

Aus dem Institut für Humangenetik
der Universität Würzburg
Abteilung für Medizinische Genetik
Leiter: Professor Dr. med. T. Grimm

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

vorgelegt von
Annette Neumayr
aus Würzburg, Juni 2007

Referent: Prof. Dr. med. T. Grimm

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Höhn

Tag der mündlichen Prüfung: 21. November 2007

Die Promovendin ist Ärztin.

Für Sophie, meine
kleine Schwester, die
Du nie mit uns über
blühende Wiesen laufen
konntest,
in Liebe.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Thema der Arbeit (Fragestellung)	1
2. Myotone Dystrophie (DM1)	7
2.1. Historisches.....	7
2.2. Epidemiologie	9
2.3. Klinisches Bild.....	9
2.3.1. Muskuläre Symptome	10
2.3.2. Extramuskuläre Symptome	11
2.4. Kongenitale Form.....	13
2.5. Apparative Diagnostik.....	15
2.6. Molekulargenetische Grundlagen.....	18
3. Proximale Myotone Myopathie (DM2/PROMM)	20
3.1. Historisches.....	20
3.2. Epidemiologie	22
3.3. Klinisches Bild.....	22
3.3.1. Muskuläre Symptome	23
3.3.2. Extramuskuläre Symptome	25
3.4. Apparative Diagnostik.....	26
3.5. Molekulargenetische Grundlagen.....	28
4. Eigene Untersuchungen.....	30
4.1. Auswahl des Untersuchungsmaterials	30
4.2. Art der Datenerfassung	31
4.3. Molekulargenetische Diagnostik.....	32
5. Datenauswertung	33
5.1. Daten aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg	33
5.2. Daten deutschlandweit positiv auf DM2/PROMM getesteter Patienten in den Jahren 2005 und 2006.....	34
6. Graphische Auswertung der Ergebnisse.....	36
6.1. Patientenzahlen des Instituts für Humangenetik in Würzburg im zeitlichen Verlauf	36
6.2. Häufigkeit von DM1 zu DM2/PROMM im Vergleich.....	38
6.2.1. Häufigkeitsverteilung im zeitlichen Verlauf	38
6.2.2. Häufigkeitsverteilung der DM1 und DM2/PROMM Patienten an der Universität Würzburg summiert in den Jahren von 1993 bis 2006	40
6.2.3. Verdachtsdiagnose versus molekulargenetisch gesicherter Diagnose in den Jahren 2005 und 2006	43
6.2.3.1. Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen bei Verdachtsdiagnose auf PROMM	43
6.2.3.2. Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen bei Verdachtsdiagnose auf DM1 und PROMM	43

6.2.3.3. Häufigkeitsverteilung bei molekulargenetisch gesicherter Diagnose bei Verdachtsdiagnose auf DM1	44
6.3. Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter DM2/PROMM Diagnosen an den verschiedenen diagnostischen Zentren in Deutschland für die Jahre 2005/2006.....	45
7. Schlussfolgerungen /Diskussion	46
7.1. Verlauf in der molekulargenetischen Diagnostik von DM1 und DM2/PROMM in den letzten 13 Jahren	46
7.2. Verhältnis von DM1 zu DM2/PROMM	48
7.3. Häufigkeit von DM2/PROMM in Deutschland	49
8. Zusammenfassung	50
9. Literaturverzeichnis.....	51
10. Anhang	61
11. Danksagung.....	64

1. Einleitung

1.1. Thema der Arbeit (Fragestellung)

Die myotonen Dystrophien sind eine Gruppe von Multisystemerkrankungen, die durch muskuläre Symptome und systemische Manifestationen gekennzeichnet sind.

Man unterscheidet sie von den nicht-dystrophen Myotonien, die auf genetisch bedingten Störungen der muskulären Chlorid- und Natriumkanäle beruhen und nur die Muskulatur betreffen.

Unter den myotonen Dystrophien wird die myotone Dystrophie Typ 1 (DM1/ Curschmann-Steinert-Erkrankung) von der Myotonen Dystrophie Typ 2 oder Proximale Myotone Myopathie (DM2/PROMM oder Ricker-Syndrom) abgegrenzt.

Muskuläre Symptome zeigen sich bei den myotonen Dystrophien vor allem in Form von Myotonie, Muskelschwäche und Muskelatrophie, welche klinisch und elektromyographisch nachweisbar sind.

Unter Myotonie versteht man eine Muskelsteifigkeit infolge verzögerter Relaxation nach willkürlicher Anspannung (Kennzeichen des „nicht Loslassen können“).

Systemische Manifestationen fallen vor allem durch Katarakte, kardiale und endokrine Störungen auf.

Eine kongenitale Form ist nur bei DM1 bekannt und hat eine besonders schwere Verlaufsform.

Die myotone Dystrophie (DM1) wurde 1909 von Steinert und von Batten und Gibb erstmals als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben, 1992 wurde das, für diese Erkrankung verantwortliche Gen identifiziert.

Die proximale myotone Myopathie (PROMM/DM2) wurde erstmals 1994 von Ricker und Mitarbeitern als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben. Sie ist der DM1 zwar in vielen Aspekten ähnlich, kann aber mit der DM1-Mutation nicht assoziiert werden.

Das für diese Erkrankung verantwortliche Gen wurde 2001 identifiziert (Liquori et al. 2001).

Sie zeichnet sich durch eine überwiegend proximale Muskelschwäche und Steifheit der Glieder, uncharakteristische Muskelschmerzen und einen milderen Krankheitsverlauf aus (Schneider-Gold 2004).

Die Myotone Dystrophie (DM1) ist die häufigste autosomal-dominant vererbte Muskeldystrophie im Erwachsenenalter (Harper 2001; Grimm und Holinski-Feder 2006).

Sie wird mit einer Häufigkeit von 1:8.000 bis 1:20.000 beschrieben und ist somit die zweithäufigste erbliche Muskelerkrankung nach der Duchenne-Muskeldystrophie.

Die Literaturangaben bezüglich der Prävalenz von DM1 schwanken zwischen 3,3 - 20,0 pro 100.000 Einwohner, in Tabelle 1 sind die wesentlichen durchgeführten Studien aufgelistet.

Begrifflich muss man zwischen Prävalenz und Inzidenz unterscheiden. Prävalenzangaben spiegeln die Anzahl erkrankter Personen während einer bestimmten Zeit in Bezug auf eine Gesamtpopulation wieder, Inzidenz gibt die Anzahl genetisch Betroffener in Bezug auf die gesamte Geburtenrate an, unabhängig vom Auftreten der Erkrankung während der Studie. Für eine Erkrankung, welche die Lebensspanne verkürzt, liegen die Prävalenzangaben natürlich niedriger als die Inzidenzangaben (Harper 2001).

Die vorliegenden Daten über DM1 stammen alle aus einer Zeit vor Entdeckung der PROMM/DM2 und den Möglichkeiten der Molekulargenetischen Diagnostik, und dürften somit auch Patienten mit

PROMM/DM2 enthalten, die zu dieser Zeit noch nicht diagnostizierbar waren.

Tabelle 1.1.: Studien zur Prävalenz der DM1 in verschiedenen Bevölkerungen

Land	„Region“	Prävalenz (pro 100.000)	Anzahl der Fälle	Gesamte Population	Quelle & Jahresangabe
UK	Nord Irland	2,4	33	1,37 x 10 ⁶	Lynas (1957)
	Wales (South)	7,1		9,4 x 10 ⁵	MacMillan and Harper (1991)
Spanien	Mallorca	11,0	60	5,5 x 10 ⁵	Burcet et al. (1992)
	Guipuzcoa (Baskenland)	26,5	183	6,9 x 10 ⁵	Lopez de Munain et al. (1993)
Italien	Turin	2,1	24	1,16 x 10 ⁶	Pinessi et al. (1982)
	Venedig	2,68		4,1 x 10 ⁶	Mostacciolo et al. (1987)
	Padua (Nord-Ost Italien) & Toskana (Zentral Italien)	9,31			Siciliano et al. (2001)
	Gesamt	6,9-9,0			Mostacciolo et al. (1987)
Deutschland	West-	5,5		54,6 x 10 ⁶	Grimm (1975); Inzidenz (persönliche Mitteilung Grimm)
Schweden	Norbottens	36,5	95	2,5 x 10 ⁶	Floderus and Rolander (1961)
Schweiz		4,9	229	4,6 x 10 ⁶	Klein (1958)
Kroatien	Istrien	18,1	33		Medica et al. (1997)
Serbien	Zentral-	3,3-3,8	154		Mladenovic et al. (2005)
USA	Rochester	3,3	1	3 x 10 ⁴	Kurland (1958)
Kanada	(Saguenay)	189		3 x 10 ⁵	Mathieu et al. (1990)
Süd Afrika	Transvaal Afrikaans	14,3			Lotz and Van der Meyden (1985)
Japan	(San-In)	2,7		1,4 x 10 ⁶	Takeshita et al. (1981)
	Okinawa	9,13			Nakagawa et al. (1991)
Island		28,2	82		Leifsdottir et al. (2005)
New Zealand	europäischen Ursprungs	11,6	21		Ford et al. (2006)

Israel	in Israel lebende Juden	15,7			Segel et al. (2003)
Afrika	Sub-Sahara	Nicht vorhanden	1		Goldman et al. (1994, 1996)
Serbien	Belgrad	5,3	101		Mladenovic et al. (2006)

Manche der regionalen Studien in Tabelle 1 scheinen durch eine regional hervorgerufene sehr hohe Prävalenz beeinflusst zu sein. Diese Populationen haben sehr wenige Ureinwohner und eine sehr schnell wachsende Bevölkerung (z.B.: Norbottens, Nord-Schweden; Baskenland, Spanien; Istrien, Spanien; Saguenay, Kanada).

Diese erhöhten Prävalenzen ergeben sich bei isoliert lebenden Populationen, die auf nur wenige Vorfahren zurückgehen („Founder-Effekt“) (Veillette et al. 1989).

Nimmt man die verschiedenen europäischen Populationen zusammen und ignoriert Regionen mit lokal sehr hohem Auftreten der Erkrankung, würde dies auf eine Prävalenz von 5 - 20 pro 100.000 Einwohner hindeuten (Harper 2001).

Die Prävalenz der DM2/PROMM wird aufgrund von Untersuchungen verschiedener Stellen (Schneider-Gold 2004, Ricker 1999) auf eine ähnliche Häufigkeit, wie die der myotonen Dystrophie, also etwa auf 1:8.000 Geburten (8,5/100.000 Einwohner) geschätzt (Harper 2001). Literaturangaben zu Untersuchungen der Häufigkeit der DM2/PROMM gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

Die Gesamthäufigkeit autosomal dominanter Krankheiten beträgt etwa 7: 10.000 (Grimm 2006). Der Versuch, die Gesamthäufigkeit genetisch bedingter Erkrankungen, wie DM1 und DM2/PROMM anzugeben, stößt an Grenzen, da die Erkrankung nicht einheitlich in einer Population erfasst werden kann. Zum Teil ist sie zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht klinisch ausgeprägt, außer wie bei der kongen-

italen Form der DM1, oder sie wird nie molekulardiagnostisch diagnostiziert, da bei den auftretenden Symptomen nicht an DM1 oder DM2/PROMM gedacht wird.

Da mittlerweile für beide Formen der myotonen Dystrophie durch die Molekulargenetik eindeutige Diagnosen gestellt werden können, lässt diese nun eine Hochrechnung in Bezug der beiden Erkrankungen zueinander und bezogen auf eine allgemeine Prävalenz zu.

Es stellt sich nun die Frage, wie groß die Häufigkeit von PROMM im Vergleich zu DM1 ist und welchen Stellenwert diese beiden myotonen Dystrophien zu anderen vererblichen Muskelerkrankungen einnehmen.

In der Zeitschrift Medizinische Genetik wird regelmäßig eine Liste der durchführbaren molekulargenetischen Analysen publiziert (Schmidtke 1989; Schmidtke 1990 (a); Schmidtke 1990 (b); Schmidtke 1990 (c); Schmidtke 1991; Schmidtke 1992 (a), Schmidtke 1992 (b); Schmidtke 1995; Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern 1994; Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern 1999; Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern 2000; QSD-MD Leistungsverzeichnis 2002; QMBD-Molekulargenetik 2004; HGQN Diagnostikliste 2006). Die Entwicklung der Anzahl der Labors, die molekulargenetische Diagnostik für DM1 und DM2 anbieten, ist in Tabelle 1.2. aufgeführt.

Im Vergleich zu dieser Quelle gibt es laut ORPHANET, einer Datenbank für seltene Erkrankungen, insgesamt sechs Institutionen (Magdeburg, Marburg, München, Rostock, Ulm und Würzburg), die zurzeit eine molekulargenetische Diagnostik für PROMM/DM2 anbieten. Diese

Datenbank gibt somit eine Institution mehr an als die Zeitschrift Medizinische Genetik.

Zur Relevanz der einzelnen Institutionen und deren unterschiedlichen Gewichtung für die Diagnostik der PROMM/DM2 später in dieser Arbeit.

Tabelle 1.2.: Übersicht über die Anzahl der Labors für die molekulargenetische Diagnostik von DM1 und DM2/PROMM seit Bestehen der Diagnostik

Liste	Anzahl der Einrichtungen		Bemerkungen
	DM1-Diagnostik	DM2-Diagnostik	
Nr. 4 1989	1	0	in Holland
Nr. 5 1989	1	0	in Holland
Nr. 6 1990	2	0	Deutschland und Holland
Nr. 7 1990	3	0	
Nr. 8 1991	3	0	
Nr. 9 1992	3	0	
Nr. 10 1993	6	0	DM1-Diagnostik ab 1993 auch in Würzburg
Nr. 11 1994	6	0	
Nr. 12 1995	8	0	
Nr. 13 1996	10	0	
Nr. 14 1997	15	0	
1999	21	0	
2000	22	0	
2001	22	0	
2002	18	4	DM2-Diagnostik ab 2002 auch in Würzburg
2004	20	5	
2006	18	5	
2007 (nach HGQN-Datenbank)	16	5	DM2-Diagnostik in Magdeburg, München, Ulm, Würzburg, Zürich

Deutschlandweit gibt es 4 Zentren (s. Tabelle 1.2.), die mittlerweile die molekulargenetische Untersuchung auf DM2/PROMM anbieten. Im Vergleich hierzu gibt es für die molekulargenetische Diagnostik der DM1 16 Zentren, somit ergibt sich ein Verhältnis anbietender Labors für DM1:DM2/PROMM von 4:1. Dieses Ungleichgewicht sollte bei der Interpretation der Daten eines Instituts, welches beide Untersuchungen anbietet berücksichtigt werden.

2. Myotone Dystrophie (DM1)

2.1. Historisches

Die Geschichte der Myotonie beginnt in Wirklichkeit nicht mit der myotonen Dystrophie selbst, sondern mit der Myotonia congenita und Dr. Julius Thomsen, der sie als erstes beschrieben hat.

Thomsen beschrieb sehr genau die Kardinalsymptome dieser Erkrankung, die Myotonie selbst, die Heredität, sowie ihre langsame Progredienz und Benignität.

Wilhelm Erb studierte in der Folge die elektrischen Reaktionen der Muskulatur, sowie deren Histologie.

Unter den Fällen mit Myotonia congenita, die Erb untersuchte, befanden sich auch einige Patienten mit Muskelschwund, die sicherlich schon Fälle der erst später bekannt werdenden myotonen Dystrophie waren (Harper 2001).

Die myotone Dystrophie wurde erstmals 1909 als eigenständiges Krankheitsbild von Steinert und von Batten und Gibb beschrieben (Harper 2001).

Die Veröffentlichung ihrer Berichte legte den Grundstein für die Untersuchung der myotonen Dystrophie und, es ist schnell offensichtlich geworden, dass sie viel verbreiteter war, als die Myotonia congenita.

Steinert dokumentierte die charakteristische Verteilung von Muskelschwäche und Muskelschwund seiner Patienten. Von entscheidender Bedeutung war auch Steinerts Beobachtung von testikulärer Atrophie bei vier seiner Patienten, die erste Dokumentation einer systemischen Komponente der neuromuskulären Erkrankung.

1912 stellte Curschmann fest, dass bei Patienten mit myotoner Dystrophie gehäuft Katarakte auftraten. Das Auftreten von testikulärer Atrophie, sowie das Auftreten der Katarakte als systemische Komponente veranlassten ihn, die myotone Dystrophie nicht als eine rein neuromuskuläre Erkrankung, sondern als systemische Erkrankung zu klassifizieren.

Die nächste extramuskuläre Manifestation der Erkrankung, die Curschmann (1912, 1925) feststellte war, dass viele seiner Patienten abnorme Persönlichkeiten und eine niedrige Intelligenz aufwiesen.

Fleischer stellte dann 1916 einen Zusammenhang her zwischen dem Auftreten nur eines Symptoms, dem Katarakt in der ersten Generation und dem Auftreten einer Summe neuromuskulärer Symptome in der zweiten Generation. Fleischer dokumentierte als erster anhand solcher Familienstammbäume eine so genannte „Antizipation“, d.h. einen früheren Krankheitsbeginn und eine schwerere Krankheitsausprägung in der nachkommenden Generation (Fleischer 1918).

Dies stellte auch den ersten Zusammenhang dar, der eine Erblichkeit der Erkrankung erklären würde.

Trotz der generellen Übereinstimmung zu dieser Zeit, dass es sich um eine erbliche Erkrankung handle, blieb noch für längere Zeit der genauere Mechanismus unbekannt.

In den 1980-er Jahren, als die molekulargenetischen Techniken die Isolierung einzelner Gene möglich machte, wurde ein Meilenstein in der Geschichte der DM1 gelegt.

1992 wurde die für die DM1 verantwortliche Genmutation gefunden. Die verantwortliche Mutation ist eine variabel expandierte Trinukleotid Sequenz (CTG), welche dazu neigt, von Generation zu Generation zu expandieren und sehr instabil zu sein. Dieser Sachverhalt lieferte nun eine Erklärung für die extreme Variabilität der Symptomatik, sowie die Antizipation über Generationen hin weg (Harper 2001).

2.2. Epidemiologie

Die myotone Dystrophie ist die häufigste degenerative Muskelerkrankung des Erwachsenenalters. Die inkomplette Penetranz der Erkrankung ist molekulargenetisch auf die instabile Penetranz und das somatische Mosaik zurückzuführen.

Die Diagnosestellung ist insbesondere bei oligosymptomatischen Patienten erschwert (Schneider-Gold 2004).

Prävalenzangaben schwanken zwischen 5,5 pro 100.000 Einwohner (Grimm 1975) und 8,5 pro 100.000 Einwohner (Harper 2001). Höhere Zahlen ergaben sich bei isoliert lebenden Populationen, die auf nur wenige Vorfahren zurückgehen („Founder-Effekt“) (Veillette et al. 1989).

2.3. Klinisches Bild

Die myotone Dystrophie zu diagnostizieren dürfte eigentlich für keinen Arzt ein Problem darstellen, der einen symptomatischen Patienten vorgestellt bekommt.

Das klinische Bild der myotonen Dystrophie ist eigentlich eindeutig, vorausgesetzt der Arzt hat die Möglichkeit dieser Diagnose im Hinterkopf.

Nur allzu oft ist es aber so, dass sich Patienten mit nur einem einzigen Symptom vorstellen, das dann oft noch nicht einmal neuromuskulärer Natur ist.

Sie kommen wegen eines Kataraktes, Dysphagie oder respiratorischen Problemen zum Arzt, der behandelnde Arzt konzentriert sich dann auf das momentane Problem und es werden zusätzliche Muskelschwäche oder andere im Kontext wegweisende Symptome oft übersehen oder fehl interpretiert.

Auch der symptomatische Beginn der Erkrankung macht die Diagnostik nicht einfacher, im Schnitt liegt das Erkrankungsalter der Patienten bei 20-25 Jahren.

2.3.1. Muskuläre Symptome

Keine der anderen erblichen Myopathien des Erwachsenenalters zeigt die gleiche Kombination von Schwäche der Gesichtsmuskulatur, Mitbeteiligung des Kiefers und der vorderen Halsmuskeln, sowie einer distalen Schwäche der Extremitäten.

Eine Schwäche der proximalen Muskeln kann im Verlauf der Erkrankung hinzutreten (Harper 2001).

Die Gesichtsmuskelschwäche zeigt sich mit typischer Fazies myopathica (muskulär bedingter beidseitiger Ptose und temporaler Atrophie, sowie Atrophie des Masseters). Sie ist eines der ersten und konstantesten Symptome der DM1 und lässt sich am eindrucksvollsten in Familienfotographien feststellen (Harper 2001).

Die Sprache kann aufgrund einer Schwäche des Gaumensegels und der pharyngealen Muskulatur verwaschen und näselnd sein, jedoch weniger ausgeprägt und nicht fluktuierend wie bei der Myasthenia gravis (Schneider-Gold 2004). Die Funktion des Zwerchfells und der Interkostalmuskulatur kann durch die Myotonie und den dystroph-

ischen Muskelumbau eingeschränkt sein und eine alveoläre Hypoventilation bedingen.

Die Myotonie wird von den Patienten v.a. in Form eines „nicht Loslassen Könnens“ nach festem Faustschluss (sog. Faustschlussmyotonie) oder einer Steifigkeit der Beine beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Gehen bemerkt.

Eine lokale myotone Reaktion des Muskels nach Beklopfen wird als Perkussionsmyotonie bezeichnet.

Die Myotonie kann insbesondere im Bereich der Hände ausgeprägt sein und in Kombination mit der distal betonten Muskelschwäche zu einer deutlichen Beeinträchtigung der manuellen Fähigkeiten führen (Schneider-Gold 2004).

2.3.2. Extramuskuläre Symptome

Der multisystemische Charakter der myotonen Dystrophie ist diagnostisch wegweisend.

Der myotone Katarakt ist das häufigste und diagnostisch hilfreichste extramuskuläre Symptom. Präsenile Katarakte sind bei bis zu 86% der Patienten mit DM1 nachweisbar (Harper 1973).

Ein Katarakt kann bei oligosymptomatischen Verläufen, insbesondere bei Patienten mit Repeatexpansionen unter 400 CTG Repeats, lebenslang das einzige klinische Symptom der Erkrankung sein.

Bei der DM1 ist ein breites Spektrum von kardialen Symptomen bekannt (Pelagornio et al. 2002). Eine Beteiligung des kardialen Reizleitungssystems, insbesondere des His'schen Bündels, kann zu schwerwiegenden Erregungsausbreitungs- und Rückbildungsstörungen mit Gefahr des plötzlichen Herztodes führen, welcher bis zu 30% der Todesursachen bei DM1 darstellt. Selten kommt es auch zu pect-

anginösen Beschwerden und myokardialer Dysfunktion (Pelagornio et al. 2002).

Betroffen ist auch das endokrine System und weit verbreitet bei Patienten mit DM1. 6,5% der Patienten haben einen Diabetes mellitus oder eine pathologische Glukosetoleranz infolge einer Insulinresistenz (Harper 1989).

Bei einem Teil der männlichen Patienten zeigt sich ein primärer Hypogonadismus (Harper 2001). Histopathologisch zeigt sich eine Atrophie, Hyalinisierung und Fibrose der Tubuli seminiferi. Die Fertilität ist häufig, aber nicht bei allen Patienten mit testikulärer Atrophie eingeschränkt (Schneider-Gold 2004).

Bei Frauen besteht nur selten ein primärer Hypogonadismus, es kommt jedoch gehäuft zu Aborten und anderen Schwangerschaftskomplikationen.

Eine Stirnglatze findet sich überwiegend bei jungen männlichen Betroffenen, fällt bei weiblichen Betroffenen phänotypisch aber besonders auf.

Insbesondere bei Pat. mit Repeatexpansionen über 1000 CTG Repeats kann eine Beteiligung des zentralen Nervensystems mit Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten, Verarmung von Antrieb und Interessen, Dysphorie und Persönlichkeitsstörungen als Ausdruck einer Enzephalopathie beobachtet werden (Spranger et al. 1999).

In der kranialen Kernspintomographie lässt sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte, meist generalisierte Hirnatrophie darstellen. Das Ausmaß der Hirnatrophie, sowie subkortikale Entmarkungsherde korrelieren in der Regel mit dem Grad der mentalen Beeinträchtigung, der Krankheitsdauer sowie der CTG-Expansion (Bachmann et al. 1996).

2.4. Kongenitale Form

Die kongenitale Form der myotonen Dystrophie tritt vor allem bei Kindern klinisch eindeutig betroffener Mütter, die bereits charakteristische Symptome (Muskelschwäche, Myotonie) haben, auf (Koch et al 1991).

Sehr selten findet sich auch eine kongenitale Form bei paternaler Vererbung.

Bei diesen Kindern fallen oft schon während der Schwangerschaft ein Polyhydramnion, sowie spärliche Kindsbewegungen auf.

Oft findet man in der Anamnese dieser Mütter vorangegangene Spontanaborte oder Totgeburten.

Die betroffenen Kinder weisen meist Expansionen von über 1.000 CTG Repeats auf (Schneider-Gold 2004).

Kongenital erkrankte Kinder weisen meist postnatal eine respiratorische Insuffizienz, eine generalisierte Muskelhypotonie („floppy infant“) mit einer ausgeprägten Schwäche der mimischen Muskulatur (zeltförmige Oberlippe und herabhängender Unterkiefer), Probleme beim Schlucken und Saugen auf. Später fallen dann Gedeihstörungen, sowie eine psychomotorische Retardierung auf (Harper 2001).

Wesentliche postnatale Symptome bei Kongenitaler myotoner Dystrophie sind:

- Hypotonie
- Bilaterale Gesichtsschwäche (zeltförmige Oberlippe und herunterhängender Unterkiefer oder karpfenförmiger Mund)
- Respiratorische Defizite
- Saug- und Schluck-Schwierigkeiten
- Verspätete motorische und geistige Entwicklung
- Angeborene Fußdeformitäten und andere Kontrakturen (in 50% der Fälle).

Die muskuläre Hypotonie ist eines der auffälligsten Symptome bei Neugeborenen und einer der Hauptgründe, warum sie medizinisch auffallen. Im Vergleich zu anderen neuromuskulären Erkrankungen mit Hypotonie, zeigt sich hier eine stetige Verbesserung der Symptomatik. Nach dem 3. – 4. Lebensjahr ist diese bei betroffenen Kindern kaum noch nachzuweisen.

Die Gesichtsschwäche ist vielleicht das charakteristischste Symptom der kongenitalen Form, sie ist in 80% der Fälle vorhanden. Wenn diese Kinder älter werden, wird sie im Verlauf immer ausgeprägter. Charakteristischerweise zeigt sich diese in einem offen stehendem Mund mit typischen Oberlippen in Form eines Zeltes und dem hängenden Unterkiefer, dem so genannten „Karpfen-Maul“.

In 2/3 der untersuchten Fälle mit kongenitaler Form zeigten sich Ernährungsprobleme. Vor allem in Form von Würgen und Regurgitation von Essen, v.a. in Zusammenhang mit einer Schwäche der Zunge (Harper 2001).

Das Kardinalsymptom der Myotonen Dystrophie im Erwachsenenalter, die Myotonie ist kein primäres Symptom bei der kongenitalen myotonen Dystrophie (Harper 2001).

Eine frühe Manifestation der DM1 im Kindesalter (>1 Jahr) kann hingegen gleichermaßen bei Kindern betroffener Mütter, wie Väter vorkommen (Schneider Gold 2004).

Myotonie zeigt sich kaum vor dem 5. Lebensjahr, ist aber nach dem 11. Lebensjahr konstant nachweisbar (Harper 1975).

2.5. Apparative Diagnostik

Die myotone Dystrophie kann theoretisch alle Systeme des Körpers betreffen, so dass die potentiellen Möglichkeiten zur Diagnostik sehr groß sind.

Das heißt, es ist wichtig zu entscheiden welche Tests klinisch relevant sind, solange die Erkrankung noch unklar ist, und welche Tests gemacht werden sollten, wenn die Erkrankung erstmal diagnostiziert wurde, um klinisch relevante Probleme aufzudecken.

Primär ist die DM1 eine rein klinische Diagnose. Sie benötigt eine genaue Erfassung der Symptome und klinischen Auffälligkeiten.

Heutzutage steht an erster Stelle die molekulargenetische Analyse bzgl. der CTG-Expansion, welche die Frage nach der Erkrankung dann auch gleich beantwortet.

Elektromyographische Untersuchung:

Elektromyographisch zeigt sich die Myotonie in 2 bis zu 11 Sekunden andauernden myotonen Serienentladungen mit einer Abnahme der Amplitude und der Frequenz, welche akustisch mit einem so genannten „Sturzkampfbombergeräusch“ einhergeht (Schneider-Gold 2003). Längere Entladungen von bis zu 1 Minute zeigen sich bei Polymyositis und Erkrankungen, die mit einer Deinnervierung einhergehen.

Es zeigt sich eine mittlere Entladungsfrequenz von 70/s.

Das „Warm-up-Phänomen“, welches sich klinisch mit einer Abnahme der Steifigkeit der Muskulatur, mit Zunahme von Aktivität zeigt, lässt sich auch elektromyographisch nachweisen.

Die elektromyographisch aufgezeichnete Intensität der Myotonie korreliert meist mit der sich klinisch zeigenden Myotonie (Harper 2001).

Muskelbioptische Befunde:

Die muskelbioptische Untersuchung wird heutzutage kaum noch genutzt, um eine DM1 zu diagnostizieren, da heutzutage an erster Stelle die molekulargenetische Diagnostik steht.

Hilfreich kann sie jedoch sein, bei nicht typischem klinischem Bild v.a. in Abgrenzung zu anderen muskulären Erkrankungen.

Histologisch gibt es keine spezifischen Korrelate, die eine Diagnose zulassen würden. Es ist eher eine Kombination von Merkmalen, die auf eine myotone Dystrophie schließen lassen.

Es zeigen sich typischerweise folgende Punkte: Zunahme der zentral liegenden Kerne, welche sich im Längsschnitt häufig als Ketten von Kernen darstellen. Dies ist eine der charakteristischsten Veränderungen, die sich häufig schon in einem frühen Stadium zeigt, oft bevor sich andere signifikante Änderungen im Muskel zeigen. Initial ist die Anzahl der zentral liegenden Kerne gering, sie nimmt dann progressiv mit Schwere der Erkrankung zu. Im Längsschnitt sieht man dann so genannte Kernketten.

Auch wenn man die Zunahme der zentral liegenden Kerne in anderen Muskelerkrankungen sieht, so sieht man die zentralen Kernketten in dieser Ausprägung in keiner anderen Dystrophie (außer, wie es jetzt scheint bei PROMM) (Harper 2001).

Weiterhin zeigen sich homogene sarkoplasmatische Bereiche, die häufig aneinander stoßen und ringförmige Fasern bilden. Histochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass sie aus nicht geordnetem, aber normalem intermyofibrillärem Material bestehen, mit kompletter Abwesenheit von Myofibrillen und deren assoziierten Enzymen (Harper 2001).

Bei der myotonen Dystrophie findet man außerdem ein Ungleichgewicht der Typ 1 und Typ 2 Fasern. Es zeigt sich eine Typ 1 Faser Atrophie, während die Typ 2 Fasern tendenziell hypertrophieren. Diese Kombination ist sehr spezifisch für myotone Dystrophie, und man sieht sie sehr selten bei anderen Dystrophien oder anderen myotonen Erkrankungen.

Es reicht keines der beschriebenen Merkmale alleine aus, um eine DM1 zu diagnostizieren. Nur das Auftreten der Merkmale in Kombination erlaubt die Diagnose einer DM1 mit höherer Wahrscheinlichkeit zu stellen (Harper 2001).

Laborparameter:

Laborchemisch zeigt sich eine mäßig-gradige Erhöhung der Serum-Kreatinkinase (CK-MM), in der Regel unter 1000 U/l. Oft zeigt sich auch eine meist isolierte Erhöhung der gamma-GT.

Der Erhöhung der gamma-GT wird auf eine Stase in den kleinen Gallengängen zurückgeführt.

Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei bis zu 80% der Patienten nachgewiesen und wird auf einen beschleunigten Metabolismus des Immunglobulines IgG1 zurückgeführt

Primäre Diagnostik bei DM1:

- Molekulargenetische Untersuchung (bei allen Fällen)
- Elektromyographische Untersuchung (nur bei speziellen Umständen)
- Ophthalmologische Untersuchung
- Muskelbiopsie (nur noch selten erforderlich)

Basisdiagnostik in Bezug auf klinisch assoziierte Probleme:

- Ophthalmologische Untersuchung (v.a. früher Katarakt)
- EKG (immer)

- Lungenfunktionstest
- Blutzuckertest

2.6. Molekulargenetische Grundlagen

Die myotone Dystrophie ist eine autosomal dominant vererbte multisystemische Erkrankung, die mit einer CTG-Repeat-Expansion auf Chromosom 19 assoziiert ist.

Innerhalb des menschlichen Genoms finden sich immer wieder DNA-Sequenzen, die sich aus vielfach wiederholenden Nukleotid-Folgen bestehen (Murken und Cleve 1994). Die Änderung ihrer Länge erlangt pathologische Bedeutung, wenn ein bestimmter Stellenwert überschritten wird und es bei der Vererbung zu einer „dynamischen“ Zunahme der Repeatlänge kommt. Die jeweilige Mutationsrate hängt von der Repeatlänge ab. (Schneider-Gold 2004).

Es handelt es sich um eine Cytosin-Thymin-Guanin-Trinukleotidexpansion, die sog. CTG-Expansion auf Chromosom 19 (Brook et al. 1993).

Die Trinukleotidexpansion liegt auf einem nicht translatiertem Bereich des DM-Proteinkinase-1-Gens (DMPK1).

Bei gesunden Individuen findet man im DMPK1 Gen 5 - 37 CTG- Kopien auf beiden Chromosomen 19.

Bei erkrankten Patienten finden sich ein Allel mit einer normalen Kopienzahl und ein Allel mit einer expandierten Anzahl von 50 bis 2.000 CTG-Repeats (Schneider-Gold 2004).

Bisher sind außer der CTG-Expansion keine andersartigen Mutationen (z.B. Punktmutationen) im DMPK1-Gen beschrieben worden (Schneider-Gold 2004). Die Größe der expandierten CTG-Sequenz korreliert weitgehend mit dem klinischen Bild, es kann aber nicht zwingend von der Länge der Repeatexpansion auf die Schwere der Erkrankung geschlossen werden.

In seltenen Fällen weisen auch Patienten mit einer großen Expansion einen nur milden Phänotyp auf, was auf die somatische Heterogenität zurückzuführen ist. So haben Individuen mit einer geringen Anzahl an Repeats (50-100 CTG-Repeats) häufig als einziges Symptom einen präsenilen Katarakt. Für den klassischen Phänotyp ist am ehesten von einer CTG - Anzahl von 200-1.000 und bei der kongenitalen Form von über 2.000 CTG-Repeats auszugehen. (Schneider-Gold 2004). In der Regel wird die CTG-Sequenz nur in der Leukozyten-DNS des Patienten bestimmt. Da aber die verschiedenen Organsysteme unterschiedliche Expansionen (somatische Heterogenität, somatisches Mosaik) aufweisen, lässt die gängige molekulargenetische Diagnostik nur begrenzt Rückschlüsse auf das klinische Bild oder auf die Krankheitsprognose zu. Die Erkrankung ist infolge der somatischen Heterogenität durch eine auch intrafamiliäre stark ausgeprägte Variabilität gekennzeichnet. (Schneider-Gold 2003).

Verlaufsuntersuchungen über einen längeren Zeitraum haben gezeigt, dass die Sequenzexpansionen mit dem Alter zunehmen (mitotische Instabilität), wobei das Ausmaß der CTG-Zunahme und der Zeitraum individuell unterschiedlich sind. Bei der Vererbung der mutierten Erbanlage an die nachfolgende Generation kommt es in den meisten Familien zu einer Verlängerung der CTG-Sequenz (meiotische Instabilität) (Brook et al. 1992). Parallel dazu kommt es zu einer Zunahme der Schwere der Erkrankung und zu einem früheren Manifestationsalter (Antizipation).

Familienmitglieder einer DM1 Familie haben also keine identische mutierte Erbanlage, obwohl sie diese von einem Urahn geerbt haben. Die molekularen Mechanismen, die zu einer Expansion der Frequenz in Mitose und Meiose führen sind bisher noch unzureichend bekannt (Schneider-Gold 2003).

Als pathogenetische Folgen der Expansion wurden eine Haploinsuffizienz des DMPK-Gens, eine veränderte Expression von benachbarten

Genen und pathogene Effekte der RNS-Transkripte diskutiert, wobei nach neuesten Erkenntnissen im Nukleus verbleibenden RNS-Transkripten eine wesentliche pathogene Bedeutung beizumessen ist. Findet sich bei einem Patienten eine CTG- Expansion im DMPK1- Gen, so ist die Diagnose DM1 molekulargenetisch gesichert.

3. Proximale Myotone Myopathie (DM2/PROMM)

3.1. Historisches

Patienten mit proximaler myotoner Myopathie (PROMM/DM2) fielen erstmals dadurch auf, dass sie ein für die DM1 atypisches klinisches Bild zeigten oder klinisch mit DM1 diagnostiziert waren, es aber kein molekulargenetisches Korrelat nachzuweisen gab (Harper 2001).

Ricker und Kollegen haben eine Menge solcher Fälle untersucht und beschrieben. Sie waren es dann auch, die 1994 die proximale myotone Dystrophie (PROMM/DM2) erstmals als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben.

Wie die DM1 wird auch PROMM/DM2 autosomal dominant vererbt, und ähnelt der multisystemischen Erkrankung in wesentlichen Aspekten.

Im Gegensatz zur DM1 wurden bei der proximalen myotonen Myopathie zunächst verschiedene klinische Varianten beschrieben, bei denen man annahm, dass diese sich auch genetisch unterscheiden würden, was sich jedoch nicht bestätigte (Schneider-Gold 2003). Aufgrund der proximal betonten Muskelschwäche wählten Ricker et al zunächst den Begriff Proximale Myotone Myopathie (Akronym:

PROMM), Thorton et al. hingegen die Bezeichnung „Myotone Dystrophie ohne CTG-Repeat-Expansion“ unter Bezugnahme auf die genetische Abgrenzung von DM1 durch den fehlenden Nachweis der CTG-Repeatexpansion.

Day et al. beschrieben die zuvor als PROMM beschriebene Erkrankung als myotone Dystrophie Typ 2 (DM2/PROMM), nachdem sie den Genort anhand der Untersuchung einer großen Nordamerikanischen Familie mit dem PROMM-Phänotyp auf Chromosom 3q21 lokalisieren konnten (Ranum et al. 1998, Day et al. 1999).

Bei den beschriebenen Familien in Nordamerika handelt es sich um Familien mit überwiegend deutscher Abstammung.

Die der DM2/PROMM zugrunde liegende Mutation wurde 2001 identifiziert (Liquori et al. 2001).

Der klinische Phänotyp ist in europäischen und nordamerikanischen Familien im Wesentlichen identisch (Ranum et al. 1998, Ricker et al. 1999).

2002 wurden alle DM2/PROMM - Syndrome mit Linkage zu 3q gemäß einer internationalen Klassifikation (Ashizawa et al. 2002) als DM2/PROMM bezeichnet.

Mit Ausnahme weniger Familien wurde bei allen beschriebenen DM2/PROMM-Subtypen inzwischen die CCTG-Repeatexpansion im 1. Intron des ZNF9 Gens auf Chromosom 3q nachgewiesen.

Seit 2002 wird der molekulargenetische Test zum Nachweis der für PROMM/DM2 verantwortlichen Mutation angeboten (s. 1.1.).

2003 publizierte Haplotypuntersuchungen weisen darauf hin, dass die Mutation auf einen oder wenige „Gründer“ (Founder) zurückgeführt werden kann (Liquori et al. 2003, Bachinski et al. 2003).

3.2. Epidemiologie

Acht Jahre nach der Identifizierung der für die proximale myotone Myotonie verantwortlichen Mutation, sind die Inzidenz und die weltweite Prävalenz der Erkrankung noch nicht genau kalkulierbar.

Diese Arbeit soll dazu dienen, erstmals die Häufigkeit dieser Erkrankung hier in Deutschland abzuschätzen.

Aufgrund von Untersuchungen wird von verschiedenen Stellen (Kress persönliche Mitteilung, Ricker 1999) angenommen, dass die Erkrankung ähnlich häufig ist, wie die der myotonen Dystrophie, also etwa 1 auf 8.000 Geburten (8,5/100.000 Einwohner)(Harper 2001).

Dazu im Hauptteil dieser Arbeit mehr.

3.3. Klinisches Bild

Das klinische Bild der PROMM/DM2 unterscheidet sich in einigen Diagnose-Kriterien deutlich von dem der DM1, wie der vor allem proximalen Muskelschwäche und den Myalgien. Andere klinische Manifestationen tauchen bei beiden Erkrankungen auf (Myotonie, Insulinresistenz) und sind in der Differentialdiagnose der beiden Erkrankungen nicht hilfreich.

Moxley et al. haben die wichtigsten klinischen Manifestationen und Diagnose-Kriterien der PROMM/DM2 zusammengestellt (Moxley et al. 1998). Als Hauptkriterien wurden eine klinische und elektromyographische Myotonie, Katarakt vor dem 50. Lebensjahr, Muskelschwäche und molekulargenetischer Aufschluss einer CCTG-Expansion auf Chromosom 3 definiert. Fluktuationen der Muskelschwäche und der Myotonie, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Faszikulationen und Wadenhypertrophie wurden als Nebenkriterien klassifiziert.

Außerdem gibt eine Reihe weiterer fakultativer Manifestationen, wie Hypersomnie, kognitive Leistungsstörungen, epileptische Anfälle, Tremor, Dysphagie, Obstipation, Stirnglatze, Hypogonadismus bei Männern, Diabetes mellitus infolge Insulinresistenz, Hypothyreose, Hyperhidrose, intermittierende Thoraxschmerzen und kardiale Leistungsstörungen (Moxley et al. 1998).

3.3.1. Muskuläre Symptome

Die muskulären Symptome manifestieren sich bei PROMM in einer muskulären Schwäche, meist zuerst in der proximalen Beinmuskulatur (Hüftbeuger und -strecker) und der Kopfbeuger (Ricker et al. 1994, Ricker et al. 1999). Im Bereich der oberen Extremitäten sind bevorzugt die Oberarm-abduktoren und Armextensoren, manchmal auch die Daumenbeuger betroffen.

Die Patienten haben oft Schwierigkeiten beim Treppensteigen, beim Aufstehen aus der Hocke und beim Arbeiten über der Schulterhöhe. Die Muskelschwäche ist häufig asymmetrisch verteilt.

Die Muskelatrophie ist bei der DM2, im Vergleich zur DM1 relativ moderat ausgeprägt und ist v.a im Bereich der Quadriceps- und der Schultergürtelmuskulatur klinisch apparent. Bei Patienten mit DM2 fällt teilweise auch eine Wadenmuskelhypertrophie auf.

Eine myopathische Facies, wie sie bei der DM1 auftritt, sieht man bei der DM2 selten und wenn, tritt sie erst im Spätstadium auf (Schneider-Gold 2004).

Die Myotonie ist bei der DM2 insgesamt klinisch und elektrophysiologisch geringer ausgeprägt als bei der DM1 und kann in manchen Fällen sogar ganz fehlen (Moxley et al. 1998). Die Steifigkeit der Muskeln betrifft v.a. die Hände und Beine und kann sich temperaturabhängig sowohl bei Wärme als auch bei Kälte (Sander et al. 1996), in

der Schwangerschaft (Newman et al. 1999) oder im Rahmen einer hypothyreoten Stoffwechsellage (Sansone et al. 2000) verschlechtern.

Muskelschmerzen sind ein sehr häufiges Symptom dieser Erkrankung, 59% von Ricker´s untersuchten Patienten konnten diese vorweisen (Harper 2001). Sie werden v.a. während oder nach Ruhepausen bemerkt, selten während einer muskulären Aktivität. Der Schmerzcharakter ist stechend-brennend, dumpf oder imponierend als oberflächliche Mißempfindung (Ricker et al. 1995).

Insgesamt lässt sich sagen, dass bei PROMM die Muskelschwäche eher proximal in ihrer Verteilung ist, milde in Erscheinung tritt und nur langsam progressiv ist (Harper 2001).

Das Erkrankungsalter ist variabel, am häufigsten liegt es im mittleren Erwachsenenalter. Bis jetzt gibt es noch keine Berichte über Erkrankungen im Kindesalter (Harper 2001).

Tabelle 3.1.: Muskuläre Symptome bei DM1 und DM2/PROMM (aus Schneider-Gold 2004)

	DM1	DM2/PROMM
Myotonie	+	+
Facies myopathica	+, früh ausgeprägt	Selten, spät ausgeprägt
Schwäche	Distal > proximal	Proximal > distal
Fluktuationen	-	+
Myalgien	-	+
Wadenhypertrophie	-	+
Glatte Muskulatur	Megacolon, Dysphagie	Dysphagie, Obstipation

3.3.2. Extramuskuläre Symptome

Eines der häufigsten extramuskulären Symptome der PROMM ist der Katarakt. 59% von Ricker's Patienten wiesen einen Katarakt auf (Harper 2001). Bei einzelnen Patienten kann, wie bei der DM1, schon eine Kataraktoperation bereits vor dem 40. Lebensjahr erforderlich sein (Schneider-Gold 2003).

Eine Mitbeteiligung des Herzens, in Form von Arrhythmien, scheint bei PROMM in gleicher Weise aufzutreten, wie bei DM1 (Harper 2001). Laut Literatur stellen Reizleitungsstörungen die häufigsten kardialen Manifestationen bei DM2/PROMM dar (Thorten et al. 1994; Ricker et al. 1995; von zur Mühlen et al. 1998; Day et al. 1999; Meola et al. 2002; Schneider et al. 2001; Flachenecker et al. 2003; Day et al. 2003). Außerdem sind insgesamt 12 Patienten mit klinischen und echokardiographischen Zeichen einer Kardiomyopathie beschrieben worden (von zur Mühlen et al. 1998, Day et al. 1999, Flachenecker et al. 2003, Day et al. 2003).

Eine Hypersomnie wie bei DM1 tritt bei PROMM/DM2 nur selten auf. Gravierende mentale Veränderungen finden sich fast nie, jedoch ergaben neuropsychologische Untersuchungen Defizite im Bereich des visuell-räumlichen Gedächtnisses (Meola 1999).

In einer Studie wurden 15 Patienten neuropsychologisch bezüglich Aufmerksamkeitsleistung, visuellem Gedächtnis und nicht-verbaler Intelligenz getestet. Bei PROMM/DM2 ergaben sich im Vergleich zu Kontrollen eine verminderte Aufmerksamkeitsleistung und Störungen des visuellen Gedächtnisses (Schneider et al. 2002). Über eine Beteiligung des peripheren Nervensystems bei PROMM/DM2 wurde bisher nur in Einzelfällen berichtet (Moxley et al. 1998).

Ein Hypogonadismus tritt bei etwa 8% der männlichen PROMM/DM2 Patienten, aber nur bei etwa 1-2% der betroffenen Frauen auf. Bei betroffenen Männern kann es zu einer Gynäkomastie kommen.

Eine Stirnglatze ist deutlich seltener zu finden als bei DM1 und nicht charakteristisch für PROMM/DM2 (Schneider-Gold 2004).

Ein manifester Diabetes mellitus findet sich nur bei ca. 5% der Patienten (Moxley et al.1998).

Tabelle 3.2.: Extramuskuläre Symptome bei DM1 und PROMM/DM2 (aus Schneider-Gold 2004)

	DM1	PROMM/DM2
Katarakt	+	+
Reizleitungsstörungen, Kardiomyopathie	+	+
Thoraxschmerz	-	+
Hypogonadismus	+	+
Gynäkomastie	(+)	+
Diabetes, Insulinresistenz	+	+
Stirnglatze	+	-
Hyperhidrose	(+)	+
Hypersomnie	+	(+)
Kognitive Einschränkungen	+	(+)

3.4. Apparative Diagnostik

Die proximale myotone Myopathie (PROMM/DM1) ist wie die DM1 eine Multisystemerkrankung und kann somit theoretisch alle Systeme des Körpers betreffen, so dass die potentiellen Möglichkeiten zur Diagnostik sehr groß sind.

Das heißt, es ist, wie bei der Diagnostik der DM1, wichtig zu entscheiden, welche Tests klinisch relevant sind, solange die Erkrankung noch unklar ist und welche Tests gemacht werden sollten, wenn die Erkrankung zum ersten Mal diagnostiziert wird, um klinisch relevante Probleme aufzudecken.

Primär ist die PROMM/DM1 eine rein klinische Diagnose. Sie benötigt eine genaue Erfassung der Symptome und klinischen Auffälligkeiten. Zum jetzigen Zeitpunkt steht an erster Stelle die molekulargenetische Analyse bzgl. der CCTG-Expansion, welche die Frage nach der Erkrankung dann auch gleich beantwortet.

Elektromyographische Untersuchung:

Elektromyographisch finden sich häufig, aber nicht in jedem Fall, eindeutig myotone oder myoton modulierte, aber auch pseudomyotone Entladungsserien, die meist von kürzerer Dauer (0,5-5 Sekunden) sind, als bei der DM1. Darüber hinaus lässt sich oft Spontanaktivität in Form von positiven scharfen Wellen und Fibrillationen nachweisen. Selten finden sich auch kurze, hochfrequente Entladungsserien mit Frequenzen bis zu 159 Hz, sowie Doubletten oder Multipletts (Ricker et al. 1995; Moxley et al. 1998). Das Ausmaß dieser Befunde kann im Verlauf fluktuieren. Das Willküraktivitätsmuster zeigt häufig ein myogen-neurogenes Mischbild (Moxley et al. 1998).

Muskelbiopsische Befunde:

Histologisch zeigen die Muskelbiopsien Ähnlichkeit mit der bei DM1 (Harper 2001). Sie zeigen typischerweise ein myopathisch-neurogenes Mischbild mit einer Vermehrung zentralständiger Kerne, erhöhter Faserkalibervarianz, Typ 1 Faser Prädominanz, jedoch auch schmale anguläre Fasern und Kernklumpen als Ausdruck einer neurogenen Komponente (Ricker et al. 1995; Udd et al. 1997; Sun et al. 1999). Ringbinden werden bei der PROMM/DM2 meist nur vereinzelt getroffen.

Laborparameter:

Die CK-MM-Werte bei PROMM/DM2 Patienten können um das 1,5 bis 25-fache der Norm erhöht sein, oder auch normal. Bei etwa 50% der Patienten ist die gamma-GT im Serum erhöht (Ricker et al. 1994). Wie auch bei der DM1 liegen die GOT- und GPT- Werte meist nur gering oberhalb der Norm. Bei ca. 50% der Patienten findet sich eine Erniedrigung des Immunglobulin G, bei 11% eine Erniedrigung des Immunglobulin M im Serum. Klinische Zeichen des Immunglobulin G Mangels konnten bei den betroffenen Patienten nicht festgestellt werden (Day et al. 2003).

3.5. Molekulargenetische Grundlagen

DM2/PROMM wird, genauso wie DM1, autosomal-dominant vererbt. Auch diese Mutation liegt auf einem nicht-transkribiertem Abschnitt für Proteine. Sie liegt auf Chromosom 3, im Intron des ZNF9-Gens (Zinkfingerprotein 9 Gen). Während Normalpersonen CCTG-Kopienzahlen unter 27 CCTG Repeats haben, weisen DM2/PROMM - Patienten Kopienzahlen zwischen 75-11.000 auf (Liquori et al. 2001). Bei der Sequenzierung des Genabschnitts findet man eine Elongation einer nicht unterbrochenen CCTG Variante. Bei Gesunden ist das CCTG-Repeat durch GCTG- und TCTG- Sequenzen unterbrochen. Es wird angenommen, dass der Verlust von Unterbrechungen einer Repeatsequenz mit normal großen Allelen dazu prädispositioniert, zu expandieren (Gold-Schneider 2003). Expandierte Allele zeigen eine ungewöhnlich hohe somatische Instabilität mit einer signifikanten Längenzunahme um durchschnittlich 700 bp pro Jahr (Liquori et al. 2001; Day et al. 2003). Generell haben Kinder kürzere Fragmente als ihre Eltern, im Mittel 17kB (was etwa 4.250 CCTGs entspricht). Es besteht im Gegensatz zur DM1 keine Korrelation zwischen Manifestationsalter oder schwere der Erkrankung und der Länge der Expansion (Day et al. 2003).

Es gibt noch keine molekulargenetische Erklärung für das klinisch zu beobachtende Phänomen der Antizipation.

Die Mutation liegt, wie bei der DM1, in einer Region des Gens, die in Boten-RNS transkribiert wird, aber nicht für das Protein kodiert. Die Proteinsequenz wird in beiden Fällen nicht verändert. Beide Gene sind ubiquitär exprimiert, insbesondere aber in Herz- und Skelettmuskel.

Es stellt sich die Frage, warum eine mutierte Boten-RNS in beiden Fällen zu einer phänotypisch so ähnlichen Erkrankung führen kann. Eine eindeutige Erklärung gibt es bis jetzt noch nicht.

Die momentan favorisierte Hypothese ist, dass die mutierten Boten-RNS Transkripte ein wesentliches pathogenetisches Korrelat sind, deren Auswirkungen aber auf die verschiedenen Organsysteme noch völlig unklar sind.

Untersuchungen sprechen dafür, dass die abnormale Boten-RNS nicht wie normalerweise aus dem Zellkern ins Zytoplasma abtransportiert wird, sondern im Zellkern akkumuliert.

Studien sprechen für eine Mutation mit Funktionszugewinn („gain of function“).

Bisherige Untersuchungen von PROMM Familien aus verschiedenen Ländern sprechen dafür, dass sich die mit der Erkrankung assoziierten Haplotypen auf wenige nordeuropäische Gründerväter („Founder“), bzw. ein gemeinsames Founder-Chromosom zurückführen lässt (Schneider-Gold 2004).

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Auswahl des Untersuchungsmaterials

In Deutschland gibt es laut ORPHANET, einer Internet-Datenbank für seltene Erkrankungen, insgesamt sechs Institutionen (Magdeburg, Marburg, München, Rostock, Ulm und Würzburg), die eine molekulargenetische Diagnostik zurzeit für DM2/PROMM anbieten.

Dieser statistischen Arbeit liegen einerseits die Daten des humangenetischen Institutes der Universität Würzburg für die Jahre von 1993 bis 2006 bezüglich DM1 und DM2/PROMM zugrunde, sowie Daten von allen anderen DM2/PROMM Diagnostik durchführenden Institutionen in Deutschland für die Jahre 2005 und 2006.

Seit 1993 werden am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg molekulargenetische Untersuchungen auf DM1 durchgeführt, seit 2002 auch für DM2/PROMM. Eingeflossen in meine Arbeit sind alle Daten, die mit der Verdachtsdiagnose DM1 und/oder DM2, hier am Institut für Humangenetik, eingegangen sind. Alle Daten, bzw. verwendeten Blutproben, wurden im Rahmen der genetischen Beratung und Diagnostik hier am Institut asserviert.

Das Einzugsgebiet für Patienten, die molekulargenetisch auf DM2/PROMM am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg untersucht werden, erstreckt sich deutschlandweit. Dies ergab sich aus einer Datenanalyse bezüglich der Einsender der zu untersuchenden Materialien.

Diese Tatsache erschwert eine Abschätzung der Inzidenz für DM2/PROMM in Deutschland, da die Humangenetik in Würzburg nicht das einzige Diagnostik anbietende Labor ist.

Aus diesem Grunde habe ich bei den anderen DM2/PROMM Diagnostik anbietenden Laboren in Deutschland nachgefragt, wie hoch dort

die Häufigkeit der diagnostizierten DM2/PROMM Fälle in den Jahren 2005 und 2006 war.

Um ein Gesamtbild für Deutschland zu bekommen habe ich beispielhaft die Jahrgänge 2005 und 2006 gewählt. Diese Wahl habe ich aus verschiedenen Gründen getroffen. Erstens sind es die beiden zuletzt erfassten Jahrgänge, und somit auch diejenigen, die zeitlich am weitesten von der Veröffentlichung der Gen-Identifizierung entfernt sind. Dies lässt vermuten und hoffen, dass DM2/PROMM mittlerweile selbstverständlich als Differentialdiagnose bei entsprechenden Symptomen in Erwägung gezogen wird. Zweitens umfassen sie den größten Datensatz und spiegeln somit statistisch am besten die Häufigkeit der DM2/PROMM wieder.

Das Untersuchungsmaterial von 1993 bis Mitte 2001 wurde nachträglich, je nach Datenlage, soweit möglich molekulargenetisch auf DM2/PROMM und DM1 nachuntersucht.

Ausschlaggebend für diese primäre Auswahl der Daten war, dass 2001 nach Veröffentlichung der Gen-Identifizierung für DM2/PROMM, unverhältnismäßig viele Blutproben mit Verdacht auf DM2/PROMM eingeschickt wurden. Die Befürchtung war, dass man die Daten durch diese Tatsache verfälschen könnte.

Zum Ende der Auswertung war das Interesse groß, ob die Tendenz der Häufigkeitsverteilung seit Einführung des molekulargenetischen Testes für DM2/PROMM sich verändert hat. Um ein möglichst vollständiges Bild zu bekommen, habe ich dann alle weiteren Jahrgänge bis Ende 2006 zu meiner Auswertung dazu genommen, die zu Beginn meiner Arbeit, Anfang 2003 noch nicht existierten. Aus zeitlichen Gründen erfolgte keine weitere molekulargenetische Testung.

4.2. Art der Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe der Datenbank des Humangenetischen Instituts an der Universität Würzburg. Mit Hilfe der Datenbank

erstellte ich Listen mit allen in den Jahren von 1993 bis 2006 erfassten Patienten, die wegen der Verdachtsdiagnose auf DM1 und/oder DM2/PROMM hier untersucht werden sollten.

Für jeden Patienten habe ich die Verdachtsdiagnose, den Einsender, ob Untersuchungsmaterial vorhanden ist, ob klinische Daten vorliegen und die vorhandenen Ergebnisse für DM1 und DM2/PROMM notiert.

Für die Jahrgänge 1993 bis Mitte 2001 wurden alle Patienten nachuntersucht, die nach keine eindeutige Diagnose hatten.

Die Anzahl der Patienten für die jeweilige Diagnose wurden getrennt für die Jahre summiert (s. Tabelle 5.1.)

4.3. Molekulargenetische Diagnostik

Um eine molekulargenetische Diagnostik durchzuführen benötigt man als erstes DNA. Diese DNA gewinnt man aus den kernhaltigen Zellen einer Blutprobe (nachzulesen in dem Taschenlehrbuch Humangenetik von Murken, Grimm und Holinski-Feder).

Um eine ausreichende Menge der zu untersuchenden Sequenz für die molekulargenetische Analyse zu bekommen, bedient man sich der Polymerasen-Kettenreaktion.

Mittels des Southern Blot kann man nun eine vorhandene Mutation nachweisen (Holinski-Feder 2006).

Der Nachweis von DM1 im Southern Blot gelingt sehr gut.

Bei der DM2/PROMM gelingt der Nachweis der Mutation im Southern Blot nur bei einem Teil der Fälle. Mit einem weiterentwickelten Repeatessay gelingt der Nachweis sicherer.

5. Datenauswertung

5.1. Daten aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

Tabelle 5.1.: Datenauswertung der mit Verdacht auf DM1 und/oder DM2/PROMM zugewiesenen Fälle in den Jahren 1993 bis 2006 am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

Jahr	DM1 positiv	DM2 positiv	DM1/DM2 negativ	DM1 negativ, DM2 unklar	DM2 negativ, DM1 unklar	DM1/DM2 unklar	Summe zugewiesener Fälle
1993	7	1	3	-	-	1	12
1994	13	4	3	-	-	-	20
1995	12	3	22	-	-	-	37
1996	12	3	14	-	-	-	29
1997	15	4	21	1	-	-	41
1998	26	21	25	-	-	1	73
1999	16	23	7	2	-	-	49
2000	30	6	2	48	1	31	118
2001	37	24	4	59	11	-	135
2002	65	56	23	50	46	8	248
2003	74	67	41	39	63	7	290
2004	61	115	122	41	76	4	419
2005	102	112	66	70	144	5	499
2006	74	70	66	70	174	17	471

Daten der Tabelle 5.1. stammen aus der Datenbank des humangenetischen Instituts der Universität Würzburg. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows.

Je nach Verdachtsdiagnose des Einsenders, bzw. dem Auftrag, werden die molekulargenetischen Untersuchungen auf DM1 und/oder DM2 durchgeführt. Wird nur der Auftrag für eine der beiden Untersuchungen angefordert und fällt die molekulargenetische Untersuchung für diese Erkrankung negativ aus, so wird dem Einsender die Untersuchung für die jeweils andere Erkrankung angeboten, aber nicht au-

tomatisch durchgeführt. Auf diese Weise kann die Diagnose für eine der beiden Erkrankungen unklar bleiben.

Fehlt der Überweisungsschein oder ist nicht genügend oder nur unbrauchbares Material vorhanden, kann die Untersuchung nicht durchgeführt werden. Das molekulargenetische Ergebnis bleibt unklar.

Auf diese Weise kann es, durch verschiedene Ursachen, zu dem Ergebnis unklarer Befund für DM1 und/oder DM2/PROMM kommen.

Asservierte Blutproben ab 1993 bis Mitte 2001 wurden nachträglich für meine Arbeit molekulargenetisch untersucht (s. auch Auswahl des Untersuchungsmaterials). Aus diesem Grund blieben ab dem Jahr 2001 verhältnismäßig mehr Diagnosen unklar.

5.2. Daten deutschlandweit positiv auf DM2/PROMM getesteter Patienten in den Jahren 2005 und 2006

Tabelle 5.2.: Daten der molekulargenetisch bestätigten DM2/PROMM Patienten in Deutschland in den Jahren 2005 und 2006

	2005 Anzahl positiv getesteter Patienten für DM2/PROMM	2006 Anzahl positiv getesteter Patienten für DM2/PROMM
Universität Marburg (Schriftliche Mitteilung, Prof. Dr. Manuela C. Koch, 2007)	6	3
Universität Magdeburg (Schriftliche Mitteilung von Dr. Sibylle Jakubiczka, 2007)	28	36
Universität Rostock	Keine Angaben	Keine Angaben
Institut für Humangenetik, Universitätsklinik Ulm (Schriftliche Mitteilung von Prof. Dr. Peter Steinach, 2007)	8	12
Institut für Humangenetik		

der LMU und Med. Gen. Zentrum MGZ München (schriftliche Mitteilung von PD Dr. med. Dipl. Chem. (Hrsg.) Elke Holinski-Feder)	10	23
Institut für Humangenetik, Universitätsklinik Würzburg (eigene Daten)	112	70
Summe aller positiv getesteten Patienten auf DM2/PROMM in ganz Deutschland	164	144

Diese Daten sind durch persönliche Nachfrage an den verschiedenen Instituten in ganz Deutschland entstanden.

Sie sollen helfen den Stellenwert des Institutes für Humangenetik in Würzburg in der molekulargenetischen Diagnostik für PROMM/DM2 deutschlandweit zu klären.

6. Graphische Auswertung der Ergebnisse

Um die verschiedenen Ergebnisse verständlicher und optisch klarer darzustellen, sind sie im Folgenden nochmals graphisch aufgearbeitet und dargestellt.

6.1. Patientenzahlen des Instituts für Humangenetik in Würzburg im zeitlichen Verlauf

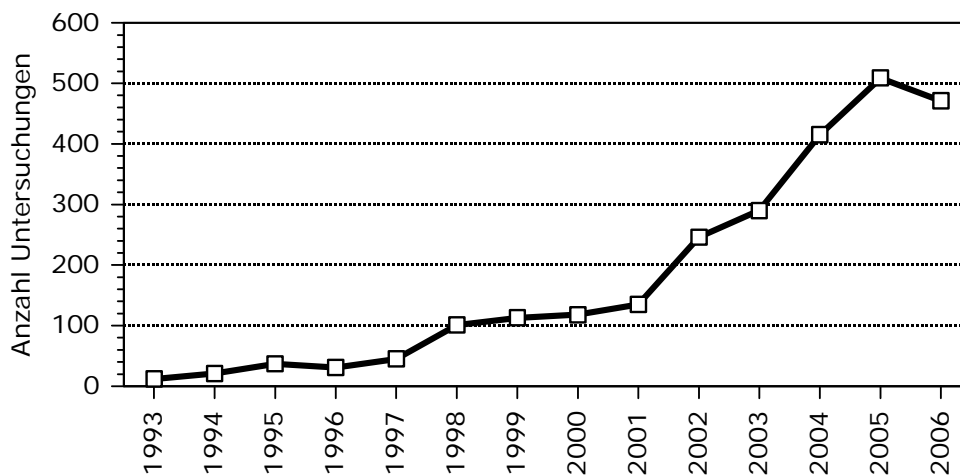


Abbildung 6.0.1.: Anzahl der zugewiesenen Fälle zur molekulargenetischen Diagnostik mit Verdacht auf DM1 und/oder DM2/PROMM im zeitlichen Verlauf von 1993 bis 2006

Seit 1993 wird am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg die molekulargenetische Untersuchung für DM1 angeboten, seit 2002 auch für DM2/PROMM. Die Graphik (Abb. 6.1.) gibt die Anzahl zugewiesener Fälle am Institut, für die molekulargenetische Untersuchung auf DM1 und/oder DM2/PROMM, im Verlauf der Jahre wieder. Graphisch dargestellt ist die Gesamtanzahl der Patienten, die aufgrund der Verdachtsdiagnose DM1 und/oder PROMM/DM2 hier am In-

stitut molekulargenetisch untersucht werden sollten. Bei betroffenen Familien, ist jeweils nur der Indexpatient in die Statistik eingegangen. Deutlich wird eine stetig zunehmende Anzahl zu untersuchender Patientenproben. Vor allem ab dem Jahre 2001 ist es zu einer vergleichsweise stärkeren Zunahme, im Vergleich zu den Vorjahren, zu untersuchender Proben gekommen. In den letzten zwei bis drei Jahren scheinen sich die Werte auf einen konstanten Wert einzupendeln. Die Anzahl zugewiesener Fälle liegt etwa bei 450 Familien pro Jahr. Um dies aber sicher beurteilen zu können, müssen die Zahlen der folgenden Jahre noch abgewartet werden. Auch ist abzuwarten, ob sich die Anzahl der Institute, welche diese Untersuchung anbieten, sich verändern wird und somit dann auch Einfluss auf die am Institut für Humangenetik in Würzburg zu untersuchenden Fälle haben wird.

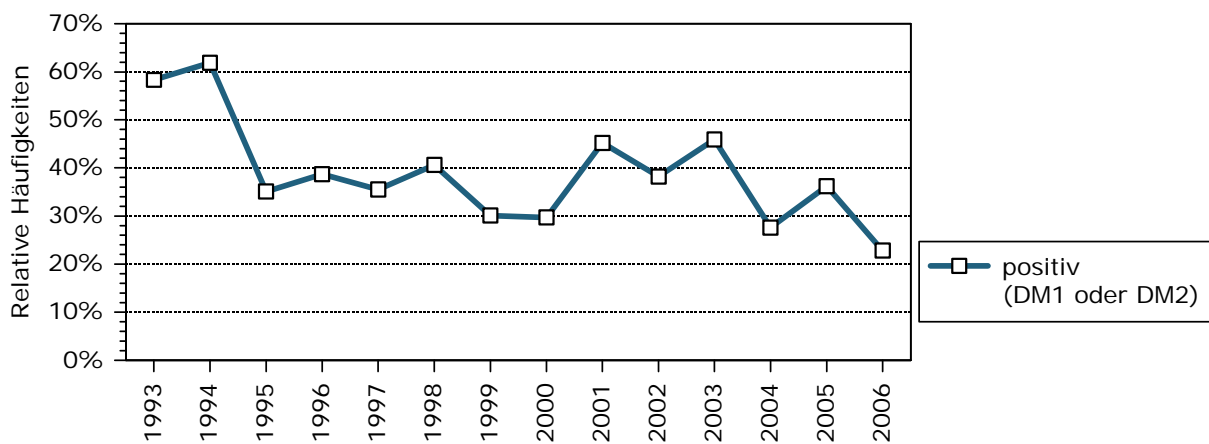


Abbildung 6.0.2.: Gesamtanteil molekulargenetisch positiv (DM1 oder DM2/PROMM) diagnostizierter Patienten an der Gesamtzahl der Patienten mit der Verdachtsdiagnose auf DM1 und/oder DM2/PROMM im zeitlichen Verlauf von 1993 bis 2006

In der Abbildung 6.2. ist der Anteil an Patienten mit positiver Diagnose für DM1 und für PROMM/DM2 dargestellt, d.h. der Anteil an Patienten, auf die eine der beiden Diagnosen zutrifft. Die Graphik soll verdeutlichen, wie häufig die Verdachtsdiagnose zutrifft. Man muss

berücksichtigen, dass Materialien bis Mitte 2001 nachuntersucht wurden, was somit die Möglichkeit der positiven Diagnose erhöht. In den darauf folgenden Jahrgängen gibt es noch eine ganze Reihe unklarer Fälle, wodurch der Wert zu niedrig sein könnte.

Vernachlässigt man die Ausreißer in den Jahren 1993 und 1994, Jahrgänge mit insgesamt sehr geringen Fallzahlen, so kann man sagen, dass die Verdachtsdiagnose mit einer Häufigkeit zwischen 30 und 40% zutrifft. Überdurchschnittlich hohe Werte hat man in den Jahren 2001 bis 2003.

Dies könnte durch einen gewissen „Nachholbedarf“ begründet sein, da durch die Gen-Identifizierung im Jahre 2001, ab diesem Zeitpunkt die molekulargenetische Diagnostik auf DM2/PROMM möglich war.

6.2. Häufigkeit von DM1 zu DM2/PROMM im Vergleich

6.2.1. Häufigkeitsverteilung im zeitlichen Verlauf

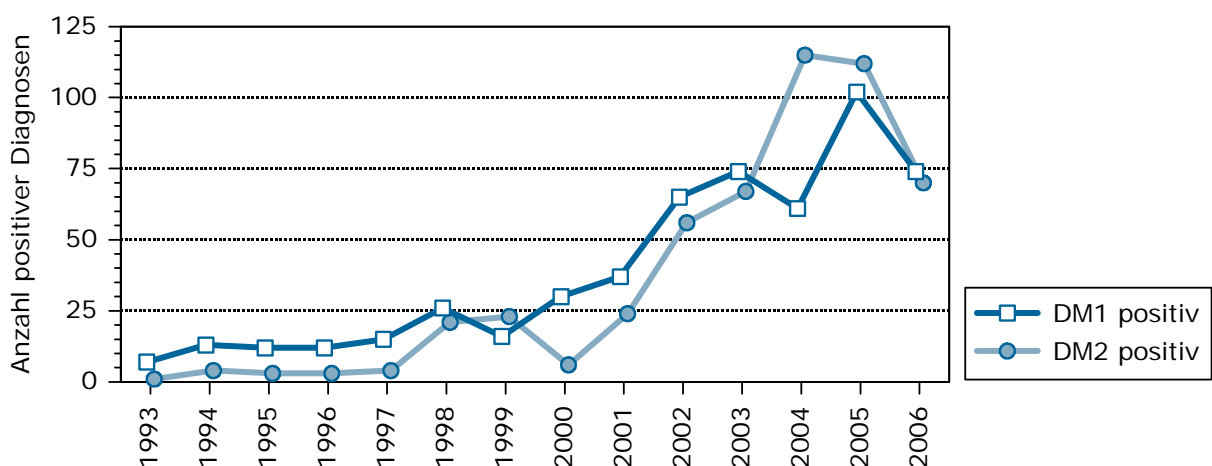


Abbildung 6.3.: Absolute Anzahl der Patienten mit DM1 oder DM2/PROMM im zeitlichen Verlauf (1993-2006)

Die graphische Auswertung molekulargenetisch positiv getesteter Patienten wird in Abbildung 6.3. wiedergespiegelt. In die Graphik sind ausschließlich Untersuchungsergebnisse des Humangenetischen Instituts Würzburg eingeflossen. Dargestellt ist die Anzahl positiver Diagnosen für DM1 und DM2/PROMM im zeitlichen Verlauf von 1993 bis 2006. Man sieht die parallele Entwicklung für die Häufigkeit der diagnostizierten Fälle in beiden Erkrankungen.

Tendenziell kann man sagen, dass die Anzahl an Diagnosen für DM1 und DM2/PROMM im Verlauf der Jahre kontinuierlich zugenommen hat, entsprechend der kontinuierlichen Zunahme der zu untersuchenden Fälle an der Universität Würzburg (s. Abb.6.1.)

Eine Ausnahme macht das Jahr 2006 in dem die Anzahl für beide Diagnosen stark abgenommen hat.

Seit 1992 kennt man die für DM1 verantwortliche Genmutation, seit 1993 bietet die Humangenetik der Universität Würzburg eine molekulargenetische Diagnostik an.

In den folgenden Jahren kommt es zu einer kontinuierlichen Zunahme an positiven Diagnosen für DM1. 1994 wurde erstmals das Krankheitsbild der DM2/PROMM beschrieben.

Ab dem Jahr 2000 kommt es zu einem steilen Anstieg der Fallzahlen bis zum Jahre 2005 für beide Erkrankungen, am wahrscheinlichsten bedingt durch das vermehrte Wissen über die Erkrankungen bei praktizierenden Ärzten.

6.2.2. Häufigkeitsverteilung der DM1 und DM2/PROMM Patienten an der Universität Würzburg summiert in den Jahren von 1993 bis 2006

In der Graphik (Abb. 6.4) ist die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Diagnosen für alle Jahre, von 1993 bis 2006, zusammengefasst.

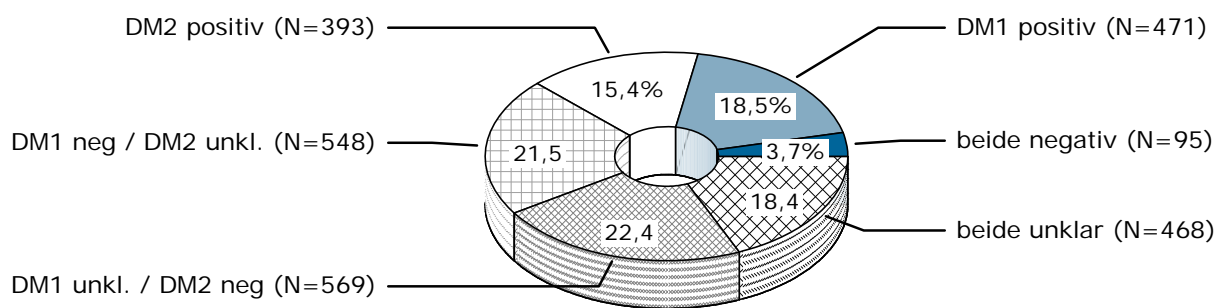


Abbildung 6.4.: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen für die Gesamtzahl der Patienten in den Jahren 1993 bis 2006

Deutlich wird, dass DM1 mit 18,5% und DM2/PROMM mit 15,4% etwa gleich häufig sind. Auch die Häufigkeit Ergebnisse für DM1 negativ, DM2/PROMM unklar und DM1 unklar, DM2/PROMM negativ ist für beide Konstellationen gleich groß.

6.2.3. Häufigkeitsverteilung von DM1 zu DM2/PROMM in den Jahren 2005 und 2006; Verdachtsdiagnose versus molekular-genetisch gesicherter Diagnose

In dem folgenden Kapitel soll der Zusammenhang zwischen gestellter Verdachtsdiagnose und molekulargenetisch gesicherter Diagnose aufgezeigt werden. Dies erfolgt beispielhaft für die Jahre 2005 und 2006.

In Abbildung 6.5. wird die Verteilung eingehender Verdachtsdiagnosen in den Jahren 2005 und 2006 in der Humangenetik in Würzburg dargestellt, in der Folgeabbildung (Abb.: 6.6.) wird die Verteilung der molekulargenetisch gesicherten Diagnosen abgebildet.

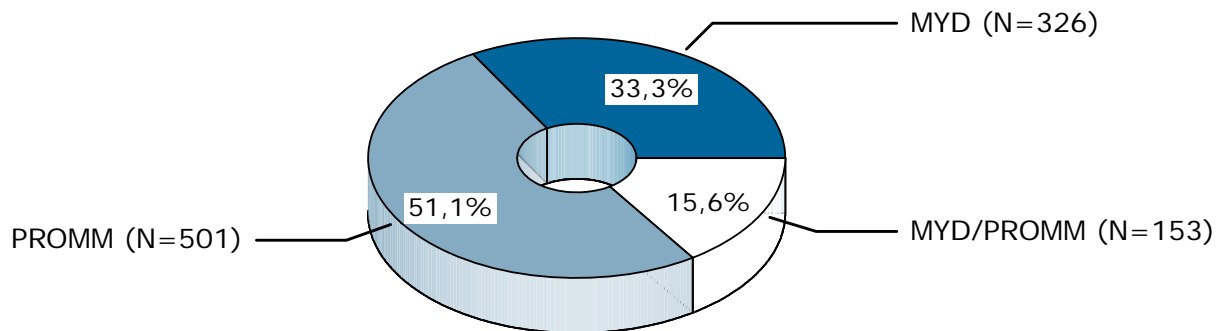


Abbildung 6.5.: Häufigkeitsverteilung der mit DM1 und /oder DM2/PROMM als Verdachtsdiagnose eingewiesener Patientenmaterialien

In den Jahren 2005 und 2006 ist etwa die Hälfte (51,1%) des zu untersuchenden Materiales mit der Verdachtsdiagnose auf DM2/PROMM eingegangen, ein Drittel (33,3%) etwa mit der Verdachtsdiagnose auf DM1 und der kleinste Anteil (15,6%) mit der Verdachtsdiagnose auf beide Erkrankungen.

Im Vergleich dazu sieht man die Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen in der folgenden Abbildung (Abb.6.6.).

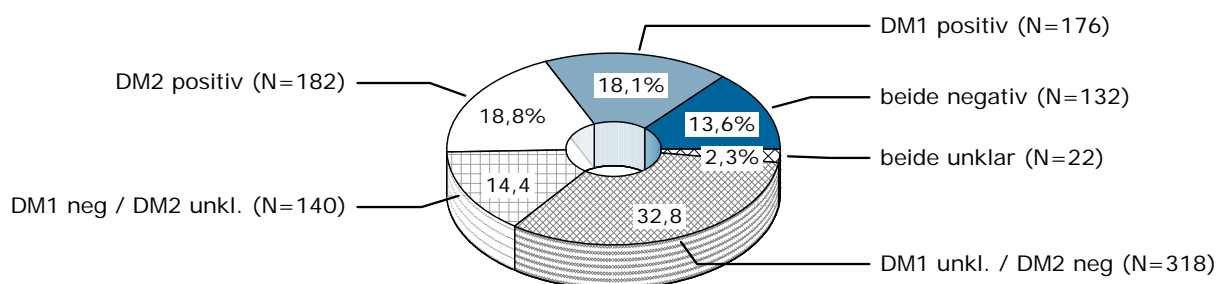


Abbildung 6.6.: Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen in den Jahren 2005 und 2006

Es wird deutlich, dass die Häufigkeit für DM1 mit 18% und für DM2/PROMM mit 19% mehr oder weniger gleich groß ist. Deutliche wird, dass obwohl der Anteil an zu untersuchenden Materialien mit Verdacht auf DM2/PROMM verhältnismäßig höher ist als der auf DM1, dass nach molekulargenetischer Untersuchung, sich eine gleich große Häufigkeit für beide Erkrankungen zeigt.

Den größten Anteil am Gesamtkollektiv der gesicherten Diagnosen macht die Häufigkeit für DM1 unklare, DM2/PROMM negative Fälle aus. Hier weiß man nicht wie hoch der Anteil an DM1 Fällen sein wird, wenn die molekulargenetische Nachuntersuchung erfolgt ist.

Um einen genaueren Eindruck zu bekommen, wie die Verteilung der Ergebnisse bei den verschiedenen Verdachtsdiagnosen ist, habe ich diese im Folgenden nochmals getrennt dargestellt.

6.2.3. Verdachtsdiagnose versus molekulargenetisch gesicherter Diagnose in den Jahren 2005 und 2006

6.2.3.1. Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen bei Verdachtsdiagnose auf PROMM

Die Hälfte der zugewiesenen Fälle in den Jahren 2005 und 2006, sind mit der Verdachtsdiagnose auf DM2/PROMM eingegangen (siehe Abb.: 6.5.)

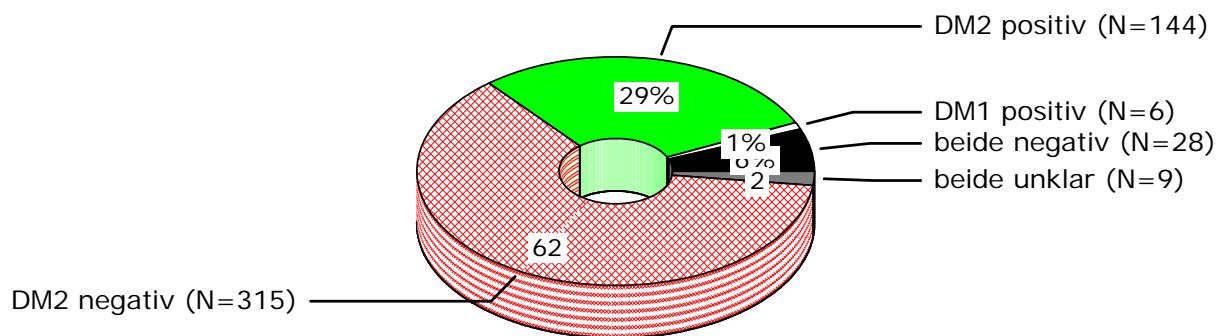


Abbildung 6.7.: Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen bei Verdachtsdiagnose auf DM2/PROMM

Nach molekulargenetischer Untersuchung ergab sich, dass sich bei fast einem Drittel (29%) der Fälle die Verdachtsdiagnose bestätigte. Für mehr als die Hälfte (62%) der Fälle fiel die molekulargenetische Untersuchung negativ für die Verdachtsdiagnose DM2/PROMM aus, bestätigte sich also nicht.

6.2.3.2. Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen bei Verdachtsdiagnose auf DM1 und PROMM

Bei Patienten, deren Blut mit der Verdachtsdiagnose auf beide Erkrankungen eingeschickt wurde, ergab sich nach molekulargenetischer Diagnostik, dass bei der Hälfte (54%) der Patienten die Verdachtsdiagnose auf keine der beiden Erkrankungen zutraf.

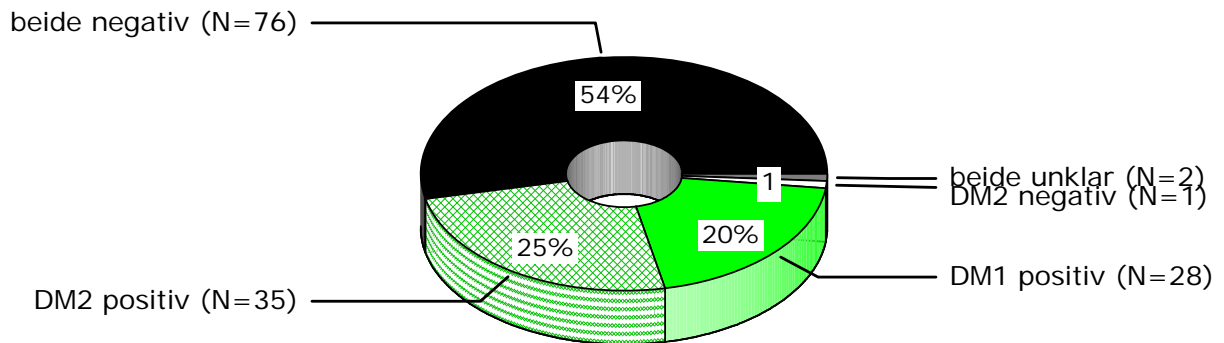


Abbildung 6.8.: Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen bei Verdachtsdiagnose auf DM1 und DM2/PROMM

Ein Viertel (25%) der Patienten wurde mit DM2/PROMM und ein Fünftel (20%) der Patienten mit DM1 diagnostiziert.

6.2.3.3. Häufigkeitsverteilung bei molekulargenetisch gesicherter Diagnose bei Verdachtsdiagnose auf DM1

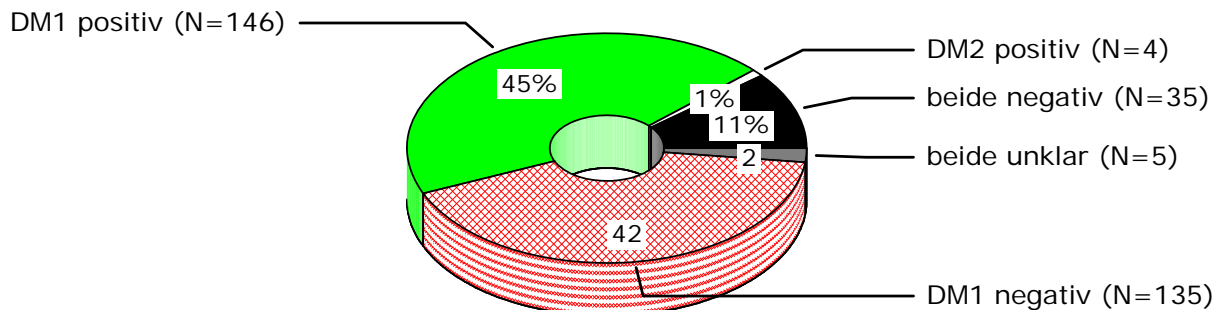


Abbildung 6.9.: Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter Diagnosen bei Verdachtsdiagnose auf DM1

Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose auf DM1, molekulargenetisch untersucht wurden, haben tatsächlich fast die Hälfte (45%) auch die Erkrankung. Nur ein Prozent haben DM2/PROMM und bei 11% konnte keine der beiden Erkrankungen nachgewiesen werden.

6.3. Häufigkeitsverteilung molekulargenetisch gesicherter DM2/PROMM Diagnosen an den verschiedenen diagnostischen Zentren in Deutschland für die Jahre 2005/2006

Die statistische Auswertung der Häufigkeitsverteilung DM2/PROMM positiver Diagnosen in deutschlandweit soll erstens helfen die Frage zu klären, wie der Stellenwert der Humangenetik in Würzburg in der molekulargenetischen Diagnostik für PROMM/DM2 sich darstellt. Zweites soll die Gewichtung des Institutes die Aussage über das Verhältnis von DM1 zu DM2/PROMM untermauern.

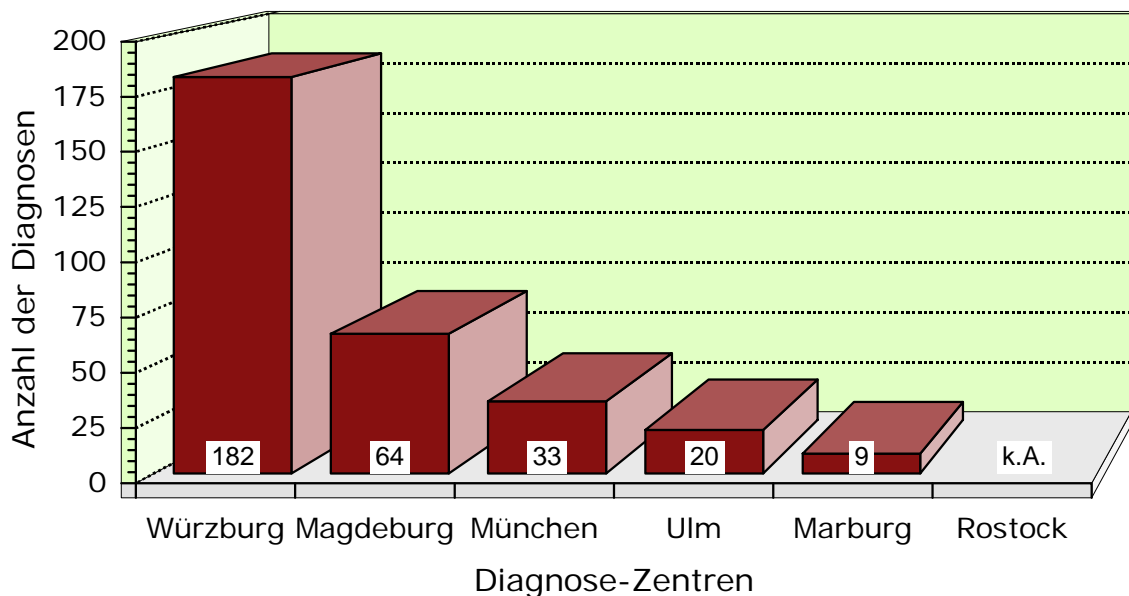


Abbildung 6.10.: Anzahl der mit PROMM/DM2 diagnostizierten Patienten an den Verschiedenen Diagnostik anbietenden Zentren für die Jahre 2005 und 2006

Abbildung 6.10. zeigt die Anzahl, der mit PROMM/DM2 diagnostizierten Patienten in den Jahren 2005 und 2006 an den verschiedenen In-

stituten. Von der Universität Rostock konnten wir keine Angaben bekommen über deren Anzahl positiv diagnostizierter Patienten.

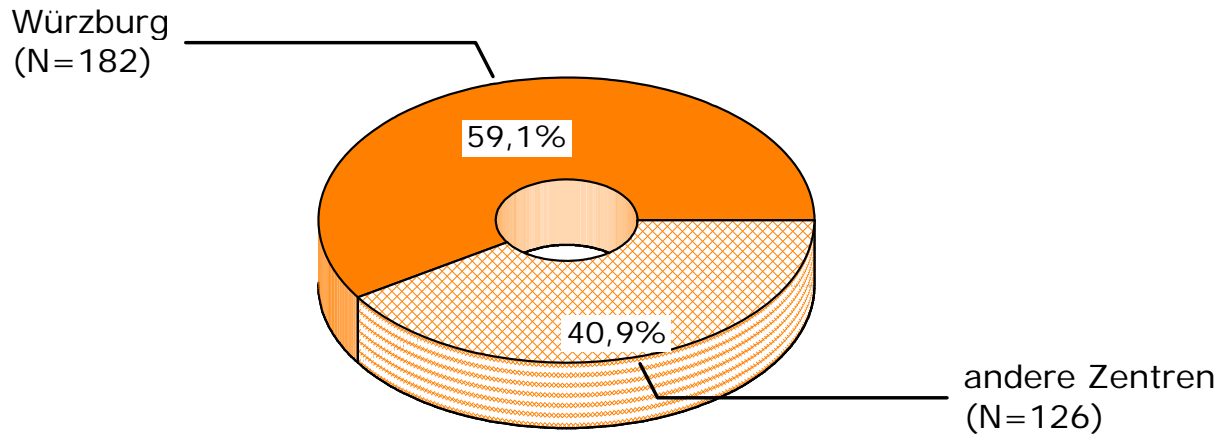


Abbildung 6.11.: Häufigkeit diagnostizierter Fälle mit PROMM/DM2 am Institut für Humangenetik in Würzburg im Vergleich zu allen anderen in Deutschland Instituten, die diese Untersuchung anbieten; in den Jahren 2005 und 2006

Die Graphik (6.11.) spiegelt das Verhältnis des Humangenetischen Instituts in Würzburg zu allen anderen in Deutschland für PROMM/DM2 anbietenden molekulargenetischen Diagnose-Zentren wieder. In die Auswertung sind Daten aus den Jahren 2005 und 2006 eingeflossen. Es wird deutlich, dass mehr als die Hälfte (59,1%) der positiv diagnostizierten Patienten in Würzburg untersucht worden sind.

7. Schlussfolgerungen /Diskussion

7.1. Verlauf in der molekulargenetischen Diagnostik von DM1 und DM2/PROMM in den letzten 13 Jahren

Seit den 1980-er Jahren, seit die molekulargenetische Technik die Isolierung einzelner Gene möglich machte, hat sich vieles in der Dia-

gnostik der Humangenetik und im speziellen auch für die Diagnostik der DM1 und DM2/PROMM verändert. 1992 wurde das für die DM1 verantwortliche Gen identifiziert, im Folgejahr konnte die molekulargenetische Diagnostik in der Humangenetik der Universität Würzburg angeboten werden.

Die für die proximale myotone Myopathie (DM2/PROMM) verantwortliche Mutation wurde 2001 identifiziert und auch hier wurde ab dem Folgejahr ein molekulargenetischer Test angeboten.

Im gleichen Maße wie die Molekulargenetik sich weiterentwickelt hat, hat sich auch das Wissen über die Erkrankung verändert. Die Möglichkeit der Erkrankung als Differentialdiagnose ist immer mehr in das Bewusstsein der behandelnden Ärzte gedrungen. Diese Entwicklung spiegelt sich auch in der stetigen Zunahme der Anzahl an Patienten, welche mit der Verdachtsdiagnose auf DM1 und/oder DM2 molekulargenetisch untersucht werden. Somit hat auch die Anzahl an molekulargenetisch diagnostizierten DM1 und DM2/PROMM Patienten über die Jahre immer weiter zugenommen. In den letzten beiden Jahren scheint sich die Anzahl der Patienten um einen konstanten Wert einzupendeln. Diese Feststellung lässt vermuten, dass sich die Nachfrage nach einer molekulargenetischen Untersuchung ihrem Bedarf angepasst hat. Das heißt, es scheint, dass nicht noch mehr Fälle pro Jahr auftreten, bei denen diese Untersuchung sinnvoll wäre.

Das Institut der Humangenetik an der Universität Würzburg ist im Jahre 2006 eines von 16 Zentren in Deutschland, welches eine molekulargenetische Diagnostik für DM1 anbietet. Für die molekulargenetische Diagnostik von DM2/PROMM ist es eines von 6 Zentren in Deutschland.

Bei der Abschätzung des Verhältnisses von DM1 zu DM2/PROMM am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg muss dies mit berücksichtigt werden. Fraglich ist aber, ob diese Tatsache Einfluss

hat auf das Verhältnis, das man an der Humangenetik in Würzburg findet.

Meinen Untersuchungen zur Folge ist das Institut für Humangenetik in Würzburg das Institut, dass mit Abstand die meisten Fälle an PROMM/DM2 diagnostiziert. Es diagnostiziert, im Vergleich zu den anderen Instituten in Deutschland, mehr als die Hälfte der Fälle an PROMM/DM2.

7.2. Verhältnis von DM1 zu DM2/PROMM

Vergleicht man die Häufigkeit von molekulargenetisch diagnostizierten Fällen von DM1 und DM2/PROMM an der Universität Würzburg in den letzten 13 Jahren, sieht man, dass die beiden Erkrankungen summiert über die Jahre etwa gleich häufig sind. Dies spiegelt sich auch den Statistiken der letzten beiden Jahre 2005 und 2006 wieder, in denen die Häufigkeit der beiden Erkrankungen etwa gleich groß ist. In den Jahrgängen zuvor lag die Häufigkeit für DM2/PROMM immer unter derer von DM1. Dies könnte verschiedene Ursachen haben. Obwohl beide klinische sehr ähnlich sind, verläuft die DM2/PROMM doch milder, was dazu geführt haben könnte, dass sie weniger häufig durch Symptome zum Arzt geführt hat oder die Symptome einer anderen Ursache zugeschrieben wurden. Auch gibt es keine kongenitale Form, wie bei der DM1, die von Beginn an symptomatisch ist und dadurch auffällt.

Letztendlich kann man im Nachhinein darüber keine sichere Aussage treffen, es ist nur auffällig, dass in der Summe und in den Jahren 2005 und 2006 die Anzahl molekulargenetisch gesicherter Fälle von DM1 und DM2/PROMM gleich groß ist.

Geht man nun von der Annahme aus, dass die beiden Erkrankungen generell gleich häufig sind und man ja weiß, dass sie sich klinisch sehr ähnlich sind und vor allem früher von Ärzten nicht differenziert

werden konnten, kann man bei der Abschätzung der Häufigkeit von DM2/PROMM auf die Angaben der Häufigkeit von DM1 zurückgreifen. Das heißt geht man von Schätzungen aus, die vor der Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik gemacht wurden, kann man davon ausgehen, dass die Schätzungen beide Erkrankungen beinhalten. Von verschiedenen Stellen gibt es Angaben zur Häufigkeit von DM1, die schon zu Zeiten vor der Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik getroffen wurden. Ausgehend von dem Wissen, dass ohne molekulargenetische Diagnostik keine sichere Diagnose gestellt werden kann, muss man annehmen, dass damalige Schätzungen beide Erkrankungen umfassen. Dies würde bedeuten, gemäß den damaligen Schätzungen für DM1, dass nur die Hälfte der Fälle die Diagnose DM1 wirklich zutrifft und die andere Hälfte Patienten mit DM2/PROMM betrifft.

Die damalige Schätzung (von 1975) von Herrn Grimm betrug 5,5/100.000 Einwohnern für West-Deutschland.

D.h. man hätte eine Inzidenz von etwa 2,75/100.000 Einwohnern für Deutschland, mit der Annahme, dass sie in Ost-Deutschland genauso häufig ist, wie in West-Deutschland.

7.3. Häufigkeit von DM2/PROMM in Deutschland

Das Institut für Humangenetik an der Universität Würzburg ist eines von 6 Zentren in Deutschland, das eine molekulargenetische Diagnostik für DM2/PROMM anbietet.

Das Einzugsgebiet des Institutes erstreckt sich über ganz Deutschland.

Durch Mitteilung, der positiven Diagnosen für DM2/PROMM in den Jahren 2005/2006, der einzelnen Institute in Deutschland war es letztendlich möglich dem Institut für Humangenetik in Würzburg eine gewisse Gewichtung in der molekulargenetischen Diagnostik zuzuschreiben. Durch den Vergleich der an den anderen Instituten diag-

nostizierten Patienten wurde klar, dass am Institut für Humangenetik mehr als die Hälfte der in ganz Deutschland diagnostizierten Fälle untersucht worden sind.

Somit kann man der Erkenntnis, dass PROMM/DM2 und DM1 gleich häufig sind, eine Relevanz für ganz Deutschland beimessen.

8. Zusammenfassung

Die zentrale Frage dieser Arbeit ist und war die Häufigkeit der DM2/PROMM abzuschätzen. Zugrunde liegend waren Daten aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg von 1993 bis 2006, sowie Daten der deutschlandweiten Diagnostik anbietenden Zentren aus den Jahren 2005 und 2006.

Die Auswertung der Daten der Humangenetik in Würzburg bestätigte die Vermutung, dass die myotone Myopathie (DM1) und die proximale myotone Dystrophie gleich häufig sind. Aus dem Wissen heraus, dass frühere Angaben für die Häufigkeit der DM1 nicht nur diese Erkrankung erfasst haben sondern auch Fälle mit DM2/PROMM, kann man davon ausgehen, dass damalige Häufigkeitsangaben anteilig beide Erkrankungen gemeinsam erfassen.

Das Ergebnis spricht für eine Inzidenz von 2,75/100.000 Einwohnern in Deutschland.

9. Literaturverzeichnis

Bachinski LL, Udd B, Meola G, Sansone V, Bassez G, Eymard B, Thornton CA, Moyely RT, Harper PS, Rogers MT, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Wieser T, Gamez J, Navarro C, Bottani A, Kohler A, Shriver MD, Sallinen R, Wessman M, Zhang S, Wright FA, Krahe R. Confirmation of the type 2 myotonic dystrophy (CCTG)_n expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy / proximal myotonic dystrophy of different European origins: a single haplotype indicates an ancestral founder effect. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 835-848.

Bachman G, Damian MS, Koch M, Schilling G, Fach B, Stöppler S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiologie* 1996; 38: 629-635.

Berufsverband Medizinische Genetik e.V., Molekulargenetische Diagnostik in Deutschland und den Nachbarländern Nr.13 (Stand: 1996), *medgen* 1996, 6 (9), 505-523.

Berufsverband Medizinische Genetik e.V., Molekulargenetische Diagnostik in Deutschland und den Nachbarländern Nr.14 (Stand: 1.9.1997), *medgen* 1997, 7 (7), 194-207.

Brook JD, Mc Currach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hutson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvonen V, Johnson K, Harper PS, Shaw DJ, Houseman DE. Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansions of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 86: 799-808.

Day JW, Roelofs R, Leroy B, Pech I, Benzow K, Ranum LPW. Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with novel form of myotonic dystrophy (DM2/PROMM). *Neuromuscul Disord* 1999; 9:19-27

Day JW, Ricker K, Jacobsen FJ, Dick KA, Kress W, Schneider C, Koch MC, Beilman GJ, Harrison AR, Dalton JC, Ranum LPW. Myotonic dystrophy type 2: Molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003; 60: 657-664.

Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, Hartung HP, Reiner K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neural* 1999; 246:578-586.

Flachenecker P, Schneider C, Cursiefen S, Ricker K, Toyka KV, Reiners K, . Assessment of cardiovascular autonomic function in myotonic dystrophy type 2. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 289-293).

Fleischer B (1918) Über myotonische Dystrophie mit Katarakt. *Graefes Arch Klin Ophtalmol* 96: 91-133.

Ford, C, Kidd A, Hammond-Tooke G. Myotonic dystrophy in Otago, New Zealand, *N Z Med J.* 2006 Sep 8; 119(1241): U2145.

Goldman A, Ramsay M and Jenkins T (1994) Absence of myotonic dystrophy in Southern Africa Negroids is associated with a significantly lower number of CTG trinucleotide repeats. *J Med Genet* 31, 37-40.

Goldman A, Ramsay M and Jenkins T (1996) Ethnicity and myotonic dystrophy: a possible explanation for its absence in sub-Saharan Africa. *Ann Hum Genet* 60, 57-65.

Grimm T (1775) Geographische Verteilung und Häufigkeit der myotonien in Deutschland. Thesis, Universität Göttingen.

Harper PS. Pre-symptomatic detection and genetic counselling in myotonic dystrophy. *Clin Gen* 1973; 4: 134-140.

Harper PS (1975). Congenital myotonic Dystrophy in Britain. 1. Clinical aspects. *Arch Dis Child* 50, 505-513.

Harper PS. Myotonic dystrophy. 2.Auflage. London. W.B. Saunders, 1989.

Harper PS. Myotonic Dystrophy. Third Edition. London. W.B. Saunders, 2001; 3-9, 17-23, 47-54, 185, 191, 223-254, 263-275, 288-289, 310, 318-322, 347-350.

HGQN Diagnostikliste 2006, *medgen* 2005, Nummer 4: 367-426.

Holinski-Feder E, Scholz C, Müller-Reible CR, Molekulargenetische Diagnostik in Deutschland und den Nachbarländern-Liste-2001, *medgen* 2000, Nummer 4: 521-555.

Larkin K, Fardaei M. Myotonic dystrophy - a multigene disorder, *Brain Res Bull*, 2001 Oct-Nov 1; 56(3-4):389-95.

Leifsdottir G, Benedikz JE, Johannesson G, Jonsson JJ,

Sveinbjornsdottir S (2005) Prevalence of myotonic dystrophy in Iceland. *Laeknabladid* 91 (11), 829-834.

Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LPW. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in Intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864-867.

Liquori CL, Ykeda Y, Weatherspoon M, Ricker K, Schoser BG, Dalton JC, Day JW, Ranum LP. Myotonic Dystrophy type 2: Human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. *Am J Hum Genet* 2003; 73:849-862.

Lopez de Munain, Emparanza JI, Blanco A et al (1993) Manifestaciones clinicas de la distrofia miotonica: encuesta epidemiologica. *Med Clin Barc* 101, 161-164.

Lynas MA (1957) Dystrophia myotonica, with special references to Northern Ireland. *Ann Hum Genet* 21, 318-351.

MacMillan JC, Myring J, Harley HG et al. (1991) Molecular analysis for the myotonic dystrophy mutation in neuromuscular disorders. *Neuromusc Disord* 2, 405-411.

Mathieu J, De Braekeleer M and Prévost C (1990) Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology* 40, 839-842.

Medica I, Markovic D and Peterlin B (1997) Genetic epidemiology of myotonic dystrophy in Istria, Croatia. *Acta Neurol Scand* 95, 164-166.

Medica I, Logar N, Mileta DL, Peterlin B. Genealogical study of myotonic dystrophy in Istria (Croatia), *Ann Genet*, 2004 Apr-Jun; 47(2): 139-46.

Meola G, Sansone V, Ptacek L, Lee D, Krahe R. Dominant multi-system proximal myotonic myopathy syndromes: clinical and genetic heterogeneity in three families. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A95.

Meola G, Sansone V, Marinou K, Cotelli M, Moxley RT 3rd, Thorton CA, De Amgroggi I. Proximal myotonic myopathy: a syndrome with a favourable prognosis? *J Neurol Sci* 2002; 193, 89-96.

Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, Rakocevic-Stojanovic V, Romac S, Apostolski S. Epidemiology of myotonic dystrophy type 1 in the population of central Serbia, *Vojnosanit Pregl.* 2005 May; 62(5): 377-82.

Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, Rakocevic-Stojanovic V, Savic D, Romac S, Apostolski S (2006) Epidemiology of myotonic dystrophy type 1 (Steinert disease) in Belgrade (Serbia). *Clin Neurol Neurusurg* 108(8), 757-760.

Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern Nr.10 (Stand: April 1993), *medgen* 1994, 5, 203-207.

Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern (Stand: 20.November 1999), *medgen* 1999, 11(4), 584-626.

Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern (Stand: 1.12.2000), *medgen* 2000, 12(4), 521-570.

Mostacciuolo ML, Barbujani G, Armani M, Danieli GA, Angelini C. Genetic epidemiology of myotonic dystrophy. *Genet Epidemiol.* 1987; 4(4):289-98.

Moxley RT, Udd B, Ricker K. 54th ENMC International Workshop: PROMM (Proximal myotonic myopathies) and other proximal myotonic syndromes. *Neuromuscl Disord* 1998; 8:508-518.

Murken J, Cleve H. *Humangenetik*, 6. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart.

Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. *Humangenetik*, 7. Aufl. 2006 Thieme Verlag, Stuttgart. 96, 280-282.

Nakagawa M, Nakahara K, Yoshidome H, Suehara M, Higuchi I, Fujiyama J, Nakamura A, Kubota A, Takenaga S, Arahata K, et al.. Epidemiology of progressive muscular dystrophy in Okinawa, Japan. Classification with molecular biological techniques, *Neuroepidemiology*.1991; 10(4): 185-91.

Pelagiorino G, Dello Russo A, Sanna T, De Martino G, Belocci F. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002; 88: 665-670.

Pinessi L, Bergamini L, Cantello R et al. (1982) Myotonia congenita and myotonic dystrophy: descriptive epidemiological investigation in Turin, Italy (1955-1979). *Ital J Neurol Sci* 3, 207-210.

QMBD - Molekulargenetik 2004, medgen 2004, Nummer 2: 191-252.

QSD-MD Leistungsverzeichnis (Stand: 23.11.2002), medgen 2002, Nummer 4: 406-444.

Ranum LPW, Rassmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy gene locus. *Nat Genet* 1998; 19: 196-198.

Ricker K; Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT. 3rd. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurology* 1994; 44: 1448-1452.

Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Speich N, Reiners K, Schneider C, Moxley RT III. Proximal myotonic myopathy: Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1995; 52: 25-31.

Ricker K. Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. *J. Neurol* 1999; 246: 334-338.

Ricker K. Proximale myotone Myopathie (PROMM). *Medizinische Genetik*. Nummer 4. Würzburg. 1999; 535.

Schneider C, Wessig C, Müller CR, Brechtelsbauer D, Grimm T. Proximal myotonic myopathy and proximal myotonic dystrophy: two different entities? Phenotypic variability in proximal myotonic syndromes. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 485-488.

Schneider C, Pedrosa Gil F, Schneider M, Anetseder M, Kress W, Müller CR. Intolerance towards neuroleptics and susceptibility for malignant hyperthermia in a patient with proximal myotonic myopathy and schizophrenia. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 31-35.

Schneider-Gold CJ. Klinische und humangenetische Charakterisierung der myotonen Dystrophie Typ 2(DM2/PROMM): Eine neue Tetranukleotid-Repeat-Erkrankung. Habilitationsschrift. Würzburg 2004; 7-29, 34, 37-40, 47, 52-54.

Schmidtke, J. Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern (Liste 1989 Nr. 4). Medgen 1989; 1(1):29-32.

Schmidtke, J. Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern Nr. 5 (Stand: 11.1989). medgen 1990 (a); 2 (2/3):36-37.

Schmidtke, J. Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern Nr. 6 (Stand: 6.1990). medgen 1990 (b); 2 (4):18-21.

Schmidtke, J. Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern Nr. 7 (Stand: 10.1990). medgen 1990 (c); 2 (5):29-33.

Schmidtke, J. Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern Nr. 8 (Stand: 15.07.1991). medgen 1991; 3 (3):30-33.

Schmidtke, J. Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern Nr. 9 (Stand: 05.05.1992), medgen 1992 (a); 4 (2):41-43.

Schmidtke, J. Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern Nr. 11 (Stand: 12.01.1994), medgen 1992 (b); 4 (6):29-34.

Schmidtke, J. Molekulargenetische Diagnostik in der BRD und Nachbarländern Nr. 12 (Stand: 09.01.1995), medgen 1995; 5 (7): 40-46.

Segel R, Silverstein S, Lerer I, Kahana E, Meir R, Sagi M, Zilber N, Korczyn AD, Shapira Y, Argov Z, Abeliovich D. Prevalence of myotonic dystrophy in Israeli Jewish communities: inter-community variation and founder permutations, *Am J Med Genet. A* 2003 Jun 15; 119(3): 273-8.

Siciliano G, Manca M, Gennarellei M, Angelini C, Rocchi A, Iudice A, Miorin M, Mostacciuolo M (2001) Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: reappraisal after genetic diagnosis, *Clin Genet* 59 (5), 344-349.

Spranger M, Janssen B, Rating D, Spranger S. Das Krankheitsbild der myotonen Muskeldystrophie bei Patienten mit großer Repeat-expansion. *Nervenarzt* 1999; 131-135.

Sun C, Henriksen OA, Tranebjaerg L. Proximal myotonic myopathy: Clinical and molecular investigation of a Norwegian family with PROMM. *Clin Genet* 1999; 56: 457-461.

Udd B, Meola G, Krahe R, Thorton C, Ranum L, Day J, Bassez G, Ricker K. Report of the 115th ENMC workshop: DM2/PROMM and other myotonic dystrophies. 3rd workshop, 14-16 February 2003, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 589-596.

Thorton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994; 35: 269-272.

Veillette S, Perron M, Mathieu J. Myotonic dystrophy: II. Marital status, fertility and gene transmission. *Can J Neural Sci* 1998; 16: 114-118.

Von zur Mühlen F, Klass C, Kreuzer H, Mall G, Giese A, Reimers CD.
Cardiac involvement in proximal myotonic myopathy (PROMM). *Heart*
1998; 79: 619-621.

10. Anhang

ANNETTE NEUMAYR

LAURENTIUSSTR.23 53123 BONN
TEL.: 0228-746802 • MOBILE:0163/2543249
E-MAIL: A.NEUMAYR@GMX.DE

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum/-ort: 03.06.1980, Bayreuth

Familienstand: ledig, keine Kinder

UNIVERSITÄT

Mai 2000 bis November 2006:

Studium der Humanmedizin an der Bayrischen Julius-
Maximilians-Universität Würzburg

März 2002: Physikum

August 2003: 1. Staatsexamen

August 2005: 2. Staatsexamen

Oktober 2005 – September 2006: Praktisches Jahr

Chirurgie: Universität von Pretoria, Südafrika

Gynäkologie: Missionsärztliche Klinik Würzburg

Innere Medizin: Missionsärztliche Klinik Würzburg

November 2006: 3. Staatsexamen

Dezember 2006: Approbation am 22. November

DISSERTATION

Aus der Abteilung für medizinische Genetik im Institut für Humangenetik der Universität Würzburg,

Leiter: Professor Dr. med. T. Grimm

Thema der Arbeit:

Häufigkeit der proximalen myotonen Myopathie (PROMM/DM2) im Vergleich zur Myotonen Dystrophie (DM1) in der deutschen Bevölkerung.

FAMULATUREN

2002: einmonatige Famulatur in der Gynäkologie im St.-Marien-Hospital in Bonn

2003: *dreiwöchige Famulatur an der Universitätsklinik für Dermatologie in Bonn (in der Abteilung für operative Dermatologie)*

2004: dreiwöchige Famulatur in der Pädiatrie des St.-Marien-Hospitals in Bonn

September 2004: Famulatur in Orthopädie und Traumatologie (Notaufnahme) im Ospedale Marino in Cagliari (Sardinien; Italien)

Oktober 2004-Januar 2005: *Famulatur in der Kardiologie (Ambulanz) des Ospedale Marino in Cagliari (Sardinien; Italien)*

PRAKTIKA

1996: zweiwöchiges Praktikum im Institut für Rechtsmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1998: dreiwöchiges Praktikum auf der Station für Neugeborene und Wöchnerinnen im St.-Marien-Hospital in Bonn

Juli – September 1999: *Pflegepraktikum im Krankenhaus München-Neuperlach (Innere Medizin)*

Januar – März 2000: *Praktikum am Universitätsklinikum in*

Siena (Italien); v.a. Gefäßchirurgie

Mai 2005: *zweiwöchiges Praktikum in der Hebammenpraxis Hevianna (Beleghebammen) in Bonn*

SCHULBILDUNG

1986 – 1990: Matthias-Claudius-Grundschule Bonn

1990 – 1999: Helmholtz-Gymnasium Bonn mit Abschluss Abitur

SPRACHKENNTNISSE

Englisch: *fließend in Schrift und Sprache*

Italienisch: *fortgeschritten in Schrift und Sprache, in alltäglichen Gesprächen fließend*

Französisch: *fortgeschritten in Schrift und Sprache*

PERSÖNLICHE INTERESSEN

Reisen, Literatur, Besuch von Konzerten und Ausstellungen

Sport: Ultimate Frisbee, Schwimmen, Joggen

11. Danksagung

Im Rahmen meiner Doktorarbeit habe ich von vielen Seiten Unterstützung und Hilfe erfahren.

Besonderem Dank gilt hierbei:

Herrn Prof. Dr. med. T. Grimm für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und die gute Zusammenarbeit! Vielen Dank!

Herrn Dr. med. W. Kress für seine Unterstützung bei der molekulargenetischen Untersuchung und die Beantwortung all meiner Fragen.

Frau R. Wörrlein für ihre stetige Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. med. H. Höhn für die Übernahme des Koreferates.

Frau Prof. Dr. Manuela C. Koch, Frau Dr. Sibylle Jakubiczka, Frau PD Dr. E. Holinski-Feder und Herrn Prof. Dr. Peter Steinach für die Mitteilung der Daten über positiv auf DM2/PROMM getestete Patienten in den Jahren 2005/2006 an ihren Instituten.

Jens Brandt für die Hilfe bei der Benutzung des SPSS-Programms und beim Erstellen der Graphiken.

Meinem Vater, der mir immer wieder ins Gewissen geredet hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meiner Mutter für die Korrektur meiner Rechtschreibung und Zeichensetzung und ihren immer aufbauenden Worten.

