomal-rezessiv vererbtes Allel)

3.1.2 Autosomal-rezessive Erbgänge

Handelt es sich um einen autosomal-rezessiven Erbgang, wird dieser ebenfalls unabhängig vom Geschlecht vererbt. Hierbei befindet sich auf beiden homologen Chromosomen die identische Mutation. Sowohl der Vater als auch die Mutter geben eine dieser Mutationen an ihre Nachkommen weiter, ohne selbst erkrankt sein zu müssen. Nur so kommt es bei diesem Erbgang zur Merkmalsausprägung.

Die Wahrscheinlichkeit für ein gesundes Kind beträgt bei einem autosomal-rezessiven Erbgang demnach 75%, für ein krankes Kind 25%, und für Konduktorenkinder 50% (Abb.2, Tab.4).

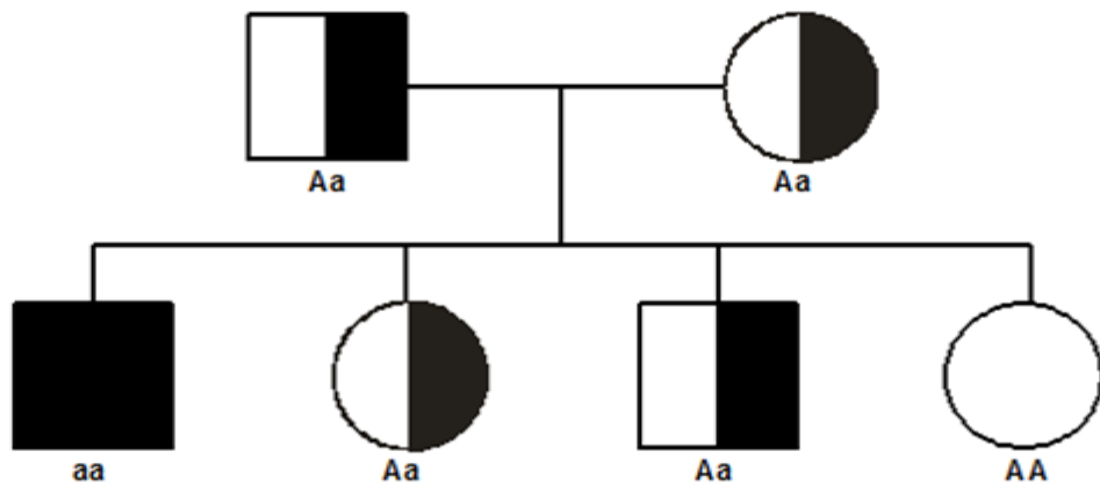


Abbildung 2: Musterstammbaum für den autosomal-rezessiven Erbgang (schwarzes Quadrat = erkrankter Mann; weißer Kreis = gesunde Frau; geteilte Kreis und Quadrate = Konduktorinnen und Konduktoren)

Gameten vom Vater	Gameten von der Mutter	
	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Tabelle 4: Punnett-Quadrat für den autosomal-rezessiven Erbgang (A = autosomal-dominant vererbtes Allel; a = autosomal-rezessive vererbtes Allel)

Bei Mutationen unterscheidet man zusätzlich, ob es sich um eine heterozygote, homozygote oder compound-heterozygote Mutation handelt.

Unter Heterozygotie versteht man die Mischerbigkeit eines genetischen Merkmals, bei der ein Gen in zwei unterschiedlichen Allelen vorliegt. Ist das eine Allel dominant gegenüber dem anderen, kommt es zu dessen Ausprägung.

Bei einer compound-heterozygoten Mutation dagegen liegen unterschiedliche Veränderungen in beiden Allelen des gleichen Gens vor.

Reinerbigkeit entsteht bei einer homozygoten Mutation. Das bedeutet, dass beide Allele eines Gens bezüglich eines Merkmals identisch sind.

3.2 Fallbesprechungen

Jedoch verlaufen Erbgänge in der Natur nicht immer wie man sie theoretisch erwartet. Es gibt immer wieder Patienten oder ganze Familien, bei deren DNA-Analyse ungewöhnliche Mutationen auftreten. Einige dieser speziellen Fälle werden im Folgenden aufgeführt.

3.2.1 Erster Fall

Die Kinder der Familie 1 zeigen klinische Symptome der Erkrankung Gliedergürtelmuskeldystrophie. Um die Verdachtsdiagnose bestätigen zu können, wurde die DNA des Sohnes und der Tochter der Familie 1 auf Mutationen untersucht, die diese Muskel-erkrankung verursachen können (Abb.3).

Die DNA-Analyse ergab identische Mutationen bei den Geschwistern im DYSF-Gen, was der autosomal-rezessiven Erkrankung LGMD 2B entspricht. Sohn und Tochter weisen jeweils drei Mutationen im Dysferlin-Gen, in drei unterschiedlichen Exonen (Exon 6, 22, 49) auf.

Dies ist ungewöhnlich, da bei klinisch erkrankten Patienten einer autosomal-rezessiven Erkrankung entweder eine homozygote Mutation oder eine compound-heterozygote Mutation erwartet wird.

Um nun die Herkunft der drei Mutationen genau klären zu können, benötigt man die DNA-Analyse beider Elternteile.

Bei dieser Untersuchung ergab sich für den Vater der Familie 1 eine heterozygote Mutation des DYSF-Gens im Exon 6. Diese ließ sich auch bei seinen Kindern nachweisen. Da es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung handelt und der Vater nur eine Mutation aufweist, erkrankt dieser nicht an LGMD 2B.

Die Ergebnisse aus der DNA-Analyse der Mutter zeigen zwei Mutationen des Dysferlin-Gens, welche sich in Exon 22 und Exon 49 befinden. Würde nur die Mutter auf Mutationen untersucht werden, hätte man aus den zwei gefundenen Mutationen geschlossen, dass es sich um einen compound-heterozygoten Erbgang handelt, bei dem beide Chromosomen betroffen sind. Somit müsste die Mutter an LGMD erkranken.

Da aber die Genanalyse der Kinder zeigte, dass beide Mutationen der Mutter an die Kinder vererbt wurden, müssen diese sehr wahrscheinlich auf einem Chromosom liegen, da die Mutter nur ein Chromosom an ihre Kinder vererben kann (Ausnahme: Crossover zwischen den beiden Mutationen).

Folglich handelt es sich nicht um einen compound-heterozygoten Zustand, sondern um eine heterozygote Mutation, bei der die Mutter nicht an LGMD 2B erkrankt.

Sohn und Tochter der Familie 1 erhielten demnach zwei Mutationen auf einem Chromosom von ihrer Mutter und eine Mutation von ihrem Vater auf dem anderen Chromosom. Infolgedessen sind diese Kinder compound-heterozygot bezüglich der Erkrankung LGMD 2B und aus diesem Grunde erkrankt.

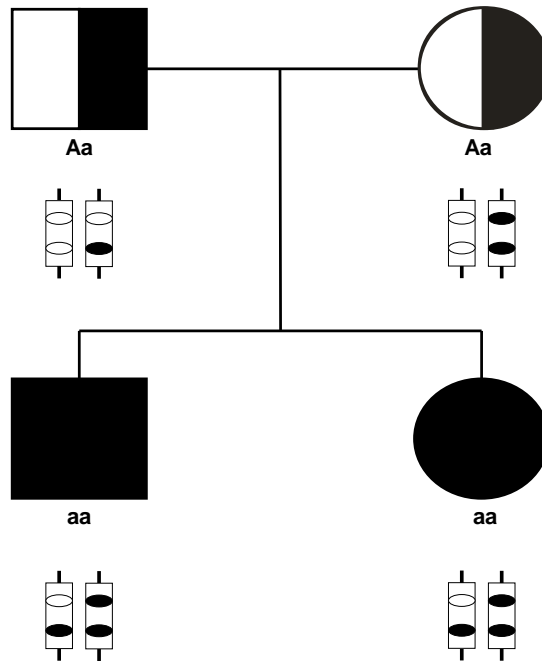


Abbildung 3: Stammbaum der Familie 1
(schwarze Quadrate und Kreise = erkrankte Frauen und Männer; geteilte Kreise und Quadrate = Konduktorinnen und Konduktoren)

Vater:

DYSF Ex6 c.610 C>T p.Arg204 Stop heterozygot

Mutter:

DYSF Ex22 c.2113 G>A p.Val1705 Met

DYSF Ex49 c.5525+1 G>A heterozygot

Sohn:

DYSF Ex6 c.610 C>T p.Arg204X

DYSF Ex22 c.2113 G>A p.Val1705Met

DYSF Ex49 c.5525+1 G>A compound-heterozygot

Tochter:

DYSF Ex6 c.610 C>T p. Arg204X

DYSF Ex22 c.2113 G>A p. Val1705Met

DYSF Ex49 c.5525+1 G>A compound-heterozygot

3.2.2 Zweiter Fall

Ein ähnliches Bild wie im oben genannten Fall zeigt sich auch bei einem weiteren Patienten. Bei der DNA-Analyse aufgrund der Verdachtsdiagnose LGMD ergaben sich drei Mutationen im Calpain3-Gen, welche dem autosomal-rezessiven Typ 2A der Gliedergürtelmuskeldystrophien zugeordnet werden.

CAPN3 Ex4 c.551 C>T p.Thr184Met	heterozygot
CAPN3 Ex7 c.1001 A>T p.His334Leu	heterozygot
CAPN3 Ex7 c.1029+3 A>G donor splice site	heterozygot

Falls alle drei Mutationen der Eltern dem Patienten vererbt wurden, müssen sich auch hier zwei dieser Mutationen auf demselben Chromosom befinden. Eine Untersuchung der DNA beider Elternteile würde helfen, diesen komplexen Genotyp vollständig zu erklären. Die DNA-Analyse ist aber bisher noch nicht durchgeführt worden, sodass keine gesicherte Aussage über die Herkunft der Mutationen getroffen werden kann.

3.2.3 Dritter Fall

Das Ehepaar der Familie 2 hat zwei Söhne und eine Tochter geboren (Abb.4). Der erstgeborene Sohn ist von der Krankheit Duchennesche Muskeldystrophie betroffen: DMD del Ex45-47. Es handelt sich hierbei um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Da der Vater keine klinischen Symptome aufweist, besteht die Möglichkeit, dass der Sohn die Mutation von seiner Mutter erhalten hat oder dass es sich hierbei um eine Neumutation handelt.

Der zweite Sohn wurde ebenfalls untersucht. Es zeigte sich jedoch keine Mutation für die Duchennesche Muskeldystrophie. Bei ihm dagegen wurde eine Mutation im CAPN3 Gen im Exon 13 gefunden: c.1715G>C. Eine zweite Mutation wurde nicht entdeckt. Es handelt sich somit um einen heterozygoten Zustand.

Obwohl der zweite Sohn nur eine Mutation der autosomal-rezessiven Form 2A der Gliedergürtelmuskeldystrophie aufweist, zeigt er eine leichte Symptomatik. Die Mutation kann von seinem Vater oder seiner Mutter vererbt worden sein. Diese sind jedoch

nicht weiter untersucht worden. Der Vater ist klinisch gesund. Die Mutter ist bereits verstorben.

Bei der Tochter, ihrem Mann und ihren zwei gemeinsamen Söhnen konnte keine Deletion für die Duchennesche Muskeldystrophie gefunden werden.

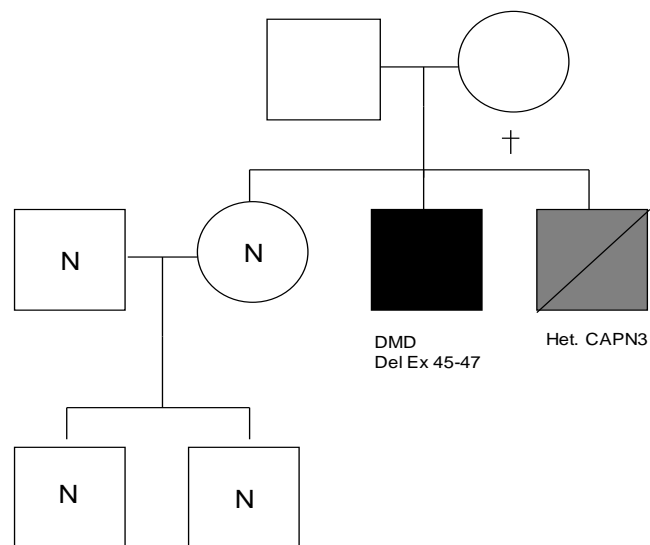


Abbildung 4: Stammbaum der Familie 2
(schwarzes Quadrat: an DMD erkrankter Mann, graues geteiltes Quadrat: heterozygot bezüglich LGMD 2A, N: gesund bezüglich DMD, +: verstorben)

3.3 Laminopathie

Intermediärfilamente sind Proteine, die zusammen mit Mikrotubuli und Aktinfilamenten das Zytoskelett der Zelle bilden. Durch Mitbeteiligung spezifischer Begleitproteine stellen sie geordnete Systeme dar.

Das Zytoskelett verleiht der Zelle mechanische Stabilität und Bewegung und ermöglicht den intrazellulären Transport.

Durch die große biochemische Vielfalt der Intermediärfilamente können über 50 verschiedene Arten entstehen.

Typ-V-Intermediärfilamente befinden sich im Zellkern eukaryontischer Zellen und bilden dort die Lamina: ein Netzwerk aus Lamin-Proteinen. Die Lamina ist über Lamina-assoziierte Proteine mit der inneren Kernmembran verbunden.

Zahlreiche Aufgaben werden von den Laminen im Zellkern, in dem die genetischen Informationen gespeichert werden, übernommen. Sie sind unter anderem an Zellzyklus-, Proliferations-, und Differenzierungsprozessen beteiligt. Des Weiteren sorgen sie für mechanische Stabilität und Genomstabilität, für Dissoziation und Wiederaufbau der Kernhülle.

Zwei Gruppen der Lamine sind bekannt: Typ A und Typ B.

Die Typ B Lamine befinden sich in allen Zellen und werden ständig exprimiert. Sie sind wichtig für das Überleben der Zelle. Typ B Lamine werden von den Genen LMNB1 und LMNB2 codiert. Durch alternatives Spleißen entstehen die Isoformen B2 und B3.

Typ A Lamine dagegen werden nur von einem einzigen Gen codiert, dem LMNA-Gen. Auch hier können durch alternatives Spleißen vier Isotypen entstehen: A, C, AΔ10 und C2. Diese Lamine werden entwicklungspezifisch exprimiert und kommen nur in bestimmten Geweben vor.

Kommt es zu Mutationen in den Genen, die für Lamine codieren, entstehen verschiedene Krankheiten, die unter dem Begriff Laminopathien zusammengefasst werden. Befindet sich die Mutation direkt im LMNA-Gen, so spricht man von primären Laminopathien (Tab.5). Sekundäre Laminopathien entstehen durch Mutationen in La-

mina-assoziierten Proteinen. Zu diesen Proteinen gehören unter anderem Emerin, LAP1A-C, LEM2 oder MAN1.

Die verschiedenen phänotypischen Ausprägungen der Mutationen im LMNA-Gen treten gewebespezifisch auf, auch wenn es sich um die gleiche Mutation handelt. Das bedeutet, dass die gleiche Mutation in unterschiedlichen Geweben zu verschiedenen Symptomen führt. Da Lamin A nicht in allen Geweben exprimiert wird, beschränken sich die Symptome aller Laminopathien auf Herz- und Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Knochen sowie Haut- und Nervengewebe (Kandert. 2009).

Zu den primären und sekundären Laminopathien gehören folgende Erkrankungen:

Primäre Laminopathien
Atypisches Wernersches-Syndrom
Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 2B1
Dilatierte Kardiomyopathie 1A
Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EMDM 2), autosomal-dominant
Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EMDM 3), autosomal-rezessiv
Familiäre partielle Lipodystrophie, Typ Dunningan
Gliedergürtelmuskeldystrophie 1B
Hutchinson-Gilford Progerie-Syndrom
Mandibuloacrale Dysplasie
restriktive Dermatopathie
Sekundäre Laminopathie
X-chromosomal vererbte Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EDMD 1)

Tabelle 5: Primäre und sekundäre Laminopathien (Kandert. 2009)´

Bei der Datenauswertung bezüglich dieser Arbeit ist ein Mädchen aufgefallen, das an einer Laminopathie erkrankt ist. Sie ist das erste Kind gesunder Eltern, die im Verwandtschaftsgrad Cousins ersten Grades zueinander stehen. Das Mädchen kam im Alter von drei Jahren auf Grund einer Schädelfraktur in die Klinik. Zu diesem Zeitpunkt wies das Mädchen schon zahlreiche Symptome auf: bilaterale Ptosis, eine kleine, spitze Nase, eine kurze Oberlippenrinne, dünne Lippen, Zahnengstand mit Kariesbefall, Mikroretrognathie, tiefsitzende Ohren, dünne Haare, vermindertes subkutanes Fettgewebe und trockene Haut. Zudem zeigte die Untersuchung des Mädchens eine rigide Wirbelsäulenmuskulatur und Kontrakturen des linken Ellenbogens, des Knies und der Achillessehne. Das Labor ergab einen erhöhten Kreatinkinasewert. Die anschließende Muskelbiopsie wies pathologische Marker auf.

Mit sieben Jahren verschlimmerte sich die Symptomatik. Das Mädchen leidet heute an Mandibuloacraler Dysplasie (MAD), Progerie (greisenhafter Zwergwuchs) und rigider Dystrophie der Wirbelsäulenmuskulatur. Ihre Schulleistungen sind normal.

Aufgrund der Symptome wurde zunächst das SEPNI-Gen untersucht. Diese DNA-Analyse ergab keinen pathologischen Befund.

Anschließend wurden alle zwölf Exons des LMNA-Gens auf mögliche Mutationen untersucht.

Dabei wurde eine homozygote Mutation im LMNA-Gen in Exon8: c.1411C>T, p.R471C entdeckt.

DNA-Analysen des Bruders und der Eltern ergaben, dass alle drei Personen heterozygote Träger dieser Mutation sind.

Ein 13-jähriger Cousin des Mädchens weist ähnliche Symptome auf. Er ist der älteste Sohn dreier Kinder von gesunden Eltern. Die Gene des Jungen konnten noch nicht untersucht werden, da er sich in der Türkei befindet. Jedoch wurden dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg Photographien des Jungen gesandt, die äußerliche Ähnlichkeiten mit der Patientin zeigen.

Nach Erstellen eines Stammbaumes wurde das typische Vererbungsmuster deutlich. Es handelt sich demnach um eine autosomal-rezessiv vererbte Form der Laminopathie.

Eine homozygote Mutation des LMNA-Gens mit c.1411 C>T, welche MAD, Progerie und eine rigide Dystrophie der Wirbelsäulenmuskulatur verursacht, wurde bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht beschrieben (Zirn et al. 2008).

Dies zeigt, dass Mutationen in einem Gen, dem LMNA-Gen, zu zahlreichen unterschiedlichen Symptomen führen können. Zwar gibt es einige Hypothesen zur Erklärung dieses Phänomens, dennoch konnte der Mechanismus bis heute nicht vollständig dargelegt werden.

4 Datenerhebung

4.1 Patientenerfassung

Durch die Analyse der ca. 2000 Akten derjenigen Patienten, die zwischen 1996 und 2008 mit dem Verdacht auf LGMD am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg untersucht wurden, ergaben sich nur 464 endgültige LGMD-Diagnosen.

Bei der weitaus größeren Anzahl von Patienten fand sich entweder eine Mutation für eine andere Muskelerkrankung, oder es konnte keine Mutation festgestellt werden.

Am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg werden nur bestimmte LGMD-Formen untersucht: 1B, 1C, 2A, 2B, 2D und 2I.

Die 464 erfassten LGMD-Patienten wurden anschließend auf ihre diagnostizierten LGMD-Formen verteilt.

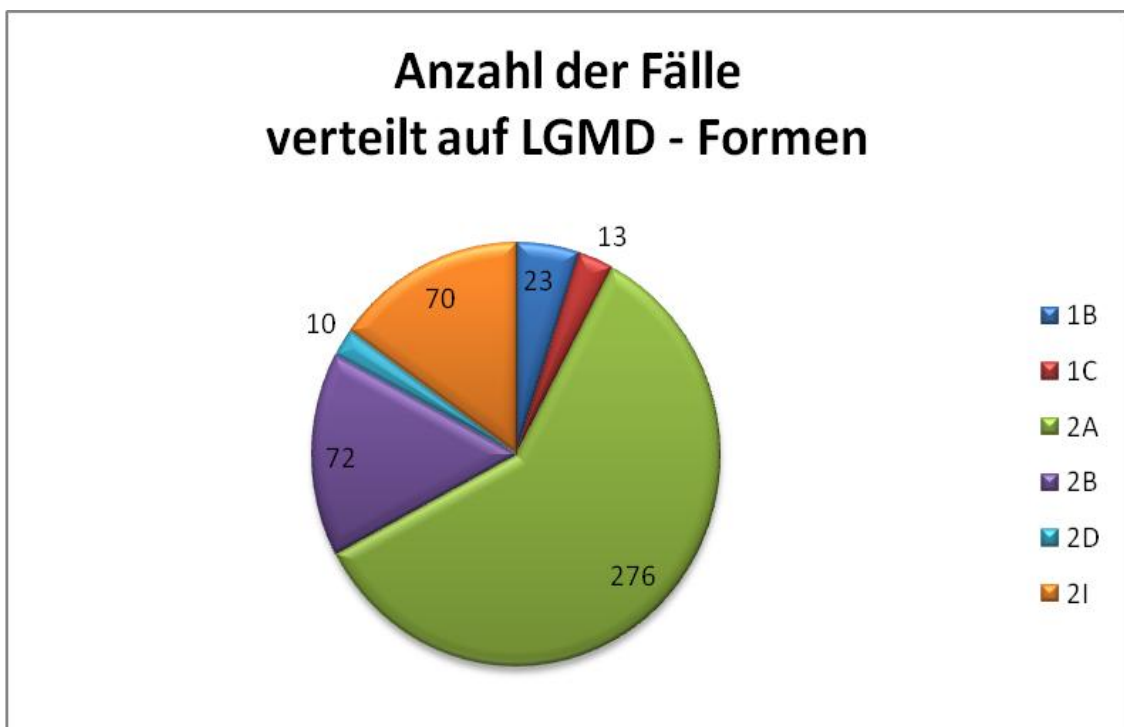


Abbildung 5: Die Anzahl der LGMD-Fälle in den Jahren 1996-2008 am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg verteilt auf die einzelnen LGMD-Formen

LGMD	Anzahl der Fälle von 1996-2008	LGMD-Formen in %
1B	23	5,0
1C	13	2,8
2A	276	59,5
2B	72	15,5
2D	10	2,1
2I	70	15,1
gesamt	464	100

Tabelle 6: Anzahl der einzelnen LGMD-Formen in den Jahren 1996-2008 und die LGMD-Formen in Prozentangaben

autosomal-dominante LGMD-Formen	Anzahl der Fälle von 1996-2008	LGMD-Formen in %
1B	23	63,9
1C	13	36,1
gesamt	36	100

Tabelle 7: Anzahl der autosomal-dominanten LGMD-Formen in den Jahren 1996-2008 und die autosomal-dominanten Formen in Prozentangaben

autosomal-rezessive LGMD-Formen	Anzahl der Fälle von 1996-2008	LGMD-Formen in %
2A	276	64,5
2B	72	16,8
2D	10	2,3
2I	70	16,4
gesamt	428	100

Tabelle 8: Anzahl der autosomal-rezessiven LGMD-Formen in den Jahren 1996-2008 und die autosomal-rezessiven Formen in Prozentangaben

4.2 Aufteilung der LGMD-Formen

Anschließend wurden die einzelnen LGMD-Formen genauer betrachtet, die jeweiligen heterozygoten, homozygoten und compound-heterozygoten Mutationen erfasst. Ebenso wurden die LGMD-Fälle aufgelistet, bei denen die Diagnosen nur anhand des Western-blotverfahrens gestellt wurden.

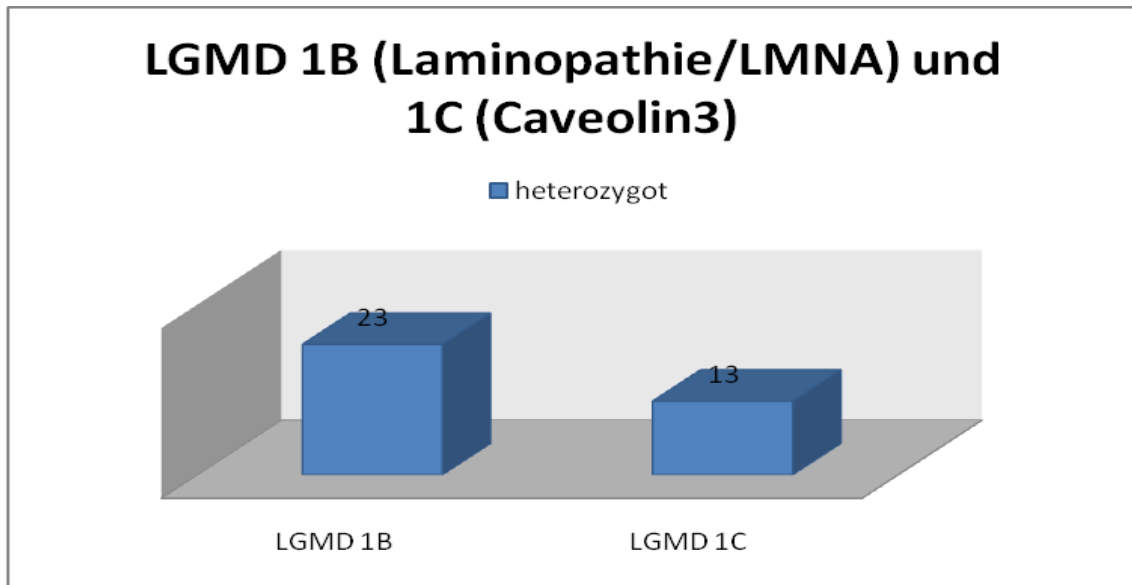


Abbildung 6: Die Anzahl der autosomal-dominant vererbten heterozygoten LGMD-Fälle 1B und 1C aus dem Institut für Humangenetik an der Universität Würzburg in den Jahren 1996-2008

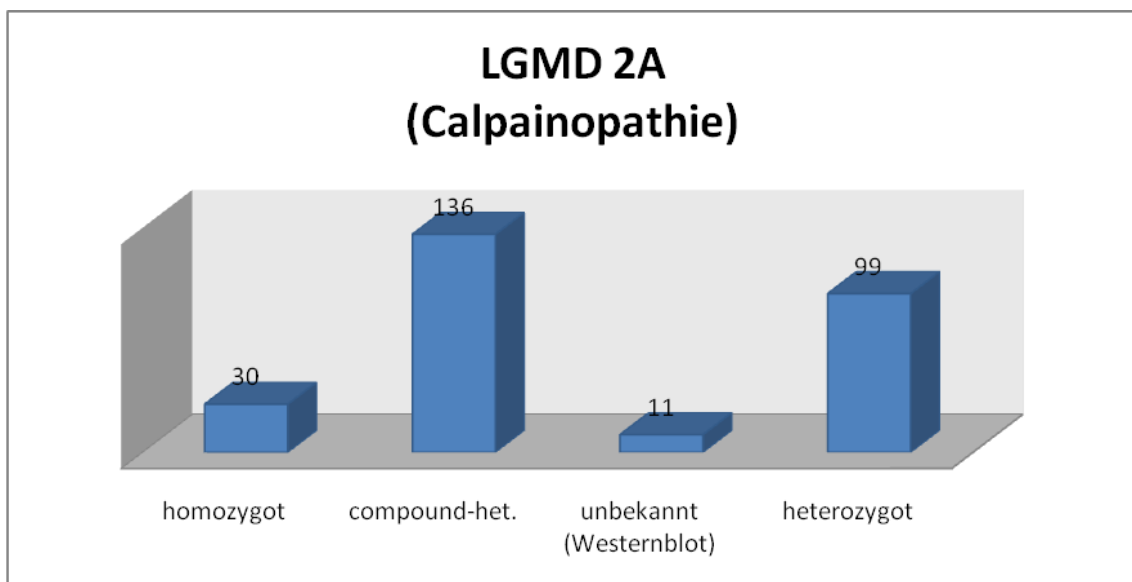


Abbildung 7: Die Anzahl der LGMD 2A-Fälle aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg unterteilt nach ihrer Mutationsart

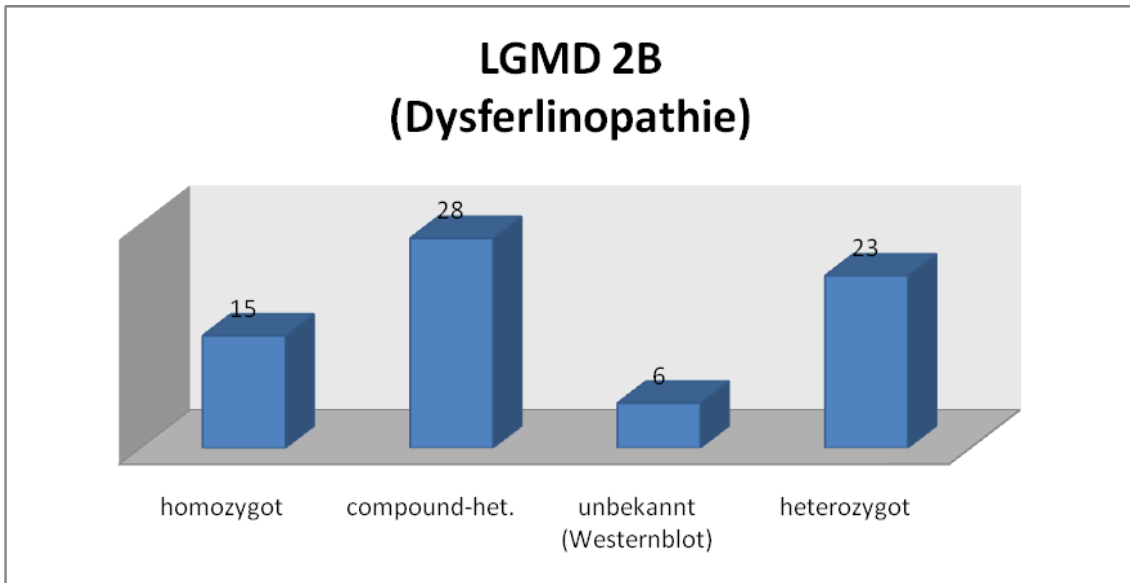


Abbildung 8: Die Anzahl der LGMD 2B-Fälle aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg unterteilt nach ihrer Mutationsart

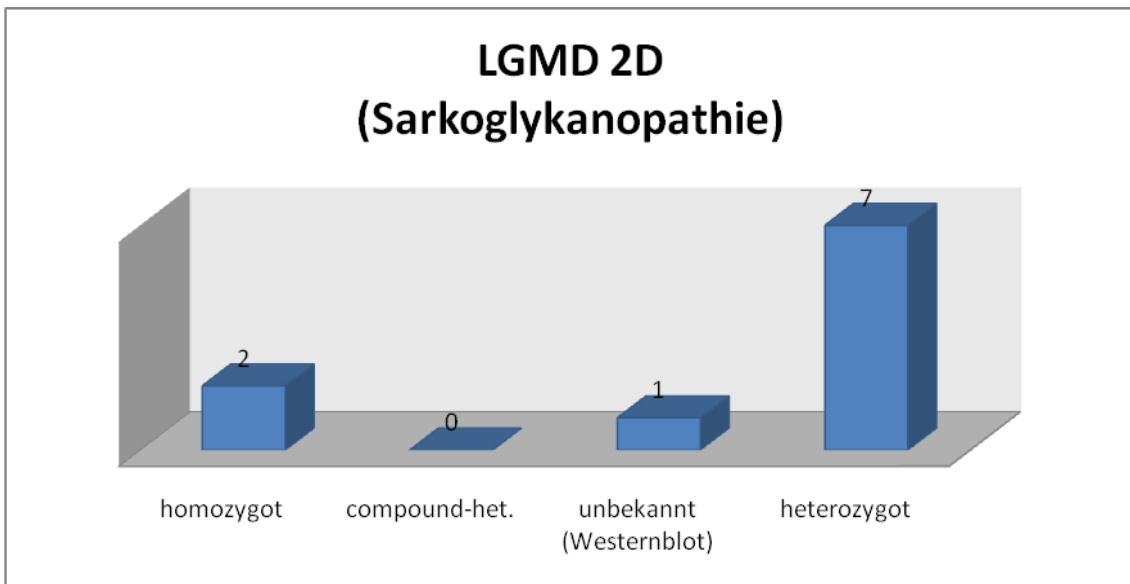


Abbildung 9: Die Anzahl der LGMD 2D-Fälle aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg unterteilt nach ihrer Mutationsart

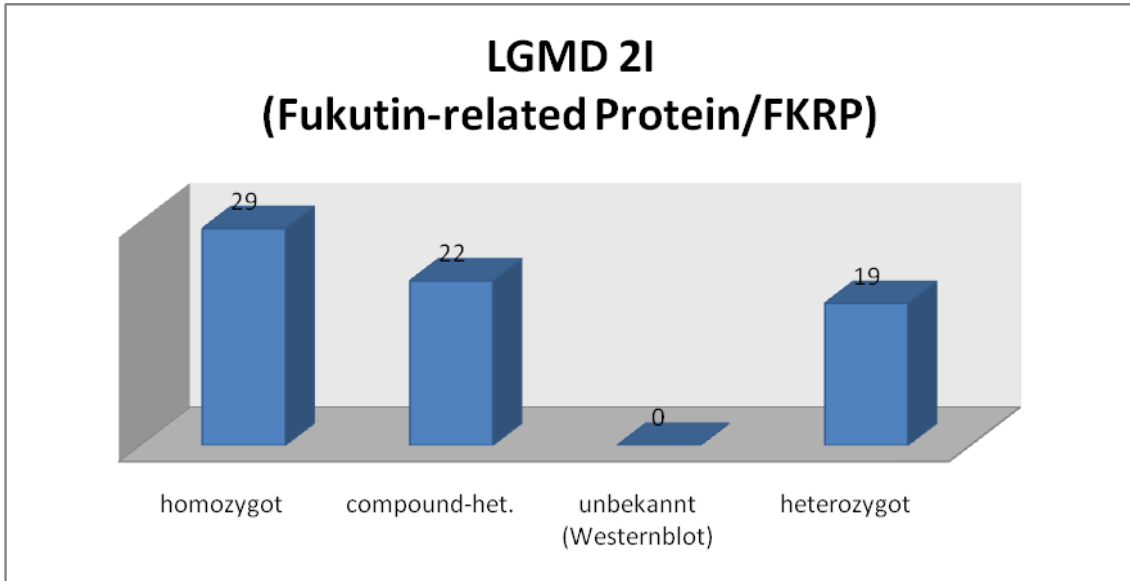


Abbildung 10: Die Anzahl der LGMD 2I-Fälle aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg unterteilt nach ihrer Mutationsart

LGMD-Formen im Vergleich:

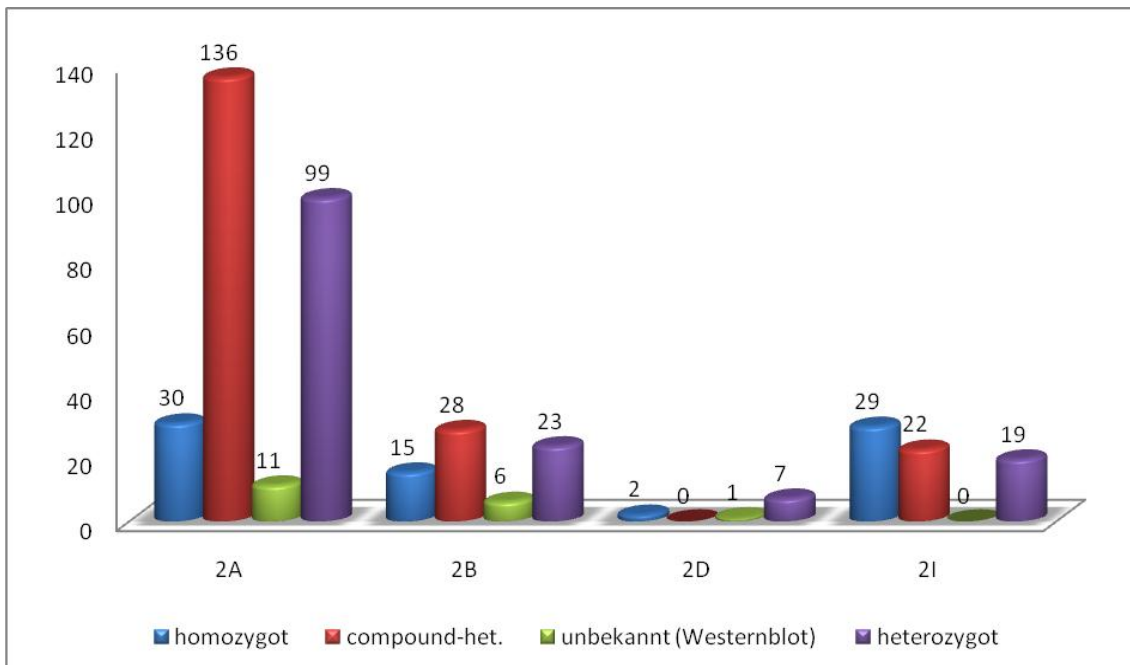


Abbildung 11: Vergleich der Anzahl der Fälle der verschiedenen Mutationsarten unter den einzelnen LGMD-Formen

4.3 Patientenzahlen im zeitlichen Verlauf

Neben den einzelnen Diagnosen wurde zu jedem Patienten das Jahr, in dem der Patient in Würzburg untersucht wurde, notiert.

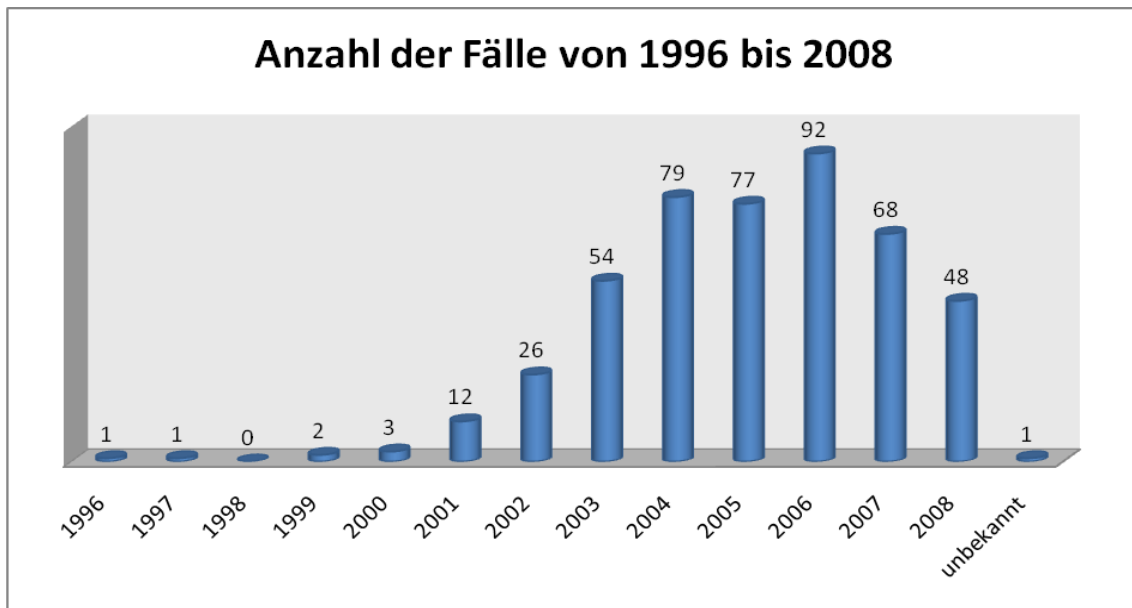


Abbildung 12: Anzahl der LGMD-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg, verteilt auf die Jahre 1996-2008 (gesamt: 464 Fälle)

4.4 Aufteilung der Fälle nach autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven Erbgängen

Nun wurden die dominanten und rezessiven Formen auf ihre Mutationsarten untersucht:

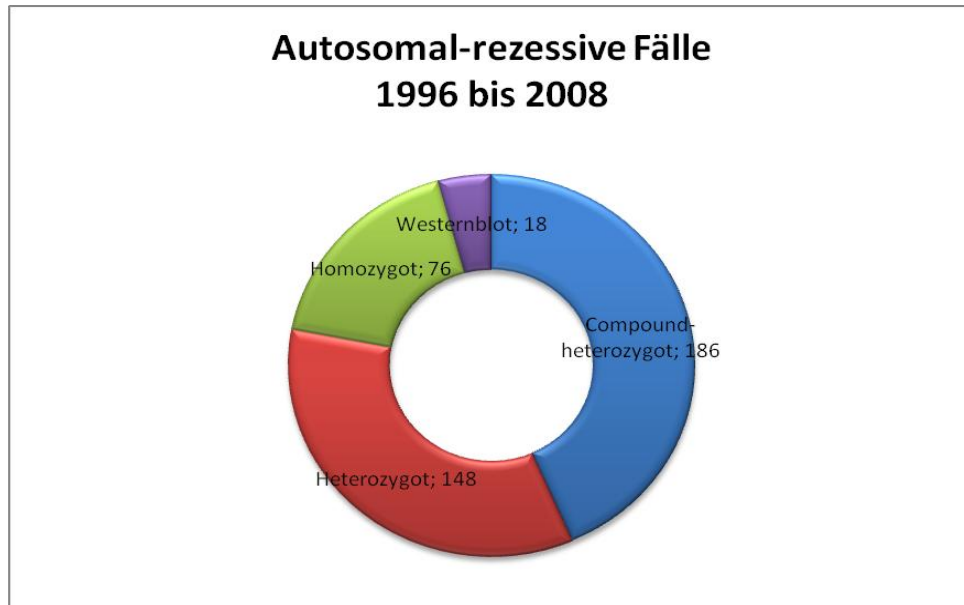


Abbildung 13: Verteilung der autosomal-rezessiven Fälle von 1996 bis 2008 auf ihre Mutationsarten (gesamt: 428 Fälle)

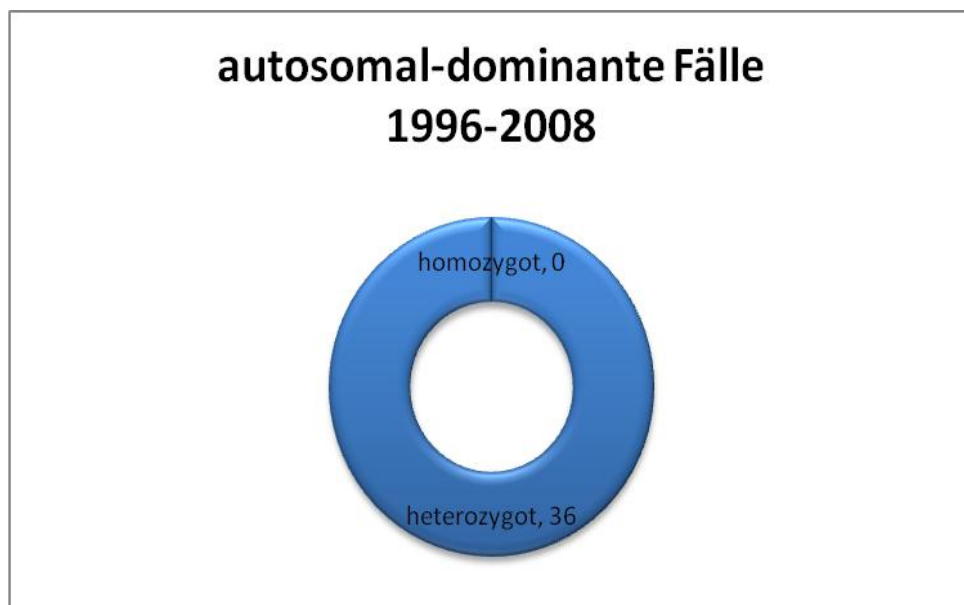


Abbildung 14: Verteilung der autosomal-dominanten Fälle von 1996 bis 2008 auf ihre Mutationsarten (gesamt: 36 Fälle)

4.5 Autosomal-dominante und autosomal-rezessive Patientenzahlen im zeitlichen Verlauf

Diese Auflistung wurde ohne diejenigen Patienten erstellt, die heterozygote Mutationen in den autosomal-rezessiven Erbgängen aufweisen, um nur die erkrankten Patienten zu erfassen.

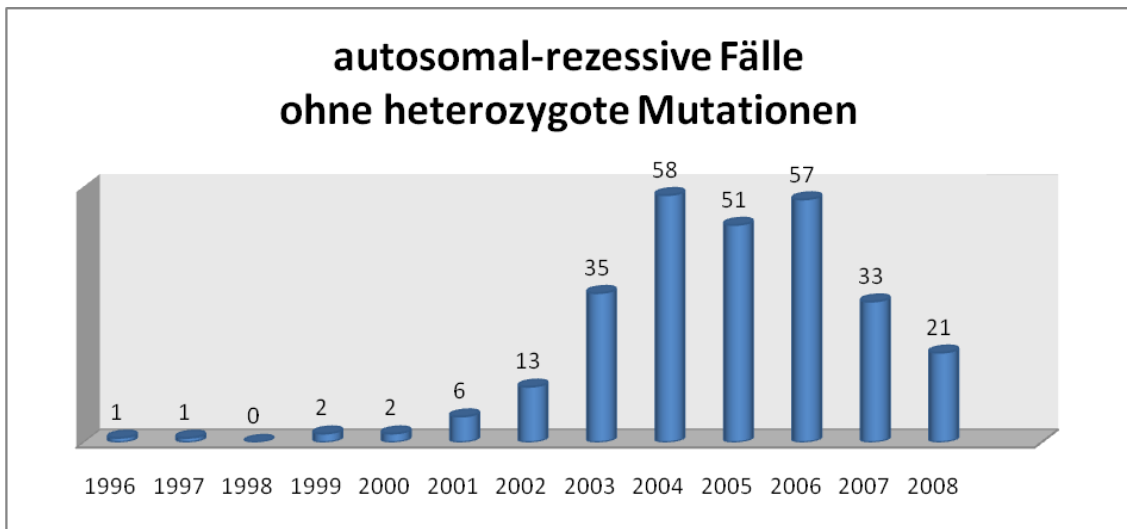


Abbildung 15: Erfassung der Anzahl der autosomal-rezessiven Fälle, ohne heterozygoten Mutationen, von 1996 bis 2008 am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg (gesamt: 280 Fälle)

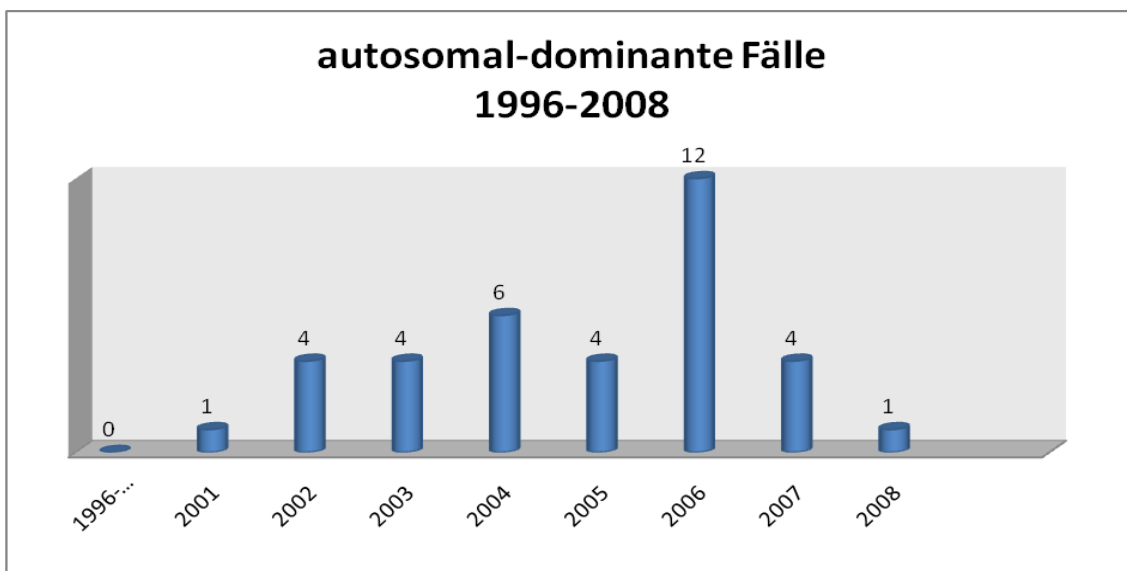


Abbildung 16: Erfassung der autosomal-dominanten Fälle von 1996 bis 2008 am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg (gesamt: 36 Fälle)

5 Schätzung der Inzidenzen

5.1 DM1 und DM2 als Vergleichskrankheiten

Um die Häufigkeiten der Krankheit LGMD und ihrer einzelnen Unterarten schätzen zu können, wird eine zweite Erkrankung benötigt, die ebenso selten vorkommt wie die Gliedergürtelmuskeldystrophie. Hierzu eignen sich besonders gut die seltenen Erkrankungen proximale myotone Myopathie (PROMM/DM2) und die myotone Dystrophie (DM1). Da diese Erkrankungen, wie auch LGMD, bundesweit fast ausschließlich am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg untersucht werden, liegen trotz der Seltenheit der Erkrankungen hier relativ viele Daten vor.

Bei den Erkrankungen DM1 (Morbus Curschmann-Steinert) und DM2 (Ricker-Syndrom) leiden die Patienten an Muskelschwäche, Muskelatrophie und Muskelschmerzen. Extramuskuläre Symptome wie Katarakte, endokrine Störungen, Herzrhythmusstörungen und Unfruchtbarkeit sind dabei keine Seltenheit. Beide Erkrankungen werden autosomal-dominant vererbt, wobei es bei DM1 zu einer Wiederholung des CTG-Triplets und bei DM2 zur Wiederholung der CCTG-Basenfolge kommt (Neumayr. 2007).

Die Daten der Vergleichskrankheit stammen aus der Dissertation „Häufigkeit der proximalen myotonen Myopathie (PROMM/DM2) im Vergleich zur myotonen Dystrophie (DM1) in der deutschen Bevölkerung“ von Annette Neumayr aus dem Jahre 2007.

Im Folgenden werden nur die Daten, die zwischen 2004 und 2008 erhoben wurden betrachtet, da im Jahre 2004 ein starker Anstieg der diagnostizierten LGMD-Fälle zu verzeichnen ist. Dies muss auf verbesserte Diagnostik-Möglichkeiten zurückgeführt werden und nicht auf eine tatsächliche Erhöhung der Krankheitsfälle.

Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, werden die Fälle vor 2004 und nach 2008 für die weiteren Schätzungen nicht in Betracht gezogen.

Folgende Zahlen der autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven Erbgänge der LGMD wurden in den Jahren 2004 bis 2008 erfasst:

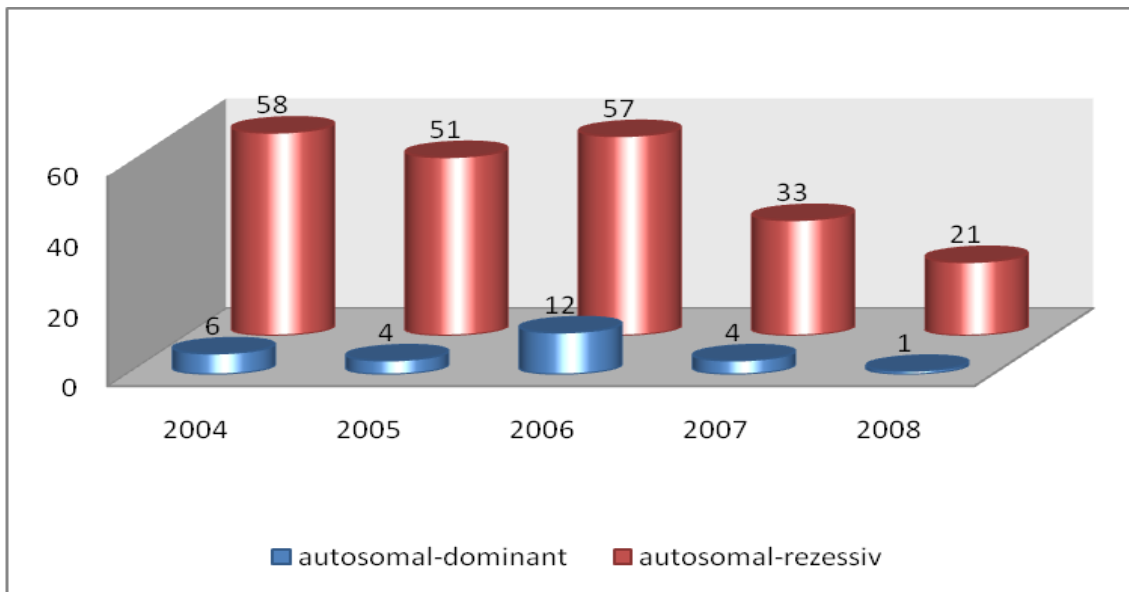


Abbildung 17: Erfassung der autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven LGMD-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg in den Jahren 2004-2008

	autosomal-dominant	autosomal-rezessiv (ohne heterozygote Formen)
2004	6	58
2005	4	51
2006	12	57
2007	4	33
2008	1	21
gesamt	27	220

Tabelle 9: Erfassung der autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven LGMD-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg in den Jahren 2004-2008

Für DM1 und DM2 wurden in Würzburg von 2004 bis 2008 folgende Zahlen registriert:

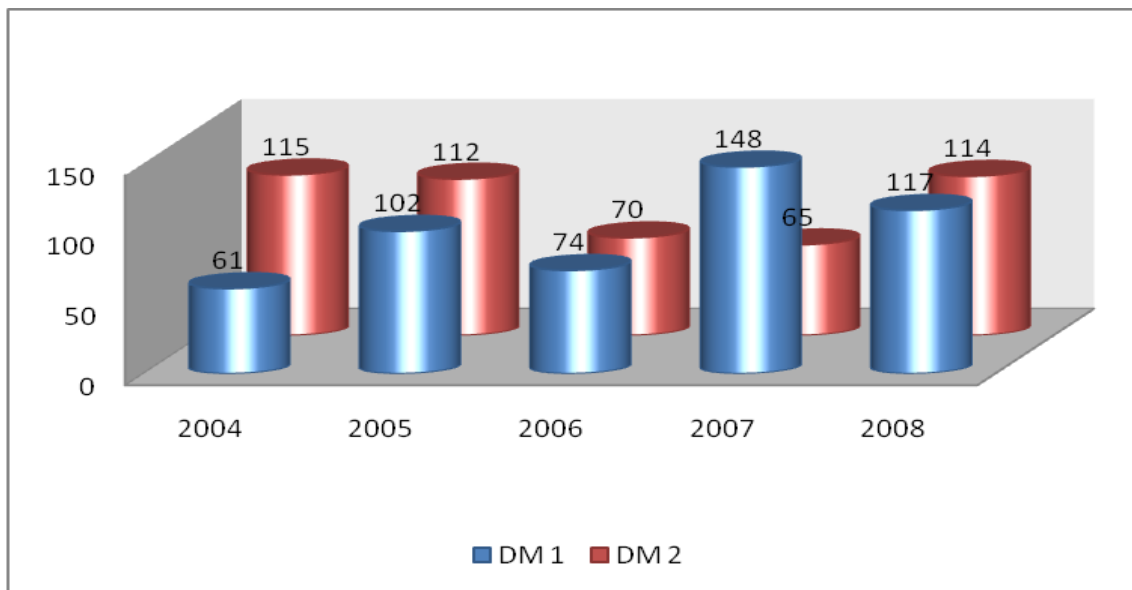


Abbildung 18: Erfassung der Anzahl der DM1- und DM2-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg in den Jahren 2004-2008

	DM1	DM2	DM1+DM2
2004	61	115	176
2005	102	112	214
2006	74	70	144
2007	148	65	213
2008	117	114	231
gesamt	502	476	978

Tabelle 10: Erfassung der Anzahl der DM1- und DM2-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg in den Jahren 2004-2008

5.2 Schätzung der Inzidenzen der LGMD-Formen

Für die Erkrankungen DM1 und DM2 ist eine Inzidenz von 1: 7 500 bekannt (Neumayr et al. 2009).

Die Anzahl der DM-Fälle belief sich in den Jahren von 2004 bis 2008 auf 978 Fälle.

Für autosomal-rezessive Formen der LGMD ergibt sich in dieser Zeit nur eine Anzahl von 220 Fällen.

Das sind viermal so viele DM1 und DM2 Patienten wie Patienten mit autosomal-rezessiver LGMD in den Jahren 2004 bis 2008.

$$978 : 220 = 4,4$$

Daraus ergibt sich für die autosomal-rezessiven Formen der LGMD eine Inzidenz von **1: 33 000 ($30,3 \times 10^{-6}$)**.

Die Anzahl der autosomal-dominanten Formen beträgt in diesem Zeitraum 27 und ist somit 36mal seltener als die Vergleichskrankheit DM.

$$978 : 27 = 36,2$$

Das ergibt für die autosomal-dominanten Formen der LGMD eine Inzidenz von **1: 271 500 \approx 1: 272 000 ($3,7 \times 10^{-6}$)**.

Die Gesamtinzidenz für autosomal-dominante und autosomal-rezessive LGMD-Formen beträgt demnach **1: 30 000 ($33,3 \times 10^{-6}$)**.

$$1: 33\,000 + 1: 272\,000 = 1: 29\,498 \approx 1: 30\,000$$

5.3 Inzidenzen der LGMD-Formen

Autosomal-dominante Erbgänge von 1996-2008

LGMD-Form	Anzahl der Fälle in den Jahren 1996-2008	Inzidenz
1B	23	1: 425 000 $2,4 \times 10^{-6}$
1C	13	1: 752 000 $1,3 \times 10^{-6}$
gesamt	36	

Tabelle 11: Anzahl und Inzidenz der autosomal-dominanten Erbgänge von 1996-2008

Schätzung der Inzidenzen

LGMD 1B	$36 = 1:271500$ $23 = x_1$ $1: 271\ 500 \times 23 : 36 = 2,4 \times 10^{-6}$ = 1: 424 957
LGMD 1C	$36 = 1:271500$ $13 = x_2$ $1: 271\ 500 \times 13 : 36 = 1,3 \times 10^{-6}$ = 1: 751 846

Tabelle 12: Schätzung der Inzidenzen der autosomal-dominanten LGMD-Formen

Autosomal-rezessive Erbgänge von 1996–2008

LGMD-Form	Anzahl der Fälle ohne heterozygote Mutationen in den Jahren 1996-2008	Inzidenz
2A	177	1: 52 000 $19,2 \times 10^{-6}$
2B	49	1: 189 000 $5,3 \times 10^{-6}$
2D	3	1: 3 080 000 $0,3 \times 10^{-6}$
2I	51	1: 181 000 $5,5 \times 10^{-6}$
gesamt	280	

Tabelle 13: Autosomal-rezessive Erbgänge von 1996-2008 ohne heterozygote Mutationen

Schätzung der Inzidenzen:

LGMD 2A	$280 = 1: 33\ 000$ $177 = x_1$ $1: 33\ 000 \times 177 : 280 = 1,9 \times 10^{-5} = 19 \times 10^{-6}$ = 1: 52 203
LGMD 2B:	$280 = 1: 33\ 000$ $49 = x_2$ $1: 33\ 000 \times 49 : 280 = 5,3 \times 10^{-6}$ = 1: 188 571
LGMD 2D:	$280 = 1: 33\ 000$ $3 = x_3$ $1: 33\ 000 \times 3 : 280 = 3,2 \times 10^{-7} = 0,32 \times 10^{-6}$ = 1: 3 080 000
LGMD 2I:	$280 = 1: 33\ 000$ $51 = x_4$ $1: 33\ 000 \times 51 : 280 = 5,5 \times 10^{-6}$ = 1: 181 176

Tabelle 14: Schätzung der Inzidenzen der autosomal-rezessiven LGMD-Formen

6 Testverfahren mit unterschiedlichen Sensitivitäten

Anhand der Krankenakten des Institutes für Humangenetik der Universität Würzburg konnten die Daten aller Patienten mit der Diagnose LGMD gewonnen werden.

Bei der Datenerhebung muss jedoch beachtet werden, dass die Diagnosen durch Testverfahren gesichert werden, die keine hundertprozentige Sensitivität aufweisen. Dass nicht alle Mutationen im Genom erkannt werden können, ist nicht auf Fehler bei der Sequenzierung zurückzuführen, sondern auf technische Probleme. Wenn sich die Mutationen zum Beispiel in Introns befinden, sind „Falsch-negative“-Diagnosen eine mögliche Konsequenz.

Handelt es sich um einen homologen Mutationsträger, werden die identischen Mutationen durch den Test festgestellt und die Diagnose „homologe LGMD“ gesichert. Deckt der Test aber keine Mutation auf, kommt man zu der falschen Diagnose „mutationslos“. Es ist jedoch nicht möglich, dass nur die Mutation des einen Allels entdeckt wird und folglich die falsche Beurteilung „heterozygoter Mutationsträger“ gestellt werden würde.

Bei Patienten mit einer compound-heterozygoten Mutation besteht die Möglichkeit, dass das ausgewählte Testverfahren die beiden verschiedenen Mutationen auf den Allelen entdeckt. Wird durch den Test nur eine Mutation gefunden, erhält man „falsch-heterozygote“ Träger. „Falsch-negative“ Diagnosen entstehen, wenn keine der beiden Mutationen entdeckt wird.

Folglich sind unter den diagnostizierten heterozygoten Fällen der Universität Würzburg nicht nur „echte“ heterozygote Träger, sondern auch compound-heterozygote Mutationsträger, bei denen nur eine Mutation gefunden werden konnte.

Je höher die Sensitivität der Testverfahren ist, desto häufiger werden die richtigen Diagnosen gestellt. Um die Häufigkeiten der einzelnen Gliedergürtelmuskeldystrophie-Formen genauer schätzen zu können, ist es wichtig, die Sensitivität der Tests zu berücksichtigen.

6.1 Verteilung der durch das Westernblotverfahren gesicherten LGMD-Fälle

Bei Patienten, deren Diagnose der autosomal-rezessiven LGMD-Form allein anhand des Westernblotverfahrens gestellt wurde, besteht die Möglichkeit, dass es sich hierbei entweder um eine homozygote oder um eine compound-heterozygote Mutation handelt. Da das Genom dieser Patienten nicht weiter untersucht worden ist, wurden die Patienten mit einer Westernblot-Diagnose prozentual auf die homozygoten und compound-heterozygoten Fälle verteilt:

Beispiel anhand LGMD 2A:

Mutationsart	Anzahl der Patienten aus den Akten
homozygot	30 Patienten
compound-heterozygot	136 Patienten
unbekannt (Westernblot)	11 Patienten

Tabelle 15: Aufteilung der LGMD 2A-Patienten aus den Jahren 1996-2008 nach ihrer Mutationsart ohne Heterozygote

136 + 30 = 166	
$166 = 100\%$ $136 = x_1$ $x_1 = 136 \times 100\% : 166$ $x_1 = 81,9\% \approx 0,82$ <p style="text-align: center;">-----</p> 82% von 11 Patienten: $11 = 100\%$ $x_3 = 82\%$ $x_3 = 9,02 \approx 9 \text{ Patienten}$	$166 = 100\%$ $30 = x_2$ $x_2 = 30 \times 100\% : 166$ $x_2 = 18,0\% \approx 0,18$ <p style="text-align: center;">-----</p> 18% von 11 Patienten: $11 = 100\%$ $x_4 = 18\%$ $x_4 = 1,98 \approx 2 \text{ Patienten}$
→ homozygote Mutationen : compound-heterozygote Mutationen:	$30 + 2 = 32$ $136 + 9 = 145$

Tabelle 16: Berechnung der prozentualen Verteilung der durch Westernblot gestellten Diagnosen

LGMD	Mutationsart	Daten aus den Patientenakten	Daten nach der Verteilung der Diagnosen, die durch das Westernblotverfahren gestellt wurden
2A	homozygot	30	32
	compound-heterozygot	136	145
	unbekannt (Westernblot)	11	0
2B	homozygot	15	17
	compound-heterozygot	28	32
	unbekannt (Westernblot)	6	0
2D	homozygot	2	3
	compound-heterozygot	0	0
	unbekannt (Westernblot)	1	0
2I	homozygot	29	29
	compound-heterozygot	22	22
	Unbekannt (Westernblot)	0	0

Tabelle 17: Daten nach der Verteilung der Diagnosen, die anhand des Westernblotverfahrens gestellt wurden

Nachdem die Patienten, deren Diagnose durch das Westernblotverfahren gesichert wurde, auf die homozygoten und compound-heterozygoten Träger verteilt wurden, konnte anhand der Sensitivität des verwendeten Testverfahrens geschätzt werden, wie viele Mutationen prozentual nicht entdeckt oder falsch diagnostiziert werden, und diese zu den tatsächlichen Zahlen aus den Krankenakten hinzugefügt werden.

So ergeben sich genauere Zahlen, mit denen sich anschließend die Inzidenzen der LGMD-Formen exakter bestimmen lassen.

Dies lässt sich mit unterschiedlichen Sensitivitäten durchspielen.

Hierfür wird ein Modell benötigt, indem Folgendes angenommen wird:

neben dem Wildtypallel (N) mit der Frequenz p gibt es zwei Defektallele (A und B) mit der Frequenz $r + s = q$.

Phänotyp	Genotyp	Frequenz	
gesund	homozygot: NN	$p * p$	p^2
gesund	heterozygot: NA oder AN heterozygot: NB oder BN	$2pr$ $2ps$	$2pr+2ps=2pq$
krank	homozygot: AA homozygot: BB compound-het.: AB oder BA	r^2 s^2 $2rs$	$r^2+s^2+2rs=q^2$

Tabelle 18: Phänotypen, Genotypen und Frequenzen beim autosomal-rezessiven Erbgang mit zwei Defektallelen

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte an einem Beispiel mit einer Sensitivität von 0,8 erläutert.

80% der Mutationen werden durch eine Sensitivität von 0,8 gefunden, 20% der Mutationen bleiben jedoch unentdeckt.

Dadurch ergeben sich für den tatsächlichen Genotyp verschiedene Möglichkeiten der Genotypannahme nach der Durchführung der Testverfahren.

Genotyp	Genotypannahme nach Testung	Entdeckungsrate
NN	NN	1.0 = 1,0 * 1,0
NA	NN	0,2 = 0,1 * 0,2
	NA	0,8 = 0,1 * 0,8
NB	NN	0,2 = 0,1 * 0,2
	NB	0,8 = 0,1 * 0,8
AA	NN	0,04 = 0,2 * 0,2
	NA	0,16 = 0,2 * 0,8
	AN	0,16 = 0,8 * 0,2
	(NA+AN)	(0,32 = 0,16 + 0,16)
	AA	0,64 = 0,8 * 0,8
BB	NN	0,04 = 0,2 * 0,2
	NB	0,16 = 0,2 * 0,8
	BN	0,16 = 0,8 * 0,2
	(NB + BN)	(0,32 = 0,16 + 0,16)
	BB	0,64 = 0,8 * 0,8
AB	NN	0,04 = 0,2 * 0,2
	AN	0,16 = 0,8 * 0,2
	NB	0,16 = 0,2 * 0,8
	AB	0,64 = 0,8 * 0,8

Tabelle 19: Genotyp, Genotypannahmen nach Testung und Entdeckungsrate beim autosomal-rezessiven Erbgang mit zwei Defektallelen

Genotyp nach Testung	Phänotyp nach Testung	tatsächlicher Genotyp	tatsächlicher Phänotyp	Frequenz * Entdeckungsrate
homozygot „gesund“				
NN	gesund	NN	gesund	$p^2 * 1,0$
NN	gesund	NA oder AN	gesund	$2pr * 0,2$
NN	gesund	NB oder BN	gesund	$2ps * 0,2$
NN	gesund	AA	krank	$r^2 * 0,04$
NN	gesund	BB	krank	$s^2 * 0,04$
NN	gesund	AB oder BA	krank	$2rs * 0,04$
heterozygot „gesund“				
NA oder AN	gesund	NA oder AN	gesund	$2pr * 0,8$
NB oder BN	gesund	NB oder BN	gesund	$2ps * 0,8$
NA oder AN	gesund	AA	krank	$r^2 * 0,32$
NB oder BN	gesund	BB	krank	$s^2 * 0,32$
AN oder NB	gesund	AB	krank	$2rs * 0,32$
homozygot „krank“				
AA	krank	AA	krank	$r^2 * 0,64$
BB	krank	BB	krank	$s^2 * 0,64$
AB	krank	AB	krank	$2rs * 0,64$

Tabelle 20: Genotyp nach Testung, Phänotyp nach Testung, tatsächlicher Genotyp und Frequenz multipliziert mit der Entdeckungsrate beim autosomal-rezessiven Erbgang mit zwei Defektallelen

Anhand dieses Modells lassen sich nun genauere Patientenzahlen für die einzelnen LGMD-Formen berechnen. Anschließend ist es möglich, mit den angeglichenen Daten die Inzidenzen der autosomal-rezessiven LGMD-Formen erneut zu schätzen und dadurch exaktere Zahlen zu gewinnen.

Beispiel anhand LGMD 2A:

Bei einem Testverfahren mit der Sensitivität 0,8 ergeben sich für die LGMD Form 2A folgende Patientenzahlen:

Aus den Patientenakten ergaben sich 32 Patienten mit einer homozygoten LGMD 2A-Diagnose. Diese 32 Patienten entsprechen 64%, da nur 64% aller homozygoten Mutationen bei einem Testverfahren mit der Sensitivität von 0,8 entdeckt werden können. Somit ergeben sich tatsächlich 50 homozygote Patienten. Von diesen 50 Patienten werden 32% als fälschlich heterozygot diagnostiziert. Diese 32% entsprechen hier 16 Patienten. 4% aller homozygoten Mutationsträger werden nicht entdeckt. Folglich wird bei 2 Patienten die falsche Diagnose „mutationslos“ gestellt.

Die 145 compound-heterozygoten Patienten der LGMD 2A entsprechen ebenfalls 64%. Damit ergeben sich insgesamt 227 compound-heterozygote Patienten. 32% von 227 Patienten werden als „falsch“-heterozygot erkannt, dies entspricht 73 Patienten.

9 compound-heterozygote Patienten werden als homozygot gesund diagnostiziert.

Somit ergibt sich für alle homozygoten und compound-heterozygoten Patienten in Wirklichkeit eine Anzahl von 277 Patienten (50 homozygote Diagnosen + 227 compound-heterozygote Diagnosen).

Von den vorher 99 diagnostizierten heterozygoten Fällen müssen nun die „falsch“-heterozygoten Diagnosen subtrahiert werden: $99 - 16 - 73 = 10$.

Anschließend kann die Inzidenz der LGMD 2A genauer geschätzt werden.

Zunächst wurde eine Inzidenz von 1: 52 000 für 177 Patienten (32 homozygote und 145 compound-heterozygote Patienten) der LGMD 2A geschätzt. Nun ergibt sich für 277 Patienten (50 homozygote und 227 compound-heterozygote Patienten) eine Inzidenz von 1: 33 000.

homozygote Mutationsträger	
32 Patienten= 64% $x_1=100\%$ $x_1= 32 \text{ Pat.} * 100\% / 64\%$ $x_1= \mathbf{50 \text{ Patienten}}$	
50 Patienten = 100% $x_2= 32\%$ $x_2= 50 \text{ Pat} * 32\% / 100\%$ $x_2= \mathbf{16 \text{ Patienten}}$	50 Patienten = 100% $x_3= 4\%$ $x_3= 50 \text{ Pat} * 4\% / 100\%$ $x_3= \mathbf{2 \text{ Patienten}}$

Tabelle 21: Berechnung der homozygoten Mutationsträger

compound-heterozygote Mutationsträger	
145 Patienten=64 % $x_4= 100\%$ $x_4= 145 \text{ Pat.} * 100\% / 64\%$ $x_4=\mathbf{227 \text{ Patienten}}$	
227 Patienten = 100% $x_5= 32\%$ $x_5=227 \text{ Pat.} * 32\% / 100\%$ $x_5= \mathbf{73 \text{ Patienten}}$	227 Patienten = 100% $x_6= 4\%$ $x_6 =227 \text{ Pat.} * 4\% / 100\%$ $x_6= \mathbf{9 \text{ Patienten}}$

Tabelle 22: Berechnung der compound-heterozygoten Mutationsträger

Aus den in den Tabellen 21 und 22 berechneten Werten folgt:

227 compound-heterozygote Patienten + 50 homozygote Patienten = 277 Patienten

→ 1: 52 000 ≐ 177 Patienten
 x ≐ 277 Patienten

$$277 / 177 = 1,56$$

$$1: 52\ 000 / 1,56 = 1: 33\ 333 \approx \mathbf{1: 33\ 000}$$

→ 1:33 000 ≐ 277 Patienten

LGMD 2A:

Mutationsart	Daten aus den Patientenakten	Daten nach Testverfahren mit Sensitivität von 0,8
homozygot	32	50
compound-heterozygot	145	227
heterozygot	99	10

Tabelle 23: Anzahl der LGMD 2A-Patienten aus den Patientenakten im Vergleich zu der Anzahl der Patienten mit einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8

6.2 Daten nach einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8

LGMD	Mutationsart	Daten aus den Patientenakten	Daten mit einer Sensitivität von 0,8
2A	homozygot	30	50
	compound-heterozygot	136	227
	unbekannt (Westernblot)	11	0
2B	homozygot	15	27
	compound-heterozygot	28	50
	unbekannt (Westernblot)	6	0
2D	homozygot	2	5
	compound-heterozygot	0	0
	unbekannt (Westernblot)	1	0
2I	homozygot	29	46
	compound-heterozygot	22	34
	unbekannt (Westernblot)	0	0

Tabelle 24: Daten aus den Patientenakten den Daten aus einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8 gegenübergestellt

Anhand der neuen Daten können nun die Inzidenzen der LGMD-Formen exakter geschätzt werden.

LGMD	Inzidenz geschätzt anhand der Daten der Patientenakten	Inzidenz nach einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8
2A	1:52 000 $19,2 \times 10^{-6}$	1:33 000 $30,3 \times 10^{-6}$
2B	1:189 000 $5,3 \times 10^{-6}$	1:120 000 $8,3 \times 10^{-6}$
2D	1:3 080 000 $0,3 \times 10^{-6}$	1:1 855 000 $0,5 \times 10^{-6}$
2I	1:181 000 $5,5 \times 10^{-6}$	1:115 000 $8,7 \times 10^{-6}$

Tabelle 25: Inzidenzen der autosomal-rezessiven LGMD-Formen geschätzt anhand der Patientenakten sowie nach einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8

7 Vergleich der Daten aus Würzburg mit Daten aus der Literatur

Im Jahre 1991 veröffentlichte Alan E. H. Emery neue Daten über die Prävalenz und Inzidenz verschiedener Muskelerkrankungen.

In seiner Arbeit „Population frequencies of inherited neuromuscular diseases - a world survey“ beschäftigte sich Emery auch mit der Häufigkeit der Gliedergürtelmuskeldystrophie. So listete er Prävalenzen und Inzidenzen der LGMD verschiedener Länder auf.

Für Alberta/Kanada zeigte Emery eine Inzidenz von $27,8 \times 10^{-6}$ (1: 36 000) in einem Zeitraum von 1950 bis 1974 an und eine Prävalenz von $33,0 \times 10^{-6}$ (1: 33 000) im Jahre 1979 (Monckton et al. 1982).

Dänemark vermerkte Emery mit einer Inzidenz von $66,0 \times 10^{-6}$ (1: 15 200) (1965-1975) und einer Prävalenz von $36,5 \times 10^{-6}$ (1: 27 400) (1965) (Leth et al. 1985).

In Polen trat die LGMD in den Jahren 1946 bis 1957 mit einer Inzidenz von $16,0 \times 10^{-6}$ (1: 62 500) und einer Prävalenz von $12,3 \times 10^{-6}$ (1: 81 300) im Jahre 1971 auf (Prot. 1971). Für Wisconsin/U.S.A. gab Emery die Inzidenz mit $65,3 \times 10^{-6}$ (1: 15 300) und die Prävalenz mit $19,9 \times 10^{-6}$ (1: 50 300) (1959) an (Morton, Chung. 1959).

Allgemein spricht Emery bei der Erkrankung Gliedergürtelmuskeldystrophie von einer Prävalenz von 7×10^{-6} (1: 142 900) bei Fällen, die erst im Erwachsenenalter ausbrechen (Emery. 1991).

Prof. Dr. E. Becker beschäftigte sich ebenfalls mit der Häufigkeit von Muskelerkrankungen. In seiner Arbeit „Dystrophia musculorum progressiva“ stellte er fest, dass im Jahre 1939 0,06% der Bevölkerung Südbadens an der Schultergürtelform der Muskeldystrophien erkrankt sind. 0,05% dieser Bevölkerung litt 1939 unter der Beckengürtelform. Zu diesem Zeitpunkt konnte Becker keine weiteren Vergleichsdaten über die Häufigkeit dieser Muskelerkrankung in Deutschland finden. Becker zog als Resümée aus seinen Untersuchungen, dass es sich bei den Muskeldystrophien um eine seltene Erkrankung handelt, „deren Häufigkeit in der Durchschnittsbevölkerung bei der Beckengürtelform noch unter 1: 10 000 (100×10^{-6}) liegt“ (Becker. 1953, S. 8).

In einer Arbeit von 2006 wurde festgestellt, dass von 118 untersuchten LGMD-Patienten in Dänemark, 103 Patienten den autosomal-rezessiven Formen der Erkrankung zugeordnet werden können. Davon sind 38 Patienten an LGMD 2I erkrankt, 23 an LGMD 2D, 12 Patienten an LGMD 2A und zwei Patienten an LGMD 2B. Diese Studie konnte zeigen, dass die LGMD-Form 2I 38% aller erwachsenen LGMD-Patienten in Dänemark ausmacht. Somit erreicht die LGMD 2I eine Prävalenz, die drei- bis vierfach höher ist als in anderen Regionen auf der Welt. Die Prävalenz von LGMD 2I in Deutschland wird in dieser Arbeit mit 16%, in Brasilien, Italien und den Niederlanden mit 10% angegeben (Sveen et al. 2006).

LGMD 2A gilt als die am häufigsten vorkommende Form der Gliedergürtelmuskeldystrophien. In Nordost-Italien wurden diesbezüglich Studien durchgeführt. 84 LGMD-Patienten leben in diesem Gebiet. Bei 39 dieser Patienten wurde die LGMD-Form 2A diagnostiziert. Nordost-Italien wird in zwei Regionen aufgeteilt: Veneto und Friuli. In Veneto wurden 17, in Friuli 19 Patienten erfasst. Drei Patienten verstarben bereits. Die errechnete Prävalenz für die LGMD 2A in diesen Regionen beträgt somit für Veneto 1: 156 250 ($6,4 \times 10^{-6}$) und für Friuli 1: 60 679 ($16,48 \times 10^{-6}$). Das ergibt eine Gesamtprävalenz der LGMD 2A für den Nordosten Italiens von 1: 105 585 ($9,47 \times 10^{-6}$) (Fanin et al. 2005).

2008 wurden Daten über LGMD Patienten in Italien veröffentlicht. Bei 181 untersuchten LGMD-Patienten ergaben sich folgende Zahlen:

28,4%	≐	LGMD 2A	4,5%	≐	LGMD 2E
18,7%	≐	LGMD 2B	1,3%	≐	LGMD 1C
8,4%	≐	LGMD 2D	0,7%	≐	LGMD 2F
6,4%	≐	LGMD 2I	27,1%	≐	unbekannt
4,5%	≐	LGMD 2C			

(Guglieri et al. 2008)

(Vergleichszahlen der einzelnen LGMD-Formen aus dem Institut für Humangenetik aus Würzburg, siehe Seite 23.)

„The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies“ lautet der Titel eines Artikels, der die Häufigkeiten der einzelnen autosomal-rezessiven LGMD-Formen in Brasilien untersucht. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

LGMD 2A	≐	32% aller autosomal-rezessiven LGMD-Formen in Brasilien
LGMD 2B	≐	22% aller autosomal-rezessiven LGMD-Formen in Brasilien
LGMD 2G	≐	3% aller autosomal-rezessiven LGMD-Formen in Brasilien
LGMD 2H	≐	unbekannt
LGMD 2I	≐	13% aller autosomal-rezessiven LGMD-Formen in Brasilien
LGMD 2J	≐	unbekannt
LGMD 2C	≐	23% der Sarkoglykanopathien in Brasilien
LGMD 2D	≐	40% der Sarkoglykanopathien in Brasilien
LGMD 2E	≐	23% der Sarkoglykanopathien in Brasilien
LGMD 2F	≐	14% der Sarkoglykanopathien in Brasilien

(Zatz et al. 2003)

Italienische Wissenschaftler beschäftigten sich mit der Häufigkeit der Sarkoglykanopathie - einer autosomal-rezessiv vererbaren Form der LGMD. Sie untersuchten alle Patienten mit der Diagnose Muskeldystrophie in den Jahren 1982 bis 1996 in der Region Nordost-Italien auf Sarkoglykanopathien. Bei dieser Untersuchung wurden 13 Patienten mit der Diagnose Sarkoglykanopathie entdeckt. Sieben von ihnen wiesen Mutationen im alpha-Sarkoglykogen auf, zwei im beta-Sarkoglykogen und vier im gamma-Sarkoglykogen. Bei keinem der Patienten fand man eine Mutation im delta-Sarkoglykogen.

Als Gesamtprävalenz für die Sarkoglykanopathien in Nordost-Italien im Zeitraum 1982 bis 1996 schätzten die Wissenschaftler $5,6 \times 10^{-6}$ (1: 179 000) (Fanin et al. 1997).

Vorkommen	Prävalenz	Inzidenz	Quelle
Alberta/ Kanada	33,0x10 ⁻⁶ 1: 30 000	27,8x10 ⁻⁶ 1: 36 000	Monckton et al. 1982
Wisconsin/ USA	19,9x10 ⁻⁶ 1: 50 000	65,3x10 ⁻⁶ 1: 15 000	Morton, Chung. 1959
Island	37,4x10 ⁻⁶ 1: 27 000		Gudmundsson 1968
Dänemark	36,5x10 ⁻⁶ 1: 27 000	66,0x10 ⁻⁶ 1: 15 000	Leth et al. 1985
Norwegen	03,5x10 ⁻⁶ 1: 286 000		Tangsrud, Halvorsen 1988
England	10,0x10 ⁻⁶ 1: 100 000		Walton 1955
Schottland	06,7x10 ⁻⁶ 1: 149 000		Yates, Emery 1985
Polen	12,3x10 ⁻⁶ 1: 81 000	16,0x10 ⁻⁶ 1: 62 500	Prot 1971
Nordost- Italien	19,0x10 ⁻⁶ 1: 53 000		Danieli et al. 1974
Schweiz	39,6x10 ⁻⁶ 1: 25 000		Moser et al. 1966
Ljubljana/ Yugoslavien	43,6x10 ⁻⁶ 1: 23 000		Zidar 1990
Libyen	37,0x10 ⁻⁶ 1: 27 000		Radhakrishnan et al. 1987
Kumamoto/ Japan	15,6x10 ⁻⁶ 1: 64 000		Araki et al. 1987

Shimane/ Japan	28,6x10 ⁻⁶ 1: 35 000		Takeshita et al. 1977
Südbaden	100,0x10 ⁻⁶ 1: 10 000		Becker 1953
Niederlande	8,1x10 ⁻⁶ 1: 120 000		Van der Kooi et al. 1996
Guipúzcoa/ Spanien	69,0x10 ⁻⁶ 1: 14 000		Urtasum et al. 1998
Nordost- Italien	09,47x10 ⁻⁶ (LGMD 2A) 1: 106 000		Fanin et al. 2005
Würzburg/ Deutschland		30,3x10 ⁻⁶ 1: 33 000 (autosomal-rezessive LGMD- Formen) 3,7x10 ⁻⁶ 1: 272 000 (autosomal-dominante LGMD-Formen) 33,3x10 ⁻⁶ 1: 30 000 (Gesamtinzidenz)	

Tabelle 26: Vergleich der Inzidenzen und Prävalenzen der LGMD aus der Literatur mit den Daten aus Würzburg

8 Diskussion und Zusammenfassung

Bei der Gliedergürtelmuskeldystrophie handelt es sich um eine Erkrankung, die schon seit vielen Jahrzehnten bekannt ist. 1868 beschrieb Duchenne Patienten, die Symptome der LGMD aufwiesen. 1954 wurde von den Wissenschaftlern Walton und Nattrass der Begriff der Gliedergürtelmuskeldystrophie geprägt. Ebenso erkannte man zu dieser Zeit, dass es neben der autosomal-rezessiven Vererbungsform auch die Möglichkeit gibt, die LGMD autosomal-dominant zu vererben (Mainberger. 2004).

„Innerhalb der letzten Dekade wurde das Wissen um Ursache und Formen der LGMD erheblich erweitert“ (Mainberger. 2004, S.21), sodass mit der Zeit wesentlich mehr LGMD-Fälle klinisch erkannt wurden und anschließend durch verbesserte Methoden in der Diagnostik dieser Erbkrankheit bestätigt werden konnten. Hierbei spielt der Fortschritt im Bereich der molekulargenetischen Diagnostik eine besondere Rolle. Mit dieser Entwicklung können Mutationen im Genom genau bestimmt und die Symptome den entsprechenden LGMD-Formen zugeordnet werden.

Bei der Bearbeitung der Krankenakten der LGMD-Patienten des Instituts für Humangenetik der Universität Würzburg, fiel ein Anstieg der LGMD-Fälle in den Jahren 1996 bis 2008 auf. Als Ursache dieses Anstiegs ist der immer wachsende Stand der Forschung und Diagnostik anzusehen und nicht etwa eine tatsächliche Erhöhung der Inzidenz der LGMD.

Die Gliedergürtelmuskeldystrophie ist eine sehr seltene Erbkrankheit. Dadurch stehen generell wenige Daten zur Verfügung. Da aber das Institut für Humangenetik der Universität Würzburg eine der wenigen Stellen in Deutschland ist, die die molekulargenetische Diagnostik der LGMD anbietet, kann das Institut Patientendaten aus ganz Deutschland aufweisen. Somit liegen dem Institut verhältnismäßig viele Daten von LGMD-Patienten vor.

Das Institut für Humangenetik an der Universität Würzburg testet jedoch nur folgende Formen der LGMD: LGMD 1B,1C, 2A, 2B, 2D und 2I. Demnach konnten nur Daten über diese Formen erfasst und nur von ihnen Inzidenzen geschätzt werden.

Um nun eine Aussage über die Häufigkeit dieser Muskelerkrankung treffen zu können,

müssen Inzidenzen oder Prävalenzen der LGMD bzw. der einzelnen Formen geschätzt werden.

Zur Schätzung der LGMD-Inzidenz wurde eine andere Erkrankung benötigt, die in der Bevölkerung ähnlich selten auftritt und daher mit der LGMD vergleichbar ist.

Als solche Erkrankungen kamen DM1 und DM2 in Frage. Bei deren molekulargenetischen Diagnostik spielt das Institut der Humangenetik der Universität Würzburg eine wichtige Rolle, da sie außer in Würzburg nur noch in fünf weiteren Zentren in Deutschland durchgeführt wird (Neumayr. 2007).

Die Berechnungen ergaben eine Inzidenz von 1: 33 000 ($30,3 \times 10^{-6}$) für die autosomal-rezessiven Formen (2A, 2B, 2D, 2I) und eine Inzidenz von 1: 272 000 ($3,7 \times 10^{-6}$) für die autosomal-dominanten Formen der LGMD (1B, 1C).

Für die einzelnen Formen der LGMD wurden folgende Inzidenzen geschätzt:

1B	≅	1: 425 000 ($2,4 \times 10^{-6}$)
1C	≅	1: 752 000 ($1,3 \times 10^{-6}$)
2A	≅	1:52 000 ($19,2 \times 10^{-6}$)
2B	≅	1:189 000 ($5,3 \times 10^{-6}$)
2D	≅	1:3 080 000 ($0,3 \times 10^{-6}$)
2I	≅	1:181 000 ($5,5 \times 10^{-6}$)

Anhand der errechneten Inzidenzen wird deutlich, dass die autosomal-dominanten Formen der LGMD achtmal seltener auftreten als die autosomal-rezessiven Formen.

Jeder 33 000ste Einwohner Deutschlands ist von einer der autosomal-rezessiven Formen der Gliedergürtelmuskeldystrophie betroffen, jedoch nur jeder 272 000ste Deutsche von den dominanten Formen.

Da Würzburg ca. 135 000 Einwohner hat, müssten statistisch gesehen vier Menschen in Würzburg an einer autosomal-rezessiven Form der LGMD erkrankt sein.

Die geschätzten Zahlen aus Würzburg können als gültig für die Inzidenz der gesamten deutschen Bevölkerung angesehen werden. Bei einem Vergleich dieser Zahlen mit den Daten, die in der Literatur für Inzidenzen und Prävalenzen der LGMD festgehalten wurden, konnte festgestellt werden, dass die Zahlen sich einander ähneln.

Im Jahre 1991 beschrieb Emery die Inzidenz der LGMD in Alberta/Kanada mit 1: 37000 ($27,0 \times 10^{-6}$). Vergleicht man dies mit der Gesamtinzidenz der LGMD für Deutschland 1: 30 000 ($33,3 \times 10^{-6}$), kann man deutlich sehen, dass die Häufigkeiten nahezu identisch sind.

Wichtig im Umgang mit Patientenzahlen ist es zu berücksichtigen, wie die Daten gewonnen werden. Da die Testverfahren unterschiedliche Sensitivitäten aufweisen, müssen diese in die Überlegungen mit einbezogen werden.

Geht man von einer Sensitivität aus, die nicht 100% entspricht, so können nicht alle Mutationen von den Testverfahren entdeckt werden. Somit ergeben sich in Wirklichkeit mehr Mutationen als durch die Tests aufgedeckt werden. Dies hat zur Folge, dass einigen Patienten eine falsche Diagnose mitgeteilt werden muss. Patienten, die zwar Symptome der LGMD aufweisen, bei denen aber keine Mutation entdeckt werden konnte, wird mitgeteilt, dass sie nicht an der Erkrankung LGMD leiden oder dass sie heterozygot bezüglich dieser autosomal-rezessiven Erkrankung seien und somit auch keine Symptome aufweisen dürften. Folglich können die Patienten nicht richtig behandelt werden und es muss nach weiteren Ursachen für die Symptome gesucht werden.

Werden die verschiedenen Sensitivitäten berücksichtigt, lassen sich exaktere Inzidenzen dieser Erkrankung schätzen. So verändert sich die Inzidenz für die LGMD 2A 1: 52 000 ($19,2 \times 10^{-6}$) zu 1: 33 000 ($30,3 \times 10^{-6}$).

Auf Grund dieser Erkenntnisse ist es wichtig, dass die Testverfahren zur Entdeckung von Mutationen ständig verbessert werden, sodass man in Zukunft Sensitivitäten von nahezu 100% erreichen kann. Somit würden weniger falsche Diagnosen gestellt werden und es könnte eine bessere Patientenversorgung gewährleistet werden.

9 Literaturverzeichnis

1. Araki, S., Uchino, M., Kumamoto, T. (1987),
Prevalence studies of multiple sclerosis, myasthenia gravis, and myopathies in Kumamoto District, Japan,
Neuroepidemiology 6, 120-129.
2. Becker, Prof. Dr. P. E. (1953),
Dystrophia musculorum progressiva; Eine genetische und klinische Untersuchung der Muskeldystrophien. Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen;
herausgegeben von Conrad, K, Scheid, W, Weitbrecht, H J,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 6-8.
3. Danieli, G. A., Vecchi, C., Angelini, C. (1974),
Geographic distribution of hereditary myopathies in Northeast Italy,
Social Biol 21, 235-241.
4. Emery, A. E. H. (1991),
Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey,
Neuromuscular Disorders, 1, 19-29.
5. Fanin, M., Duggan, D. J., Mostacciuolo, M. L., Martinello, F, Freda, M. P., Sorarù, G.,
Trevisan, C. P., Hoffman, E. P., Angelini, C. (1997),
Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations,
J Med Genet, 34, 973-977.
6. Fanin M., Nascimbeni A. C., Fulizio L., Angelini C. (2005),
The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy,
Neuromuscular Disorders 15, 218-224.

7. Ferbert A., Kress W. (2009),
Klinik und Genetik der Gliedergürteldystrophien
In: Medizinische Genetik, Genetik und Klinik neuromuskulärer Erkrankungen,
Band 21, Heft 3, Springer-Verlag, 332-336.
8. Grimm T., Kreß W., Aichinger E., Müller C. R., Senderek J., Rudnik-Schöneborn S., Zerres K. (2007),
Neuromuskuläre Erkrankungen: Erbgang, Genort, Genprodukt, molekulargenetische Diagnostik. In: Dengler R, Neundörfer B, Fischer W Jahrbuch der Neuromuskulären Erkrankungen 2006 im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.,
Arcis Verlag; 225-244.
9. Gudmundsson, K. R. (1968),
The prevalence of some neurological diseases in Iceland,
Acta Neurol Scand 44, 57-69.
10. Guglieri, M., Magri, F., D'Angelo, MG., Prella, A., Morandi, L., Rodolico, C., Cagliani, R., Mora, M., Fortunato, F., Bordoni, A., Del Bo, R., Ghezzi, S., Pagliarani, S., Lucchiari, S., Salani, S., Zecca, C., Lamperti, C., Ronchi, D., Aguenouz, M., Ciscato, P., Di Blasi, C., Ruggieri, A., Moroni, I., Turconi, A., Toscano, A., Moggio, M., Bresolin, N., Comi, GP. (2008),
Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients,
In: Hum Mutat; 29, 258-266.
11. Kandert, S. (2009),
Der Einfluss von Mutationen im LMNA-Gen auf die Struktur und Funktion des Zellkerns.
Dissertation zu Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades der Bayerischen Maximilians-Universität Würzburg, 8-39.

12. Kooi,(van der) A. J., Barth, P. G., Busch, H. F. M., de Haan, R., Ginjaar, H. B., van Essen, A. J., van Hooff, L. J. M. A., Häweler, C. J., Jennekens, F. G. I., Jongen, P., Oosterhuis, H. J. G. H., Padberg, G. W. A. M., Spaans, F., Wintzen, A. R., Wokke, J. H. J., Bakker, E., van Ommen, G. J. B., Bolhuis, P. A., de Visser, M. (1996),
The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy. A survey in the Netherlands,
Oxford University Press, 1471-1480.
13. Kunze, K., Arlt, A., Thyssen, G. (1992),
Neuromuskuläre Erkrankungen, Diagnostik und Therapieansätze,
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York, 208.
14. Leth, A., Wulff, K., Corfitsen, M., Elmgreen, J. (1985),
Progressive muscular dystrophy in Denmark. Natural history, prevalence and incidence,
Acta Paediatr Scand 74, 881-885.
15. Mainberger, C. (2004),
Die Geschichte der Muskeldystrophien und ihrer Klassifikationen - vom Phänotyp zum Genotyp.
Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, 21ff.
16. Monckton, G., Hoskin, V., Warren, S. (1982),
Prevalence and incidence of muscular dystrophy in Alberta, Canada,
Clin Genet 21, 19-24.
17. Morton, N. E., Chung, C. S. (1959),
Formal genetics of muscular dystrophy,
Am J Hum Genet 11, 360-379.

18. Moser, H., Wiesmann, U., Richterich, R., Rossi, E. (1966),
Progressive Muskeldystrophie. VIII. Häufigkeit, Klinik und Genetik der Typen I und II,
Schweiz Med Woch 96, 169-174, 205-211.
19. Neumayr, A. (2007),
Häufigkeit der proximalen myotonen Myopathie (PROMM/ DM2) im Vergleich zur myotonen Dystrophie (DM1) in der deutschen Bevölkerung,
Inaugural- Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 10-12, 18, 21, 30, 33.
20. Neumayr, A., Kress, W., Grimm, T. (2009),
Frequency of DM1 and DM2 in Germany,
Medgen 21: 438.
21. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), Abfragedatum: 25.08.2011, World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
22. Pongratz, D., Zierz S. (2003),
Neuromuskuläre Erkrankungen, Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe,
Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 31-78.
23. Prot, J. (1971),
Genetic-epidemiological studies in progressive muscular dystrophy,
J Med Genet 8, 90-96.
24. Radhakrishnan, K., El-Mangoush, M. A., Gerryo S. E. (1987),
Descriptive epidemiology of selected neuromuscular disorders in Benghazi, Libya,
Acta Neurol Scand 75, 95-100.

25. Sattler, R. (Redaktion), BAG Selbsthilfe (2006),
Kommunikation zwischen Parteien, Neuromuskuläre Erkrankungen,
Band 207; 28.
26. Sauty de Chalon, M.-R., Schmitz, M., Gesundheitsportal Onmeda-gofeminin.de
GmbH: www.onmeda.de/krankheiten/muskeldystrophie-definition-2799-2.html,
„Online im Internet“, Abfragedatum: 25.08.2011.
27. Sveen, M. L., Schwartz, M., Vissing, J. (2006),
High Prevalence and Phenotype-Genotype Correlations of Limb Girdle Muscular
Dystrophy Type 2I in Denmark,
Annals of Neurology Vol 59, No 5, 808- 815.
28. Takeshita, K., Yoshino, K., Kitahara, T., Nakashima, T., Kato, N. (1977),
Survey of Duchenne type and congenital type of muscular dystrophy in Shimane,
Japan,
Jap J Hum Genet 22, 43-47.
29. Tangsrud, S.-E., Halvorsen, S. (1988),
Child neuromuscular disease in Southern Norway. Prevalence, age and distribution
of diagnosis with special reference to “non-Duchenne muscular dystrophy”,
Clin Genet 34, 145-152.
30. Urtasun, M., Sáenz, A., Roudaut, C., Poza, J. J., Urtizberea, J. A., Cobo, A. M.,
Richard, I., Carcía Bragado, F., Leturcq, F., Kaplan, J. C., Martí Massó, J. F.,
Beckmann, J. S., López de Munain, A. (1998),
Limb-girdle muscular dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain),
Oxford University Press, 1735-1747.
31. Walton, J. N. (1955),
On the inheritance of muscular dystrophy,
Ann Hum Genet 20, 1-38.

32. Yates, J. R. W., Emery, A. E. H. (1985),
A population study of adult onset limb-girdle muscular dystrophy,
J Med Genet 22, 250-257.
33. Zatz, M., de Paula, F., Starling, A., Vainzof M. (2003),
The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. Neuromuscular Dis-
orders 13,
Elsevier B. V, 532-544.
34. Zidar, J. (1990),
Report of the number of neuromuscular patients registered at the Neuromuscular
Unit in Ljubljana, Yugoslavia,
Personal communication (zitiert nach Emery, 1991).
35. Zierz, S. (2003),
Muskelkrankheit, Neuromuskuläre Krankheit,
Thieme-Verlag Stuttgart, 106ff.
36. Zirn, B., Kress, W., Grimm, T., Berthold, L. D., Neubauer, B., Kuchelmeister, K.,
Müller, U., Hahn, A. (2008),
Clinical Report, Association of Homozygous LMNA Mutation R471C with New
Phenotype: Mandibuloacral Dysplasia, Progeria, and Rigid Spine Muscular Dystro-
phy,
American Journal of Medical Genetics Part A, 146A, 1049-1054.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Autosomal-dominante LGMD-Formen	3
Tabelle 2:	Autosomal-rezessive LGMD-Formen	4
Tabelle 3:	Punnet-Quadrat für den autosomal-dominanten Erbgang.....	11
Tabelle 4:	Punnett-Quadrat für den autosomal-rezessiven Erbgang	12
Tabelle 5:	Primäre und sekundäre Laminopathien	19
Tabelle 6:	Anzahl der einzelnen LGMD-Formen in den Jahren 1996-2008 und die LGMD-Formen in Prozentangaben	23
Tabelle 7:	Anzahl der autosomal-dominanten LGMD-Formen in den Jahren 1996-2008 und die autosomal-dominanten Formen in Prozentangaben	23
Tabelle 8:	Anzahl der autosomal-rezessiven LGMD-Formen in den Jahren 1996-2008 und die autosomal-rezessiven Formen in Prozentangaben	23
Tabelle 9:	Erfassung der autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven LGMD-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg in den Jahren 2004-2008.....	31
Tabelle 10:	Erfassung der Anzahl der DM1- und DM2-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg in den Jahren 2004-2008	32
Tabelle 11:	Anzahl und Inzidenz der autosomal-dominanten Erbgänge von 1996-2008	34

Tabelle 12:	Schätzung der Inzidenzen der autosomal-dominanten LGMD- Formen	34
Tabelle 13:	Autosomal-rezessive Erbgänge von 1996-2008 ohne heterozygote Mutationen	35
Tabelle 14:	Schätzung der Inzidenzen der autosomal-rezessiven LGMD- Formen	35
Tabelle 15:	Aufteilung der LGMD 2A-Patienten aus den Jahren 1996-2008 nach ihrer Mutationsart ohne Heterozygote.....	37
Tabelle 16:	Berechnung der prozentualen Verteilung der durch Westernblot gestellten Diagnosen	37
Tabelle 17:	Daten nach der Verteilung der Diagnosen, die anhand des Westernblotverfahrens gestellt wurden.....	38
Tabelle 18:	Phänotypen, Genotypen und Frequenzen beim autosomal- rezessiven Erbgang mit zwei Defektallelen.....	39
Tabelle 19:	Genotyp, Genotypannahmen nach Testung und Entdeckungsrate beim autosomal-rezessiven Erbgang mit zwei Defektallelen	40
Tabelle 20:	Genotyp nach Testung, Phänotyp nach Testung, tatsächlicher Genotyp und Frequenz multipliziert mit der Entdeckungsrate beim autosomal-rezessiven Erbgang mit zwei Defektallelen	41
Tabelle 21:	Berechnung der homozygoten Mutationsträger	43
Tabelle 22:	Berechnung der compound-heterozygoten Mutationsträger	43

Tabelle 23:	Anzahl der LGMD 2A-Patienten aus den Patientenakten im Vergleich zu der Anzahl der Patienten mit einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8.....	44
Tabelle 24:	Daten aus den Patientenakten den Daten aus einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8 gegenübergestellt	45
Tabelle 25:	Inzidenzen der autosomal-rezessiven LGMD-Formen geschätzt anhand der Patientenakten sowie nach einem Testverfahren mit einer Sensitivität von 0,8.....	45
Tabelle 26:	Vergleich der Inzidenzen und Prävalenzen der LGMD aus der Literatur mit den Daten aus Würzburg	50

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Musterstammbaum für den autosomal-dominanten Erbgang	11
Abbildung 2:	Musterstammbaum für den autosomal-rezessiven Erbgang	12
Abbildung 3:	Stammbaum der Familie 1	15
Abbildung 4:	Stammbaum der Familie 2	17
Abbildung 5:	Die Anzahl der LGMD-Fälle in den Jahren 1996-2008 am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg verteilt auf die einzelnen LGMD-Formen	22
Abbildung 6:	Die Anzahl der autosomal-dominant vererbten heterozygoten LGMD-Fälle 1B und 1C aus dem Institut für Humangenetik an der Universität Würzburg in den Jahren 1996-2008	24
Abbildung 7:	Die Anzahl der LGMD 2A-Fälle aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg unterteilt nach ihrer Mutationsart.....	24
Abbildung 8:	Die Anzahl der LGMD 2B-Fälle aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg unterteilt nach ihrer Mutationsart.....	25
Abbildung 9:	Die Anzahl der LGMD 2D-Fälle aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg unterteilt nach ihrer Mutationsart	25
Abbildung 10:	Die Anzahl der LGMD 2I-Fälle aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg unterteilt nach ihrer Mutationsart	26

Abbildung 11:	Vergleich der Anzahl der Fälle der verschiedenen Mutationsarten unter den einzelnen LGMD-Formen.....	26
Abbildung 12:	Anzahl der LGMD-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg, verteilt auf die Jahre 1996-2008.....	27
Abbildung 13:	Verteilung der autosomal-rezessiven Fälle von 1996 bis 2008 auf ihre Mutationsarten	28
Abbildung 14:	Verteilung der autosomal-dominanten Fälle von 1996 - 2008 auf ihre Mutationsarten	28
Abbildung 15:	Erfassung der Anzahl der autosomal-rezessiven Fälle, ohne heterozygoten Mutationen, von 1996 bis 2008 am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg	29
Abbildung 16:	Erfassung der autosomal-dominanten Fälle von 1996 bis 2008 am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg	29
Abbildung 17:	Erfassung der autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven LGMD-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg in den Jahren 2004-2008	31
Abbildung 18:	Erfassung der Anzahl der DM1- und DM2-Fälle am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg in den Jahren 2004-2008	32

Anhang

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med T. Grimm für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. K. Reiners danke ich recht herzlich für die Übernahme des Koreferates.