

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Herr Prof. Dr. med. Stephan Zierz)

**Die okulopharyngeale Muskeldystrophie in Deutschland: eine genotypische
und phänotypische Analyse.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Tomasz Banisch
geboren am 31.10.1981 in Zlotów

Betreuer: Herr Prof. Dr. med. Stephan Zierz

Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Stephan Zierz
Herr Prof. Dr. med. Peter Young
Herr Prof. Dr. med. Matthias Vorgerd

14.06.2016
30.01.2018

Referat

Ziel dieser Arbeit war die epidemiologische Beschreibung der okulopharyngealen Muskeldystrophie in Deutschland. Von besonderem Interesse waren die Genotypen des die OPMD verursachenden, mutierten Poly(A)-bindenden Protein 1-Gens (mPABPN1-Gen), die klinischen Merkmale der Mutationsträger sowie mögliche Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp. Überdies sollte der Frage nach OPMD-Clustern und somit Hinweisen für einen Gründereffekt nachgegangen werden. Anhand klinischer Daten und DNA-Proben aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg sowie der Klinik für Neurologie der Universität Halle (Saale), den nach unserem Wissen zum Erhebungszeitpunkt einzigen Diagnostikzentren für die OPMD, konnten wir eine repräsentative Kohorte mit 195 Fällen erstellen.

Mit Hilfe der PCR und DNA-Sequenzierung haben wir bei 186 Fällen die dominante OPMD und bei 3 Fällen die rezessive OPMD nachgewiesen. Weitere 3 Personen waren heterozygot für das rezessive Allel sowie das Wildtyp-Allel, von denen einer OPMD-typische Symptome aufwies. Wir fanden 14 unterschiedliche, die autosomal dominante OPMD verursachenden Tripletterexpansionen des (GCG)₆-Traktes zu einem (GCN)₈₋₁₃-Trakt im ersten Exon des PABPN1-Gens sowie 2 unterschiedliche Varianten der (GCN)₇ – Expansion, welche zur autosomal rezessiven OPMD führt. Unter den dominanten Genotypen ist die (GCG)₉-Mutation mit einem Vorkommen von 37% die häufigste Variante, gefolgt von der (GCG)₁₀-Mutation mit einer Häufigkeit von 20%. In der hier untersuchten Kohorte manifestierte sich die OPMD durchschnittlich im Alter ca. 54 Jahren. In $\frac{3}{4}$ der Fälle war eine Ptosis das Primärsymptom. Im späteren Stadium hatten ca. 94% der Patienten eine Ptosis, 70% proximale Extremitätenparese und 66% eine Dysphagie. Wir fanden eine Abhängigkeit zwischen dem Erkrankungsalter und der Expansionslänge im mPABPN1-Gen im Sinne eines früheren Krankheitsausbruchs mit zunehmender Expansionslänge. Wir konnten keine OPMD-Cluster in Deutschland finden.

Die hier beschriebene OPMD-Kohorte hat die weltweit höchste genetische Heterogenität unter den bis dato bekannten OPMD-Kohorten. Die Prävalenz der OPMD in Deutschland schätzen wir auf ca. 1:350.000. Die inverse Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und der Länge der Tripletterexpansion im mPABPN1-Gen stützt die These einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei der OPMD, wie sie bereits bei anderen Tripletterexpansionskrankheiten bekannt ist. Der Fall eines symptomatischen Trägers eines rezessiven (GCN)₇-Allels lässt die Vermutung zu, dass dieses Allel auch bei alleinigem Vorliegen die OPMD hervorrufen kann, möglicherweise mit einer unvollständigen Penetranz. Wir konnten keine Hinweise für einen Gründereffekt finden.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	HISTORISCHE FAKTEN ZUR OPMD.....	1
1.2	EPIDEMIOLOGIE	1
1.3	KLINISCHES BILD	2
1.4	DIAGNOSE	5
1.5	THERAPIE	5
1.6	MYOPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	7
1.7	STRUKTUR UND FUNKTION DES POLY(A)-BINDENDEN PROTEIN 1.....	9
1.8	MOLEKULARGENETISCHE VERÄNDERUNGEN	11
1.9	PATHOGENESE.....	12
1.10	DIE FRAGE NACH EINER NEUROGENEN BETEILIGUNG.....	15
1.11	VERGLEICH MIT ANDEREN TRINUKLEOTIDEXPANSIONSKRANKHEITEN	16
1.12	DIFFERENTIALDIAGNOSEN	17
2	ZIELSTELLUNG	19
3	PATIENTEN UND METHODEN.....	20
3.1	PATIENTEN	20
3.1.1	<i>Datenerhebung.....</i>	<i>20</i>
3.1.2	<i>Erläuterungen zum Erhebungsprotokoll</i>	<i>21</i>
3.1.3	<i>Gewinnung des genetischen Materials.....</i>	<i>21</i>
3.1.4	<i>Patientenkollektiv.....</i>	<i>21</i>
3.2	MOLEKULARGENETISCHE METHODEN.....	22
3.2.1	<i>Ort der experimentellen Arbeit.....</i>	<i>23</i>
3.2.2	<i>PCR.....</i>	<i>23</i>
3.2.3	<i>Agarosegelelektrophorese</i>	<i>23</i>
3.2.4	<i>Aufreinigung der PCR Produkte und Sequenzierung</i>	<i>24</i>
3.2.5	<i>Aufreinigung der Sequenzierungsprodukte</i>	<i>24</i>
3.2.6	<i>Allelische Sequenzierung.....</i>	<i>25</i>
3.2.7	<i>Kapillarelektrophorese.....</i>	<i>25</i>
3.2.8	<i>Statistische Methoden</i>	<i>25</i>
4	ERGEBNISSE.....	26
4.1	ALLGEMEINE CHARAKTERISIERUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS	26
4.2	DIE GENOTYPEN DES POLY(A)-BINDENDEN PROTEIN 1–GENS IM STUDIENKOLLEKTIV	26
4.2.1	<i>Erhobene und experimentell ermittelte Genotypen des PABPN1-Gens</i>	<i>26</i>

4.2.2	<i>Charakterisierung der erhobenen und experimentell ermittelten Daten zum Genotyp des PABPN1-Gens</i>	32
4.2.3	<i>Genotypische Beschreibung des Studienkollektivs</i>	33
4.3	PHÄNOTYPISCHE CHARAKTERISIERUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS	34
4.3.1	<i>Allgemeine Aussagen zur phänotypisch beschriebenen Patientengruppe</i>	34
4.3.2	<i>Alter bei Diagnosestellung, Alter bei Krankheitsausbruch, Krankheitsdauer</i>	35
4.3.3	<i>Primärsymptom</i>	35
4.3.4	<i>Häufigkeit der Symptome</i>	36
4.4	KORRELATION DER HAUPTSYMPTOME MIT DEM PATIENTENALTER UND DER KRANKHEITSDAUER	37
4.5	KORRELATION DER EXPANSIONSLÄNGE DES PABPN1-GENS MIT DEM ERKRANKUNGSALTER.....	38
4.6	VERGLEICH REINER (GCG)-EXPANSIONEN MIT EXPANSIONEN MIT (GCA)-EINSCHÜBEN IM PABPN1-GEN	40
4.6.1	<i>Allgemeine Aussagen zur Gegenüberstellung reiner (GCG)-Expansionen und Expansionen mit (GCA)-Einschüben im PABPN1-Gen</i>	40
4.6.2	<i>Erkrankungsalter und Patientenalter im Vergleich</i>	40
4.6.3	<i>Primärsymptome im Vergleich</i>	41
4.6.4	<i>Häufigkeit der Symptome im Vergleich</i>	42
4.7	PRÄVALENZ UND INZIDENZ	42
4.8	GEOGRAPHISCHE VERORTUNG DER VORKOMMENDEN GENOTYPEN.	44
5	DISKUSSION	46
5.1	PRÄVALENZ UND INZIDENZ	46
5.2	CHARAKTERISIERUNG DER GENOTYPEN DES PABPN1-GENS.....	46
5.3	DIE PHÄNOTYPEN DER OPMD-PATIENTEN DES STUDIENKOLLEKTIVS	48
5.4	DAS (GCN) ₇ -ALLEL IM STUDIENKOLLEKTIV	50
5.4.1	<i>Allgemeine Aussagen zum Vorkommen des (GCN)₇-Allel im Studienkollektiv</i>	50
5.4.2	<i>Der Genotyp und Phänotyp bei der rezessiven OPMD im Studienkollektiv</i>	51
5.4.3	<i>Der (GCG)₆/(GCG)₇-Genotyp im Studienkollektiv</i>	52
5.5	KORRELATION DER HAUPTSYMPTOME MIT DEM PATIENTENALTER UND DER KRANKHEITSDAUER	53
5.6	PHÄNOTYP-GENOTYP-KORRELATION.....	54
5.6.1	<i>Vergleich der Phänotypen zwischen Trägern reiner GCG-Expansionen und Trägern von GCG-GCA-Mischexpansionen</i>	54
5.6.2	<i>Korrelation der Expansionslänge im PABPN1-Gen mit dem Erkrankungsalter</i>	55
5.7	DIE FRAGE NACH OPMD-CLUSTERN IN DEUTSCHLAND.....	55
5.8	DATENLAGE	59
6	ZUSAMMENFASSUNG	60
7	LITERATURVERZEICHNIS	62
8	ANHANG	71
9	THESEN	76

1 EINLEITUNG

1.1 Historische Fakten zur OPMD

Bereit im Jahr 1915 beschrieb Taylor anhand von Untersuchungen in einer franko-kanadischen Familie einen bis dato unbekanntem Symptomenkomplex. Bei allen betroffenen Personen beobachtete er eine progressiv verlaufende Ptosis und Dysphagie, die sich ausnahmslos nach dem 50. Lebensjahr manifestierten. Er erkannte ebenfalls den vererbaren Charakter dieses Syndroms, da dieses über mehreren Generationen auftrat. Aufgrund des konstanten Erscheinungsbildes der Erkrankung definierte der Autor diesen Symptomenkomplex als eigenständige Entität, gab ihr jedoch keine spezielle Bezeichnung [1].

Erst im Jahr 1962 wurde von Victor et al. die Bezeichnung ‚okulopharyngeale Muskeldystrophie‘ (OPMD) eingeführt. Die Autoren definierten die OPMD als eine vererbare Erkrankung mit spätem Beginn und den Symptomen Dysphagie und progressive Ptosis [2].

Tomé und Fardeau entdeckten dann im Jahr 1980 elektronenmikroskopisch sichtbare intranukleäre, tubulofilamentöse Einschlüsse in einem kleinen Prozentsatz der Muskelzellkerne von OPMD-Patienten. Diese Einschlüsse sind aufgrund ihrer Maße sehr charakteristisch und gelten als spezifischer histologischer Marker der OPMD, mit dem die Krankheit zweifelsfrei diagnostiziert werden konnte [3].

Ein weiterer Durchbruch gelang 1995, als Brais et al. den für die OPMD verantwortlichen genetischen Defekt auf dem Chromosom 14q11 lokalisierten [4]. 3 Jahre später gelang es dieser Forschergruppe auf diesem Chromosom das entsprechende Gen sowie die krankheitsverursachende Mutation zu identifizieren [5].

1.2 Epidemiologie

Die OPMD ist eine Krankheit mit weltweiter Verbreitung. Sie wurde bereits in über 35 Ländern diagnostiziert [6]. Die Prävalenz in Europa wird auf 1:100.000 geschätzt [7]. Das weltweit größte OPMD-Cluster existiert unter der franko-kanadischen Bevölkerung in der kanadischen Provinz Québec. Die Prävalenz der Erkrankung beläuft sich hier auf 1:1000 [8]. Das zweitgrößte beschriebene Cluster existiert unter israelischen Juden, die ihre Wurzel in der Region Bukhara in

Usbekistan haben und nach Israel ausgewandert sind. Die Prävalenz in dieser Population ist mit 1:600 die weltweit höchste [9]. Weitere große Kohorten existieren in Uruguay und unter der spanisch-stämmigen Bevölkerung des Bundesstaates New Mexiko in den USA [10,11].

Der aus Kanada stammende Neurologe Barbeau führte in den 60er Jahren genealogische Studien unter den kanadischen OPMD-Fällen durch und konnte zeigen, dass es in dieser Population einen Gründereffekt gab. Ein Großteil der Erkrankten sind Nachkommen der gleichen Vorfahren, die im 17. Jahrhundert aus Frankreich nach Kanada immigrierten [12]. Mit molekulargenetischen Methoden konnten kürzlich auch Gründereffekte unter den usbekischen Juden und in Uruguay aufgezeigt werden [11,13]. In Deutschland ist bisher kein Gründereffekt bekannt.

Die für die OPMD ursächliche Mutation im Poly(A)-bindenden Protein 1-Gen (PABPN1-Gen) ist sehr heterogen, wobei die sog. (GCG)₉-Mutation die weltweit häufigste Verbreitung zu haben scheint, was Studien in israelischen, europäischen und nordamerikanischen Kohorten zeigen. In diesen Regionen ist die (GCG)₉-Mutation anteilmäßig die am häufigsten vorkommende Form [5,10,13-17]. Eine Ausnahme auf dem europäischen Kontinent bildet das Vereinigte Königreich, dort ist die (GCG)₉- und die (GCG)₁₀-Mutation des PABPN1-Gens etwa gleich stark verbreitet [18]. In Uruguay und Mexiko ist gar die (GCG)₁₁-Mutation die am meisten verbreitete Variante [11,19].

1.3 Klinisches Bild

Die dominante OPMD manifestiert sich typischerweise zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt mit den Kardinalsymptomen Ptosis und Dysphagie [8]. Das Erkrankungsalter kann individuell jedoch sehr unterschiedlich sein. In einer israelischen Studie mit 79 OPMD-Patienten beispielsweise traten die ersten Symptome zwischen dem 21. und 78. Lebensjahr auf, was eine Differenz von 57 Jahren macht [20].

In den meisten Fällen ist die Ptosis das Erstsymptom, ursächlich ist eine Schwäche des M. levator palpebrae [21]. Sie tritt immer bilateral auf und ist meistens symmetrisch, wenn auch zunächst nur ein Auge betroffen sein kann. Die Ptosis hat einen langsam progredienten Verlauf und erreicht das Endstadium in der Regel nach 15 bis 20 Jahren [22]. Der Patient versucht sein durch das herabhängende Augenlid eingeschränkte proximale Gesichtsfeld durch Reklination des Kopfes sowie Kontraktion des M. frontalis auszugleichen [23]. Im weiteren Verlauf können alle extraokulären Muskeln eine mehr oder minder ausgeprägte Parese entwickeln, welche die Augenmotilität beeinträchtigt und eine Diplopie verursacht [23,24]. Dennoch ist eine komplette externe Ophthalmoplegie selten [6].



Abb. 1 Das Foto zeigt 4 Mitglieder einer hugenottischen Familie mit einer Ptosis die allesamt an der OPMD erkrankt sind. Bei allen vieren trat die Erkrankung nach dem 50. Lebensjahr auf [Bilderarchiv Prof. Zierz].

Neben der Ptosis ist die Dysphagie das zweite Hauptsymptom. Diese hat ebenfalls einen progredienten Verlauf und betrifft zunächst das Schlucken fester und im späteren Stadium auch das Schlucken flüssiger Konsistenzen [6].

Die Ursache der Dysphagie ist eine Schwäche der quergestreiften Muskulatur des Pharynx und des oberen Ösophagus, welche unter physiologischen Bedingungen eine Propulsionswelle erzeugt und damit den Nahrungstransport bewirkt [25,26].

Histologische Untersuchungen offenbarten starke dystrophe Veränderungen in diesen Muskelgruppen [26]. Des Weiteren wurde in manometrischen und radiologischen Untersuchungen gezeigt, dass der durch die Kontraktion der geschwächten pharyngealen Muskulatur erzeugte Druck im Pharynx stark herab gesetzt und die Kontraktionsdauer prolongiert ist. Um einen Nahrungsbolus vollständig herunter zu schlucken, braucht der OPMD-Patient mehrere Kontraktionen der Pharynxmuskulatur, im Vergleich zu einer einzigen Kontraktion bei gesunden Probanden einer Kontrollgruppe. Die Funktion des oberen ösophagealen Sphinkers ist manometrisch normal. Dieser ist aber in so fern an der Dysphagie beteiligt, als er nun, in

Anbetracht der schwachen Pharynxmuskulatur, eine Transitbarriere für den Speisebolus darstellt. Da die Sphinkteröffnung auch vom pharyngealen Druck abhängt, tritt diese verzögert ein und ist unvollständig [27]. Die Folge sind häufiges Verschlucken, nasale und orale Regurgitationen. Durch eine unzureichende Elevation des Larynx und folglich dessen unvollständigen Verschluss während des Schluckaktes kommt es zur Aspiration von Nahrung und Speichel, häufig mit konsekutiven Pneumonien [25,28,29]. Diese den Patienten stark belastenden Ereignisse führen vor allem in fortgeschrittenen Fällen nicht selten zur Nahrungsverweigerung mit darauf folgendem Gewichtsverlust und Unterernährung [29].

Neben den Leitsymptomen Ptosis und Dysphagie treten häufig Paresen der proximalen Extremitätenmuskulatur auf, typischerweise erst mehrere Jahre nach Krankheitsmanifestation [20,30]. Nur in seltenen Fälle markieren sie den Krankheitsbeginn und können von belastungsabhängigen Schmerzen begleitet sein [31,32]. Vor allem die unteren Extremitäten inkl. des Beckengürtels sind betroffen. Am stärksten ausgeprägt sind die Paresen am M. iliopsoas, der Adduktoren- und Extensorenmuskulatur. Im Bereich der oberen Extremitäten und dem Schultergürtel sind Paresen hingegen seltener präsent und weniger stark ausgeprägt, hier betreffen sie v.a. den M. deltoideus und M. biceps brachii [21,26].

Die Extremitätenschwäche kann je nach Grad der Ausprägung die Selbstständigkeit des Betroffenen stark einschränken. In schweren Verläufen ist eine Fortbewegung nur mittels Gehhilfe oder Rollstuhl möglich, in sehr milden Verläufen können auch bei 80 jährigen Patienten signifikante Symptome an den Extremitäten fehlen [21,31].

Weitere Symptome treten sporadisch auf und sind sehr variabel. Durch eine Mitbeteiligung der palatinalen Muskulatur kann eine Rhinolalie auftreten [8]. Eine Atrophie und Schwäche der Zunge kann Phonations- und auch Schluckstörungen verursachen. Eine Beteiligung der mimischen Muskulatur führt zu einem myopathischen Gesichtsausdruck mit ausdrucksloser Mimik und inversem Lachen [21]. Eine milde Schwäche des M. temporalis und M. masseter ist ebenfalls beschrieben [8].

Viele der Symptome führen in erster Linie zu Einschränkungen der Lebensqualität, wirken sich aber nicht negativ auf die Lebenserwartung aus [10].

Liegt Homozygotie für das dominante OPMD-Allel vor, ist der Krankheitsbeginn früher und die Symptomatik deutlich ausgeprägter verglichen mit der heterozygoten Form [5]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Homozygotie die Betroffenen im Schnitt 18 Jahre früher erkrankten verglichen mit Trägern der heterozygoten Variante [33]. Zudem wurden bei homozygoten Trägern gehäuft psychische Störungen wie Depressionen, gestörte Selbstwahrnehmung, aggressives Verhalten und herabgesetzte soziale Kompetenz diagnostiziert. Auch die Lebenserwartung ist um etwa 25 Jahre

reduziert [34]. Die Haupttodesursachen sind Komplikationen einer Dysphagie, dazu zählen Unterernährung, Aspirationspneumonien und Tod durch Erstickten [35].

Die rezessiven OPMD wird in der Literatur überwiegend einheitlich als die mildere Form mit spätem Krankheitsbeginn beschrieben [5,8,36]. Es existieren aber auch Fallberichte von OPMD-Fällen mit frühem Krankheitsbeginn und atypischem und ungewöhnlich ausgeprägtem Phänotyp [36,37].

1.4 Diagnose

Es gibt mehrere Möglichkeiten die Diagnose OPMD zu stellen.

Es wurden drei klinische Kriterien postuliert, die bei einem Patienten vorhanden sein müssen, um mit relativ hoher Sicherheit die klinische Diagnose einer autosomal dominanten OPMD stellen zu können [4]:

1. Familienmitglieder aus mindestens 2 oder mehr Generationen sind betroffen
2. es besteht eine Ptosis, d.h. an mindestens einem Auge misst der vertikale Lidspalt weniger als 8mm
3. eine Dysphagie ist vorhanden, definiert als eine Schluckstörung, bei der für das Trinken von 80ml eiskaltem Wasser mehr als 7s benötigt werden

Aufgrund nicht seltener sporadischer Fälle bedarf es weiterer diagnostischer Mittel, um die OPMD sicher zu diagnostizieren. Die zweifelsfreie Diagnosestellung gelingt mit einer Muskelbiopsie aus einem betroffenen Muskel [38]. Die OPMD gilt als gesichert, wenn elektronenmikroskopisch OPMD-spezifische, intranukleäre, tubulofilamentöse Einschlüsse sichtbar sind [3]. Der Goldstandard heutzutage ist der molekulargenetische Nachweis des mutierten Gens. Hierzu ist lediglich eine Blutentnahme nötig. Befindet sich auf dem PABPN1-Gen die typische Mutation, liegt mit 100-prozentiger Sicherheit eine OPMD vor [38].

1.5 Therapie

Zur Korrektur der Ptosis werden vordergründig operative Maßnahmen angewandt. Es gibt aber auch die Möglichkeit mittels einer Bügelbrille die Ptosis zu korrigieren [20,32]. Bei den eingesetzten chirurgischen Verfahren handelt es sich um eine Frontalis-Suspension oder eine Teilresektion des M. levator palpebrae [22]. Zur Erwägung, welches Verfahren angewandt werden sollte, erstellte Beard Richtlinien.

Tabelle 1 Beard's Richtlinien zur chirurgischen Korrektur der Ptosis (zitiert nach [22]).

Schweregrad der Ptosis	Funktion des M. levator palpebrae	Vorgehen
mild (1-2 mm)	gut (>7 mm)	späteres Stadium abwarten
moderat (3 mm)	gut (>7 mm)	moderate Resektion des LP (14 - 17 mm)
	mittel (5 - 7 mm)	große Resektion des LP (18 - 22 mm)
	schlecht (<4 mm)	maximale Resektion des LP (23 -25 mm) oder Fronalis-Suspension
schwer (>3 mm)	mittel (5 - 7 mm)	große oder maximale Resektion des LP (18 - 25 mm)
	schlecht (<4 mm)	Fronalis-Suspension

Der Schweregrad der Ptosis definiert sich aus der Differenz zwischen der normalen Stellung des Oberlids und der aktuellen Stellung des Oberlids. Die Funktion des M. levator palpebrae (LP) wird bestimmt, indem man die Differenz der Stellung des Oberlids bei maximal nach unten und maximal nach oben gerichteten Blick misst.

Eine Bestätigung dieser Richtlinien hat eine Langzeitstudie an 91 Patienten erbracht [22], dennoch wird in weiteren Publikationen empfohlen, eine möglichst lange konservative Behandlung beizubehalten und operative Maßnahmen erst ab einer Beeinträchtigung des Blickfeldes vorzunehmen. Dadurch werden Risiken möglicher postoperativer Komplikationen, z.B. Lagophthalmus, hinausgezögert [22,24].

Des Weiteren soll dadurch die Rate von Reoperationen verringert werden, die aufgrund des progressiven Charakters der Krankheit nötig wären [24].

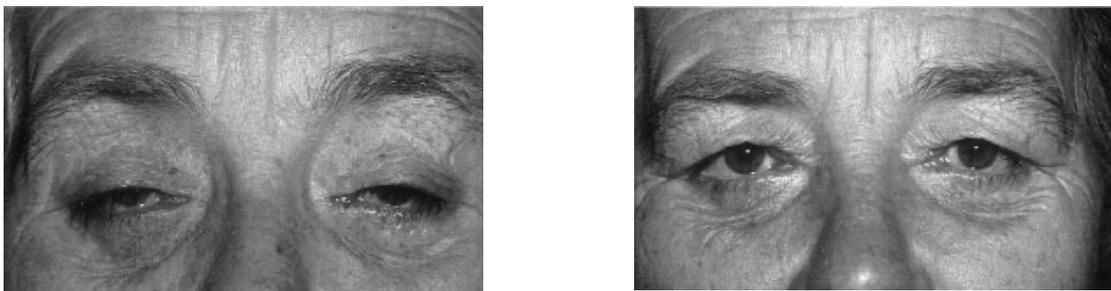


Abb. 2 Patient mit Ptosis bei myotoner Dystrophie vor der Operation (links) und 3 Monate nach bilateraler Resektion des M. levator palpebrae (zitiert nach [24]).

In der Therapie der Dysphagie stellt die cricopharyngeale Myotomie die zur Zeit einzig gut dokumentierte und zumindest temporär wirksame Methode dar [25,27,28]. Wie bereits erwähnt ist die Funktion des oberen Ösophagussphinkters bei OPMD-Patienten kaum beeinträchtigt, jedoch stellt dieser eine Transportbarriere für die Nahrung dar [27]. Durch schwache Kontraktionen der dystrophen Pharynxmuskulatur und die dadurch gestörte Propulsion, kann der Speisebolus den oberen ösophageale Sphinkter nicht überwinden [28]. Durch die cricopharyngeale Myotomie verringert sich der Ruhe- und Verschlussdruck des oberen ösophagealen Sphinkters, zusätzlich verkürzt sich die Relaxationszeit in Richtung normaler Werte [27]. Bei diesem Operationsverfahren wird ein ca. 4-6 cm langer Muskelstreifen in longitudinaler Richtung vom unteren Teil des M. cricopharyngeus inferior bis zum zervikalen Ösophagus reseziert [29]. Durch den Eingriff verbessern sich die Symptome bei 75% der Patienten deutlich [28]. Jedoch kommt es im Laufe der Jahre durch Krankheitsprogress bei vielen Patienten wieder zu einer Verschlechterung [25,28,29].

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit von leichten bis moderaten Fällen von Dysphagie stellt die Bougierung des oberen ösophagealen Sphinkters dar. Nachteil dieser Methode ist die rasche Rezidivneigung [39].

Anderorts wird eine erfolgreiche Behandlung der Dysphagie mit Botulinumtoxin beschrieben, wobei auch hier, bedingt durch die kurze Wirkdauer des Toxins, nach 4 Monaten mit einem Rezidiv zu rechnen ist [40].

Als eine sehr vielversprechende Therapie könnte sich die Transplantation von autologen Myoblasten erweisen. In einer kürzlich publizierten Studie mit 12 OPMD-Patienten mit manifester Dysphagie wurde nach cricopharyngealer Myotomie autologe Myoblasten, welche aus dem M. sternocleidomastoideus gewonnen wurden, in die Mm. constrictores pharyngis injiziert. Im Follow-up erwies sich diese Methode der alleinigen Myotomie deutlich überlegen [41].

Es werden ebenfalls medikamentöse Therapieansätze verfolgt. In einem OPMD-Zell-Modell sowie in Myoblasten von Mäusen die das mPABPN1 exprimierten, konnte die protektive Wirkung von LiCl gezeigt werden, indem es vor dem mPABPN1-induzierten Zelltod schützte. Ob sich LiCl als Therapeutikum bei der OPMD eignen müssen künftige in vivo – Studien zeigen [42].

1.6 Myopathologische Veränderungen

Mit klassischen histologischen Untersuchungsmethoden lassen sich Veränderungen in den betroffenen Muskeln erkennen, die ebenfalls für zahlreiche andere Muskeldystrophien typisch sind. Dazu gehören: Verlust von Muskelfasern, Variabilität der Fasergröße, erhöhte Kernzahl und

mittelständige Lage der Kerne, interstitielle Fibrose und Verfettung des Bindegewebes. Möglicherweise sind bei der OPMD alle quergestreiften Muskeln betroffen, am stärksten jedoch der M. levator palpebrae sowie die extraokuläre-, die Zungen-, Pharynx- und Zwerchfellmuskulatur [26,43]. Entzündliche Prozesse in den Muskeln sowie eine Nekrose und Phagozytose der Fasern findet man selten [6].

Histochemische Untersuchungen deckten weitere Veränderungen auf. Unregelmäßig geformte Vakuolen, sog. ‚rimmed vacuoles‘, erscheinen in Hämatoxilin-Eosin-Färbung im Sarkoplasma als unregelmäßige oder polygonale Flächen, die von einem Ring aus basophilem Material gesäumt sind. Sie sind autophagischer Natur und weisen eine saure Phosphataseaktivität auf. In ihnen enthalten sind zytoplasmatische Ablagerungen und Myelinkörper [43]. Diese ‚rimmed vacuoles‘ findet man neben der OPMD noch bei der Einschlusskörpermyositis und bei anderen Muskelerkrankungen [44].

Ein weiteres Merkmal ist das Vorhandensein von kleinen, anguliert konfigurierten Fasern im Muskel. Diese weisen eine starke Reaktionsfähigkeit für oxidative Enzyme auf [8]. Das Vorhandensein dieser Fasern suggeriert einen Denervierungsprozess. Ob hier ein Zusammenhang mit der OPMD besteht oder diese schlicht dem fortgeschrittenen Alter von OPMD-Patienten zuzuschreiben sind ist ungeklärt [6].

Ein maßgebliches Merkmal ist das Vorhandensein von intranukleären Inklusionen (INI), welche als tubuläre Filamente erscheinen. Diese Filamente haben einen Innendurchmesser von 3nm, einen Außendurchmesser von 8,5nm und eine Länge von 2,5µm. Sie sind unverzweigt und geradlinig, gelegentlich zeigen sie eine Streifung in Abständen von 7-7,5nm [39]. Die Anordnung ist palisadenartig oder irregulär, ihre Lage ist strikt intranukleär. Nachzuweisen sind sie nur mit Hilfe eines Elektronenmikroskops, hier erscheint die von den INI's im Zellkern eingenommene Fläche heller als das Nukleoplasma. Diese ‚clear zones‘ lassen sich bei einem hohen Anteil von INI's unter Umständen auch unter einem Lichtmikroskop erkennen [43]. Die Anzahl der Muskelzellkerne in denen INI's enthalten sind ist sehr variabel. Die höchste Prozentzahl wurde in Muskelbiopsien von 7 Homozygoten für die (GCG)₉-Mutation beobachtet, hier fand man in durchschnittlich 9,4% der Zellkerne die typischen Inklusionen. Im Vergleich dazu lag die Zahl betroffener Nuklei bei heterozygoten Erkrankten für die gleiche Mutation bei 4,9% [33]. Diese akkumulierten, intranukleären Filamente haben eine einmalige Beschaffenheit und gelten daher als spezifisches ultrastrukturelles Merkmal der OPMD [43]. Diese Inklusionen wurden zunächst ausschließlich in Muskelzellen beobachtet [3,43,45], erst kürzlich konnte eine Forschergruppe INI's auch in Neuronen des ZNS eines Verstorbenen nachweisen [46].

Mit Hilfe immunzytochemischer Verfahren konnte man die Zusammensetzung der Inklusionen erforschen. Man hat gezeigt, dass die intranukleären Einschlüssen aggregierte PABPN1 enthalten

[47,48]. Neben diesen sind in den INI's noch weitere Proteine vorzufinden, u.a. Komponenten des Ubiquitin-Proteasomen-System (UPS), HSP 70 (Hitzeschockprotein 70) [49], mRNA [50] und der Transkriptionsfaktor SKIP (Ski-interacting protein) [51].

Oftmals findet man bei OPMD-Patienten zytoplasmatische, tubuläre Filamente, die denen der Einschlusskörpermyositis gleichen. Diese sind aber aufgrund der Morphologie streng von den OPMD-spezifischen intranukleären, tubulären Filamenten (INI) abzugrenzen. Sie haben einen äußeren Durchmesser von 16-18nm und sind zerstreut oder in Bündeln angeordnet. Sie befinden sich in den meisten Fällen im Zytoplasma. Beschrieben wurden diese Filamente bei der Einschlusskörpermyositis aber auch in Bezug auf andere Erkrankungen [52].

Gelegentlich findet man in den untersuchten Muskelbiopsien auch sog. ‚red-ragged fibers‘ [43,53], welche vor allem bei mitochondrialen Myopathien beobachten werden [54].

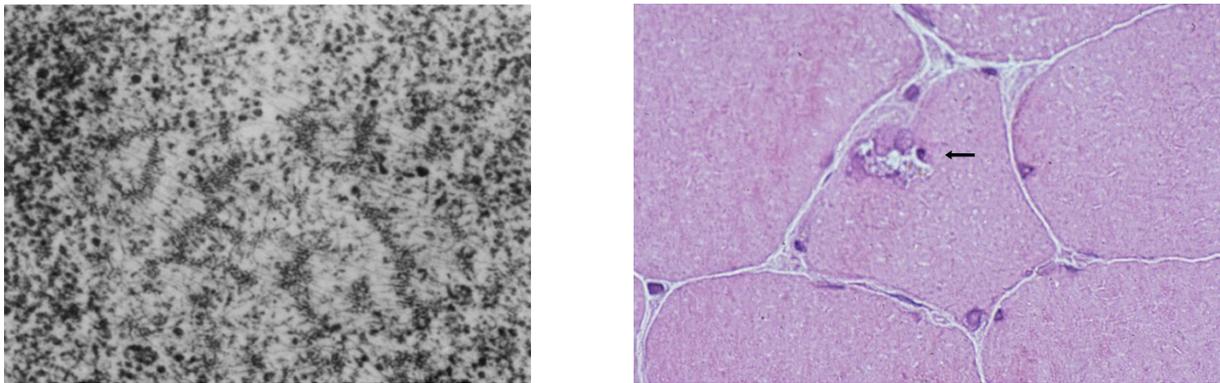


Abb. 3 Links: OPMD-spezifische intranukleäre Inklusionen in irregulärer, manchmal palisadenartiger Anordnung (zitiert nach [45]). Rechts: Rimmed vacuoles in einer Muskelfaser eines OPMD Patienten (HE-Färbung).

1.7 Struktur und Funktion des Poly(A)-bindenden Protein 1

Das nukleäre Poly(A)-bindende Protein 1 (PABPN1) besteht aus 306 Aminosäuren und hat eine errechnete Masse von 32.8kDa [55]. Es ist hauptsächlich im Zellkern lokalisiert. Unter dem Immunfluoreszenzmikroskop liegt das PABPN1 einerseits diffus gestreut im Nukleoplasma vor, v.a. aber ist es in so genannten ‚speckles‘ organisiert. Diese sind Akkumulationen des PABPN1 mit fleckartigem Erscheinungsbild. Diese ‚speckles‘ enthalten neben dem PABPN1 auch Splicing-Faktoren, prä-mRNA sowie andere Komponenten der mRNA-Prozessiermaschinerie [56].

Das N-terminale Ende des PABPN1 ist glutaminreich [55]. Auf ein Startmethionin am N-Terminus folgt eine Oligoalaninsequenz, die bei der OPMD verlängert ist [57]. Die C-Terminale Region ist reich an Arginin. Hier ist ein NLS (nuclear localization signal) lokalisiert, der mit dem nukleären Importrezeptor Transportin interagiert [58]. Über den C-Terminus erfolgt, im Zusammenspiel mit einer RNA-Bindungsdomäne (RBD) vom Ribonukleoprotein-Typ (RNP-Typ) die RNA-Bindung an das PABPN1 [55,57]. Ein Bereich im mittleren Abschnitt bildet eine α -Helix. Dieser ist nötig, um die Poly(A)-Polymerase (PAP) zu stimulieren [59]. Weiterhin befinden sich 2 Oligomerisationsdomänen auf dem PABPN1, eine überlappt die RBD und die zweite das NLS am C-Terminus des Proteins [60].

Das im Zellkern lokalisierte PABPN1 ist an mehreren Prozessen beteiligt. Es hat eine wesentliche Aufgabe bei der Polyadenylierung der prä-mRNA und kontrolliert den Abbruch dieser Reaktion nach ca. 250 Adenylresten. Zudem fungiert es auch als Shuttle-Protein zwischen Nukleus und Cytoplasma [35].

Postranskriptional finden an der prä-mRNA mehrere Modifikationen statt. Eine dieser Modifikationen ist die Bildung eines Poly(A)-Schwanzes am 3'-Ende der prä-mRNA. Diese Poly-Adenyl-Sequenz hat die Aufgabe mRNA-Moleküle zu stabilisieren und unterstützt den nukleozytoplasmatischen Transport [61].

Die Polyadenylierung ist ein zweigeteilter Vorgang, bei dem auf die endonukleotische Spaltung der prä-mRNA das Anfügen des Poly(A)-Schwanzes folgt [35]. Zunächst bindet der CPSF (cleavage and polyadenylation specific factor) an die ‚AAUAAA‘-Signalsequenz der prä-mRNA und rekrutiert die Poly(A)-Polymerase an diese Stelle. Die PAP beginnt mit der Poly(A)-Synthese. In Abwesenheit des PABPN1 ist dieser Prozess langsam und ineffizient [62]. Das PABPN1 hat eine hohe Affinität zur entstehenden Poly(A)-Sequenz und kann diese binden sobald sie eine Länge von mind. 12 Nukleotiden erreicht hat [63]. Der direkte Kontakt zwischen PABPN1 und PAP steigert wiederum die Affinität der PAP zum mRNA-Strang um das 80-fache und stabilisiert den Polyadenylierungskomplex zusätzlich [59,62]. Der als α -Helix vorliegende Abschnitt im mittleren Bereich des PABPN1 interagiert ebenfalls mit der PAP und bringt diese in eine katalytisch effiziente Position [59]. Durch diese Interaktion wird zusätzlich die Geschwindigkeit der Poly(A)-Schwanz Synthese gesteigert [64]. Ein PABPN1 katalysiert dabei die Anheftung von 15 Adenylresten und bildet mit ihnen einen PABPN1-Poly(A)-Komplex, der elektronenmikroskopisch als kugelförmiges Partikel mit einem Durchmesser von 21nm erscheint [55]. Je länger der Poly(A)-Schwanz wird, desto mehr PABPN1 werden gebunden, bzw. desto mehr PABPN1-Poly(A)-Komplexe entstehen, wodurch der Poly(A)-Schwanz das Aussehen einer Perlenschnur bekommt. Erreicht die Poly(A)-Sequenz eine Länge von ca. 250 Nukleotiden, ändert sich die Struktur des PABPN1-Poly(A)-Komplexes. Dadurch wird die Interaktion zwischen der

PAP und dem CPSF unterbrochen bzw. nicht mehr unterstützt und es kommt zum Abbruch der Elongation [62].

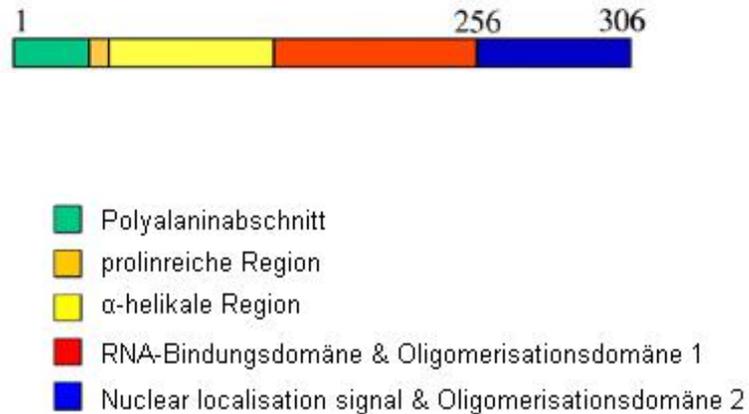


Abb. 4 Schematischer Aufbau des PABPN1 Gens (zitiert nach [35]).

1.8 Molekulargenetische Veränderungen

Grundlegend für die Entstehung der OPMD ist eine Mutation im PABPN1-Gen, welches auf dem Chromosomen 14q11.2-q13 lokalisiert ist [4]. Die Wildtypvariante des PABPN1-Gens enthält im ersten Exon eine $(GCG)_6(GCA)_3(GCG)_1$ -Sequenz. Diese Sequenz kodiert eine zehnstellige Polyalaninkette am 5'-Ende des PABPN1. Bei der dominanten OPMD ist der $(GCG)_6$ -Trakt dieser Sequenz um 2-7 (GCN)-Basentriplets zu einer $(GCN)_{8-13}(GCA)_3(GCG)_1$ -Sequenz verlängert, was eine Alaninexpansion von 10 auf 12-17 Alanine im PABPN1 zur Folge hat [5]. Das ‚N‘ steht optional für die Nukleobase Guanin oder Adenin, da die Expansion sowohl (GCG)- als auch (GCA)-Triplets enthalten kann. Bei der rezessiven Form der OPMD ist der Träger homozygot für eine $(GCN)_7$ -Mutation, hier ist die Alaninkette um genau eine Aminosäure verlängert. Diese Expansionsvariante bezeichnet man auch als $(GCN)_7$ -Polymorphismus, da die Prävalenz dieser Variante in der Bevölkerung Nordamerikas, Europas und Japans auf 1-2% geschätzt wird [8]. Dieser Polymorphismus ist nur pathogen, wenn auf dem anderen Allel ebenfalls eine Mutation vorliegt. Liegt jedoch die andere Kopie des Gens als Wildtyp vor, manifestiert sich die Krankheit nicht [5].

Ist der Betroffene homozygot für das dominante Allel kommt es zur bereits erwähnten schweren Form der OPMD mit frühem Krankheitsbeginn und ausgeprägter Symptomatik. Die inverse Korrelation zwischen der Anzahl der mutierten Kopien des PABPN1-Gens und dem Erkrankungsalter suggeriert, dass ein Gendosis-Effekt bei Homozygoten zum tragen kommt [33]. Ebenfalls schwere Verläufe - jedoch weniger ausgeprägt als bei Homozygoten - wurden bei der

sog. compound-Heterozygotie beobachtet. Hier liegt das eine Allel als eine (GCN)₇- und das andere als eine (GCN)₈₋₁₃-Mutation vor [5,65]. Auch diese Variante ist mit einem Gendosisseffekt vereinbar [33]. Der (GCN)₇-Polymorphismus scheint somit einerseits eine modifizierende Rolle bei der dominanten OPMD zu spielen, andererseits führt er bei Homozygotie zur rezessiven Variante der OPMD [5,65].

Beide Mutationen, rezessiv und dominant, sind meiotisch stabil [5]. Zwei mögliche Mechanismen, die zur Entstehung der Mutation führen könnten, werden diskutiert. Erwähnung finden das ‚polymerase slippage‘-Modell [5] und das ‚unequal crossing over‘-Modell [66], wobei einige Autoren maßgebende Argumente für das ‚unequal crossing over‘ als den zugrunde liegenden Mutationsmechanismus vorbringen [14, 18,66].

1.9 Pathogenese

Wie bereits erwähnt hat bei der dominanten OPMD die Expansion des (GCG)₆-Traktes zu einem (GCN)₈₋₁₃-Trakt im PABPN1-Gen eine Verlängerung der Polyalaninsequenz von 10 auf 12-17 Alanine am N-terminalen Ende des Poly(A)-bindenen Proteins 1 zur Folge [5]. Dieses mutierte PABPN1 ist wichtiger Bestandteil der charakteristischen intranukleären tubulofilamentösen Einschlüsse (INI) im Zellkern der Muskelzellen bei OPMD-Patienten [47,48,50]. In-vitro Zellmodelle haben gezeigt, dass die Expression des verlängerten PABPN1 in COS-7 Zellen die Entstehung intranukleärer Aggregate induziert [60,67]. Diese Proteinaggregation ist mit einem beschleunigten Zelltod assoziiert [60,68].

Wie bereits geschildert, verursacht schon eine Expansion um 2 Alanine im PABPN1 die dominante OPMD. Zahlreiche Transkriptionsfaktoren haben bereits in der Wildtypform Ketten von 14-17 Alaninen in Folge. Die von ihnen im Fall einer Mutation verursachten Alanin-Expansionskrankheiten entstehen erst ab einer Kettenlänge von mindestens 22 Alaninen. Somit erscheint es wahrscheinlich, dass die Aggregation und Toxizität des mPABPN1 noch von andere Faktoren als der Alaninexpansion abhängt [60], zumal mehrere Studien zeigten, dass das wtPABPN1 (Wildtyp-PABPN1) ebenfalls in der Lage ist Aggregate zu bilden [60,69,70].

Fan et al. haben ihren Fokus auf die Oligomerisationsdomänen des PABPN1 gerichtet [60]. Bindet das PABPN1 den Poly(A)-Schwanz der mRNA, bildet es lineare Filamente und kleine, kompakte Oligomer-Partikel [71]. Zwei Domänen innerhalb des PABPN1 sind für die Bildung von Oligomeren verantwortlich. Nach Inaktivierung dieser Oligomerisationsdomänen im mutierten PABPN1 bildeten sich keine intranukleären Aggregate mehr. Darüber hinaus stieg die Lebensdauer dieser Zellen auf Werte von gesunden Zellen an. Diese Versuchsreihe demonstriert,

dass die Alaninexpansion im PABPN1 zwar essentiell aber nicht einzig und allein für die Bildung von intranukleären Aggregaten verantwortlich ist [60].

An einem Drosophila-Modell demonstrierten Forscher, dass die RNA-Bindungsdomäne des PABPN1 essentiell für die Formierung von Aggregaten ist. Schalteten sie diese aus, formierten sich trotz langer Alaninexpansion keine Aggregate mehr [72].

Andere Forschergruppen untersuchten die räumliche Struktur des PABPN1 [73,74]. Wenn sich expandierte Alaninketten zu Fibrillen zusammen lagerten, änderte sich die Konformation der Alaninketten von einer α -helikalen in eine antiparallele β -Faltblatt Struktur [73,74]. Diese Konformationsänderung tritt erst ab einer Kettenlänge von mindestens 8 Alaninen ein. Die verlängerten Alaninketten sind stark hydrophob. Möglicherweise liegt der Grund für die Fehlfaltung und folgende Aggregation in deren hydrophoben Wechselwirkungen [74].

Ein weiterer Aspekt in der Pathogenese der OPMD ist die Involvierung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems (UPS) und molekularer Chaperone [50]. Proteasomen sind multikatalytische Proteasen, deren Aufgabe es ist u.a. fehlgefaltete Proteine abzubauen. Diese werden vorher durch Ubiquitin markiert. Hitzeschock-Proteine (HSP) sind für die korrekte Faltung der Proteine verantwortlich [61]. Es wurde gezeigt, dass Untereinheiten des UPS und die Chaperone HSP70 und HSP40 in den INIs eingeschlossen sind [50]. Die in den INI's eingeschlossenen Chaperone und UPS-Komponenten spiegeln womöglich den Versuch der Zelle wieder, die fehlgefalteten Proteine abzubauen. Vermutlich sind die Chaperone nicht in der Lage die stabilen β -Faltblatt Oligomere aufzulösen und die Proteine neu zu falten. Die Proteasomen wiederum können diese großen Moleküle nicht degradieren [49]. Abu-Baker et al. haben in einem Zellmodell eine Überexpression der Chaperone HSP 40 und HSP 70 induziert. Das hatte zur Folge, dass die Löslichkeit des mPABPN1 (mutiertes PABPN1) zunahm, die Proteine seltener aggregierten und die mPABPN1-assoziierte zelluläre Toxizität abnahm [49].

Ein weiteres Augenmerk wurde auf die Transkriptionsvorgänge gerichtet. Eine Forschergruppe widmete sich dem Protein SKIP [51]. SKIP bedeutet ‚ski interacting protein‘, es handelt sich hierbei um ein Protein, das mit dem Onkoprotein SKI interagiert aber auch Co-Faktor bei der Transkription ist [35,75]. Man fand heraus, dass das PABPN1 in Interaktion mit dem SKIP und dem Transkriptionsfaktor MyoD (myogenic differentiation) die Transkription muskelspezifischer Gene direkt steuert [51]. Eine Interaktion des PABPN1 mit der RNA-Polymerase II während der Transkription wurde in einer weiteren Studie gezeigt. Eine Modifizierung dieser Prozesse durch ein mutiertes PABPN1 könnte eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der OPMD spielen [76].

Ein anderes Forscherteam konstruierte ein Zellmodell, indem das mPABPN1 ektop exprimiert wurde. Das Resultat war eine Hemmung der Muskelzellendifferenzierung. Zahlreiche

muskelspezifische Proteine, die muskuläre Kreatinkinase und die wichtigen Transkriptionsfaktoren MyoD und Myogenin wurden in verringerten Mengen gebildet [77]. Neben der Transkription scheinen auch die mRNA-Prozessierung und der mRNA-Export betroffen zu sein. Poly(A)-RNA wurde als Bestandteil der INI's identifiziert. Möglicherweise funktionieren die INI's wie mRNA-Fallen. Dadurch wäre der mRNA-Transport ins Zytoplasma gestört, wodurch es zu verminderten Expression bestimmter Proteine und in der Folge zum Zelltod käme [50]. Zwei weitere Proteine, das hnRNP A1 und hnRNP A/B (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein), die in die Prozessierung und den nukleozytoplasmatischen Transport von mRNA involviert sind, waren ebenfalls Teil der nukleären Aggregate [78]. Auch die für die Kollagenbildung der extrazellulären Matrix wichtige Endopeptidase PCOLCE (procollagen C-endopeptidase enhancer) ist in die INI's eingeschlossen und inaktiv, was als möglicher Pathomechanismus der muskulären Fibrose verstanden wird [79].

Diskussionsgegenstand v.a. in jüngeren Publikationen ist die Frage, ob die nukleären Aggregate eine kausale Rolle in der OPMD-assoziierten Zytotoxizität einnehmen oder gar die Konsequenz eines Abwehrmechanismus der Zelle sind [6,35]. Die meisten Hypothesen gehen von einem ‚gain-of-function‘ des mPABPN1 aus. Diese Hypothese besagt, dass die mutierten PABPN1 über den verlängerten hydrophoben Polyalaninabschnitt die Fähigkeit erlangen untereinander zu aggregieren was letzten Endes ein Sterben der Zelle zur Folge hat [6,49,60].

Zahlreiche jüngere Studien indes deuten auf eine mögliche protektive Wirkung der INI's hin. Eine Forschergruppe konnte demonstrieren, dass Zellen in denen das mPABPN1 in gelöster Form vorliegt, verglichen mit Zellen die INI's enthalten, eine verkürzte Lebensdauer haben [80]. Klein et al. zeigten, dass bei der Expression von PABPN1 mit langen Alaninexpansionen keine INI's entstehen, während das Zellüberleben stark reduziert ist. Das PABPN1-Level war in diesen Zellen durch eine erhöhte Clearance des mutierten Proteins reduziert. Sie schlussfolgerten, dass die Fehlfaltung eine Inaktivierung und Degradierung des mutierten PABPN1 nach sich ziehe, ohne dass es zur Bildung von Inklusionen kommt [81]. Verringerte Level an PABPN1 beeinträchtigen wiederum die Myogenese und mRNA-Bildung [82]. Es könnte also ein relativer ‚loss-of-function‘ des mPABPN1 durch Abnahme der Proteinzahl vorliegen [81].

Dass eine Aggregation von PABPN1 nicht per se pathologisch sein muss, dafür spricht auch, dass INI's unter physiologischen Bedingungen in Oxitocin-produzierenden Zellen im Hypothalamus von Ratten entstehen können [70]. Beobachtungen an einem transgenen Mausmodell zeigten sogar, dass nicht die nukleären Aggregationen die Lebensdauer der Zellen beeinflussen, sondern die Fähigkeit des PABPN1 das antiapoptotische Signal XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) zu induzieren, welche dem mutierten PABPN1 abhanden gekommen ist [83].

Diese Beobachtungen wären mit der Hypothese vereinbar, dass die lösliche Form des mPABPN1 pathogen ist und die durch Überexpression des PABPN1 entstanden Aggregate ein sichtbares Begleitprodukt darstellen [6].

1.10 Die Frage nach einer neurogenen Beteiligung

In einigen Fällen der OPMD wurde die Hypothese einer neurogenen Mitbeteiligung an der Muskeldegeneration aufgestellt. Das EMG zeigte neben Veränderungen, die für einen myopathischen Prozess sprechen auch die für Nervenläsionen typischen polyphasischen Potentiale mit hoher Amplitude und langer Dauer, teilweise auch Fibrillationen [21,84-88]. Eine Läsion des unteren Motorneurons wurde suggeriert [86,88], in einem anderen Fall wurden Denervierungsprozesse als die Muskelatrophie mit verursachend beschrieben [84]. Porschke et al. fanden in ihrer Patientengruppe Fälle mit reduzierten bzw. erloschenen Sehnenreflexen und beeinträchtigter Propriozeption im Sinne einer axonalen sensorischen bzw. sensomotorischen Polyneuropathie [89]. Einen histologischen Nachweis PABPN1-haltiger intranukleärer Inklusionen in Nervenzellen erbrachte Dion et al. in einem Mausmodell, später wies er diese auch in Gehirnnervenzellen eines verstorbenen OPMD-Patienten nach [46].

Eine seltene Form der Demenz, bei zwei verwandten OPMD – Patienten wurde in einer kürzlich publizierten Studie als mit der OPMD kausal zusammenhängend interpretiert [90]. Ausgeprägte psychiatrische Symptome bei OPMD-Homozygoten mit der dominanten Mutation, wurden andernorts als eine ZNS Beteiligung gedeutet [34].

Dem gegenüber steht eine retrospektive Studie, in der Forscher Befunde hinsichtlich einer peripheren Neuropathie von OPMD-Patienten auswerteten und keine Hinweise auf eine neurogene Beteiligung fanden [91]. In einer anderen Veröffentlichung wurde eine Gruppe von OPMD-Patienten mit einer Kontrollgruppe bezüglich neuropathischer Befunde verglichen, ohne Nachweis von Unterschieden in der Häufigkeit [89]. Einige Autoren suggerieren, dass die neurologischen Veränderungen schlicht die Folge des hohen Lebensalters der meisten OPMD Patienten sind [10].

1.11 Vergleich mit anderen Trinukleotidexpansionskrankheiten

Die Grundlage von Trinukleotidexpansionskrankheiten ist eine Vermehrung von Trinukleotiden in dem entsprechenden Gen. Die Erkrankungen werden nach der Aminosäure, welche das Triplet kodiert, in Polyalanin- und Polyglutamin-Erkrankungen unterteilt. Die OPMD ist eine Polyalanin-Erkrankung bzw. Poly(A)-Erkrankung, bei der das (GCN)-Triplet im PABPN1-Gen vermehrt vorliegt. Bei Polyglutamin-Erkrankungen bzw. Poly(Q)-Erkrankungen ist das (CAG)-Triplet im krankheitsverursachenden Gen vermehrt, welches die Aminosäure Glutamin kodiert [35]. Beispiele für Poly(Q)-Erkrankungen sind die Chorea Huntington, spinobulbäre Muskeldystrophie oder spinocerebelläre Ataxie [92].

Poly(A)- und Poly(Q)-Erkrankungen haben einige Gemeinsamkeiten. Der Poly(A)- und Poly(Q)-Bereich sind beides hydrophobe Aminosäureketten, die eine β -Faltblattstruktur annehmen und intranukleär aggregieren können [49].

Ein großer Unterschied besteht in der Länge der Trinukleotidexpansion. Eine Verlängerung von nur 2 Triplets im PABPN1-Gen verursacht bereits die autosomal dominante OPMD, während bei Poly(Q)-Erkrankungen die Expansion mind. 35 Triplets beträgt. Des Weiteren ist bei der OPMD v.a. die Skelettmuskulatur betroffen, wohingegen bei Polyglutamin-Erkrankungen der pathologische Effekt v.a. das neuronale Gewebe betrifft [35].

Auch der Mutationsmechanismus scheint bei Polyalanin-Erkrankungen ein anderer als bei den Polyglutamin-Erkrankungen zu sein. Wahrscheinlich ist das ‚unequal crossing over‘ ursächlich für die Expansion bei Poly(A)-Krankheiten, während die Glutaminexpansion durch einen ‚polymerase slippage‘-Mechanismus erklärt werden kann [93].

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind 9 Poly(A)-Erkrankungen bekannt [94]. Die OPMD nimmt unter diesen eine Sonderstellung ein. Mit Ausnahme der OPMD sind bei den übrigen 8 Erkrankungen Gene betroffen, die Transkriptionsfaktoren kodieren, welche eine wichtige Rolle in der frühen Entwicklung spielen. Eine Mutation im HOXA13-Gen (homeobox A13-Gen) führt beispielsweise zum Hand-Fuß-Genital-Syndrom mit Malformationen an Händen und Füßen und urogenitalen Defekten. Eine Expansion von 15 auf 26 Alanine im SOX3-Gen (Sry-related HMG box-Gen) verursacht ein Syndrom mit mentaler Retardierung und einem durch Wachstumshormonmangel bedingten Minderwuchs [94].

Mit einer Vermehrung von gerade einmal einem Alanin bei der autosomal rezessiven Form, hat die OPMD die kürzeste Expansion unter den Poly(A)-Erkrankungen. Beispielsweise verursacht eine Expansion um mind. 2 Alanine im ARX-Gen (aristaless-related homeobox-Gen) diverse Syndrome welche durch mentale Retardierung, verschiedene Formen von Epilepsien und Dystonien charakterisiert sind. Eine Expansion um 10 Aminosäuren von 15 auf 25 Alanine im

ZIC2-Gen (zinc finger protein2-Gen) verursacht die Holoprosencephalie mit Fehlbildungen des Vorderhirns und des Gesichts [94].

1.12 Differentialdiagnosen

Die klinische Diagnose OPMD kann mit den im Abschnitt 1.4 genannten 3 Kriterien relativ sicher gestellt werden. Die Diagnose wird schwieriger, wenn nicht alle Kriterien erfüllt werden, z.B. wenn die Familiengeschichte unbekannt ist. Die Ptosis, ein Kardinalsymptom der OPMD, ist auch für diverse andere Erkrankungen charakteristisch [6].

Bei der chronisch-progressiven externen Ophthalmoplegie (CPEO), einer Mitochondriopathie mit singulären, multiplen Deletionen oder einer Punktmutation in der mitochondrialen DNA (mtDNA), kommt es zu einer Lähmung der äußeren Augenmuskeln und des Musculus levator palpebrae superioris. Die Folge sind eine eingeschränkte Augenmotilität und eine Ptosis [95].

Beim Kearns-Sayre-Syndrom bzw. der CPEO plus, eine mitochondriale Erkrankung mit einer singulären Deletion der mtDNA, kommt es neben dem Leitsymptom CPEO zur sehr variablen Beteiligungen anderer Organe, z.B. des Herzens [95].

Die mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalopathie, eine Multisystemerkrankung mit autosomal rezessivem Erbgang, geht mit einer Ptosis, Dysphagie und CPEO einher [96]. Durch die hier u.a. starken gastrointestinalen Motilitätsstörungen und eine Leukenzephalopathie kann sie gut von der OPMD unterschieden werden [6].

Ptosis und Dysphagie sind auch typische Merkmale der myotonen Dystrophie Typ I und Typ II. Ursache der Typ I Dystrophie ist eine CTG-Triplettvermehrung im DMPK-Gen (dystrophia myotonica-protein kinase-Gen) und bei der Typ II Dystrophie eine CCTG-Expansion im ZNF9-Gen (zinc finger nucleic acid binding protein-Gen). Andere klinische Merkmale, z.B. die myotone Muskulatur, machen die Abgrenzung zur OPMD relativ leicht [97].

Zudem können die entzündlichen Muskelerkrankungen Einschlusskörpermyositis und Polymyositis OPMD-typische Symptome aufweisen. Typisch ist eine progressive Muskelschwäche, aber auch eine Dysphagie ist möglich [98]. Differentialdiagnostisch wegweisend sind hier das Fehlen einer Ptosis und der Nachweis Myositis-spezifischer Antikörper im Blut [6,98].

Eine Myasthenia gravis, eine Autoimmunerkrankung mit Autoantikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren der motorischen Endplatte, ist durch Ptosis und progressive Muskelschwäche charakterisiert und damit ebenfalls eine wichtige Differentialdiagnose. Die abnorme Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur und ein Tensilon-Test sind diagnostisch sehr hilfreich [99].

Die autosomal dominante okulopharyngodistale Muskeldystrophie ist der OPMD klinisch sehr ähnlich. Wie bei der OPMD sind die Leitsymptome eine progressive Ptosis, eine Dysphagie und eine Ophthalmoplegie. Im Gegensatz zur OPMD kommt es hier zur Schwäche der distalen Extremitätenmuskulatur [100].

Auch die autosomal dominante distale Muskelatrophie mit Stimmbandparalyse ist aufgrund der pharyngealen und laryngealen Dysfunktion und der distalen Muskelschwäche eine mit zu berücksichtigende Differentialdiagnose [101].

Dank der molekulargenetischen Verfahren bzw. des Nachweises intranukleärer Inklusionen in der Muskelbiopsie kann die richtige Diagnose bei klinisch schwerer Differenzierung zweifelsfrei gestellt werden.

2 ZIELSTELLUNG

Ziel dieser Arbeit ist es über eine möglichst große OPMD-Kohorte repräsentative Aussagen zur OPMD in Deutschland zu treffen. Diese umfassen die Genotypen und deren Häufigkeit, die phänotypischen Merkmale der Mutationsträger sowie mögliche Korrelationen zwischen Phänotyp und Genotyp. Des Weiteren soll im Zuge dieser Arbeit der Frage nach OPMD-Clustern nachgegangen werden und somit Hinweisen auf einen möglichen Gründereffekt. Anhand der vorhandenen Daten soll ebenfalls der Versuch unternommen werden eine Aussage zur Inzidenz und Prävalenz der OPMD in Deutschland zu treffen.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patienten

3.1.1 Datenerhebung

Die Patientendaten für diese Studie wurden im Institut für Humangenetik der Julius-Maximilian-Universität Würzburg und in der Klinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) erhoben, zwei Zentren für molekulargenetische OPMD-Diagnostik. Der Zeitraum der Erhebung war der Februar 2007 in Würzburg bzw. der April 2007 in Halle (Saale).

Als Datenquelle dienten ausschließlich die in diesen Einrichtungen vorhandenen ärztlichen und humangenetischen Befunde, es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen bzw. Befragungen der Patienten durchgeführt. Die Befunde wurden nach einem standardisierten Erhebungsprotokoll ausgewertet. Die gewonnenen Rohdaten wurden in einer Datenbank archiviert und verwaltet.

Der Umfang der vorhandenen Informationen zum Patienten war sehr unterschiedlich, in der Mehrzahl der Fälle lagen lediglich Angaben zur Person vor. Die exemplarische Darstellung zweier OPMD-Fälle aus dieser Kohorte soll den Umfang veranschaulichen.

Patient 24 (siehe Abschnitt 8 Tabelle 12, S.71)

Seit dem 63. Lebensjahr leidet die Patientin KU unter Gehstörungen aufgrund einer progressiven, proximalen Paraparese der unteren Extremitäten. In den folgenden Jahren kamen eine bilaterale Ptosis, eine Dysphagie und näselnde Sprache hinzu. Der Vater, der Onkel väterlicherseits und eine Cousine väterlicherseits litten an ähnlichen Symptomen.

Im Jahr 1999 wurde die Diagnose OPMD durch den Nachweis einer (GCN)₉-Expansion im PABPN1-Gen molekulargenetisch bestätigt.

Patient 132 (siehe Abschnitt 8 Tabelle 12, S.71)

Die Patientin FW entwickelte im Alter von 67 Jahren eine bilaterale Ptosis, im weiteren Verlauf kamen eine Dysphagie und Paresen der Extremitäten hinzu. In der Familie sind 2 ihrer Schwestern, der Vater, der Onkel väterlicherseits und die Cousine väterlicherseits ebenfalls betroffen.

Eine Muskelbiopsie zeigte myopathische Veränderungen, zusätzlich waren ‚inclusion bodies‘ und ‚rimmed vacuoles‘ vorhanden. Elektronenmikroskopisch konnten die typischen intranukleären Filamente nachgewiesen werden.

Eine Mutationsanalyse ergab eine (GCN)₁₀-Expansion im PABPN1-Gen und eine folgende Sequenzierung zeigte eine Expansion um 4 GCG-Triplets im mutierten Gen.

3.1.2 Erläuterungen zum Erhebungsprotokoll

Aus den Patientenakten wurden folgende Parameter extrahiert:

- Daten zur Person: Namensinitialen, Geschlecht, Geburtsdatum, Wohnort
- Patientenanamnese: Erkrankungsalter, Erstsymptom, weitere Symptome
- Familienanamnese: erkrankte Angehörige
- molekulargenetische Befunde: Datum der Untersuchung, Mutationsnachweis

3.1.3 Gewinnung des genetischen Materials

Das genetische Material stammt ausnahmslos aus den Archiven des Instituts für Humangenetik der Universität Würzburg und des Muskellabors der Klinik für Neurologie der Universität Halle (Saale). Es wurde vorwiegend aus Blutproben aber auch aus Muskelbiopsiematerial gewonnen. Das Blut bzw. Biopsiematerial wurde zur molekulargenetischen Diagnostik entweder von den behandelnden Ärzten auf dem Postweg übermittelt oder während einer humangenetischen Beratung in den Einrichtungen in Halle (Saale) und Würzburg dem Betroffenen direkt entnommen.

3.1.4 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 195 Personen aus mindestens 111 Familien in die Studie aufgenommen. Sie wurden in den Jahren 1999 bis zum Erhebungszeitpunkt 2007 molekulargenetisch auf die OPMD-Mutation getestet bzw. lag genetisches Material für einen noch ausstehenden Test vor. 145 Personen entstammen dem Kollektiv des Instituts für Humangenetik der Universität Würzburg und 50 Personen dem der Klinik für Neurologie der Universität Halle (Saale). Diese Patienten sind aufgrund einer molekulargenetischen Diagnostik oder genetischen Beratung in den beiden Einrichtungen erfasst worden.

In das Studienkollektiv aufgenommen wurden:

- klinisch an OPMD erkrankte Patienten mit nachgewiesener Mutation
- zum Zeitpunkt der Diagnostik nicht erkrankte Personen mit nachgewiesener Mutation
- Patienten mit OPMD-ähnlicher Symptomatik ohne Mutationsnachweis von denen DNA-Material vorhanden war
- asymptotische Personen mit positiver Familienanamnese ohne Mutationsnachweis von denen DNA-Material vorhanden war
- Träger des (GCN)₇-Polymorphismus

Aus der Erhebung ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit unklarer Diagnose ohne Mutationsnachweis von denen kein DNA-Material vorhanden war
- gesunde Angehörige von Anlageträgern
- nicht in Deutschland lebende OPMD-Patienten, bzw. Patienten mit unklarem Wohnort

3.2 Molekulargenetische Methoden

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, liegt der OPMD eine Mutation des ersten Abschnitts des PABPN1-Gens zu Grunde. Zur Sequenzanalyse des Gen-Bereiches, der im Falle einer Mutation die typische GCN-Triplettexpansion enthält, wurden mit der isolierten Patienten-DNA eine Reihe molekulargenetischer Verfahren durchgeführt. Zunächst wurde der betroffene Abschnitt des PABPN1-Gens mit der PCR-Methode (Polymerase-Kettenreaktion) amplifiziert. Anschließend wurden die Amplifikate elektrophoretisch aufgetrennt, um den Erfolg der PCR zu überprüfen.

Nach Reinigung der Amplifikate von Salzen und Primern wurde eine Sequenzierungsreaktion nach der Kettenabbruchmethode nach Sanger durchgeführt. Das erhaltene Produkt wurde gereinigt, getrocknet und mittels Kapillarelektrophorese sequenziert. Die Sequenz des PABPN1-Gens wurde mit Hilfe der Chromas lite Version 2.01 Software (Technelysium Pty. Ltd.) gelesen und dokumentiert.

Bei zahlreichen DNA Proben ließ sich nach erfolgter Kapillarelektrophorese die Sequenz des mutierten Allels nicht sicher bestimmen, da die Peaks der Fluoreszenzkurven in den Chromatogrammen zu schwach waren und sich nicht eindeutig vom Hintergrundrauschen abhoben. In diesen Fällen wurde eine weitere Gelelektrophorese angesetzt und das mutierte Allel aus dem Agarosegel extrahiert und anschließend eine allelische Sequenzierung dieses Allels durchgeführt.

3.2.1 Ort der experimentellen Arbeit

Alle Verfahren bis auf die Kapillarelektrophorese wurden im Muskellabor der Klinik für Neurologie der Universität Halle (Saale) durchgeführt. Die Sequenzbestimmung mittels Kapillarelektrophorese erfolgte im Zentrum für Molekulargenetik der Universität Halle (Saale).

3.2.2 PCR

Die PCR wurde gemäß des von Bais et al. beschriebenen Protokolls durchgeführt [5]. Für die Amplifikation wurde 5'-TGG CGC AGT GCC CCG CCT TAG A-3' als Vorwärtsprimer und 5'-ACA AGA TGG CGC CGC CGC CCC GGC-3' als Rückwärtsprimer verwendet (Invitrogen GmbH, Darmstadt, Deutschland). Die PCR Reaktion wurde mit einem Gesamtvolumen von 50µl durchgeführt. Auf Eis wurde ein Mastermix aus folgenden Reagenzien hergestellt: je 3µl Vorwärts- und Rückwärtsprimer, 5µl 10x PCR Puffer mit 18mM MgCl₂ (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland), 1µl dNTP Mix, jedes Trinukleotid in einer Konzentration von 10mM (GE Healthcare ehemals Amersham Biosciences, Freiburg, Deutschland), 0,5µl Taq- und Tgo-DNA-Polymerase Enzymmix (Roche Diagnostics GmbH), 3µl 6% DMSO (Roche Diagnostics GmbH) und 29,5µl H₂O. 45µl des Mastermixes wurden mit 5µl der DNA-Probe in eine Mikrotiterplatte pipettiert.

Die Amplifikation wurde mit einer initialen Denaturierung (95°C / 2min) gestartet, darauf folgten 35 Zyklen Denaturierung (95°C / 30s), Annealing (60°C / 45s), Elongation (72°C / 30s) und eine abschließende Elongation (72°C / 5min).

3.2.3 Agarosegelelektrophorese

Um die PCR-Amplifikate allelisch aufzutrennen, wurde eine Gelelektrophorese durchgeführt. Das Gel wurde aus 3,75g Agarose und 150ml TAE Puffer (Tris Azetat EDTA) hergestellt. Jeweils 10µl des Amplifikats wurden mit 2µl 6x Orange DNA Loading Dye (Fermentas GmbH, St. Leon-Rot, Deutschland) angefärbt und in die Geltaschen pipettiert. Die Amplifikate wurden im elektrischen Feld bei einer Spannung von 120V über 6h nach ihrer Größe aufgetrennt. Im Anschluss wurde das Gel mit dem Fluoreszenzfarbstoff Ethidiumbromid angefärbt und unter UV Licht sichtbar gemacht und fotografisch dokumentiert.

3.2.4 Aufreinigung der PCR Produkte und Sequenzierung

Die Aufreinigung der PCR-Produkte erfolgte mit dem Montage PCR 250 Kit (Millipore GmbH, Schwalbach/Ts., Deutschland) nach folgendem Schema:

- 20µl PCR-Produkt und 380µl HPLC-H₂O in einen Montage Cup + Montage PCR Filtereinheit geben
- 15min bei 5000 U zentrifugieren
- Montage PCR Filtereinheit anders herum in einen neuen Montage Cup platzieren und 20µl HPLC-H₂O (bei starken Amplifikaten 50µl, bei sehr starken Amplifikaten 70µl HPCL-H₂O) in die Montage PCR Filtereinheit geben
- 2min bei 5000 U zentrifugieren

Anschließend wurde mit den aufgereinigten PCR-Produkten eine Einzelstrang-Sequenzierungs-PCR nach Sanger mit einem Gesamtvolumen von 10µl durchgeführt. Folgende Reagenzien wurden für den PCR-Mix eingesetzt: 0,5µl Vorwärtsprimer (siehe Abschnitt 3.2.2, S.23), 2µl Big Dye Terminator v1.1 (Applied Biosystems Applera Deutschland GmbH, Darmstadt, Deutschland), 1µl Big Dye Terminator v1.1, v3.1 5x Sequenzierungspuffer (Applied Biosystems Applera Deutschland GmbH), 2µl gereinigtes PCR Produkt (bzw. 3µl bei schwachen Amplifikaten), 4,5µl HPLC-H₂O (bzw. 3,5µl bei schwachen Amplifikaten). Der Ansatz wurde auf Eis hergestellt.

Die Sequenzierungsreaktion startete mit einer initialen Denaturierungsphase (96°C / 1min), darauf folgten 25 Zyklen Denaturierung (96°C / 10s), Annealing (50° C / 5s) und Elongation (60°C / 4min).

3.2.5 Aufreinigung der Sequenzierungsprodukte

Für die Aufreinigung der Produkte der Sequenzierungs-PCR wurde auf Eis folgender Ansatz hergestellt: in 0,5ml Cups wurden 37µl HPLC-H₂O, 10µl Sequenzierungsprodukt, 5µl 125mM EDTA (pH 8,0), 8µl 3M Natriumacetat (pH 5,2), 125µl 96% Ethanol pipettiert.

Die Aufreinigung erfolgte nach folgendem Schema:

- Ansatz 15min bei Raumtemperatur stehen lassen
- Ansatz 30min bei 4°C und 6000 U zentrifugieren
- Überstand aus den Cups abpipettieren und verwerfen
- zum Pellet 150µl 70% Ethanol pipettieren
- 15min bei 4°C und 4600 U zentrifugieren
- Pellets an der Luft trocknen lassen

Die getrockneten Peletts wurden anschließend zur Durchführung einer Kapillarelektrophorese an Frau Dr. Darmer ans Zentrum für Molekulargenetik der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) übermittelt.

3.2.6 Allelische Sequenzierung

Für die allelische Sequenzierung wurde eine PCR nach dem oben beschriebenen Schema durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.2, S.23). Anschließend wurden die PCR-Produkte auf ein 2,5%iges Agarosegel aufgetragen (siehe Abschnitt 3.2.3, S.23). Nach Auftrennung der beiden Allele wurde das expandierte Allel herausgeschnitten und mit dem QIAquick Gel Extraction Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Deutschland) nach dem QIAquick Gel Extraction Kit Protokoll gereinigt (QIAquick Gel Extraction Kit Protocol. QIAquick Spin Handbook S25-26 (2008) www.qiagen.com). Im Folgenden wurden die Proben nach den oben beschriebenen Schemata ‚Aufreinigung der PCR Produkte und Sequenzierung‘ und ‚Aufreinigung der Sequenzierungsprodukte‘ auf bearbeitet (siehe Abschnitt 3.2.4 und 2.2.5, S.24).

3.2.7 Kapillarelektrophorese

Die getrockneten Sequenzierungsprodukte wurden zunächst in 12µl Formamid denaturiert und gelöst. Anschließend wurde zur Sequenzbestimmung eine Kapillarelektrophorese mit einem 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems Applera Deutschland GmbH) durchgeführt. Die Laufzeit betrug 2,5h bei einer Spannung von 12000V und einer Reaktionstemperatur von 50°C. Als Polymer wurde das POP-6TM (Applied Biosystems Applera Deutschland GmbH) eingesetzt.

3.2.8 Statistische Methoden

Die Auswertung und Analyse der aufbereiteten Daten erfolgte mit explorativen Methoden der deskriptiven Statistik (Statistikprogramm SPSS) und graphischer Darstellung von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen. Mittelwertvergleiche wurden mit dem t-Test durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Allgemeine Charakterisierung des Studienkollektivs

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv umfasst 195 Personen (111 Frauen, 83 Männer). 145 Personen aus 108 Familien entstammen dem OPMD-Kollektiv des Instituts für Humangenetik der Universität Würzburg. Die verbleibenden 50 Personen stammen aus dem OPMD-Kollektiv der Klinik für Neurologie der Universität Halle (Saale). In diesem ‚Hallenser Kollektiv‘ sind Verwandtschaftsverhältnisse bei 6 Personen, die aus 3 Familien stammen, bekannt. Bei den verbleibenden Untersuchten fehlten diesbezügliche Angaben.

4.2 Die Genotypen des Poly(A)-bindenden Protein 1-Gens im Studienkollektiv

4.2.1 Erhobene und experimentell ermittelte Genotypen des PABPN1-Gens

Von den 145 Personen des ‚Würzburger Kollektiv‘ wurde bereits bei 142 Personen im Rahmen einer OPMD-Diagnostik im dort ansässigen Institut für Humangenetik der Universität Würzburg eine Mutation des PABPN1-Gens molekulargenetisch nachgewiesen. Der Mutationsnachweis gab Auskunft über die Zahl der zusätzlichen Triplets, die Sequenz des mutierten PABPN1-Gens war jedoch unbekannt. In den 3 verbleibenden Fällen war der molekulargenetische Nachweis zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht erfolgt.

Bei allen 50 Patienten des Studienkollektivs aus Halle war ebenfalls ein Mutationsnachweis auf das Vorliegen einer OPMD erfolgt. In 33 Fällen lagen die Sequenzen des mutierten Allels vor. In den verbleibenden 17 Fällen waren lediglich Befunde vorhanden, dass ein OPMD-typisch verändertes Allel nachgewiesen wurde, jedoch existierten keine Daten zur Sequenz des mutierten Allels (siehe Tabelle 2).

Folglich war in 162 Fällen (145 aus Würzburg, 17 aus Halle) die Gensequenz des mPABPN1-Gens unbekannt. Nach der im Methodenteil beschriebenen Vorgehensweise wurde bei 151 der 162 Fälle eine Sequenzanalyse des mPABPN1-Gens initiiert. Von den verbleibenden 11 Personen war kein genetisches Material verfügbar (siehe Tabelle 2).

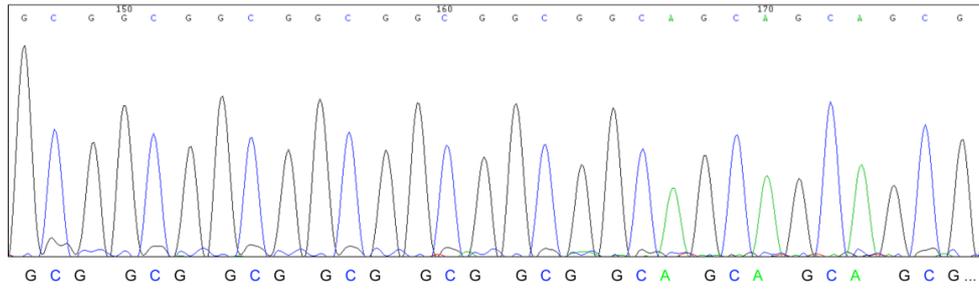
In 138 der 151 Fälle (91,4%) konnte die Sequenz des von der Mutation betroffenen ersten Exons des PABPN1-Gens erfolgreich analysiert werden. In 13 Fällen (8,4%) war die Sequenzanalyse des mutmaßlich mutierten Genabschnitts, trotz mehrmaliger Sequenzierungsversuche und auch allelischer Sequenzierung, nicht erfolgreich (siehe Tabelle 2). Somit blieb bei insgesamt 24 Fällen der Genotyp unbekannt.

Tabelle 2 allgemeine Daten zum Studienkollektiv

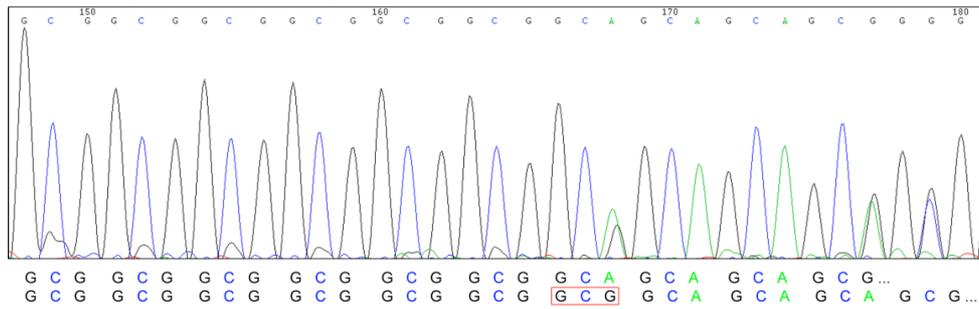
	Studienkollektiv	Patienten mit unbekanntem Genotyp	genetisches Material vorhanden	Sequenzierung erfolgreich
Würzburg	145	145	135	127
Halle	50	17	16	11
gesamt	195	162	151	138

Im der folgenden Abb. 5 sind die Chromatogramme der Sequenzen aller in diesem Studienkollektiv vorkommenden Genotypen exemplarisch abgebildet.

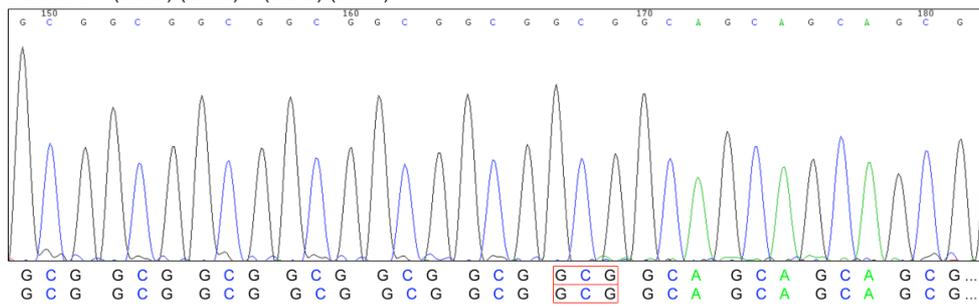
Proband 2 Wildtyp (GCG)₆(GCA)₃(GCG)₁



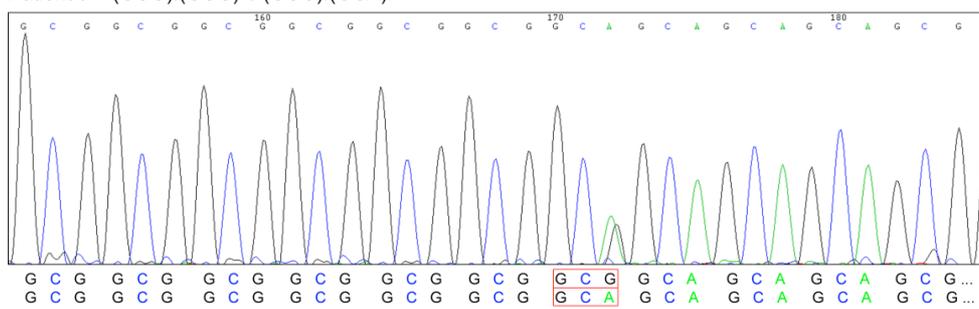
Proband 4 (GCG)₆ / (GCG)₆(GCG)₁



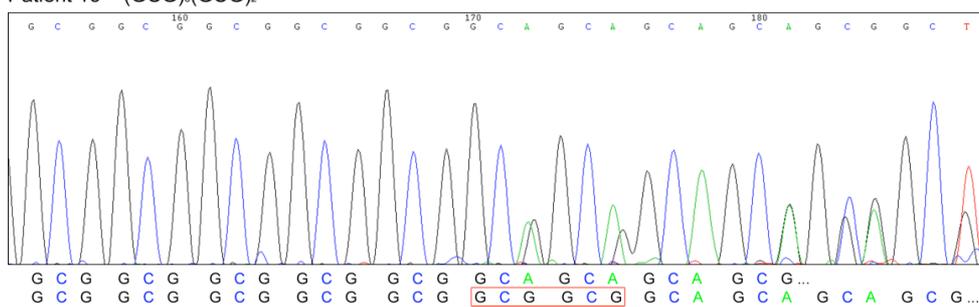
Patient 7 (GCG)₆(GCG)₁ / (GCG)₆(GCG)₁



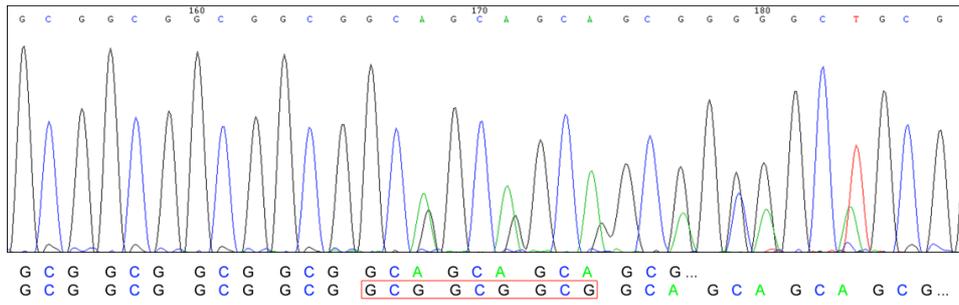
Patient 9 (GCG)₆(GCG)₁ / (GCG)₆(GCA)₁



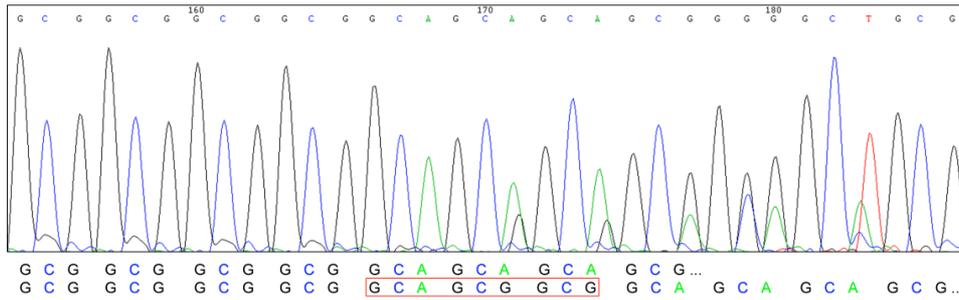
Patient 15 (GCG)₆(GCG)₂



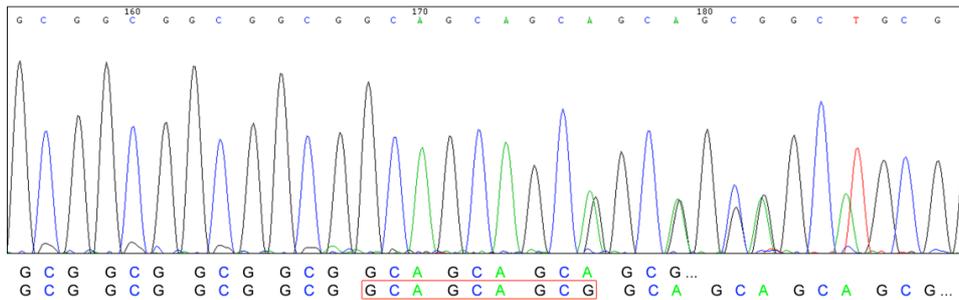
Patient 30 (GCG)₆(GCG)₃



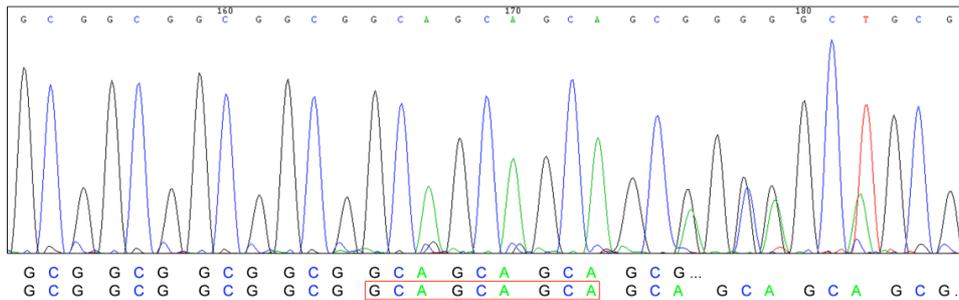
Patient 65 (GCG)₆(GCA)₁(GCG)₂



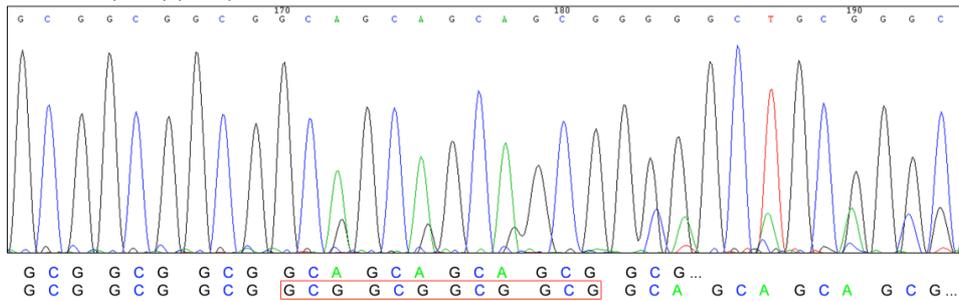
Patient 56 (GCG)₆(GCA)₂(GCG)₁



Patient 40 (GCG)₆(GCA)₃



Patient 3 (GCG)₆(GCG)₄



4.2.2 Charakterisierung der erhobenen und experimentell ermittelten Daten zum Genotyp des PABPN1-Gens

Durch eine Sequenzierung konnte in 132 von 138 Fällen die zuvor schon molekulargenetisch gestellte Diagnose einer dominanten bzw. rezessiven OPMD bestätigt werden. Unter den verbleibenden 6 sequenzierten Fällen waren je 3 heterozygot für den (GCG)₇- Polymorphismus und das normale bzw. Wildtyp-Allel und 3 homozygot für das normale Allel (siehe Tabelle 3).

In den restlichen 24 Fällen blieb der Genotyp des PABPN1-Gens unbekannt. In 19 der 24 Fälle konnte anhand der Patientenakten bzw. der Chromatogramme zumindest die Expansionslänge der Mutation bestimmt werden. Bei den verbleibenden 5 Patienten waren weder Genotyp noch Expansionslänge bekannt, allerdings gaben die Patientenakten Aufschluss darüber, dass ein molekulargenetischer OPMD-Nachweis bereits erfolgt sei.

Schließlich war in 33 Fällen mit bereits bekanntem Genotyp des mutierten PABPN1-Gens keine Sequenzanalyse mehr notwendig.

Tabelle 3 verfügbare Daten zu den Genotypen des PABPN1-Gens

	Untersuchte gesamt	dominante OPMD	rezessive OPMD	(GCG)₇- Polymorphismus	Wildtyp
Sequenz experimentell ermittelt	138	129	3	3	3
Sequenz war bereits bekannt	33	33	-	-	-
nur Triplet-Expansion bekannt ¹	19	19	-	-	-
Triplet-Expansion nicht bekannt ²	5	5	-	-	-
gesamt	195	186	3	3	3

¹ Der Genotyp des PABPN1-Gens konnte nicht bestimmt werden, nur die Länge der Triplet-Expansion im PABPN1-Gen ist bekannt (in 10 Fällen war kein genetisches Material vorhanden, in 9 Fällen war die Sequenzanalyse nicht erfolgreich).

² Weder Genotyp noch Triplet-Expansion des PABPN1-Gens sind bekannt (in 1 Fall war kein genetisches Material vorhanden, in 4 Fällen war die Sequenzanalyse nicht erfolgreich). Laut der vorliegenden Befunde wurde in allen Fällen eine dominante OPMD molekulargenetisch gesichert.

Bei 26 Personen wurde noch mindestens ein weiteres Familienmitglied mitgetestet. Die größte hier getestete Familie bestand aus 6 Angehörigen. Der Genotyp des mutierten PABPN1-Gens ist intrafamiliär bei allen getesteten Angehörigen gleich gewesen. Dieses Ergebnis spricht für eine meiotische Stabilität dieser Mutation. Zudem war bei allen OPMD-Patienten, die Aussagen zur Familienanamnese gemacht haben, diese positiv. Eine Spontanmutation des PABPN1-Gens ist daher höchst unwahrscheinlich.

4.2.3 Genotypische Beschreibung des Studienkollektivs

Im untersuchten Kollektiv waren 186 (95,5%, n=186/195) Untersuchte heterozygot für ein dominantes OPMD-Allel und ein normales Allel und somit von der autosomal-dominanten OPMD betroffen. Bei 3 Patienten (1,5%, n=3/195) wurde eine die rezessive OPMD verursachende (GCN)₇-Expansion beider Allele gefunden. Überdies waren 3 Untersuchte (1,5%) Träger eines (GCG)₇-Allels sowie eines Wildtyp-Allels und 3 weitere Untersuchte (1,5%) Träger zweier Wildtyp-Allele (siehe Tabelle 3).

Von den 189 OPMD-Fällen war nach experimenteller Ermittlung bzw. Auswertung der Patientenakte in 165 Fällen die Sequenz des mutierten Genabschnitts bekannt. Davon hatten 162 (98,2%) Untersuchte die autosomal dominante OPMD und 3 (1,8%) Untersuchte die autosomal rezessive Form. Es wurden insgesamt 16 verschiedene Expansionsvarianten im PABPN1-Gen nachgewiesen (siehe Tabelle 4). In 121 von 165 Fällen (73,3%) handelte es sich um die von Brais et al. [5] beschriebenen reinen (GCG)₁₋₇-Expansionen des (GCG)₆-Traktes zu einem (GCG)₇₋₁₃-Trakt. Bei den verbleibenden 44 Patienten (26,7%) zeigte die Sequenzanalyse (GCA)-Einschübe im expandierten Genabschnitt. Wobei hier reine (GCA)-Expansionen als auch (GCG)-(GCA)-Mischexpansionen beobachtet wurden. Insgesamt waren 9 verschiedene Expansionsvarianten mit GCA-Einschüben vorhanden. Die Länge der Einschübe betrug 1 bis 5 zusätzliche Triplets.

Die am häufigsten vorkommende Mutationsform (37%, n=61/165) war eine Verlängerung des (GCG)₆-Traktes um 3 zusätzliche GCG-Triplets zu einem (GCG)₉-Trakt. Am zweit häufigsten vertreten war eine Expansion um 4 GCG-Triplets im PABPN1-Gen. Dieser Expansionstyp wurde bei 20,6% (n=34/165) der sequenzierten Patienten gefunden. Gefolgt von einer (GCG)₅-Expansion sowie einer (GCA)₁(GCG)₃-Mischexpansion, welche bei jeweils 8,48% (n=14/165) der Patienten auftraten. In absteigender Reihenfolge wurden die (GCA)₃(GCG)₁-Expansion bei 6,1% (n=10/165), die (GCA)₁(GCG)₃-Expansion bei 4,9% (n=8/165), eine reine (GCA)₃-Expansion bei 3% (n=5/165), die (GCG)₂-Expansion bei 2,4% (n=4/165), die (GCG)₆- und (GCG)₇-Expansion bei jeweils 1,8% (n=3/165), die (GCA)₂(GCG)₂- bzw. (GCA)₃(GCG)₂-Expansion bei jeweils 1,2% (n=2/165) sowie die (GCA)₁(GCG)₂- bzw. (GCA)₂(GCG)₁-Expansion bei jeweils 0,6% (n=1/165) der Patienten beobachtet. Bei weiteren 2,5% (n=3/165) der Untersuchten wurden jeweils 2 rezessive Allele gefunden. Zwei Betroffene waren erwartungsgemäß homozygot für das (GCG)₇-Allel. Im dritten Fall lag das rezessive Allel in zwei verschiedenen Varianten vor. Der Betroffene war heterozygot für ein (GCG)₇-Allel und ein (GCG)₆(GCA)₁-Allel (siehe Abb. 5).

Ein an der autosomal dominanten OPMD erkrankter Patient hatte neben dem OPMD-typischen Allel eins mit einer Deletion eines GCG-Triplets im (GCG)₆-Bereich des PABPN1-Gens. Demzufolge war dieser Bereich zu einem (GCG)₅-Trakt verkürzt (siehe Abb. 5).

In dieser OPMD-Kohorte traten keine Fälle von Homozygotie für das dominante OPMD-Allel auf. Eine compound-Heterozygotie wurde ebenfalls nicht beobachtet.

Tabelle 4 Häufigkeit der Genotypen im Studienkollektiv

Zahl der Repeats	Genotypen	Häufigkeit absolut	Häufigkeit Prozent	erstmalig beschrieben
7	(GCG) ₆ (GCG) ₁ / (GCG) ₆ (GCG) ₁	2	1,2%	Brais et al. 1998 [5]
7	(GCG) ₆ (GCG) ₁ / (GCG) ₆ (GCA) ₁	1	0,6%	Semmler et al. 2007 [37]
8	(GCG) ₆ (GCG) ₂	4	2,4%	Brais et al. 1998 [5]
9	(GCG) ₆ (GCG) ₃	61	37%	Brais et al. 1998 [5]
9	(GCG) ₆ (GCA) ₁ (GCG) ₂	1	0,6%	Scacheri et al. 1999 [17]
9	(GCG) ₆ (GCA) ₂ (GCG) ₁	1	0,6%	Klossok et al. 2006 [38]
9	(GCG) ₆ (GCA) ₃	5	3%	Mihaylova et al. 2008 [14]
10	(GCG) ₆ (GCG) ₄	34	20,6%	Brais et al. 1998 [5]
10	(GCG) ₆ (GCA) ₁ (GCG) ₃	14	8,5%	Nakamoto et al. 2002 [66]
10	(GCG) ₆ (GCA) ₂ (GCG) ₂	2	1,2%	van der Sluijs et al. 2003 [109]
10	(GCG) ₆ (GCA) ₃ (GCG) ₁	10	6%	Robinson et al. 2003 [18]
11	(GCG) ₆ (GCG) ₅	14	8,5%	Brais et al. 1998 [5]
11	(GCG) ₆ (GCA) ₁ (GCG) ₄	8	4,9%	Robinson et al. 2003 [18]
11	(GCG) ₆ (GCA) ₃ (GCG) ₂	2	1,2%	Nakamoto et al. 2002 [66]
12	(GCG) ₆ (GCG) ₆	3	1,8%	Brais et al. 1998 [5]
13	(GCG) ₆ (GCG) ₇	3	1,8%	Brais et al. 1998 [5]
Gesamtzahl der OPMD-Fälle mit bekanntem Genotyp		165		
6 (normales Allel)	(GCG) ₆	3		Brais et al. 1998 [5]
7 (Polymorphismus)	(GCG) ₆ / (GCG) ₇	3		Brais et al. 1998 [5]

4.3 Phänotypische Charakterisierung des Studienkollektivs

4.3.1 Allgemeine Aussagen zur phänotypisch beschriebenen Patientengruppe

Bei 179 Untersuchten (179/195) konnten Aussagen zum Alter gemacht werden. Bei 81 Untersuchten (81/195) konnten zusätzlich Daten zur Symptomatik erhoben werden. Von diesen 81 Fällen waren 3 Träger des Wildtyp-PABPN1-Gens, und dem zufolge symptomfrei. Weitere 3 Untersuchte waren Träger des (GCG)₇-Polymorphismus wie eines gesunden Allels. Dabei waren 2 Personen erwartungsgemäß ebenfalls symptomfrei, im dritten Fall bestanden OPMD-typische Symptome wie Dysphagie und Ophthalmoplegie. Zuallerletzt befanden sich in dieser Gruppe zwei noch symptomfreie Anlageträger des dominanten OPMD-Allels. Sie hatten sich aufgrund einer positive Familienanamnese einer molekulargenetischen OPMD-Diagnostik unterzogen. Die

verbleibenden 73 Patienten hatten ein für die OPMD typisches, klinisches Erscheinungsbild. Diese Gruppe von 73 Patienten bildet auch die Grundlage für die meisten der nachfolgenden Betrachtungen.

4.3.2 Alter bei Diagnosestellung, Alter bei Krankheitsausbruch, Krankheitsdauer

Zum Zeitpunkt der ursprünglichen genetischen Diagnostik in der jeweiligen Einrichtung in Halle bzw. Würzburg betrug das Durchschnittsalter der 179 Untersuchten im Mittel 58,6 Jahre (Median: 60 Jahre). Der jüngste Untersuchte war 18 Jahre und der älteste 90 Jahre alt.

Informationen zum Erkrankungsalter lagen bei 45 Untersuchten (n=45/73) vor. Im Mittel waren die Patienten bei Krankheitsbeginn 54,13 Jahre (Median: 53 Jahre) alt. Der jüngste Erkrankungsfall in der untersuchten Kohorte war heterozygot für das (GCG)₄-Allel und das gesunde Allel, die Patientin entwickelte im Alter von 32 Jahren die ersten Symptome. Am spätesten manifestierte sich die Erkrankung im Alter von 70 Jahren bei einem heterozygoten Träger des gesunden und des (GCG)₂-Allels und bei einem ebenfalls heterozygoten Träger des gesunden und des (GCA)₁(GCG)₃-Allels.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der molekulargenetischen Untersuchung in der jeweiligen Einrichtung in Halle bzw. Würzburg im Mittel bereits seit 9,39 Jahren (Median: 8,5 Jahre) krank bzw. symptomatisch. Die Werte zur Krankheitsdauer konnten bei 38 Patienten (n=38/73) berechnet werden. Die Dauer der Erkrankung rangierte zwischen 1 und 27 Jahren.

4.3.3 Primärsymptom

Bei 49 der 73 Patienten existierten Daten zum Primärsymptom. In 35 Fällen (n=35/49, 71,4%) war eine progressiv verlaufende Ptosis das erste Symptom. Bei weiteren 7 Patienten (n=7/49, 14,3%) traten zu Krankheitsbeginn die Symptome Ptosis und Dysphagie zeitgleich auf. Bei jeweils 2 Patienten (je n=2/49, 4,1%) wurde als Primärsymptom eine Dysphagie oder Paresen der proximalen Extremitäten oder eine Ptosis mit gleichzeitigen Extremitätenparesen angegeben. Ein Patient (n=1/49, 2%) entwickelte eine Ophthalmoplegie als erstes Symptom.

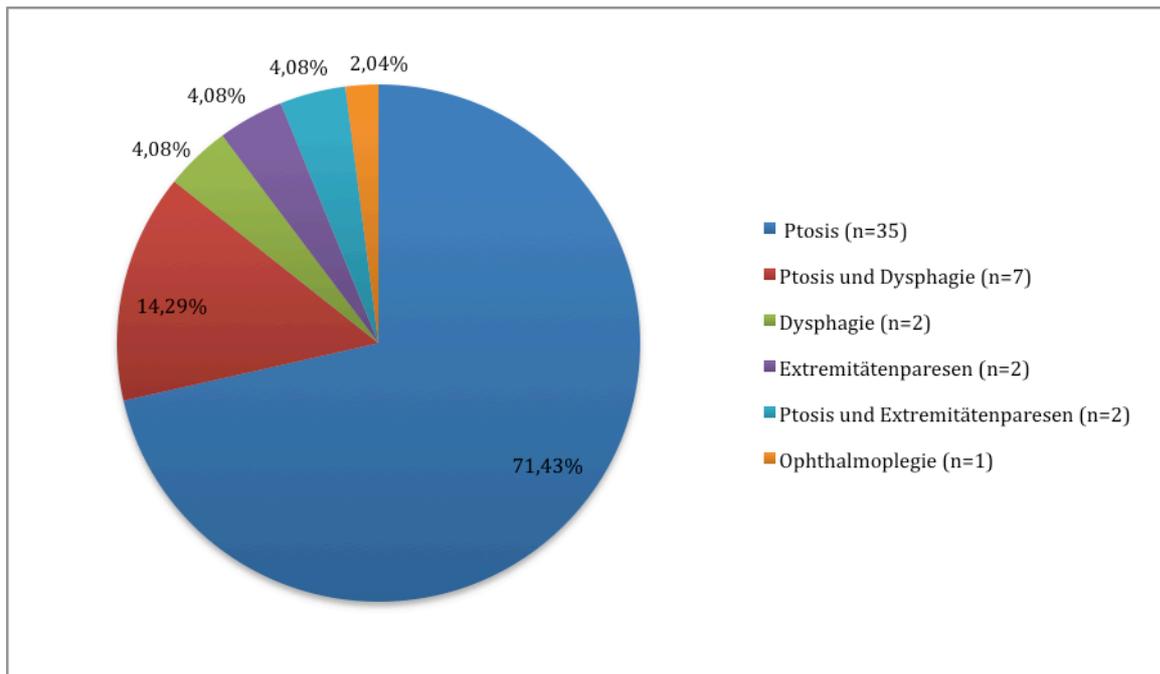


Abb. 6 Häufigkeit der Primärsymptome

4.3.4 Häufigkeit der Symptome

Bei Betrachtung der Symptomen zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung der Patienten in Halle bzw. Würzburg, können Aussagen zu der Symptommhäufigkeit im Studienkollektiv gemacht werden. Demnach litten 94,5% der Patienten (n=69/73) an einer Ptosis. Paresen an den proximalen Extremitäten traten bei 69,9% der Patienten (n=51/73) auf. Eine Dysphagie hatten 65,8% der Untersuchten (n=48/73). Sehstörungen im Sinne einer externen Ophthalmoplegie wurden bei 17,8% (n=13/73) der Patienten beobachtet. Bei 15,1% der Untersuchten (n=11/73) war eine Rhinolalie vorhanden. Einer Störung der Stimm- bzw. der Sprachbildung beklagten 11% der Patienten (n=8/73). Vereinzelt traten noch weitere Symptome auf, 4 Patienten (5,5%) hatten eine Schwäche der mimischen Muskulatur, bei jeweils einem Patienten (1,4%) trat eine leichte unilaterale Miosis bzw. eine Schwäche des M. sternocleidomastoideus auf.

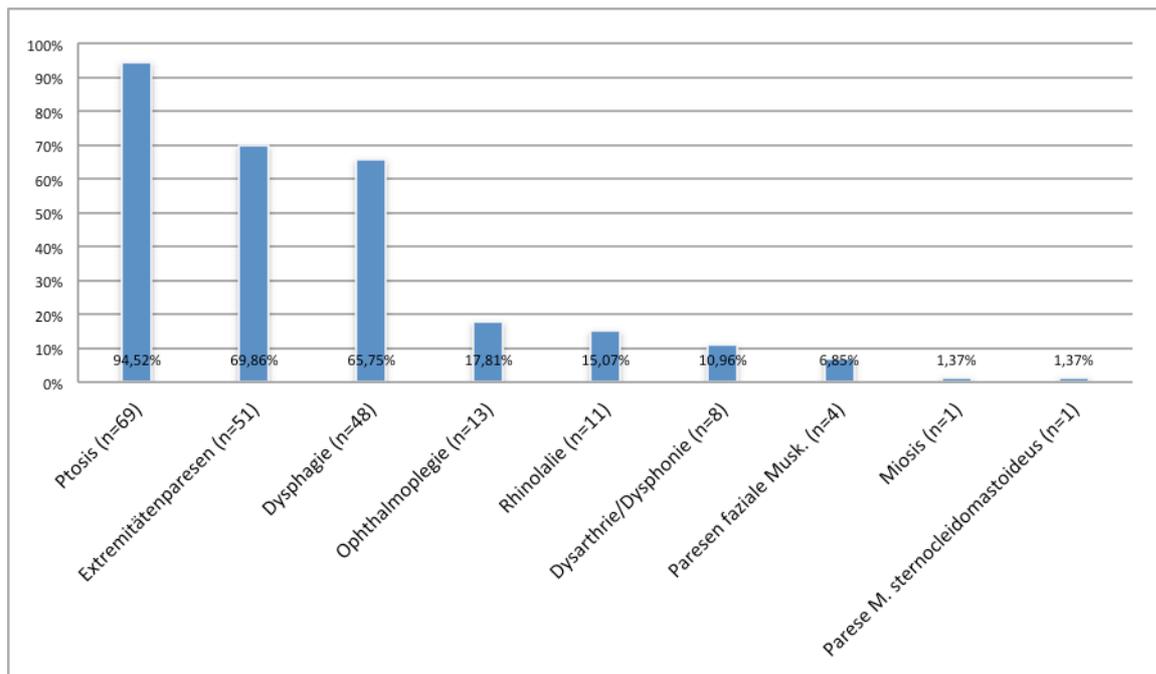


Abb. 7 Häufigkeit der Symptome in Prozent

4.4 Korrelation der Hauptsymptome mit dem Patientenalter und der Krankheitsdauer

Bei 73 OPMD-Patienten mit bekannter Symptomatik waren in 51 Fällen Paresen der proximalen Extremitätenmuskulatur neben größtenteils weiteren OPMD-Symptomen präsent. Das Alter zum Zeitpunkt der molekulargenetischen Erstuntersuchung war bei 44 der 51 Patienten bekannt. Es betrug im Mittel 64,02 Jahre (Median 64 Jahre). Bei weiteren 27 Patienten (n=27/51) konnten zudem Aussagen zur Krankheitsdauer gemacht werden. Diese betrug zum Untersuchungszeitpunkt im Mittel 10,59 Jahre (Median: 9 Jahre).

Bei den verbleibenden 22 Patienten (n=22/73) waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung die Symptome Ptosis und Dysphagie jedoch keine Paresen der proximalen Extremitätenmuskulatur vorhanden. In 18 Fällen (18/22) war das Alter zum Untersuchungszeitpunkt bekannt, es betrug im Mittel 56,94 Jahre (Median: 59 Jahre). Die mittlere Krankheitsdauer dieser Patienten (in 11 von 22 Fällen bekannt) belief sich im Mittel auf 6,45 Jahre (Median: 4 Jahre) (siehe Tabelle 5).

Diese Zahlen demonstrieren, dass in dieser Kohorte Patienten mit Extremitätenparesen im Schnitt 7,06 Jahre (Median: 5 Jahre) älter waren als OPMD-Patienten die keine Extremitätenparesen hatten (64,02 Jahre – 56,94 Jahre = 7,06 Jahre bzw. wenn man mit dem Median rechnet: 64 Jahre – 59 Jahre = 5 Jahre) (p= 0,015).

Es besteht ebenfalls ein Unterschied in der Dauer der Erkrankung. Patienten mit

Extremitätenparesen hatten eine durchschnittlich um 4,14 Jahre (Median: 5 Jahre) längere Krankheitsdauer als Patienten die keine Paresen der Extremitäten hatten (10,59 Jahre – 6,45 Jahre = 4,14 Jahre bzw. wenn man mit dem Median rechnet 9 Jahre – 4 Jahre = 5 Jahre) (p= 0,049).

Tabelle 5 Alter und Krankheitsdauer bei Patienten mit und ohne Extremitätenparesen in der Anamnese zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

	gesamtes Patienten- kollektiv (n=189)	Pat. mit bekannter Symptomatik (n=73)	Patienten mit Paresen (n=51)	Patienten ohne Paresen (n=22)
Alter zum Untersuchungszeitpunkt*	58,6 (M:60, n=179)	61,97 (M:62,5, n=62)	64,02 (M:64, n=44)	56,94 (M:59, n=18)
Krankheitsdauer*	9,39 (M:8,5, n=38)	9,39 (M:8,5, n=38)	10,59 (M:9, n=27)	6,45 (M:4, n=11)

* Altersangaben in Jahren

M: Median

4.5 Korrelation der Expansionslänge des PABPN1-Gens mit dem Erkrankungsalter

Bei 44 (n=44/73) Patienten dieser Kohorte war es möglich, die Expansionslänge des mutierten PABPN1-Gens gegen das Erkrankungsalter zu plotten (siehe Tabelle 6 und Abb. 8). In der folgenden Gegenüberstellung fand keine Unterscheidung zwischen (GCA)- und (GCG)-Triplets im mutierten Bereich des PABPN1-Gens statt. Stattdessen ist von (GCN)-Triplett die Rede, wobei das ‚N‘ sowohl für Guanin als auch für Adenin stehen kann.

Im Fall einer Expansion des (GCG)₆-Traktes zu einem (GCG)₆(GCN)₂-Trakt betrug das Erkrankungsalter bei einem Patienten (n=1/44) 70 Jahre. Eine (GCN)₃-Expansion im PABPN1-Gen trugen 15 (n=15/44) der hier betrachteten Patienten. Durchschnittlich erkrankten sie im Alter von 57,6 Jahren (Median: 60 Jahre). Bei weiteren 18 Patienten (n=18/44) war das mutierte Allel um 4 (GCN)-Triplets zu einem (GCG)₆(GCN)₄-Trakt verlängert. Das mittlere Erkrankungsalter bei Trägern dieser Mutation lag im Mittel bei 53,06 Jahre (Median: 55,5 Jahre). Eine (GCN)₅-Expansion hatten 8 Patienten (n=8/44), diese wurden durchschnittlich im Alter von 48,75 Jahren (Median: 50 Jahre) symptomatisch. Schließlich hatte noch ein Patient (n=1/44) eine (GCN)₆-Expansion im PABPN1-Gen, dieser entwickelte mit 50 Jahren eine OPMD. Patienten mit einer (GCG)₇-Expansion sind in dieser Betrachtung nicht vorhanden. Ein Patient (n=1/44) mit einer rezessiven OPMD erkrankte im Alter von 52 Jahren.

Tabelle 6 Korrelation der Expansionslänge des mutierten Abschnitts im PABPN1-Gen mit dem Erkrankungsalter

zusätzliche (GCN) im PABPN1-Gen	Patientenzahl (n)	Erkrankungsalter ¹		95% - KI ²	SD ³
		min.-max. (range)	mean (median)		
(GCN) ₁ / (GCN) ₁	1	52			
(GCN) ₂	1	70			
(GCN) ₃	15	42 - 67 (25)	57,6 (60)	53,82 - 61,38	6,82
(GCN) ₄	18	32 - 70 (38)	53,06 (55,5)	47,47 - 58,63	11,27
(GCN) ₅	8	36 - 53 (17)	48,75 (50)	44,22 - 53,27	5,42
(GCN) ₆	1	50			
(GCN) ₇	-	-	-	-	-

¹ Altersangaben in Jahren

² 95%-Konfidenzintervall

³ Standardabweichung

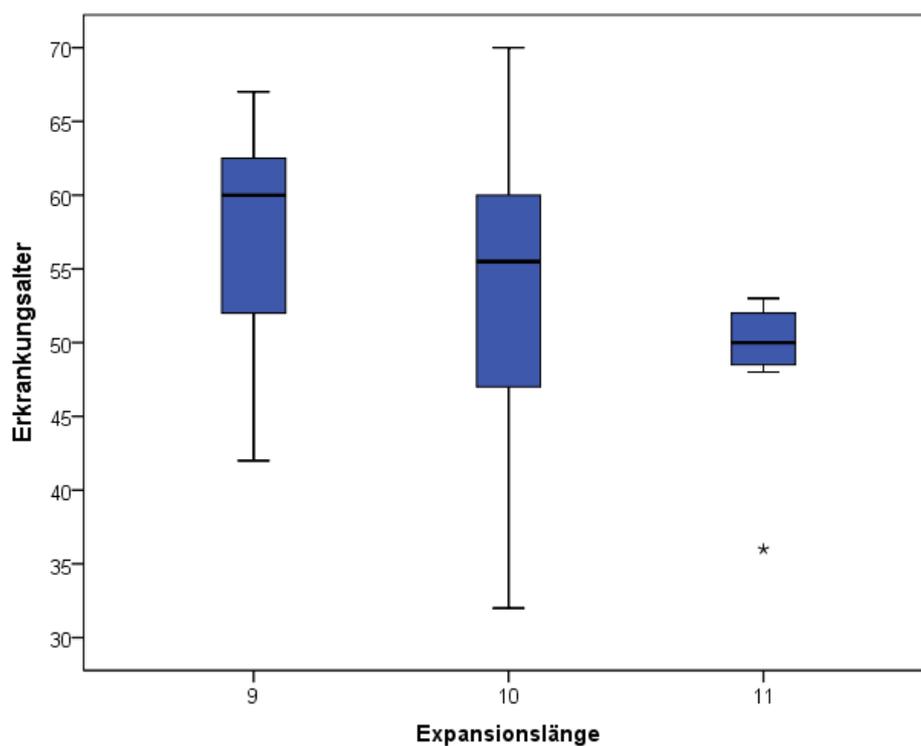


Abb. 8 Boxplot für das Erkrankungsalter

4.6 Vergleich reiner (GCG)-Expansionen mit Expansionen mit (GCA)-Einschüben im PABPN1-Gen

4.6.1 Allgemeine Aussagen zur Gegenüberstellung reiner (GCG)-Expansionen und Expansionen mit (GCA)-Einschüben im PABPN1-Gen

Wie bereits beschreiben, haben 189 Patienten eine molekulargenetisch gesicherte OPMD. Von denen ist in 165 Fällen die Sequenz des mutierten Abschnitts des PABPN1-Gens bekannt. Jene 24 Patienten ohne bekannte Sequenz sind in dieser Betrachtung nicht berücksichtigt.

Es sei darauf hingewiesen, dass in dieser Gegenüberstellung die Fallzahlen zwischen beiden Expansionsvarianten sich teilweise erheblich zu Ungunsten der Expansionen mit (GCA)-Einschüben unterscheiden.

Bei 73,3% (n=121/165) der Untersuchten fanden sich die von Brais et al. [5] beschriebenen reinen (GCG)₂₋₇-Tripletteexpansionen im mutierten PABPN1-Gen bzw. die (GCG)₁-Tripletteexpansion bei der rezessiven Variante. Mutationen mit (GCA)-Tripletteinschüben waren bei 26,7% (n=44/165) der hier analysierten Patienten vorhanden.

Die uns vorliegenden Daten ließen Vergleiche in Bezug auf Erkrankungsalter, Primärsymptom und Symptommhäufigkeit zu. Eine Korrelation des Genotyps mit dem Erkrankungsalter war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

4.6.2 Erkrankungsalter und Patientenalter im Vergleich

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Patienten mit reinen (GCG)-Expansionen lag bei 54,21 Jahren (Median: 55 Jahre, n=33/45). Im Vergleich bei Patienten mit (GCA)-Einschüben im PABPN1-Gen wurde die OPMD durchschnittlich im Alter von 54,67 Jahren klinisch manifest (Median: 53 Jahre, n=9/45) (siehe Tabelle 7).

Ähnlich geringe Differenzen ergaben sich bei der Betrachtung des Alters zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Patienten mit reinen (GCG)-Expansionen waren zum Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt 58,85 Jahre alt (Median: 62 Jahre, n=113/179), jene mit zusätzlichen (GCA)-Tripletts zählten 57,95 Jahre (Median: 60 Jahre, n=40) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Erkrankungsalter, Alter bei Erstuntersuchung und Krankheitsdauer bei Patienten mit und ohne GCA-Einschübe im mutierten PABPN1-Gen

Expansionsformen	Anzahl der Patienten	Erkrankungsalter**	Patientenalter bei Untersuchung**	Dauer der Erkrankung**
Expansionen mit GCA-Einschüben	44 (26,7%)	54,67 (M: 53, n=9)	57,95 (M: 60, n=40)	5,83 (M: 5,5, n=6)
reine GCG-Expansionen	121 (73,3%)	54,21 (M: 55, n=33)	58,85 (M: 62, n=113)	10,33 (M: 9, n=30)
beide Expansionsformen	189*	54,13 (M: 53, n=45)	58,6 (M: 60, n=179)	9,39 (M: 8,5, n=38)

M: Median

n Fallzahl der Patienten mit dieser Eigenschaft

* 189 Patienten haben eine dominante bzw. rezessive OPMD. Nur bei 165 Patienten ist die Sequenz des mPABPN1 bekannt.

** alle Altersangaben in Jahren

4.6.3 Primärsymptome im Vergleich

Das häufigste Primärsymptom der OPMD in der gesamten Kohorte war die Ptosis. Unabhängig vom Genotyp des mutierten PABPN1-Gen hatten 71,4% (n=35/49) der Patienten dieses Erstsymptom. Separat betrachtet trat die Ptosis als Erstsymptom bei 68,6% (n=24/35) der Träger der reinen GCG-Expansion und bei 70% (n=7/10) der Träger der Expansionen mit GCA-Einschüben auf. Weitere 14,3% der Patienten (n=7/49) gaben an, dass die OPMD durch eine gleichzeitig auftretende Ptosis und Dysphagie manifest wurde. Unterteilt man wieder nach den Expansionsformen, dann markierten bei Trägern der reinen GCG-Expansionen diese beiden Symptome den Krankheitsbeginn in ebenfalls 14,3% (n=5/35) der Fälle. Träger der Mutation mit GCA-Einschüben hatten zu Beginn der Erkrankung in 20% der Fälle diesen Symptomkomplex. Weitere, jedoch seltener aufgetretene Primärsymptome sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Primärsymptom bei Patienten mit und ohne GCA-Einschübe im PABPN1-Gen

Primärsymptom	beide Expansionformen (n=49)	reine GCG-Expansionen (n=35)	Expansionen mit GCA-Einschüben (n=10)
Ptosis	35 (71,4%)	24 (68,6%)	7 (70%)
Ptosis & Dysphagie	7 (14,3%)	5 (14,3%)	2 (20%)
Dysphagie	2 (4,1%)	2 (5,7%)	-
Extremitätenpareesen	2 (4,1%)	2 (5,7%)	-
Ptosis & Paresen	2 (4,1%)	1 (2,9%)	1 (10%)
Ophthalmoplegie	1 (2%)	1 (2,9%)	-

4.6.4 Häufigkeit der Symptome im Vergleich

Betrachtet man die Symptomatik der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung, dann hatten 98% (n=51/52) der reinen ‚GCG-Träger‘ eine Ptosis. Unter den ‚GCA-Trägern‘ hatten 92,9% (n=13/14) dieses Symptom. Damit ist die Ptosis in beiden Gruppen das häufigste Symptom. An Paresen der proximalen Extremitätenmuskulatur litten 71,2% der ‚GCG-Träger‘ und 64,26% (n=9/14) der ‚GCA-Träger‘. Die Extremitätenparesen sind somit zweithäufigstes Symptom unter beiden Expansionsformen. Das dritthäufigste Symptom, die Dysphagie, war bei 67,3% (n=35/52) der ‚GCG-Träger‘ und bei 57,1% (n=8/14) der ‚GCA-Trägern‘ präsent. An Paresen der äußeren Augenmuskulatur litten 17,3% (n=9/52) der ‚GCG-Träger‘. Dem gegenüber war dieses Symptom bei 28,6% (n=4/14) der ‚GCA-Träger‘ vorhanden. Weitere Symptome waren Rhinolalie bei 15,4% (8/52) und Sprech- und Phonationsstörungen bei 11,5% (n=6/52) der ‚GCG-Träger‘. Bei den ‚GCA-Trägern‘ hatte keiner der Betroffenen eines dieser Symptome. In seltenen Fällen war eine Parese der mimischen Muskulatur vorhanden, 5,8% (3/52) der ‚GCG-Träger‘ und 7,1% (n=1/14) der ‚GCA-Träger‘ hatten dieses Symptom.

Betrachtet man Tabelle 9, dann lässt sich erkennen, dass die Reihenfolge der 4 häufigsten Symptome in allen 3 Gruppen gleich ist.

Tabelle 9 Häufigkeit der Symptome bei Patienten mit und ohne GCA-Einschübe im PABPN1-Gen

Symptom	beide Expansionsformen (n=73)	reine GCG-Expansionen (n= 52)	Expansionen mit GCA-Einschüben (n=14)
Ptosis	69 (94,5%)	51 (98,1%)	13 (92,9%)
Extremitätenparesen	51 (69,9%)	37 (71,2%)	9 (64,3%)
Dysphagie	48 (65,8%)	35 (67,3%)	8 (57,1%)
Ophthalmoplegie	13 (17,8%)	9 (17,3%)	4 (28,6%)
Rhinolalie	11 (15,1%)	8 (15,4%)	-
Dyarthrie/Dysphonie	8 (11%)	6 (11,5%)	-
Paresen mimische Musk.	5 (6,9%)	3 (5,8%)	1 (7,1%)
Miosis rechts	1 (1,4%)	-	-

4.7 Prävalenz und Inzidenz

Es ist bekannt, dass vom Zeitpunkt der Etablierung der molekulargenetischen Untersuchungsmethode 1998 bis zum Erhebungstag im Februar 2007 (in Würzburg) bzw. April 2007 (in Halle) 186 Fälle einer dominanten OPMD und 3 Fälle einer rezessiven OPMD in den beiden Zentren molekulargenetisch nachgewiesen wurden (siehe Tabelle 3, Abschnitt 4.2.2, S.32). Aus unseren Daten ließ sich allerdings nicht eruieren, wie viele Patienten zum Zeitpunkt unserer

Erhebung noch lebten. Eine Aussage zur Prävalenz der OPMD in Deutschland ist somit nicht möglich.

Zur Berechnung der Inzidenz ist das Kalenderjahr des Erkrankungsbeginns von Interesse und es muss von der Annahme ausgegangen werden, dass deutschlandweit näherungsweise alle Fälle von OPMD durch uns erfasst wurden. Das Kalenderjahr des Erkrankungsbeginns ließ sich für die dominante OPMD lediglich bei 41 von 186 Patienten ermitteln (Geburtsjahr + Alter bei Krankheitsbeginn). Präzise Aussagen zur Inzidenz sind somit ebenfalls nicht möglich.

Mit einem Gedankenexperiment kann man allerdings veranschaulichen, in welchem Bereich die Inzidenz liegen könnte. Für die Inzidenzberechnung stehen uns o.g. 41 Patienten zu Verfügung, d.h. bei 1 von 4,5 Patienten unserer OPMD-Kohorte ist das Erkrankungsjahr bekannt ($186 \div 41 \approx 4,5$). Das Diagramm in Abb. 9 stellt dar, in welchem Kalenderjahr die o.g. 41 Patienten erkrankt sind. Ein erkennbarer Unterschied bei den Neuerkrankungen/Jahr besteht zwischen dem grün unterlegten Bereich und den rot und gelb unterlegten Bereichen. Da es sich bei der dominanten OPMD aber um eine Mendel'sche Erkrankung handelt, muss die Inzidenz in einem solch kurzen Betrachtungszeitraum näherungsweise konstant sein. In diesem Gedankenexperiment betrachten wir für die Inzidenzberechnung daher nur den grün unterlegten Bereich (33 Patienten), von der Annahme ausgehend, dass zu einem früheren Zeitpunkt (rot unterlegter Bereich) erkrankte Patienten zu einem gewissen Teil aufgrund hohen Alters oder Tod nicht erfasst wurden, was die geringe Anzahl der Fälle suggeriert. Der Rückgang der Inzidenz rechts auf der Zeitachse (gelb unterlegter Bereich) könnte wiederum darin begründet sein, dass in der frühen Phase der Erkrankung die OPMD wegen des langsam progredienten Verlaufs unterdiagnostiziert ist. Die Neuerkrankungsrate in der Gruppe der 33 Patienten (grün unterlegter Bereich) liegt bei ~ 2 Fälle / Jahr. Wie bereits erwähnt ist nur 1 von 4,5 Patienten unserer OPMD-Kohorte in dem Diagramm vertreten, für eine Hochrechnung muss somit die Neuerkrankungsrate von 2 mit dem Faktor 4,5 multipliziert werden. Die Inzidenz der OPMD in Deutschland läge somit bei 9 Fälle/Jahr.

In einem weiteren Gedankenexperiment kann eine Schätzung zur Prävalenz gemacht werden. Nimmt man an, dass, wie in dieser Kohorte gezeigt, das durchschnittliche Erkrankungsalter bei ~ 54 Jahren liegt, so ist ein OPMD-Patient bei einer angenommenen, geschlechterunabhängigen Lebenserwartung von 80 Jahren über einen Zeitraum von 26 Jahren „krank“ bzw. symptomatisch. Nimmt man zudem an, dass die Zahl der Neuerkrankungen und die Zahl der Sterbenden gleich ist, also wie zuvor gezeigt bei ca. 9 Fällen/Jahr liegt, dann ergibt sich folgende Prävalenz:

$$\frac{9 \times 26}{82 \times 10^6} = \frac{1}{350.000}$$

* Einwohnerzahl Deutschland 2007, abgerundet (Statistisches Bundesamt, www.destatis.de)

Die Prävalenz der OPMD in Deutschland läge somit bei ca. 1:350.000.

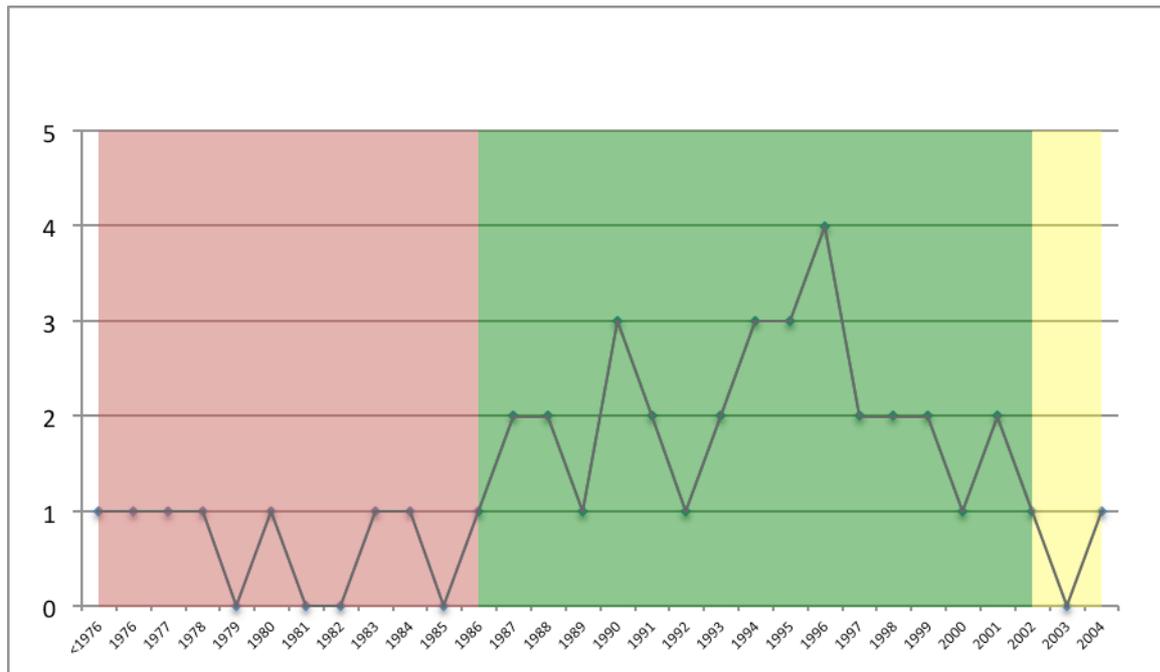


Abb. 9 Zahl der Neuerkrankungen/Kalenderjahr (n=41)

4.8 Geographische Verortung der vorkommenden Genotypen.

Auf der Karte in Abb. 10 wurden alle Patienten nach deren zum Untersuchungszeitpunkt aktuellem Wohnort markiert und nach ihren Genotypen kodiert. Bei 133 Untersuchten lagen Informationen zum Genotyp sowie zum Wohnort vor.

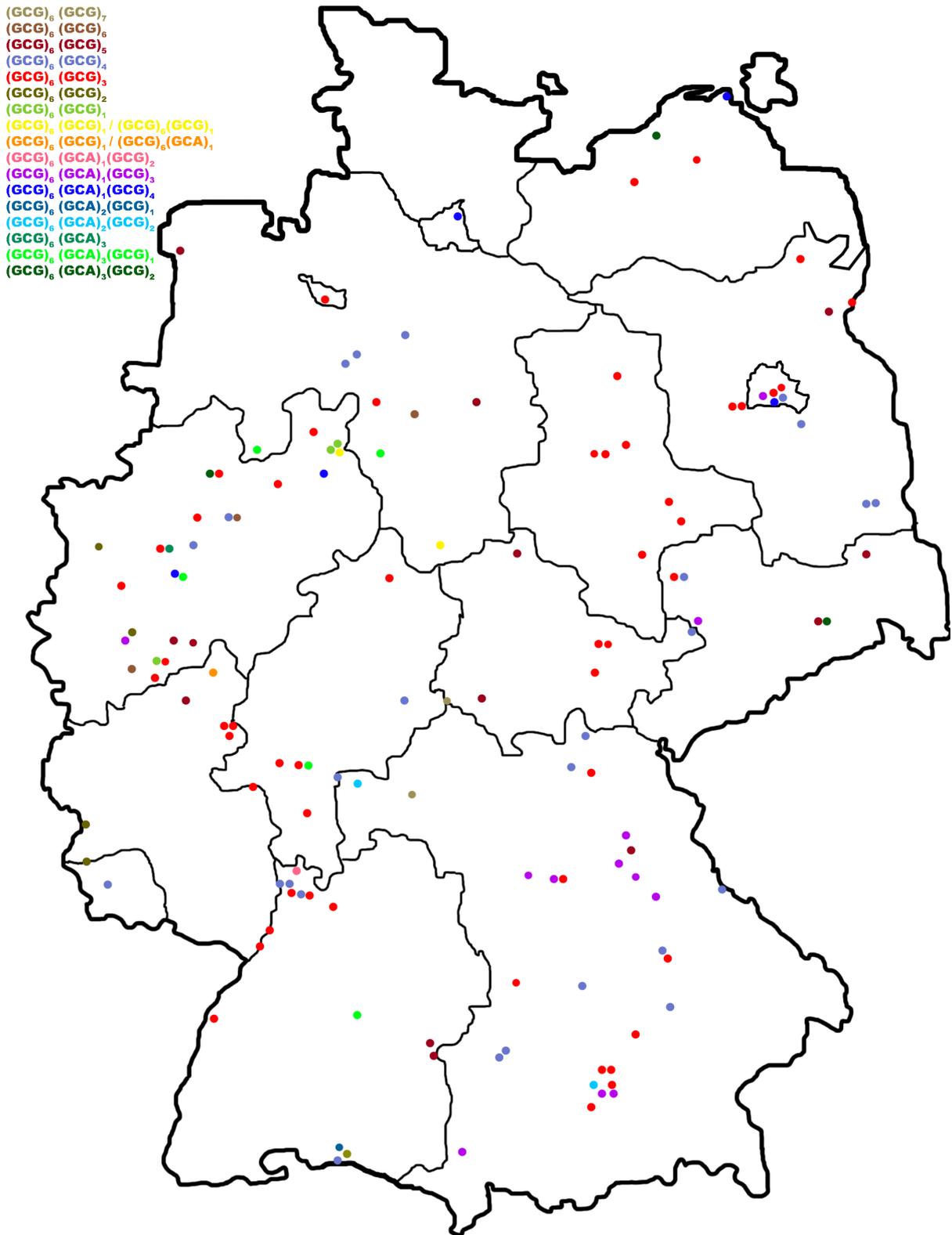


Abb. 10 Die Karte zeigt die Wohnorte der Patienten (n=133) zum Zeitpunkt ihrer Erstuntersuchung in Würzburg bzw. in Halle. Ein Punkt entspricht dem Wohnort je eines Patienten, die Farbe des Punktes entspricht dem Genotyp des mPABPN1-Gens (entsprechend der Legende).

5 DISKUSSION

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die epidemiologische Beschreibung der okulopharyngealen Muskeldystrophie in Deutschland. In den bisher erschienenen Arbeiten finden sich keine Aussagen zur Inzidenz bzw. Prävalenz der OPMD und keine repräsentativen Daten zu den existierenden Genotypen. Des Weiteren sollen anhand klinischer Daten (selbst- bzw. fremderfasst) phänotypische Merkmale sowie Abhängigkeiten zwischen Genotyp und Phänotyp untersucht werden. Diese Arbeit ist der Versuch, diese Aussagen zu generieren. Zudem wird überprüft, ob Hinweise auf mögliche Gründereffekte bestehen.

Für diese Arbeit wurde daher der Versuch unternommen alle in Deutschland molekulargenetisch nachgewiesenen OPMD-Fälle zu erfassen. Dies gelang, indem wir ein 195 Probanden umfassendes Kollektiv aus den, nach unserem Wissen, zum damaligen Zeitpunkt einzigen in Deutschland existierenden Diagnostikzentren für die OPMD, dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg und der Klinik für Neurologie der Universität Halle (Saale), rekrutierten.

5.1 Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz der OPMD in Frankreich sowie im Rest Europas wird auf 1:100.000 geschätzt [7]. Unter der franko-kanadischen Bevölkerung aus der Provinz Québec beträgt die Prävalenz 1:1000, unter israelischen Juden die ihre Wurzel in der Region Bukhara in Usbekistan gar 1:600 [8,9]. Anhand unserer Daten und unseres Rechenmodells schätzen wir die Prävalenz der OPMD in Deutschland auf ca. 1:350.000 und die Inzidenz auf ca. 9 Fälle/ Jahr (siehe Abschnitt 4.7, S.42). Damit läge diese etwas unter der für Europa geschätzten Häufigkeit. Um genauere Aussage zur Prävalenz treffen zu können, müsste ein Patientenregister für die OPMD etabliert werden.

5.2 Charakterisierung der Genotypen des PABPN1-Gens

In den letzten Jahren wurden in zahlreichen OPMD-Kohorten die Genotypen des mutierten PABPN1-Gens analysiert. Die erste große Studie zur genotypischen Beschreibung einer OPMD-Kohorte wurde im Jahr 1998 von Brais et al. unter franko-kanadischen OPMD-Patienten

durchgeführt [5]. Daraufhin folgten in weiteren Ländern Mutationsanalysen bei OPMD-Patienten, u.a. in den Vereinigten Staaten [15,17], in Uruguay [11], Mexiko [102], Israel [13], im Vereinigten Königreich [65], Italien [88], Deutschland [86], den Niederlanden [108], Spanien [16], Russland [104], Japan [87], Korea [103] und kürzlich in Thailand [105].

Bis zum heutigen Tag wurden 20 verschiedene Triplet-Expansionen im PABPN1-Gen entdeckt. Neben den anfänglich von Brais et al. beschriebenen reinen (GCG)₁₋₇-Expansionen wurden in folgenden Untersuchungen (GCA)₁₋₃(GCG)₁₋₄-Mischexpansionen und auch reine (GCA)₁₋₃-Expansionen im PABPN1-Gen nachgewiesen.

Betrachtet man die bisher veröffentlichten Studien zur genotypischen Beschreibung von OPMD-Kohorten sticht folgendes ins Auge. Zum einen bestehen große Unterschiede in der genetischen Varianz des mutierten PABPN1-Gens zwischen den verschiedenen Kohorten. Brais et al. fand unter den franko-kanadischen OPMD-Patienten 6 verschiedene Genotypen [8]. Robinson et al. beschrieb in England die bis dato heterogenste OPMD-Kohorte mit 13 Expansionsvarianten des PABPN1-Gens [18]. Im Kontrast zu der dort existierenden hohen genetischen Vielfalt stehen Beobachtungen aus anderen Ländern. Beispielsweise wurden in einer OPMD-Kohorte in Uruguay gerade einmal 2 verschiedene Mutationvarianten des PABPN1-Gens gefunden [11], unter erkrankten spanischstämmigen Bewohnern New Mexikos existiert gar nur eine einzige Mutationsform [10]. Die geringe genetische Vielfalt konnte mehrfach mit einem in diesen Ländern existierenden starken Gründereffekt erklärt werden [5,11,13,19].

Zum anderen ist auffällig, dass bei der OPMD die (GCG)₉-Expansion die wohl weltweit häufigste Prävalenz hat. Unter usbekischen Juden und der spanischstämmigen Bevölkerung New Mexikos liegt die Prävalenz des (GCG)₉-Allel bei 100% [10,13], unter den franko-kanadischen Erkrankten bei 95% [8], in England bei 24%, wobei auch hier das (GCG)₉-Allel das häufigste Vorkommen hat [18]. Die weltweite Prävalenz dieses Allels bei OPMD-Patienten beträgt laut Brais et al. 69% [5]. Daneben existieren aber auch Kohorten, in denen andere Allele dominieren. In der russischen Republik Sakha sind alle bisher untersuchten OPMD-Patienten Träger des (GCG)₁₀-Allels [104], in Uruguay und Mexiko hat wiederum das (GCG)₁₁-Allel die höchste Prävalenz [11,102].

Bisher sind 7 reine GCG-Expansionstypen und 13 Expansionstypen mit GCA-Einschüben bekannt. Trotz dieses Verhältnisses haben in genetisch heterogenen OPMD-Populationen die klassischen GCG-Expansionen ein weitaus höheres Vorkommen (100% bei Brais et al. [5], 73% bei Robinson et al. [18], 73% bei Müller et al. [14]).

In der hier untersuchten deutschen OPMD Kohorte wurde in 165 der insgesamt 195 Fälle der Genotyp des mutierten PABPN1-Gens molekulargenetisch bestimmt. Insgesamt wurden 16 Genotypen des PABPN1-Gens gefunden. Von denen sind 7 den klassischen von Brais et al.

beschriebenen Expansionstypen und 9 den GCA-Triplets enthaltenden Expansionstypen zuzuordnen. Damit hat die OPMD in Deutschland die bis dato höchste, weltweit beschriebene genetische Heterogenität. Alle in dieser OPMD-Kohorte vorgefundenen Genotypen wurden bereits im Zuge früherer Publikationen in den Jahren zwischen 1998 und 2015 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2.3, Tabelle 4, S.34).

Eine Verlängerung des (GCG)₆-Traktes im ersten Abschnitt des PABPN1-Gens zu einem (GCG)₉-Trakt ist mit einem Vorkommen von 37% die am häufigsten vorkommende Expansionsform in dieser Kohorte. Dieses Ergebnis entspricht den Beobachtungen in Europa und Nordamerika, in denen die (GCG)₉-Mutation ebenfalls die größte Verbreitung hat [5,10,18,88]. Auch die (GCG)₁₀-Expansion hat mit 20,6% eine hohe Prävalenz, was ebenfalls den weltweit beobachteten Trend der (GCG)₁₀-Expansion als zweihäufigste Form bestätigt [8].

Reine GCA- bzw. GCA-GCG-Mischexpansionen im PABPN1-Gen wurden bei 26.7% der hier untersuchten Patienten gefunden. Dieser Wert entspricht jener Häufigkeit, die bereits Robinson et al. (27% GCA-Mischexpansionen) und Müller et al. (27% GCA-Mischexpansionen) in ihren Untersuchungen beobachtet haben [14,18].

5.3 Die Phänotypen der OPMD-Patienten des Studienkollektivs

Zur phänotypischen Beschreibung des Studienkollektivs haben wir die Definition der dominanten OPMD aus dem Review von Brais von 2003 als Referenz genommen. Dieser sagt, dass sich die Erkrankung zwischen der 5. und 6. Lebensdekade mit den Kardinalsymptomen Ptosis und Dysphagie manifestiert, wobei die Ptosis in den meisten Fällen das Erstsymptom ist. Die Erkrankung hat einen langsam progredienten Verlauf. Initial ist die Erkrankung auf den M. levator palpebrae und die pharyngeale Muskulatur beschränkt, im weiteren Verlauf kann es jedoch auch zu Motilitätsstörungen der äußeren Augenmuskeln und damit verbundenen Blickparesen kommen. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickelt ein Großteil der Patienten ebenfalls Paresen der proximalen Extremitäten und der Muskulatur des Hüft- und des Schultergürtels. Weitere mit der Krankheitsprogression assoziierte Symptome können eine Rhinolalie, Dysphonie, milde Paresen der fazialen Muskulatur und Paresen der Zungenmuskulatur sein [8].

In dieser Kohorte lag der Krankheitsbeginn im Mittel bei 54,13 Jahre (Median: 53 Jahre, n=45), wobei der jüngste im Alter von 32 Jahren und der Älteste im Alter von 70 Jahren erkrankte. Die OPMD manifestierte sich bei einem Großteil der Patienten (n=35/49, 71,4%) mit dem

Kardinalsymptom Ptosis. Eine initial aufgetretene Dysphagie mit gleichzeitiger Ptosis (n=7/49, 14,3%) bzw. eine isoliert aufgetretene Dysphagie (n=2/49, 4,1%) wurden ebenfalls mehrfach beobachtet. Bei vereinzelt Patienten hatte die OPMD mit dem Auftreten von Extremitätenparesen (n=2/49, 4,1%) oder einer Ophthalmoplegie (n=1/49, 2%) einen eher untypischen Beginn (siehe Abschnitt 4.3.3, Abb. 6, S.36). Nach einer mittleren Krankheitsdauer von 9,39 Jahren (Median 8,5 Jahre, n=38) hatte ein Großteil der Patienten die Kardinalsymptome Ptosis (94,5%, n=69/73) und Dysphagie (65,8%, n=48/73) sowie die typischerweise im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auftretenden proximalen Extremitätenparesen (69,9%, n=51/73). Weitere, bei der OPMD als variabel vorkommend beschriebene Symptome wie Ophthalmoplegie (17,8%, n=13/73), Rhinolalie (15,1%, n=11/73), und myofaziale Paresen (6,9%, n=5/73) wurden ebenfalls vereinzelt beobachtet. Neurologische Symptome sind bei keinem Patienten beschrieben worden.

Zwei Mutationsträger aus unterschiedlichen Familien waren zum Zeitpunkt der molekulargenetischen Untersuchung symptomfrei. Beide Patienten ließen sich aufgrund einer positiven Familienanamnese auf eine PABPN1-Genmutation testen. Dass sie zu diesem Zeitpunkt noch keine Symptome präsentierten, lässt sich wahrscheinlich mit dem noch relativ junge Alter von 42 bzw. 38 Jahren begründen, das deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter von 54,13 Jahren (Median 53 Jahren) liegt.

Zieht man den Vergleich zwischen den Daten dieser Kohorte und der o.g. Definition von Brais zeigt sich, dass die OPMD ein einheitliches, klinisches Erscheinungsbild hat, welches durch einen Krankheitsbeginn zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt, den Kardinalsymptomen Ptosis, Dysphagie und bei Krankheitsprogredienz hinzukommenden proximalen Extremitätenparesen gekennzeichnet ist. Eine phänotypische Diversität lässt sich beobachten, wenn man Vergleiche zu genetisch sehr homogenen Kohorten zieht. Die Ophthalmoplegie, ein in unserer Kohorte eher sporadisch aufgetretenes Symptom (17,8%, n=13/73), hat unter den mexikanischen OPMD-Patienten von Rivera et al. eine Häufigkeit von 77% bzw. eine Häufigkeit von 66,1% in Uruguay. Unterschiede zeigen sich in ebenfalls in Bezug auf weitere Merkmale, wie z.B. das Erkrankungsalter (siehe Tabelle 10). Ursachen für die variable Expressivität könnten Umweltfaktoren aber auch Faktoren ethnienpezifischer Natur sein. Zudem wurde in Uruguay nachgewiesen, dass alle untersuchten OPMD-Fälle einen gemeinsamen Vorfahren haben [11], womit die genetische Verwandtschaft als Einflussfaktor auf den Phänotyp denkbar ist, z.B. durch ubiquitäres Vorhandensein eines modifier-Gens, das die Expressivität des PABPN1-Gens beeinflusst. Diese Annahme lässt sich auch auf weitere Kohorten mit starken Gründereffekten

anwenden, was ebenfalls auf die o.g. von Rivera et al. beschriebene OPMD-Kohorte in Mexico zutrifft [5,13,19].

Zu der Aussagekraft der Ergebnisse unserer Kohorte müssen zwei Einschränkungen gemacht werden. Zum einen wurden die Anamnesen der Patienten größtenteils von den jeweiligen behandelnden Ärzten in deren Heimatorten erhoben und die übermittelten Informationen konnten nicht auf Vollständigkeit und Aktualität überprüft werden. Zum anderen ist es schwierig genaue Daten zum Erkrankungsbeginn zu erhalten da man sich hierbei oft auf die subjektive Einschätzung des Patienten verlassen muss. Die Symptome verlaufen langsam progredient und können lange unbemerkt bleiben, was oft nur eine Schätzung des Manifestationsalters ermöglicht.

Tabelle 10 die OPMD anhand wichtiger Parameter in Deutschland und weltweit

	Deutschland n=73	UK ⁶ n=31	Spanien ⁷ n=34	Israel ⁸ n=79	New Mex. ⁹ n=49	Quebec ¹⁰ n=72	Uruguay ¹¹ n=65	Frankreich ¹² n=29	Mexiko ¹³ n=22
Geschlecht	57% ♀ ¹	61% ♀	70,6% ♀	45,6% ♀	45,8% ♀ ⁴	?	61,5% ♀	?	63,6% ♀
Erkrankungsalter	54,1J ²	51J	53,5J	53J	52J-54J	40J-60J	43,3J	53,8J	49,1J
Primärsymptom									
Ptoxis	71,4% ³	66%	67,6%	75%	43%*	?	61,5%	48,3%	82%
Dysphagie	4,1%	23%	8,8%	?	14%	?	9,2%	41,4%	18%
Ptoxis & Dysph.	14,3%	?	23,5%	?	43%*	?	29,3%	-	-
Symptome									
Ptoxis	94,5%	100%	97,1%	97,5%	92%	100%	>91% ⁵	96,6%	95,5%
Dysphagie	65,8%	100%	97,1%	80%	76%	100%	>38,5% ⁵	69%	?
Paresen	69,9%	9,7%	67,6%	27%	65%	71%	33,8%	51,7%	50%
Ophthalmoplegie	17,8%	50%	35,3%	29%	?	>49% ⁵	66,1%	55,2%	77%

¹ n=195

⁸ Blumen et al. 1993

² n=45

⁹ Becher et al. 2001

³ n=49

¹⁰ Bouchard et al. 1997

⁴ n=216

¹¹ Medici et al. 1997

⁵ exakter Wert nicht bekannt

¹² Fardeau et al. 1997

⁶ Hill et al. 2001

¹³ Rivera et al. 2008

⁷ Tondo et al. 2012

5.4 Das (GCN)₇-Allel im Studienkollektiv

5.4.1 Allgemeine Aussagen zum Vorkommen des (GCN)₇-Allel im Studienkollektiv

Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 6 Untersuchten das rezessive (GCN)₇-Allel gefunden. Bei drei Untersuchten waren beide Allele um ein zusätzliches Alanincodon zu einem (GCN)₇-Allel verlängert, somit lag bei ihnen eine autosomal rezessive OPMD vor. Unter allen OPMD-Fällen

dieser Kohorte hat die rezessive Form eine Häufigkeit von 1,6%. Weitere 3 Untersuchte waren Träger eines (GCG)₇-Allels und eines gesunden (GCG)₆-Allels.

Die Häufigkeit des (GCG)₇-Allels soll in der französisch-stämmigen Bevölkerung Kanadas 2% [5], in der Bevölkerung Nordamerikas, Europas und Japans 1-2% [8] und in Thailand 0,5% betragen [105]. Da in der vorliegenden Studie keine Kontrollgruppe auf das rezessive Allel untersucht wurde, kann an dieser Stelle keine Aussage zur Prävalenz dieses Allels in Deutschland gemacht werden. Jedoch wurde bereits von Müller et al. im Jahr 2006 in einem Screening von 200 Personen bei keinem Untersuchten ein (GCG)₇-Allel gefunden, womit die Prävalenz dieses Allels in der deutschen Bevölkerung unter den für Europa angegeben 1-2% zu liegen scheint [14].

5.4.2 Der Genotyp und Phänotyp bei der rezessiven OPMD im Studienkollektiv

Die autosomal rezessive OPMD ist eine seltene Form der OPMD, daher ist die Datenlage zu dieser Form vergleichsweise gering. In der Literatur wird die rezessive Form relativ einheitlich als die milder verlaufende Variante mit spätem Beginn um das siebente Lebensjahrzehnt beschrieben [5,8,106]. Im Widerspruch dazu steht eine Publikation von Semmler et al., welcher einen atypischen und schweren Verlauf mit frühem Krankheitsbeginn bei 2 an der rezessiven Form erkrankten Patienten beschreibt [37].

In der vorliegenden Studie waren 2 Patienten homozygot für das (GCG)₇-Allel und 1 Patient war heterozygot für das (GCG)₇- und das (GCG)₆(GCA)₁-Allel. Beide Genotypen wurden bereits im Zuge früherer Publikationen beschrieben [8,37].

Klinische Daten konnten bei einem Patienten erhoben werden (siehe Abschnitt 8, Tabelle 12, Patient 8, S.71). Das frühe Erkrankungsalter von 52 Jahren widerspricht den Beobachtungen eines späten Krankheitsbeginns und zeigt, dass die rezessive OPMD einen variablen Phänotyp zu haben scheint, wie dies in der Studie von Semmler et al. bereits Erwähnung fand [37]. Möglicherweise spielen modifier-Gene hier eine Rolle, welche in einigen anderen Mendel'schen Erkrankungen nachgewiesen werden konnten. Bei der Fazioscapulohumeralen Muskeldystrophie 1 (FSHD1) kommt es durch eine Mutation im D4Z4-Abschnitt auf Chromosom 4 zur Expression des DUX4-Proteins (double homeobox4-Protein) in Muskelzellen, was zu deren Untergang und somit zur FSHD1 führt. Liegt zusätzlich eine Mutation im SMCHD1-Gen vor, wird die Expression des DUX4-Proteins weiter gesteigert, was einen ausgeprägteren Phänotyp zur Folge hat [107].

Des Weiteren präsentierte der Patient OPMD-typische Symptome. Die verfügbaren Daten beinhalteten jedoch keine qualitative Beurteilung der Symptomatik (z.B. Kraftgradmessung zur Bestimmung der Muskelkraft oder Eiswasser-Trinktest zur Einschätzung der Schluckstörung), somit kann keine Aussage zu der Schwere der Symptomatik gemacht werden.

5.4.3 Der (GCG)₆/(GCG)₇-Genotyp im Studienkollektiv

Von den drei heterozygoten Trägern des (GCG)₇-Allels und des Wildtyp-Allels zeigte einer überraschenderweise eine OPMD-ähnliche Symptomatik. Der Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 44 Jahre alt und litt an einer Dysphagie und an einer Diplopie. Informationen zur Familienanamnese lagen nicht vor (siehe Abschnitt 8, Tabelle 12, Patient 5, S.71).

Es wurde gezeigt, dass das (GCN)₇-Allel bei Homozygotie die rezessive OPMD verursacht und dass das (GCN)₇-Allel bei gleichzeitigem Vorliegen eines (GCN)₈₋₁₃-Allels (compound-Heterozygotie) einen krankheitsmodulierenden Effekt im Sinne eines ausgeprägteren Phänotyps hat. Heterozygote Träger des (GCN)₇- und des (GCG)₆-Wildtyp-Allels ((GCN)₇/(GCG)₆-Genotyp) galten bisher als gesund [5,65,88].

Dieser Fall lässt vermuten, dass das alleinige Vorliegen eines (GCN)₇-Allels unter bestimmten Bedingungen möglicherweise ebenfalls eine OPMD verursacht. Das bisher kaum klinisch auffällige heterozygote (GCN)₇-Allel-Träger beobachtet wurden, könnte mit einer geringen Penetranz des rezessiven Allels im heterozygoten Zustand erklärt werden. Zusätzlichen Einfluss könnten auch hier modifizierende Gene, umweltspezifischen Faktoren oder schlicht der Zufall haben.

Eine der OPMD genetisch sehr ähnliche Erkrankung ist die Synpolydaktylie (SPD). Bei der SPD kommt es aufgrund einer Mutation des auf Chromosom 2 in Abschnitt 2q31 liegenden HOXD13-Gens (homeobox D13-Gen), ähnlich der OPMD, zu einer Verlängerung der Polyalaninsequenz im entsprechenden Protein [94]. Bei dieser Erkrankung konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der Expansionslänge im HOXD13-Gen mit einer höheren Penetranz der SPD einhergeht [108]. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Schwelle zwischen unvollständiger und vollständiger Penetranz der OPMD in dem Vorhandensein oder der Abwesenheit eines GCN-Triplets liegen könnte, also zwischen einer (GCN)₇-Expansion und einer (GCN)₈-Expansion läge.

Hebbar et al. beschrieben einen Fall von Ptosis bei einer bejahrten Trägerin des (GCG)₆/(GCG)₇-Genotyps. Sie suggerierten, dass das (GCG)₇-Allel nicht wirklich rezessiv wirke, sondern bei heterozygotem Vorliegen zu einer sehr späten Manifestation der OPMD führe [106]. Dies würde erklären, warum bisher kaum symptomatische Träger des (GCN)₆/(GCG)₇-Genotyps diagnostiziert wurden. Ein spätes Manifestationsalter wirkt sich limitierend auf die Diagnosestellung oder gar den Ausbruch einer Erkrankung aus, wenn man bedenkt, dass die Patientin bei Hebbar et al. erst im 9. Lebensjahrzehnt symptomatisch wurde. Zudem ist in diesen Fällen ebenfalls eine negative Familienanamnese denkbar, was zusätzlich dazu beitragen könnte, dass diese Variante unterdiagnostiziert ist.

Wir schlussfolgern, dass bei Patienten mit ‚klassischer‘ Symptomatik und negativer Familienanamnese differentialdiagnostisch ebenfalls eine genetische Untersuchung auf das

vorliegen einer OPMD in Erwägung gezogen werden sollte, um dieser Hypothese weiter nachzugehen.

5.5 Korrelation der Hauptsymptome mit dem Patientenalter und der Krankheitsdauer

Ausgehend von der Definition von Brais et al. hat die OPMD einen klinisch fortschreitenden Verlauf [8]. In mehreren Studien der letzten Jahre konnte der progrediente Charakter der Erkrankung anschaulich demonstriert werden. Medici et al. haben anhand ihrer Daten gezeigt, dass zwischen dem Erstsymptom und der mit Krankheitsprogression auftretenden Extremitätenpareesen 15 Jahre oder mehr liegen [22]. Rivera et al. konnten kürzlich in ihrer Studie demonstrieren, dass Patienten mit dem Primärsymptom Ptosis, 4 Jahre später das Zweitsymptom Dysphagie entwickelt haben [102]. In einer weiteren Studie zeigten Müller et al., dass OPMD-Patienten mit Extremitätenpareesen im Schnitt 12 Jahre älter sind als Patienten, die dieses Symptom nicht bzw. noch nicht entwickelt haben [86].

In dieser Studie wurden Patienten mit Extremitätenpareesen und Patienten ohne Extremitätenpareesen bezüglich ihres Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Dauer der Erkrankung verglichen. Das Durchschnittsalter in der Patientengruppe mit Extremitätenpareesen betrug 64,02 Jahre und das in der Gruppe ohne dieses Symptom betrug 56,94 Jahre. Dieses Ergebnis demonstriert, dass es eine Altersabhängigkeit beim Vorhandensein von Extremitätenpareesen bei der OPMD gibt ($p=0,015$), wie bereits bei Müller et al. beschrieben wurde [86]. Ein durchschnittlich 64 Jahre alter, symptomatischer Patient dieser Kohorte leidet an Extremitätenpareesen wohingegen ein 7 Jahre jüngerer Patient dieses Symptom nicht hat.

Vergleicht man die Dauer der Erkrankung in beiden Gruppen, so waren Patienten mit Extremitätenpareesen zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits 10,59 Jahre und jene ohne Paresen 6,45 Jahre lang krank. Es besteht also eine Abhängigkeit zwischen dem Vorhandensein von Extremitätenpareesen und der Krankheitsdauer ($p=0,49$). In dieser Kohorte sind Patienten mit Extremitätenpareesen 4,14 Jahre länger krank als Patienten ohne dieses Symptom.

Diese Analyse veranschaulicht den progredienten Charakter der OPMD indem gezeigt wird, dass Extremitätenpareesen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (im Durchschnitt 10,6 Jahre nach Krankheitsbeginn) auftreten.

5.6 Phänotyp-Genotyp-Korrelation

Wie bereits demonstriert, hat die OPMD gesamtheitlich gesehen ein einheitliches Erscheinungsbild. Vergleicht man jedoch einzelne Individuen dieser Kohorte miteinander, können zum Teil erhebliche Unterschiede in Bezug auf das Erkrankungsalter, Art des Erstsymptoms und dem Ausprägungsgrad der Symptomatik bestehen. Dies gab Anlass die Daten hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem Genotyp des mutierten PABPN1-Gens und dem Phänotyp zu untersuchen. In zahlreichen früheren Studien zur OPMD wurden Genotyp-Phänotyp-Korrelationen durchgeführt, die jedoch unterschiedliche und sich teilweise widersprechende Ergebnisse präsentierten.

5.6.1 Vergleich der Phänotypen zwischen Trägern reiner GCG-Expansionen und Trägern von GCG-GCA-Mischexpansionen

Mehrere Studien haben gezeigt, dass zwischen Trägern reiner GCG-Expansionen und Trägern der GCA-GCG-Mischexpansionen im PABPN1 keine Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild bestehen. Alle Patienten präsentierten einen klassischen Phänotyp [17,92,109].

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit waren 26,7% der Erkrankten Träger einer GCA- bzw. einer GCG-GCA-Mischexpansion. Diese Patienten wurden bezüglich des Erkrankungsalters, des Primärsymptoms sowie des klinischen Bildes mit Trägern der reinen GCG-Expansionen verglichen.

In Übereinstimmung mit der Literatur bestanden zwischen den Trägern der reinen GCG-Expansionen und den Trägern der Expansionen mit GCA-Einschüben keine Unterschiede hinsichtlich der klinischen Merkmale.

Patienten beider Gruppen erkrankten in der zweiten Hälfte des 5. Lebensjahrzehnts (GCG-Expansionen: 58,85 Jahre, Mischexpansionen: 57,95 Jahre) i.d.R. mit dem Primärsymptom Ptosis (GCG-Expansionen: 68,6%, Mischexpansionen: 70%) und präsentierten zum Zeitpunkt der Untersuchung das klassische, klinische Bild bestehend aus Ptosis (GCG-Expansionen: 98%, Mischexpansionen: 92,9%), Extremitätenpareesen (GCG-Expansionen: 71,2%, Mischexpansionen: 64,3%) und Dysphagie (GCG-Expansionen: 67,3%, Mischexpansionen: 57,1%).

Der homogene Phänotyp lässt die Schlussfolgerung zu, dass es nicht auf die Art des Codons im mutierten Bereich des PABPN1-Gens ankommt und somit kein Genotyp-gekoppelter genetischer ‚modifier‘ vorliegt.

5.6.2 Korrelation der Expansionslänge im PABPN1-Gen mit dem Erkrankungsalter

Die in der vorliegenden Studie enthaltenen Daten wurden ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen der Expansionslänge des mutierten PABPN1-Gens und dem Erkrankungsalter untersucht.

Dass es einen Zusammenhang geben könnte, wurde bereits in vereinzelt Studien suggeriert. Eine Tendenz in Richtung früherem Krankheitsbeginn bei zunehmender Expansionslänge im PABPN1-Gen hatten Hill et al. und Rivera et al. in ihren Kollektiven beobachtet [65,102]. Demgegenüber stehen Studien von Müller et al. und Mirabella et al., die keine Korrelation finden konnten [14,86,88]. In all diesen Studien wirken sich allerdings die geringen Fallzahlen schwächend auf die Aussagekraft der Ergebnisse aus (n=11 Mirabella et al., n=34 und n=16 Müller et al., n=22 Rivera et al., n=26 Hill et al.). Rivera et al. schränkte seine Ergebnisse auch dahingehend ein, dass die beobachteten Unterschiede auch anderen genetischen Faktoren angerechnet werden könnten, da seine OPMD-Kohorte auf 2 ‚founder‘ zurückführbar war und somit ein starker Gründereffekt bestand [102].

In der vorliegenden Studie war es möglich bei 44 Patienten den Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und der Expansionslänge im PABPN1-Gen zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 6 und Abb. 8, S.39). Bei Betrachtung der Tabelle 6 wird deutlich, dass ein Träger einer (GCN)₃-Expansion verglichen mit einem Träger einer (GCN)₄-Expansion im PABPN1-Gen im Mittel 4,54 Jahre früher erkrankt [Mittelwert: 4,54; 95% KI: -2,23; 11,31]. Ein Träger einer (GCN)₄-Expansion erkrankt verglichen mit einem Träger einer (GCN)₅-Expansion im Mittel um 4,31 Jahre früher [Mittelwert: 4,31; 95% KI: -4,37; 12,98].

Die Ergebnisse sind trotz des augenscheinlichen Trends eines früheren Erkrankungsalters bei zunehmender Expansionslänge im mutierten Abschnitt des PABPN1-Gens nicht signifikant. Jedoch zeigen Erkenntnisse über andere Tripletterkrankungen, dass eine Korrelation wahrscheinlich ist. So konnte in der Gruppe der neurodegenerativen CAG-Expansionskrankheiten (z.B. Chorea Huntington, spinocerebellare Ataxie) ein Zusammenhang zwischen einem früheren Manifestationsalter bei Zunahme der Expansionslänge im mutierten Genabschnitt bewiesen werden [92]. Ein statistischer Zusammenhang bei der OPMD muss in weiteren Studien belegt werden.

5.7 Die Frage nach OPMD-Clustern in Deutschland

In mehreren Ländern bzw. Regionen existieren geografische Häufungen von OPMD-Fällen. Eins der weltweit größte OPMD-Cluster existiert unter der französischstämmigen Bevölkerung der

kanadischen Provinz Québec [5]. Der kanadische Neurologe André Barbeau konnte anhand genealogischer Studien zeigen, dass ein Großteil der an der OPMD Erkrankten die Nachkommen der gleichen Vorfahren sind, welche im 17. Jahrhundert aus Frankreich nach Kanada immigrierten. Solch ein Gründereffekt konnte auch in weiteren großen OPMD-Clustern nachgewiesen werden [11,13].

Über das Aufkommen der OPMD in Deutschland existieren bisher keine Daten. Ein Blick in die Geschichte lässt die Vermutung eines hugenottischen Gründers, ähnlich wie in Kanada, allerdings zu: Zu Beginn des 16. Jahrhunderts fanden die Gedanken der lutherischen Lehre auch in Frankreich Verbreitung. Johannes Calvin war der geistliche Führer des reformierten Protestantismus in Frankreich und seine Anhänger wurden als Hugenotten bezeichnet. Im katholischen Frankreich galten sie als Ketzer und waren einmal mehr und einmal weniger starken Repressionen ausgesetzt. Der Konflikt gipfelte in zahlreichen Pogromen, u.a. im „Blutbad von Vassy“ am 1.3.1562 oder der „Bartholomäusnacht“ vom 23.8.1572, sowie insgesamt 8 Bürgerkriegen (den sog. Hugenottenkriegen) zwischen 1562 und 1598. Als Heinrich IV 1593 den Thron bestieg änderte sich die politische „Großwetterlage“. Im Edikt von Nantes von 1598 wurde schließlich die Duldung der Hugenotten als religiöse Minderheit fixiert. Nach der Ermordung Heinrich IV im Jahr 1610 und der Nachfolge durch Ludwig den XIII kam es zum erneuten Aufflammen der religiösen Spannungen. Am 18.10.1685 kam es im Edikt von Fontainebleau zum Widerruf des Toleranzedikts von Nantes, was die erneute Unterdrückung und Verfolgung der Hugenotten nach sich zog. In Folge dessen verließen in den Jahren zwischen 1670 und 1720 160.000 Hugenotten Frankreich v.a. in Richtung deutscher Territorien, den Niederlanden, England und auch Nordamerika (siehe Tabelle 11) [110,111].



Abb. 11 Edikt von Fontainebleau (zitiert nach [112]).

Tabelle 11 Siedlungsgebiete der Hugenotten in deutschen Territorien 1670-1720 (zitiert nach [111])

Hugenotten-Einwanderung in die deutschen Territorien	
Brandenburg-Preußen	18.000
Nordhessen	3.800
Südhessen	3.700
Kurpfalz mit Zweibrücken	3.400
Franken	3.200
Württemberg	2.500
See-Hansestädte	1.500
Niedersachsen	1.500
Ostfriesland	600
Baden-Durlach	500
Kursachsen	250
Saarland	250
Thüringen	100
Mecklenburg	100
übrige	600
insgesamt	40.000

Beim Vergleich der Karte der Siedlungsorte der Hugenotten mit der Karte der Wohnorte der OPMD-Patienten zeichnet sich keine Überschneidung ab. Es zeigt sich auch keine Clusterbildung für einzelne Genotypen (siehe Abb. 12, S.58). Mit dieser Methode ließen sich in diesem Fall keine Hinweise für einen regionalen Gründereffekt gewinnen.

Ob ein Gründereffekte vorliegt könnten beispielsweise STR- (short tandem repeats) Analysen zeigen.

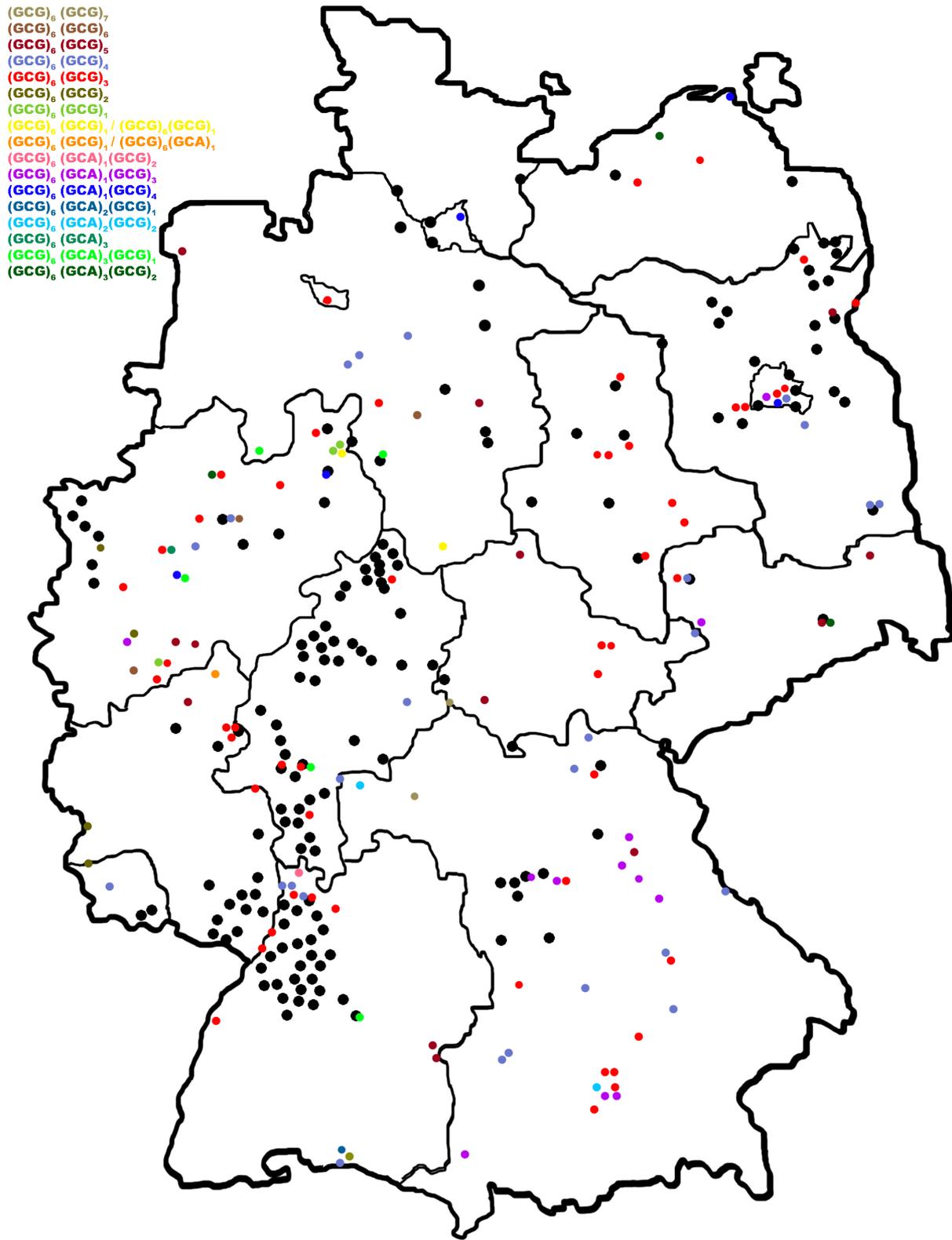


Abb. 12 Die schwarzen Punkte stellen die Siedlungsorte der Hugenotten im späten 17. und frühen 18. Jahrhundert dar (zitiert nach [113]). Die farbigen Punkte entsprechen den Wohnorten je eines OPMD-Patienten dieser Kohorte, die Farbe des Punktes entspricht seinem Genotyp entsprechend der Legende.

5.8 Datenlage

Das Studiendesign der vorliegenden Untersuchung warf einige grundlegende Probleme auf. Ein Großteil der hier untersuchten Patienten wurde nicht persönlich im jeweiligen Institut in Halle oder Würzburg vorstellig. Die für die molekulargenetische Untersuchung benötigten Blutproben bzw. Muskelbiopsien sowie die ärztlichen Untersuchungsbefunde wurden von den behandelnden Ärzten auf dem Postweg an die jeweilige Einrichtung in Würzburg bzw. Halle (Saale) übermittelt. Daher ist der Umfang der vorhandenen Befunde sehr unterschiedlich und deren Vollständigkeit nicht prüfbar. In vielen Fällen lagen ausschließlich personenbezogene Daten vor. Dies führte dazu, dass mehrere Vergleichsgruppen lediglich aus einer geringen Probandenzahl gebildet werden konnten. In Bezug auf einige Parameter konnten daher nur Einzelfallvergleiche gemacht werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der okulopharyngealen Muskeldystrophie (OPMD) handelt es sich um eine autosomal dominante Myopathie, verursacht durch die Expansion eines (GCG)₆-Traktes zu einem (GCN)₈₋₁₃-Trakt im ersten Exon des Poly(A)-bindenden Protein 1-Gens. In der seltenen und milder verlaufenden autosomal rezessiven Form ist dieser (GCN)₆-Trakt um ein (GCN)-Triplet zu einem (GCN)₇-Trakt verlängert. Der klassische Phänotyp ist gekennzeichnet durch einen Krankheitsbeginn im 50. Lebensjahrzehnt mit den Kardinalsymptomen Ptosis und Dysphagie sowie mit Krankheitsprogress hinzukommenden Paresen der proximalen Extremitätenmuskulatur. Die OPMD hat eine weltweite Verbreitung, wobei die höchste Prävalenz unter französischstämmigen Kanadiern (1:1000) sowie usbekischen Juden in Israel (1:600) beobachtet wurde. In Europa wird die Prävalenz auf 1:100.000 geschätzt. Zudem wurden in einigen Ländern Gründereffekte nachgewiesen.

Um die OPMD in Deutschland zu charakterisieren haben wir ein Kollektiv von 195 Fällen molekulargenetisch analysiert sowie phänotypisch erfasst. Die uns zur Verfügung gestellte Patienten-DNA und Krankenakten stammen aus dem Institut für Humangenetik der Universität Würzburg sowie der Klinik für Neurologie der Universität Halle (Saale), den nach unserem Wissen zu diesem Zeitpunkt einzigen Diagnostikzentren für die OPMD in Deutschland. Die molekulargenetische Analyse erfolgte mit Hilfe der PCR und DNA-Sequenzierung.

In unserem Kollektiv hatten 186 Patienten eine (GCN)₈₋₁₃-Mutation im PABPN1-Gen und waren somit an der dominanten OPMD erkrankt. Drei Patienten waren homozygot für das rezessive (GCN)₇-Allel. Weitere 3 Patienten waren heterozygot für das (GCN)₇-Allel und das Wildtypallel, wobei ein Patient untypischerweise einen OPMD-ähnlichen Phänotyp präsentierte. Es gab keine Fälle von Homozygotie für das dominante Allel oder von compound-Heterozygotie. Von den insgesamt 16 vorkommenden Genotypen war die (GCG)₉-Mutation mit einem Vorkommen von 37% die häufigste Variante, gefolgt von der (GCG)₁₀-Mutation mit einer Häufigkeit von 20%. Das durchschnittliche Manifestationsalter der OPMD lag bei ca. 54 Jahren. In $\frac{3}{4}$ der Fälle war eine Ptosis das Primärsymptom. Zum Untersuchungszeitpunkt hatten ~94% der Patienten eine Ptosis, ~70% proximale Extremitätenparesen und ~66% eine Dysphagie. Jene Patienten mit Extremitätenparesen waren verglichen mit Patienten ohne dieses Symptom im Durchschnitt älter

und bereits 4 Jahre länger krank. Wir fanden eine Abhängigkeit zwischen dem Erkrankungsalter und der Expansionslänge im mPABPN1-Gen. Patienten mit einer (GCN)₁₁-Expansion erkrankten früher als jene mit einer (GCN)₁₀- oder (GCN)₉-Expansion. Wir konnten keine geografischen OPMD-Cluster in Deutschland feststellen.

Die in dieser Studie untersuchte Kohorte hat die weltweit höchste genetische Heterogenität unter den bis dato beschriebenen OPMD-Kohorte. Die Prävalenz der OPMD in Deutschland schätzen wir auf ca. 1:350.000. Wir konnten keine Hinweise für einen Gründereffekt finden. Eine STR-Analyse könnte hier weitere Erkenntnisse bringen. Wir fanden keine Unterschiede hinsichtlich des Phänotyps zwischen reinen (GCG)- und (GCA)-Mischexpansionen, was die Art des Triplets als Einflussfaktor auf den Phänotyp bzw. das Vorliegen eines modifier-Gens unwahrscheinlich erscheinen lässt. Die inverse Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und der Länge der Triplettexpansion im PABPN1-Gen stützt die These einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei der OPMD, wie sie bereits bei anderen Triplettexpansionskrankheiten (z.B. Chorea Huntington) bekannt ist. Der Fall eines symptomatischen Trägers des (GCN)₇- Polymorphismus lässt die Vermutung zu, dass dieses Allel auch bei heterozygotem Vorliegen die OPMD verursachen kann. Möglicherweise liegt für das (GCN)₇- Allel eine unvollständige Penetranz vor.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Taylor EW: Progressive vagus-glossopharyngeal paralysis with ptosis. A contribution to the group of family diseases. *J Nerv Ment Dis* 42:129-139 (1915).
- 2 Victor M, Hayes R, Adams RD: Oculopharyngeal muscular dystrophy. A familial disease of late life characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids. *New Engl J Med* 276:1267-72 (1962).
- 3 Tome FM, Fardeau M: Nuclear inclusions in oculopharyngeal dystrophy. *Acta Neuropathol.* 49:85-87 (1980).
- 4 Brais B, Xie YG, Sanson M, Morgan K, Weissenbach J, Korczyn AD, Blumen SC, Fardeau M, Tomé FM, Bouchard JP: The oculopharyngeal muscular dystrophy locus maps to the region of the cardiac alpha and beta myosin heavy chain genes on chromosome 14q11.2-q13. *Hum Mol Genet* 4(3):429-434 (1995).
- 5 Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chretien N, Tomé FM, Lafreniere RG, Rommens JM, Uyama E, Nohira O, Blumen S, Korczyn AD, Heutink P, Mathieu J, Duranceau A, Codere F, Fardeau M, Rouleau GA, Korczyn AD: Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 18:164-167 (1998).
- 6 Brais B, Mphil: Oculopharyngeal muscular dystrophy: A polyalanine myopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 9:76-82 (2009).
- 7 Fan X, Rouleau GA: Progress in understanding the pathogenesis of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Can J Neurol Sci.* 30(1):8-14 (2003).
- 8 Brais B: Oculopharyngeal muscular dystrophy: a late-onset polyalanine disease. *Cytogenet Genome Res* 100:252-260 (2003).
- 9 Blumen SC, Nisipeanu P, Sadeh M, Asherov A, Blumen N, Wirguin Y, Khilkevich O, Carasso RL, Korczyn AD: Epidemiology and inheritance of oculopharyngeal muscular dystrophy in Israel. *Neuromuscul Disord.* 7(1) 1:38-40 (1997).
- 10 Becher WB, Morisson L, Davis LE, Maki WC, King MK, Bicknell JM, Reinert BL, Bartolo C, Bear DG: Oculopharyngeal muscular dystrophy in Hispanic New Mexicans. *JAMA* 286:2437-40 (2001).
- 11 Rodríguez M, Camejo C, Bertoni B, Braida C, Rodríguez MM, Brais B, Medici M, Roche L: (GCG)₁₁ founder mutation in the PABPN1 gene of OPMD Uruguayan families. *Neuromuscul Disord.* 2005 15(2):185-90 (2005).

- 12 Bouchard JP: André Barbeau and the oculopharyngeal muscular dystrophy in French Canada and North America. *Neuromuscul Disord.* 7(1):5-11 (1997).
- 13 Blumen SC, Korczyn AD, Lavoie H, Medynski S, Chapman J, Asherov A, Nisipeanu P, Inzelberg R, Carasso RL, Bouchard JP, Tomé FM, Rouleau GA, Brais B: Oculopharyngeal MD among Bukhara Jews is due to a founder (GCG)₉ mutation in the PABP2 gene. *Neurology.* 55(9):1267-70 (2000).
- 14 Müller T, Deschauer M, Kolbe-Fehr F, Zierz S: Genetic heterogeneity in 30 German patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Neurol* 253(7):892-5 (2006).
- 15 Grewal RP, Karkera JD, Grewal RK, Detera-Wadleigh SD: Mutation analysis of oculopharyngeal muscular dystrophy in Hispanic American families. *Arch Neurol.* 56(11):1378-81 (1999).
- 16 Pou Serradell A, Lloreta Trull J, Corominas Torres JM, Hammouda EH, Urtizberea JA, Richard P, Brais B: Oculopharyngeal muscular dystrophy: study of patients from seven Spanish families with different GCG expansions in PABP2 gene. *Neurologia* 19(5):239-47 (2004).
- 17 Scacheri PC, Garcia C, Hébert R, Hoffman EP: Unique PABP2 mutations in "Cajuns" suggest multiple founders of oculopharyngeal muscular dystrophy in populations with French ancestry. *Am J Med Genet.* 86(5):477-81 (1999).
- 18 Robinson DO, Hammans SR, Read SP, Sillibourne J: Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD): analysis of the PABPN1 gene expansion sequence in 86 patients reveals 13 different expansion types and further evidence for unequal recombination as the mutational mechanism. *Hum Genet* 116(4):267-71 (2005).
- 19 Rivera D, Mejia-Lopez H, Pompa-Mera EN, Villanueva-Mendoza C, Nava-Castañeda A, Garnica-Hayashi L, Cuevas-Covarrubias S, Zenteno JC: Two different PABPN1 expanded alleles in a Mexican population with oculopharyngeal muscular dystrophy arising from independent founder effects. *Br J Ophthalmol.* 92(7):998-1002 (2008).
- 20 Blumen SC, Nisipeanu P, Sadeh M, Asherov A, Tomé FM, Korczyn AD: Clinical features of oculopharyngeal muscular dystrophy among Bukhara Jews. *Neuromuscul Disord* 3:575-577 (1993).
- 21 Bouchard JP, Brais B, Brunet D, Gould PV, Rouleau GA: Recent studies on oculopharyngeal muscular dystrophy in Quebec. *Neuromuscul Disord* 7 Suppl 1:S22-29 (1997)
- 22 Rodrigue D, Molgat YM: Surgical correction of blepharoptosis in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 7 Suppl 1:S82-84 (1997).
- 23 Kang DH, Koo SH, Ahn DS, Park SH, Yoon ES: Correction of blepharoptosis in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Ann Plast Surg* 49:419-423 (2002).
- 24 Wong VA, Beckingsale PS, Oley CA, Sullivan TJ: Management of Myogenic Ptosis.

- Ophthalmology 109:1023-1031 (2002)
- 25 Fradet G, Pouliot D, Robichaud R, St-Pierre S, Bouchard JP: Upper esophageal sphincter myotomy in oculopharyngeal muscular dystrophy: long-term clinical results. *Neuromuscul Disord* 7 Suppl 1:S90-95 (1997).
 - 26 Little BW, Perl PP: Oculopharyngeal muscular dystrophie. An autopsied case from the French-Canadian Kindred. *Journal of the Neurological Sciences* 53:145-158 (1982).
 - 27 Duranceau A, Forand MD, Fauteux JP: Surgery in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Am J Surg* 139:33-39 (1980).
 - 28 Duranceau A: Cricopharyngeal myotomy in the management of neurogenic and muscular dysphagia. *Neuromuscul Disord* 7 Suppl 1:S85-89 (1997).
 - 29 Perie S, Eymard B, Laccourreye L, Chaussade S, Fardeau M, Lacau St Guily J: Dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy: a series of 22 French cases. *Neuromuscul Disord* 7 Suppl 1:S96-99 (1997).
 - 30 Medici M, Pizzarossa C, Skuk D, Yorio D, Emmanuelli G, Mesa R: Oculopharyngeal muscular dystrophy in Uruguay. *Neuromuscul Disord* 7 Suppl 1:S50-52 (1997)
 - 31 van der Sluijs BM, Hoefsloot LH, Padberg GW, Van Der Maarel SM, Van Engelen BG: Oculopharyngeal muscular dystrophy with limb girdle weakness as major complaint. *J Neurol* 250:1307-1312 (2003).
 - 32 Lampe JB, Schafer J, Gartner HJ, Reichmann H: [Proximal weakness and exercise-induced pain as initial symptom of oculopharyngeal muscular dystrophy]. *Nervenarzt* 72:652-655 (2001).
 - 33 Blumen SC, Brais B, Korczyn AD, Medinsky S, Chapman J, Asherov A, Nisipeanu, Codere F, Bouchard J-P, Fardeau M, Tome FM, Rouleau GA: Homozygotes for oculopharyngeal muscular dystrophy have a severe form of the disease. *Ann Neurol* 46:115-118 (1999).
 - 34 Blumen SC, Bouchard JP, Brais B, Carasso RL, Paleacu D, Drory VE, Chantal S, Blumen N, Braverman I: Cognitive impairment and reduced life span of oculopharyngeal muscular dystrophy homozygotes. *Neurology* 73:596-601 (2009).
 - 35 Abu-Baker A, Rouleau GA: Oculopharyngeal muscular dystrophy: recent advances in the understanding of the molecular pathogenic mechanisms and treatment strategies. *Biochim Biophys Acta* 1772:173-85 (2007).
 - 36 Fried K, Arlozorov A, Spira R: Autosomal recessive oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Med Genet* 12(4):416-8 (1975).
 - 37 Semmler A, Kress W, Vielahber S, Schröder R, Kornblum C: Variability of the recessive oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 35(5):681-4 (2007).
 - 38 Brais B, Rouleau GA: Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *GeneReviews* [Internet] (2006).

- 39 Mathieu J, Lapointe G, Brassard A, Tremblay C, Brais B, Rouleau GA, Bouchard JP: A pilot study on upper esophageal sphincter dilatation for the treatment of dysphagia in patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 7 Suppl 1:S100-104 (1997).
- 40 Restivo DA, Marchese Ragona R, Staffieri A, de Grandis D: Successful botulinum toxin treatment of dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Gastroenterology* 119:1416 (2000).
- 41 Périé S, Trollet C, Mouly V, Vanneaux V, Mamchaoui K, Bouazza B, Marolleau JP, Laforêt P, Chapon F, Eymard B, Butler-Browne G, Larghero J, St Guily JL. Autologous Myoblast Transplantation for Oculopharyngeal Muscular Dystrophy: a Phase I/IIa Clinical Study. *Mol Ther.* 10.1038/mt.2013.155 (2013).
- 42 Abu-Baker A, Laganier J, Gaudet R, Rochefort D, Brais B, Neri C, Dion PA, Rouleau GA. Lithium chloride attenuates cell death in oculopharyngeal muscular dystrophy by perturbing Wnt/ β -catenin pathway. *Cell Death Dis.* 4:e821 (2013).
- 43 Tomé FM, Chateau D, Helbling-Leclerc A, Fardeau M: Morphological changes in muscle fibers in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 7 Suppl 1:S63-69 (1997).
- 44 Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ: Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 112 (Pt 3):727-47 (1989).
- 45 Coquet M, Vallet M, Vital C, Fournier M, Barat M, Orgogozo JM, Julien J, Loiseau P: Nuclear inclusions in oculopharyngeal dystrophy. An ultrastructural study of six cases. *Journal of the Neurological Sciences* 60:151-156 (1983).
- 46 Dion P, Shanmugan V, Gaspar C, Messaed C, Meijer I, Toulouse A, Laganier J, Roussel J, Rochefort D, Laganier S, Allen C, Karpati G, Bouchard JP, Brais B, Rouleau GA: Transgenic expression of an expanded (GCG)₁₃ repeat PABPN1 leads to weakness and coordination defects in mice. *Neurobiol Dis.* 18(3):528-36. (2005).
- 47 Becher MW, Kotzuk JA, Davis LE, Bear DG: Intracellular inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy contain poly(A) binding protein 2. *Ann Neurol* 48:812-815 (2000).
- 48 Uyama E, Tsukahara T, Goto K, Kurano Y, Ogawa M, Kim YJ, Uchino M, Arahata K: Nuclear accumulation of expanded PABP2 gene product in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 23:1549-1554 (2000).
- 49 Abu-Baker A, Messaed C, Laganier J, Gaspar C, Brais B, Rouleau GA: Involvement of the ubiquitin-proteasome pathway and molecular chaperones in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 12:2609-2623 (2003).
- 50 Calado A, Tomé FM, Brais B, Rouleau GA, Kuhn U, Wahle E, Carmo-Fonseca M: Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy consist of poly(A) binding protein 2 aggregates which sequester poly(A) RNA. *Hum Mol Genet* 9:2321-2328 (2000).

- 51 Kim YJ, Noguchi S, Hayashi YK, Tsukahara T, Shimizu T, Arahata K: The product of an oculopharyngeal muscular dystrophy gene, poly(A)-binding protein 2, interacts with SKIP and stimulates muscle-specific gene expression. *Hum Mol Genet* 10:1129-1139 (2001).
- 52 Coquet M, Vital C, Julien J: Presence of inclusion body myositis-like filaments in oculopharyngeal muscular dystrophy. Ultrastructural study of 10 cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 16:393-400 (1990).
- 53 de Seze J, Pasquier F, Ruchoux MM, Hurtevent JF, Petit H: [Mitochondrial anomalies in oculopharyngeal muscular dystrophy]. *Rev Neurol (Paris)* 153:335-338 (1997).
- 54 Schoser BG, Pongratz D: Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses. *Strabismus* 14(2): 107-113 (2006).
- 55 Nemeth A, Krause S, Blank D, Jenny A, Jenö P, Lustig A, Wahle E: Isolation of genomic and cDNA clones encoding bovine poly(A) binding protein II. *Nucleic Acids Research* 23(20):4034-4041 (1995).
- 56 Krause S, Fakan S, Weis K, Wahle E: Immunodetection of poly(A) binding protein II in the cell nucleus. *Exp Cell Res.* 214(1):75-82 (1994).
- 57 Kühn U, Wahle E: Structure and function of poly(A) binding proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1678(2-3):67-84 (2004).
- 58 Calado A, Kutay U, Kühn U, Wahle E, Carmo-Fonseca M: Deciphering the cellular pathway for transport of poly(A)-binding protein II. *Cambridge University Press* 6:245-256 (2000).
- 59 Kerwitz Y, Kühn U, Lilie H, Knoth A, Scheuermann T, Friedrich H, Schwarz E, Wahle E: Stimulation of poly(A) polymerase through a direct interaction with the nuclear poly(A) binding protein allosterically regulated by RNA. *EMBO J.* 22(14):3705-14.
- 60 Fan X, Dion P, Laganiere J, Brais B, Rouleau GA: Oligomerization of polyalanine expanded PABPN1 facilitates nuclear protein aggregation that is associated with cell death. *Hum Mol Genet* 10:2341-2351 (2001).
- 61 Horn Florian: *Biochemie des Menschen*. Thieme Verlag, Stuttgart (2009).
- 62 Kühn U, Gündel M, Knoth A, Kerwitz Y, Rüdél S, Wahle E: Poly(A) tail length is controlled by the nuclear poly(A)-binding protein regulating the interaction between poly(A) polymerase and the cleavage and polyadenylation specificity factor. *J Biol Chem* 284(34): 22803-22814 (2009).
- 63 Wahle E, Lustig A, Jenö P, Maurer P: Mammalian poly(A)-binding protein II. Physical properties and binding to polynucleotides. *The Journal of Biological Chemistry* 268(4):2937-2945 (1993).
- 64 Wahle E: A novel poly(A)-binding protein acts as a specificity factor in the second phase of messenger RNA polyadenylation. *Cell* 66(4):759-68 (1991).

- 65 Hill ME, Creed GA, McMullan TF, Tyers AG, Hilton-Jones D, Robinson DO, Hammans SR: Oculopharyngeal muscular dystrophy: phenotypic and genotypic studies in a UK population. *Brain* 124(3):522-6 (2001).
- 66 Nakamoto M, Nakano S, Kawashima S, Ihara M, Nishimura Y, Shinde A, Kakizuka A: Unequal crossing-over in unique PABP2 mutations in Japanese patients: a possible cause of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Arch Neurol* 59(3):474-7 (2002).
- 67 Shanmugam V, Dion P, Rochefort D, Laganriere J, Brais B, Rouleau GA: PABP2 polyalanine tract expansion causes intranuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Ann Neurol* 48:798-802 (2000).
- 68 Bao YP, Cook LJ, O'Donovan D, Uyama E, Rubinsztein DC: Mammalian, yeast, bacterial, and chemical chaperones reduce aggregate formation and death in a cell model of oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Biol Chem* 277:12263-12269 (2002).
- 69 Tavanez JP, Calado P, Braga J, Lafarga M, Carmo-Fonseca M: In vivo aggregation properties of the nuclear poly(a)-binding protein PABPN1. *RNA* 11(5):752-762 (2005).
- 70 Berciano MT, Villagra NT, Ojeda JL, Navascues J, Gomes A, Lafarga M, Carmo-Fonseca M: Oculopharyngeal muscular dystrophy-like nuclear inclusions are present in normal magnocellular neurosecretory neurons of the hypothalamus. *Human Molecular Genetics* 13(8):829-8 (2004).
- 71 Keller RW, Kuhn U, Aragon M, Bornikova L, Wahle E, Bear DG: The nuclear poly(A) binding protein, PABP2, forms an oligomeric particle covering the length of the poly(A) tail. *J Mol Biol* 297:569-583 (2000).
- 72 Chartier A, Benoit B, Simonelig M: A Drosophila model of oculopharyngeal muscular dystrophy reveals intrinsic toxicity of PABPN1. *The EMBO Journal* 25:2253-2262 (2006).
- 73 Scheuermann T, Schulz B, Blume A, Wahle E, Rudolph R, Schwarz E: Trinucleotide expansions leading to an extended poly-L-alanine segment in the poly (A) binding protein PABPN1 cause fibril formation. *Protein Science* 12:2685-2692 (2003).
- 74 Shinchuk LM, Sharma D, Blondelle SE, Reixach N, Inouye H, Kischner DA: Poly-(L-alanine) expansions form core β -Sheets that nucleate amyloid assembly. *Proteins* 61:579-589 (2005)
- 75 Prathapam T, Kühne C, Hayman M, Banks L: Ski interacts with the evolutionarily conserved SNW domain of Skip. *Nucleic Acids Res.* 29(17):3469-76 (2001).
- 76 Bear DG, Fomproix N, Soop T, Björkroth B, Masich S, Daneholt B: Nuclear poly(A)-binding protein PABPN1 is associated with RNA polymerase II during transcription and accompanies the released transcript to the nuclear pore. *Experimental Cell Research* 286:332-344 (2003).
- 77 Wang Q, Bag J: Ectopic expression of a polyalanine expansion mutant of poly(A)-binding protein N1 in muscle cells in culture inhibits myogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*

- 340:815-822 (2006).
- 78 Fan X, Messaed C, Dion P, Laganriere J, Brais B, Karpati G, Rouleau GA: hnRNP A1 and A/B interaction with PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Can. J. Neurol. Sci.* 30:244-251 (2003).
 - 79 Raz V, Sterrenburg E, Routledge S, Venema A, van der Sluijs B, Trollet C, Dickson G, van Engelen B, van der Maarel S, Antoniou M. Nuclear entrapment and extracellular depletion of PCOLCE is associated with muscle degeneration in oculopharyngeal muscular dystrophy. *BMC Neurology* 13:70 (2013).
 - 80 Messaed C, Dion PA, Abu-Baker A, Rochefort D, Laganriere J, Brais B, Rouleau GA: Soluble expanded PABPN1 promotes cell death in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurobiol Dis.* 26(3):546-557 (2007).
 - 81 Klein AF, Ebihara M, Alexander C, Dicaire MJ, Sasseville AM-J, Langelier Y, Rouleau GA, Brais B: PABPN1 polyalanine tract deletion and long expansions modify its aggregation pattern and expression. *Experimental Cell Research* 314:1652-1666 (2008).
 - 82 Apponi LH, Leing SW, Williams KR, Valentini SR, Corbett AH, Pavlath GK: Loss of nuclear(A)-binding protein1 causes defects in myogenesis and mRNA biogenesis. *Human Molecular Genetics* 19(6):1058-1065 (2010).
 - 83 Davies JE, Sarkan S, Rubinsztein C: Wild-type PABPN1 is anti-apoptotic and reduce toxicity of the oculopharyngeal muscular dystrophy mutation. *Human Molecular Genetics* 17(8):1097-1108 (2008).
 - 84 Boukriche Y, Maisonobe T, Masson C: Neurogenic involvement in a case of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 25:98-101 (2002).
 - 85 Schober R, Kreß W, Grahmann F, Kellermann S, Baum P, Günzel S, Wagner A: Unusual triplet expansion associated with neurogenic changes in a family with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuropathology* 21:45-52 (2001).
 - 86 Müller T, Schröder R, Zierz S: GCG repeats and phenotype in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 24:120-122 (2001).
 - 87 Nagashimaa T, Katob H, Kaseb M, Maguchic S, Mizutanid Y, Matsudae K, Chumaf T, Manof Y, Gotog Y, Minamih N, Nonakah I, Nagashimai K: Oculopharyngeal muscular dystrophy in a Japanese family with a short GCG expansion (GCG)¹¹ in PABP2 gene. *Neuromuscul Disord* 10:173-177 (2000).
 - 88 Mirabella M, Silvestri G, de Rosa G, Di Giovanni S, Di Muzio A, Uncini A, Tonali P, Servidei S: GCG genetic expansion in Italian patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurology* 54:608-614 (2000).
 - 89 Porschke H, Kress W, Reichmann H, Goebel HH, Grimm T: Oculopharyngeal muscular

- dystrophy in a northern German family linked to chromosome 14q, and presenting carnitine deficiency. *Neuromuscul Disord* 7:47-62 (1997).
- 90 Mizoi Y, Yamamoto T, Minami N, Ohkuma A, Nonaka I, Nishino I, Tamura N, Amano T, Araki N. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Associated with Dementia. *Intern Med* 50: 2409-2412 (2011).
 - 91 Harper CM, Jones LK Jr: Clinical and electrophysiologic features of oculopharyngeal muscular dystrophy: Lack of evidence for an associated peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol*. [Epub ahead of print] (2010).
 - 92 Zoghbi HY, Orr HT: Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*. 23:217-47 (2000).
 - 93 Amiel J, Trochet D, Clément-Ziza M, Munnich A, Lyonnet S: Polyalanine expansions in human. *Hum Mol Genet* 13(2):235-43 (2004).
 - 94 Albrecht A, Mundlos S: The other trinucleotide repeat: polyalanine expansion disorders. *Curr Opin Genet Dev* 15(3):285-93 (2005).
 - 95 Bau V, Deschauer M, Zierz S: Chronic progressive external ophthalmoplegia-symptom or syndrome? *Klin Monbl Augenheilkd* 226(10):822-8 (2009).
 - 96 Shoffner JM: Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Disease. *GeneReviews* [Internet] (2010).
 - 97 Turner C, Hilton-Jones D: The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(4):358-67 (2010).
 - 98 Joseph A, Brasington R, Kahl L, Ranganathan P, Cheng TP, Atkinson J: Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 125(2):204-15 (2010).
 - 99 Poeck K, Hacke W: *Neurologie 11. Auflage*. Springer Verlag, Berlin. p688-694 (2001).
 - 100 Witoonpanich R, Phankhian S, Sura T, Lertrit P, Phudhichareonrat S: Oculopharyngodistal myopathy in a Thai family. *J Med Assoc Thai* 87(12):1518-21 (2004).
 - 101 Young ID, Harper PS: Hereditary distal spinal muscular atrophy with vocal cord paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43(5):413-8 (1980).
 - 102 Rivera D, Mejia-Lopez H, Pompa-Mera EN, Villanueva-Mendoza C, Nava-Castañeda A, Garnica-Hayashi L, Cuevas-Covarrubias S, Zenteno JC: Two different PABPN1 expanded alleles in a Mexican population with oculopharyngeal muscular dystrophy arising from independent founder effects. *Br J Ophthalmol* 92(7):998-1002 (2008).
 - 103 Bae JS, Ki CS, Kim JW, Kim BJ. Identification of a novel mutation in a Korean patient with oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Clin Neurosci*. 14(1):89-92 (2007).
 - 104 Maksimova NR, Nikolaeva IA, Korotkov MN, Ikeuchi T, Onodera O, Nishizava M, Stepanova SK, Kurtanov KhA, Sukhomiasova AL, Nogovitsyna AN, Gurinova EE, Stepanov VA, Puzyrev

- VP. The clinical-genealogic and molecular-genetic characteristics of oculopharyngeal muscular dystrophy in the Republic of Sakha (Yakutia). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 108(6):52-60 (2008).
- 105 Pulkes T, Papsing C, Busabaratana M, Dejthevaporn C, Witoonpanich R. Mutation and haplotype analysis of oculopharyngeal muscular dystrophy in Thai patients. *J Clin Neurosci*. Feb 2011.
- 106 Hebbar S, Webberley MJ, Lunt P, Robinson DO: Siblings with recessive oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 17(3):254-7 (2007).
- 107 Sacconi S, Lemmers RJ, Balog J, van der Vliet PJ, Lahaut P, van Nieuwenhuizen MP, Straasheijm KR, Debipersad RD, Vos-Versteeg M, Salviati L, Casarin A, Pegoraro E, Tawil R, Bakker E, Tapscott SJ, Desnuelle C, van der Maarel SM. The FSHD2 gene SMCHD1 is a modifier of disease severity in families affected by FSHD1. *Hum Genet*. 93(4):744-51 (2013).
- 108 Goodman FR, Mundlos S, Muragaki Y, Donnai D, Giovannucci-Uzielli ML, Lapi E, Majewski F, McGaughran J, McKeown C, Reardon W, Upton J, Winter RM, Olsen BR, Scambler PJ. Synpolydactyly phenotypes correlate with size of expansions in HOXD13 polyalanine tract. *Genetics* 94:7458-7463 (1997).
- 109 van der Sluijs BM, van Engelen BGM, Hoefsloot LH: Oculopharyngeal Muscular Dystrophy (OPMD) Due to a Small Duplication in the PABPN1 Gene. *Hum Mutat*. 21(5):553 (2003).
- 110 Dölemeyer B: Die Hugenotten. Kohlhammer, Stuttgart, S.15-31 (2006).
- 111 Gresch E: Die Hugenotten: Geschichte, Glaube und Wirkung. Evang.-Verl.-Anst., Leipzig, S.80-86 (2009).
- 112 [\[Online im Internet:\] URL: http://www.bayern-france.info/Bilder/Untermenu/menue1/Austellung3/exponate/03_047_edikt.jpg](http://www.bayern-france.info/Bilder/Untermenu/menue1/Austellung3/exponate/03_047_edikt.jpg) [Stand: 12.04.15, 15:05].
- 113 Bischoff JE.: Lexikon deutscher Hugenotten-Orte mit Literatur- und Quellen-Nachweisen für ihre evangelisch-reformierten Réfugiés-Gemeinden von Flamen, Franzosen, Waldensern und Wallonen mit 7 Karten von Eberhard von Harsdorf. GDHV Band XXII, Bad Karlshafen, (1994).

8 ANHANG

Tabelle 12 Genotypische und phänotypischen Merkmale der 195 Probanden

Patientennummer	Familiennummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Zahl der GCN-Repeats im PABPN1-Gen	Genotyp der Expansion im mPABPN1-Gen	Alter zum Untersuchungszeitpunkt	onset age	Krankheitsdauer	Primärsymptom	bilat.Ptosis	Dysphagie	Extremitätenparesen	Dysarthrie/Dysphonie	Rhinolalie	Ophthalmoplegie	Paresen der facialen Muskulatur	Miosis rechtes Auge	Familienanamnese positiv
1	24	W	07.01.67	6,6	(gcg)0													+
2	24	M	26.09.69	6,6	(gcg)0													+
3	24	W	21.02.73	6,6	(gcg)0													+
4	11	M	20.12.51	6,7	(gcg)1	52												+
5		M	28.12.56	6,7	(gcg)1	44					+				+			
6	11	W	03.10.60	6,7	(gcg)1	43												+
7		M	24.02.27	7,7	(gcg)1 / (gcg)1	79												
8	11	M	25.08.28	7,7	(gcg)1 / (gcg)1	74	52	22	Dysphagie	+	+	+	+		+			+
9		W	11.10.44	7,7	(gcg)1 / (gca)1	60												
10		M	27.05.20	6,8	(gcg)2	79	70	9	Ptosis	+		+						
11		M	15.01.42	6,8	(gcg)2	59												
12		M	26.01.12	6,8	(gcg)2	90												
13		M	11.01.21	6,8	-	82												
14		W	12.03.37	6,10	(gcg)4	64												+
15		M	06.09.13	6,8	(gcg)2	87												
16	18	W	03.06.69	6,9	(gcg)3	37												+
17		W	30.06.34	6,9	(gcg)3	70				+	+	+						
18		W	21.01.40	6,9	(gcg)3	66	64	2		+	+	+	+			+	+	+
19	15	W	26.01.65	6,9	(gcg)3	41												+
20		W	29.10.37	6,9	(gcg)3	67												
21	8	M	04.02.43	6,9	(gca)3	58												
22	23	W	16.08.66	6,9	(gcg)3	35												
23	9	M	10.06.37	6,9	(gcg)3	64												
24	23	W	03.02.26	6,9	(gcg)3	73	63	10	Paresen	+	+	+	+					+
25	5	M	23.03.65	6,9	(gcg)3	38												+
26		W	01.10.31	6,9	(gcg)3	71												
27		W	23.10.26	6,9	-	77												
28	6	W	25.10.32	6,9	-	67				+	+	+						+
29		W	28.09.27	6,9	(gcg)3		50		Ptosis	+	+	+			+			
30		W	01.03.34	6,9	(gcg)3	67	60	7	Ptosis & Paresen	+		+						
31		W	10.07.32	6,9	-	68												
32	27	W	20.07.59	6,9	(gcg)3	47												
33	6	W	07.06.49	6,9	-	51			Ptosis	+								+
34		M	05.05.27	6,9	(gcg)3	78				+		+						
35		M	20.07.59	6,9	(gcg)3	45												
36		W	22.04.21	6,9	(gcg)3	80				+	+	+						+

Patientennummer	Familiennummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Zahl der GCN-Repeats im PABPN1-Gen	Genotyp der Expansion im mPABPN1-Gen	Alter zum Untersuchungszeitpunkt	onset age	Krankheitsdauer	Primärsymptom	bilat.Ptois	Dysphagie	Extremitätenparesen	Dysarthrie/Dysphonie	Rhinolalie	Ophthalmoplegie	Paresen der fazialen Muskulatur	Miosis rechtes Auge	Familienanamnese positiv
37		M	01.07.61	6,9	(gcg)3	39												
38		M	07.02.40	6,9	(gcg)3	64												
39		M	06.05.43	6,9	(gcg)3	59												
40		M	01.02.48	6,9	(gca)3	55				+		+						
41	23	M	08.02.72	6,9	(gcg)3	34												
42		M	02.06.47	6,9	(gcg)3	57												
43	14	W	24.10.58	6,9	(gcg)3	46												+
44		W	24.11.43	6,9	(gcg)3	61												
45		W	30.06.45	6,9	(gcg)3	60												
46		W	26.01.41	6,9	-	62												
47		M	09.07.34	6,9	(gcg)3	66												
48		M	24.04.36	6,9	-	66												
49	7	M	08.06.57	6,9	(gcg)3	47												
50	15	M	06.03.35	6,9	(gcg)3	40				+		+						
51	9	M	07.05.41	6,9	(gcg)3	65												
52		M	04.08.35	6,9	(gcg)3	71	61	10	Ptois	+	+	+	+					
53		M	18.07.35	6,9	(gcg)3	69	64	5		+	+	+			+			+
54		W	12.05.41	6,9	(gcg)3	62	57	5	Ptois	+	+	+				+		
55	14	M	18.02.80	6,9	(gcg)3	26												+
56		M	02.03.32	6,9	(gca)2 (gcg)1	69												
57	8	M	18.02.72	6,9	(gcg)3	29			Ptois	+								+
58		M	21.06.44	6,9	(gcg)3	56												
59		W	12.06.36	6,9	(gcg)3	65												
60		W	29.01.51	6,9	(gcg)3	49												+
61		W	24.06.37	6,9	(gcg)3	63												
62		W	03.03.33	6,9	(gcg)3	67												
63	5	W	13.02.36	6,9	(gcg)3	65												+
64		M	20.04.41	6,9	(gcg)3	62	60	2	Ptois	+	+			+				
65		W	16.10.36	6,9	(gca)1 (gcg)2	68				+	+							+
66		M	16.12.28	6,9	(gcg)3	70	62	8	Ptois	+	+	+		+	+			+
67		W	19.02.40	6,9	(gcg)3	63				+	+	+		+				+
68		W	17.05.41	6,9	(gcg)3	60	42	18	Dysphagie	+	+							
69	14	W	16.09.82	6,9	(gcg)3	22												+
70		M		6,9	(gcg)3		67		Ptois	+	+	+		+				
71		W	17.03.29	6,9	(gcg)3	72	59	13	Paresen	+	+	+		+	+			
72		W	19.12.26	6,9	(gcg)3	77												
73		W	05.07.63	6,9	(gca)3	42												
74	7	W	01.07.47	6,9	(gcg)3	54				+	+		+					+
75		W	17.08.50	6,9	(gcg)3	55	51	4	Ptois	+								+
76		W	24.04.43	6,9	(gcg)3	61												
77		W	12.06.46	6,9	(gcg)3	58			Ptois	+	+	+						
78		W	30.04.32	6,9	(gca)3	74												
79		W	15.08.43	6,9	(gca)3	61												
80	14	W	25.11.36	6,9	(gcg)3	67	52	15	Ptois & Dysph	+	+	+	+		+			+

Patientennummer	Familiennummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Zahl der GCN-Repeats im PABPN1-Gen	Genotyp der Expansion im mPABPN1-Gen	Alter zum Untersuchungszeitpunkt	onset age	Krankheitsdauer	Primärsymptom	bilat.Ptosis	Dysphagie	Extremitätenpareesen	Dysarthrie/Dysphonie	Rhinolalie	Ophtalmoplegie	Paresen der fazialen Muskulatur	Miosis rechtes Auge	Familienanamnese positiv
81	14	M	18.12.61	6,9	-	43												+
82	23	M	26.05.63	6,9	(gcg)3	38												+
83	23	W	07.02.47	6,9	(gcg)3													+
84	27	W	30.06.34	6,9	(gcg)3	72												
85	23	M	16.06.87	6,9	(gcg)3	18												
86	15	W	31.01.62	6,9	(gcg)3	44												+
87		M	06.12.29	6,9	(gcg)3	75												
88	18	M	27.04.45	6,9	(gcg)3	61						+	+					
89		W	21.10.20	6,9	(gcg)3	79	52	27	Ptosis	+	+	+			+			+
90	17	W	06.04.34	5,10	(gcg)5 / (gcg)6 (gca)1 (gcg)3	72												
91	21	W	27.03.71	6,10	(gcg)4	29												
92		W	28.03.49	6,10	(gcg)4	53												
93	19	W	06.09.35	6,10	(gcg)4	68												
94		W	11.12.42	6,10	(gca)1 (gcg)3	61												
95		W	01.03.35	6,9	(gcg)3	68				+	+							+
96	2	W	08.06.55	6,10	-	45												
97		W	29.07.38	6,10	(gcg)4	64												
98	4	W	03.09.62	6,10	(gcg)4	39				+	+	+						+
99		M	28.01.35	6,10	(gcg)4	64	60	4	Ptosis	+	+	+						+
100	2	W	04.02.38	6,10	(gcg)4	62	38	24	Ophtalmoplegie	+	+	+			+			+
101		M	20.04.45	6,10	(gca)1 (gcg)3	59	50	9	Ptosis &Paresen	+	+							
102	4	W	24.07.36	6,10	(gcg)4	64				+	+					+		+
103		W	09.06.48	6,10	(gcg)4	57												+
104		M	21.10.39	6,10	(gcg)4	65												
105		M	09.09.31	6,10	(gca)3 (gcg)1	74												
106		M	01.05.48	6,10	(gca)1 (gcg)3	57					+	+						
107		W	02.05.35	6,10	(gca)3 (gcg)1	68												
108	22	M	19.05.67	6,10	-	34												
109	22	W	12.07.24	6,10	-	75												
110		W	18.02.47	6,10	(gca)1 (gcg)3	59												
111		W	02.07.43	6,10	(gca)3 (gcg)1	60												
112		W	06.10.39	6,10	(gca)1 (gcg)3	60												
113	16	W	27.04.64	6,10	(gcg)4	42				0	0	0	0	0	0			+
114		M	03.02.37	6,10	(gcg)4	63	59	4	Ptosis	+					+			
115		M		6,10	(gca)1 (gcg)3													
116		W	29.09.45	6,10	(gcg)4	57												
117		W	01.06.39	6,10	(gca)3(gcg)1		57		Ptosis	+					+			
118		M	26.04.46	6,10	(gca)3 (gcg)1	56												
119		W	02.04.49	6,10	(gca)3 (gcg)1	56												
120	16	W	30.05.39	6,10	(gcg)4	66				+	+							+
121		W	24.12.38	6,10	(gca)1 (gcg)3	67												
122		W	02.05.46	6,10	(gca)3 (gcg)1	55	51	4	Ptosis	+	+	+			+	+		
123	17	W	28.01.59	6,10	(gca)1 (gcg)3	47												+
124		W	26.07.40	6,10	(gca)3(gcg)1		56		Ptosis	+								

Patientennummer	Familiennummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Zahl der GCN-Repeats im PABPN1-Gen	Genotyp der Expansion im mPABPN1-Gen	Alter zum Untersuchungszeitpunkt	onset age	Krankheitsdauer	Primärsymptom	bilat.Ptosis	Dysphagie	Extremitätenpareesen	Dysarthrie/Dysphonie	Rhinolalie	Ophthalmoplegie	Paresen der fazialen Muskulatur	Miosis rechtes Auge	Familienanamnese positiv
125		W	29.05.38	6,10	-	64												
126		W	24.03.53	6,10	(gca)1 (gcg)3	51												
127		M	01.08.36	6,10	(gcg)4	65	55	10	Ptosis	+	+	+						+
128	25	W	09.03.23	6,10	(gcg)4	76	66	10	Ptosis	+	+	+						+
129		M		6,10	(gca)3 (gcg)1		50		Ptosis	+	+	+		+	+			
130		W	16.11.28	6,10	(gca)1 (gcg)3	74	70	4	Ptosis	+	+			+	+			
131		W	10.02.34	6,10	(gca)1 (gcg)3	65	58	7	Ptosis	+								+
132	25	W	26.02.27	6,10	(gcg)4	72	67	5	Ptosis	+	+	+						+
133	19	M	30.03.28	6,10	(gcg)4	71												
134	4	M	22.11.38	6,10	(gcg)4	62												+
135		M	09.05.46	6,10	(gcg)4	57												
136	2	M	10.06.43	6,10	(gcg)4	56	34	21	Ptosis & Dysph	+	+	+						+
137		M	02.09.41	6,10	(gcg)4	63												
138		M	21.11.40	6,10	(gcg)4	60												
139	10	M	27.04.36	6,10	(gca)2 (gcg)2	64				+	+	+	+			+		
140		M	25.07.54	6,10	(gca)1 (gcg)3	51												
141		M	18.10.58	6,10	(gcg)4	44												
142		M	22.11.43	6,10	(gca)3 (gcg)1	57	47	10	Ptosis & Dysph	+	+	+						+
143		M	09.02.42	6,10	(gcg)4	58			Ptosis	+								+
144		M	16.02.40	6,10	(gcg)4	63												
145		M	28.02.52	6,10	(gcg)4	54												
146		M	29.05.35	6,10	(gcg)4	66			Ptosis	+								+
147		M	27.12.45	6,10	-	59												
148	10	M	17.04.74	6,10	(gca)2 (gcg)2	31												
149		M	08.03.41	6,10	(gcg)4	65												
150	2	M	28.02.41	6,10	(gcg)4					+	+							
151		M	01.03.53	6,10	(gca)1 (gcg)3	53												
152		W	08.04.47	6,11	(gca)1 (gcg)4	58												
153		W	07.09.45	6,11	(gcg)5	56												
154	3	M	19.04.74	6,11	(gca)1 (gcg)4	28												
155		M	13.11.38	6,11	(gcg)5	68												
156	13	W	08.05.68	6,11	(gcg)5	37												+
157		W	18.10.47	6,11	(gca)1 (gcg)4	55												
158		W	12.08.38	6,11	(gcg)5	67												
159		W	18.03.25	6,11	(gcg)5	76												
160		W	04.08.49	6,11	(gca)1 (gcg)4	54	53	1	Ptosis & Dysph	+	+							+
161		W	26.04.58	6,11	(gcg)5	48												
162	1	W	13.01.42	6,11	(gcg)5	58	36	22	Ptosis & Dysph	+	+	+						+
163		M	19.11.53	6,11	(gca)3 (gcg)2	50												
164	1	M	05.06.64	6,11	(gcg)5	38				0	0	0	0	0	0			+
165		W	21.05.44	6,11	(gcg)5	60	50	10	Ptosis	+								+
166		M	11.11.40	6,11	(gca)1 (gcg)4	63												
167	20	W	06.09.31	6,10	(gcg)4	67	64	3	Ptosis	+								
168	21	W	18.10.38	6,11	-	60	48	12	Ptosis	+	+	+						+
169		W	08.01.38	6,11	(gca)1 (gcg)4	68												

Patientennummer	Familiennummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Zahl der GCN-Repeats im PABPN1-Gen	Genotyp der Expansion im mPABPN1-Gen	Alter zum Untersuchungszeitpunkt	onset age	Krankheitsdauer	Primärsymptom	bilat.Ptosis	Dysphagie	Extremitätenparesen	Dysarthrie/Dysphonie	Rhinolalie	Ophthalmoplegie	Paresen der fazialen Muskulatur	Miosis rechtes Auge	Familienanamnese positiv
170		W	17.02.67	6,11	(gca)1 (gcg)4	33												+
171	26	W	23.09.36	6,11	(gca)3 (gcg)2	63	20?	43	Ptosis	+	+	+						+
172		W	12.04.41	6,11	(gcg)5	64												
173	22	W	10.10.46	6,10	(gcg)4	52	41	11	Ptosis	+								+
174		W	18.04.41	6,11	(gcg)5	59	50	9	Ptosis	+	+	+		+	+			
175	13	W	14.07.49	6,11	-	55				+	+	+						
176	20	W	12.09.61	6,10	(gcg)4	39	32	7	Ptosis & Dysph	+	+							+
177		M	14.11.48	6,11	-	56	52	4	Ptosis	+	+		+					+
178		W	01.07.46	6,11	(gcg)5	55				+	+	+						+
179		M		6,11	(gcg)5		49		Ptosis	+	+	+		+				
180		W	28.03.32	6,11	(gcg)5		52		Ptosis	+								
181	3	W	23.04.38	6,11	(gca)1 (gcg)4	62												
182		W	02.03.34	6,12	(gcg)6	68												
183		W	06.08.40	6,12	(gcg)6	64												
184		M	07.04.30	6,12	-	71												
185		W	31.12.47	6,12	(gcg)6	54	50	4	Ptosis & Dysph	+	+	+						+
186		W	27.04.65	6,13	-	41												
187		M	30.03.52	6,13	(gcg)7	48												
188	24	M	07.05.43	6,13	-							+						+
189	24	M	03.04.44	6,13	(gcg)7					+	+	+						+
190	24	W	22.01.48	6,13	(gcg)7							+						+
191	26	W	26.12.38	-	-	65												+
192		M	29.07.34	-	-	72												
193		W	22.10.52	-	-	52												
194		W	03.05.38	-	-	60	55	5	Ptosis		+	+						+
195		M	15.04.44	-	-	61												

9 THESEN

1. Anhand unserer Analyse schätzen wir die Prävalenz der OPMD in Deutschland auf ca. 1:350.000. Sie läge damit unter der für Europa geschätzten Prävalenz von 1:100.000.
2. In der hier untersuchten Kohorte lag bei 186/195 Patienten die dominante und bei 3/195 Patienten die rezessive OPMD vor. Mit insgesamt 16 verschiedenen Genotypen des mutierten PABPN1-Gens ist die deutsche OPMD Kohorte die bis dato heterogenste weltweit.
3. Die OPMD hat einen einheitlichen Phänotyp mit einem Krankheitsbeginn im 5. Lebensjahrzehnt mit den Primärsymptomen Ptosis und Dysphagie.
4. Hinsichtlich des Phänotyps bestehen keine Unterschiede zwischen Trägern reiner GCG-Expansionen und GCG-GCA-Mischexpansionen.
5. Der Krankheitsprogress ist durch das Auftreten proximaler Extremitätenpareesen gekennzeichnet.
6. Es zeigt sich ein deutlicher Trend zu einem früheren Krankheitsbeginns mit zunehmender Tripletexpansionslänge im mutierten Abschnitts des PABPN1-Gens.
7. Ein Fall von rezessiver OPMD mit untypisch frühem Krankheitsbeginn könnte ein Hinweis auf ein modifier-Gen sein, das den Phänotyp zusätzlich beeinflusst.
8. Ein symptomatischer Träger eines $(GCG)_6/(GCG)_7$ - Genotyps lässt die Vermutung zu, dass diese Variante ebenfalls eine milde Form der OPMD hervorrufen kann.
9. Es lassen sich keine OPMD – Cluster in Deutschland feststellen.

Tabellarischer Lebenslauf

persönliche Daten

Vor- und Zunahme Tomasz Banisch
Geburtsdatum 31.10.81
Geburtsort Zlotów (Republik Polen)
Hauptwohnsitz August-Bebel-Str.46, 06108 Halle

seit 09.2011

berufliche Tätigkeit

Assistenzarztausbildung in der Klinik für Hals-, Nasen-,
Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der MLU-Halle

10.2002-11.2009

Studium

Medizinstudium, Martin-Luther-Universität Halle (Saale)

08.2008-07.2009

Praktisches Jahr

Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Station III
Berufsgenossenschaftliche Klinik, Halle (Saale)

Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Halle (Saale)

Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Krankenhaus St. Elisabeth, Halle (Saale)

08.2001 - 07.2002

Zivildienst

Neurologische Station, Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH

06.2001

Schulbildung

nach der Grundschule Abitur am Carl-Friedrich-Gauß -Gymnasium
Frankfurt (Oder)

Erklärung

Die vorliegende Arbeit wurde selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt.

Halle (Saale), den 4.05.2016

Weiterhin erkläre ich, dass frühere Promotionsversuche mit der gleichen oder einer anderen Dissertation nicht erfolgt sind. Die vorliegende Arbeit wird nur an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingereicht.

Halle (Saale), den 4.05.2016

Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand in der Klinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. S. Zierz, danke ich für die Überlassung des spannenden Themas sowie für seine hilfreiche Beratung und sehr wertvollen Anregungen für meine Dissertation.

Für die hervorragende Betreuung und unermüdliche Unterstützung während der Entstehung, Durchführung und Vollendung dieser Arbeit, danke ich ganz herzlich Herrn Dr. med. T. Müller.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. T. Grimm und Herrn Dr. rer. nat., Dr. med. W. Kress aus dem Institut für Humangenetik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg für die sehr herzliche Zusammenarbeit, die engagierte Unterstützung sowie Bereitstellung der Patienten-DNA, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich auch bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Muskellabors der neurologischen Klinik bedanken, für die Einweisung in die experimentellen Methoden der Molekulargenetik und insbesondere für die stetigen Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Durchführung der Versuche.

Nicht zuletzt gilt mein Dank im besonderen Maße meiner Familie und meinen Freunden für die liebevolle Unterstützung und Begleitung während der gesamten Dissertation.