

LETTER NR. 24

Multisystemische myotone Myopathien: Curschmann-Steinert-Erkrankung und proximale myotone Myopathie (PROMM/Ricker-Syndrom)

Christiane Schneider-Gold und Manuela C. Koch

Zusammenfassung

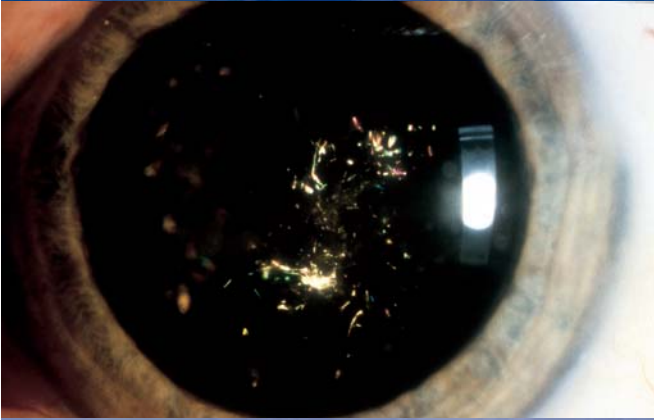
Das Symptom Myotonie wird bei verschiedenen Muskelerkrankungen beobachtet und bezeichnet eine verzögerte Entspannung der Muskulatur nach willkürlicher Innervation, die in der Regel mit myotonen Entladungsserien im Elektromyogramm einhergeht. Von den nicht dystrophen Myotonien, die auf genetisch bedingten Störungen der muskulären Chlorid- oder Natriumkanäle beruhen und nur den Muskel betreffen, werden die myotonen Dystrophien, die Curschmann-Steinert-Erkrankung (myotone Dystrophie Typ 1/DM1) und die proximale myotone Myopathie (PROMM, Ricker-Syndrom oder myotone Dystrophie Typ 2/DM2) abgegrenzt. Die myotonen Dystrophien sind Multisystemerkrankungen und weisen neben der Myotonie eine Muskelschwäche und Muskelatrophie variablen Ausmaßes auf sowie Katarakte, Herzrhythmusstörungen, Hypogonadismus und weitere extramuskuläre Manifestationen (Tab. 1 und 2). Die klassische myotone Dystro-

phie (DM1) ist mit einer Trinukleotid-Expansion, (CTG) > 40, im 3' nicht translatierten Bereich des DM-Proteinkinase Gens (DMPK1) assoziiert. Das 1994 beschriebene, der DM1 in vielen Aspekten ähnelnde PROMM-Syndrom zeichnet sich durch einen bevorzugten Befall proximaler Muskeln, uncharakteristische Muskelschmerzen und einen im Vergleich zur DM1 milderen Verlauf aus. Molekulargenetisch findet sich bei PROMM/DM2 eine Tetranukleotid-Expansion, (CCTG)>75, im 5' nicht translatierten Bereich des Zinkfinger-Gens 9 (ZNF9).

Myotone Dystrophie (DM1/Curschmann-Steinert-Erkrankung)

Die myotone Dystrophie (DM1) wurde erstmals 1909 und 1912 von den deutschen Neurologen Hans Steinert [36] und Hans Curschmann [5] detailliert unter der Bezeichnung Dystrophia myotonica beschrieben. Einige Jahre später stellte der Schweizer Ophthalmologe Bruno Fleischer einen

Abbildung 1
Myotone Katarakt



Myotone Katarakt eines 31 Jahre alten Patienten mit zahlreichen polychromatischen Einschlüssen bei DM1. (Aufnahme der Augenklinik der Universität Würzburg, Direktor Prof. Dr. F. Grehn).

Zusammenhang zwischen monosymptomatischer Verlaufsform mit myotoner Katarakt in der ersten Generation und klassischer Ausprägung der myotonen Dystrophie mit Muskelsymptomen in den nachfolgenden Generationen fest [9].

Bruno Fleischer zeigte somit als erster anhand von Familienstammbäumen, dass eine Antizipation, d. h. ein früherer Krankheitsbeginn und eine schwerere Krankheitsausprägung bei der jüngeren Generation vorliegt. Erst 75 Jahre später konnte für dieses klinische Phänomen Antizipation ein biologisches Korrelat, eine variable (CTG)n-Expansion im DMPK1-Gen, nachgewiesen werden [4].

Muskelschwäche und Muskelatrophie

Patienten mit DM1 fallen häufig durch eine myopathische Fazies mit bilateraler muskulär bedingter Ptose und temporaler Atrophie auf. Im Bereich der Extremitäten sind vor allem die distalen Muskeln betroffen. Eine Schwäche der proximalen Muskeln

kann jedoch im Verlauf der Erkrankung hinzutreten. Sehr charakteristisch ist eine Schwäche und Atrophie der Halsbeugemuskulatur. Die Sprache ist infolge einer Schwäche der pharyngealen Muskulatur verwaschen und nälend, jedoch selten so deutlich wie etwa bei Myasthenia gravis. Auf Nachfrage berichten einzelne Patienten über Muskelschmerzen. Im Gegensatz zu PROMM stellen diese bei DM1 jedoch in der Regel kein vorherrschendes klinisches Problem dar.

Myotonie

Das Symptom Myotonie wird von den Patienten vor allem in Form eines Nichtloslassen-Könnens nach festem Zugreifen (sog. Faustschlussmyotonie), einer Steifigkeit der Zunge, einer Steifigkeit der Beine beim Aufstehen aus dem Sitzen und beim Gehen bemerkt. Bei der klinischen Untersuchung lassen sich darüber hinaus oft ein Nachhängen des Lides beim schnellen Blickwechsel nach unten nach längerem Aufwärtsblick (Lid-lag- oder Pseudo-Graefe-Phänomen) beobachten. Durch Beklopfen der Muskulatur lässt sich lokal häufig eine myotone Reaktion (Wulstbildung), eine so genannte Perkussionsmyotonie, im Bereich der Extremitätenmuskulatur oder auch der Zunge auslösen. Die Myotonie wird im Gegensatz zu den nicht dystrophen myotonen Erkrankungen als wenig beeinträchtigend empfunden. Im Vordergrund steht die Muskelschwäche.

Elektrophysiologie

Typische elektromyographische Befunde sind bis zu 30 Sekunden andauernde myotone Serienentladungen mit einer Abnahme der Amplitude und der Frequenz welche akustisch mit einem so genannten "Sturzkampfbombergeräusch" einhergehen. Die myotonen Serien bestehen aus biphasischen oder auch komplexeren

Tabelle 1: Muskelsymptome bei DM1 und PROMM/DM2

Symptom	DM1	PROMM/DM2
Muskelschwäche	distal > proximal	proximal > distal
Fazies myopathica	häufig	selten
Temporale Atrophie	häufig	selten
Schwäche der Halsbeuger	fast immer vorhanden, stark	häufig, gering bis deutlich
Dysphagie	gelegentlich	sehr selten
klinische Myotonie	fast immer vorhanden	häufig gering oder fehlend
EMG-Myotonie	meist stark ausgeprägt	leicht bis stark ausgeprägt
Wadenhypertrophie	nicht vorhanden	gelegentlich
Schmerzen	selten	häufig sehr ausgeprägt
Crampi	nicht vorhanden	häufig
Fluktuationen	gering (Myotonie)	z. T. sehr deutlich (Myotonie, Schwäche, Schmerz)
CK-Erhöhung	1,5 – 10 x	1,5 – 25 x

Potentialen mit einer Frequenz zwischen 40 und 60 Hz [10, 37]. Die myotonen Serien sind in der Regel in den schwerpunktmäßig betroffenen distalen Hand- und Unterarmmuskeln am stärksten ausgeprägt [37] und können mit Zunahme der dystrophen Veränderungen im Laufe der Erkrankung abnehmen. Weiterhin lässt sich häufig Spontanaktivität in Form positiver scharfer Wellen und Fibrillationen nachweisen. Bei Willkürinnervation finden sich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Muskelatrophie und dem Paresegrad myopathische Veränderungen mit kurzen und vermehrt polyphasischen Einheiten sowie rascher Rekrutierung von Einheiten [37].

Peripheres und zentrales Nervensystem

Bei einzelnen Patienten entwickelten sich kognitive Einschränkungen mit Verarmung von Antrieb und Interessen, Dysphorie und Persönlichkeitsveränderungen als Ausdruck einer Enzephalopathie. Im Verlauf der Erkrankung kann eine Hypersomnie auftreten. In der kranialen Kern-

spintomographie zeigen sich vielfach unspezifische, z. T. relativ ausgedehnte subkortikale, unter anderem periventriculär bzw. an den Hinterhörnern lokalisierte Entmarkungsherde und eine unterschiedlich stark ausgeprägte meist generalisierte Hirnatrophie [3,6]. Weiterhin wurden eine Erweiterung der Virchow-Robinschen Räume und eine Verdickung des Schädelknochens beschrieben. Das Ausmaß der Hirnatrophie sowie die Anzahl und Größe der subkortikalen Entmarkungsherde korreliert in der Regel mit dem Grad der mentalen Beeinträchtigung, der Krankheitsdauer und der CTG-Expansion [3]. Vor allem bei großen Expansionen ($n = > 1000$ CTGs) kann es zu eindeutigen neuropsychologischen Auffälligkeiten kommen [35]. Das periphere Nervensystem ist gelegentlich in Form einer blanden Polyneuropathie betroffen [15].

Myotone Katarakt

Die myotone Katarakt, aufgrund polychromatischer Einschlüsse auch als Christbaumschmuckkatarakt (Abb. 1) bezeichnet, ist das diagnostisch hilfreichste extra-

muskuläre Symptom. Präsenile Katarakte sind bei bis zu 75 % der Patienten mit DM1 nachweisbar. Manche Familienangehörige zeigen lebenslang als einziges Symptom nur eine Katarakt. Die Häufigkeit der Katarakt nimmt mit dem Alter der Betroffenen zu. Seltener Manifestationen im Bereich des Auges sind Retinadegenerationen und Hornhautveränderungen [10].

Kardiale Symptome

Eine Beteiligung des Herzmuskels bzw. des kardialen Reizleitungssystems kann zu vielfältigen bradykarden aber auch tachykarden Herzrhythmusstörungen mit der Gefahr eines plötzlichen Herzstillstandes führen [2, 10, 26]. Ein frühzeitiges Erkennen einer Beteiligung des Herzmuskels oder des kardialen Reizleitungssystems sollte insbesondere bei bradykarden Herzrhythmusstörungen und AV-Blockierungen zur prophylaktischen Versorgung mit einem Herzschrittmacher Anlass geben.

Endokrine Störungen

Bei einem großen Teil der Männer mit DM1 findet sich ein Hypogonadismus [10]. Das histopathologische Korrelat sind eine Atro-

phie, Hyalinisierung und Fibrose der Tubuli seminiferi. Die Fertilität ist häufig, aber nicht bei allen Patienten mit einer testikulären Atrophie eingeschränkt. Bei Frauen manifestiert sich ein Hypogonadismus seltener. Eine Stirnglatze entwickelt sich meist bei jungen Männern. Dies ist aber ein unspezifisches Zeichen und steht nicht im Zusammenhang mit einem Hypogonadismus [10]. Bei 5 – 16 % der Patienten findet sich ein manifester Diabetes mellitus oder zumindest eine pathologische Glukosetoleranz. Bei einigen Patienten wurde eine Koinzidenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere Hypothyreose, und DM1 beobachtet.

Muskelbiopsische Befunde

Wenngleich man bei DM1 keine spezifischen histopathologischen Veränderungen findet, so ergibt sich dennoch in Zusammenschau der verschiedenen histopathologischen Veränderungen ein relativ charakteristischer Gesamteindruck, der auch eine differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen Myopathien bzw. neurogenen Prozessen erlaubt. Die myopathologischen Veränderungen korrelieren mit dem Aus-

Tabelle 2: Extramuskuläre Symptome bei DM1 und PROMM/DM2

Symptom	DM1	PROMM/DM2
Katarakt	häufig, meist "myotone" Katarakt	häufig unspez. Trübungen, aber auch "myotone" Katarakt
Herzrhythmusstörungen	ja	ja
Herzstillstand	gelegentlich	selten
Hypogonadismus	meist bei Männern	meist bei Männern
Diabetes mellitus	gelegentlich	gelegentlich
Hyperhidrose	nicht bekannt	häufig
Hypersomnie	häufig	selten
Kognitive Einschränkungen	häufig	nicht bekannt
Kongenitale Form	bei maternaler Übertragung	nicht bekannt
Polyneuropathie	gelegentlich, mild	gelegentlich, mild
γ -GT-Erhöhung	häufig	häufig
Hypogammaglobulinämie	häufig	häufig

Abbildung 2
Familie mit DM1



Bei dem Vater bestehen bis auf eine beidseitige Kataraktoperation keine klinischen Auffälligkeiten, wohingegen drei seiner Kinder die klassischen Symptome der Erkrankung aufweisen.
(Betroffen: 1. und 2. Sohn von links, Tochter)

maß der Muskelschwäche, weniger mit dem der Myotonie [40]. Die wesentlichsten histopathologischen Merkmale der myotonen Dystrophie sind eine Vermehrung zentralständiger Kerne, eine erhöhte Faserkalibervarianz mit einer Atrophie vor allem der Typ I-Fasern, häufig eine Prädominanz der Typ I-Fasern und so genannte Ringbinden, welche sich durch ringförmig angeordnete Fibrillenbündel auszeichnen. Es hat sich gezeigt, dass eine Atrophie oder eine Prädominanz von Typ I-Fasern bei weitem nicht so spezifisch für die myotone Dystrophie ist, wie früher einmal angenommen [40].

Laborparameter

Laborchemisch steht bei DM1 eine mäßige Erhöhung der Creatinkinase (CK-MM) im Vordergrund sowie bei vielen Patienten eine Erhöhung der GOT, GPT und γ -GT. Dabei ist im Unterschied zu anderen Myopathien ohne multisystemische Manifestationen bei vielen Patienten eine Erhöhung der γ -GT im Serum zu finden.

Die Leberhistologie ergibt in den meisten Fällen nur unspezifische Veränderungen des Leberparenchyms, meist in Form einer leichten Leberverfettung [30]. Im so genannten In-vitro-Kontraktionstest lässt sich bei einigen Patienten eine Disposition für die Entwicklung einer malignen Hyperthermie nach Gabe von z. B. Inhalationsnarkotika nachweisen, welche auf eine Störung des intramuskulären Calciumstoffwechsels im Rahmen der Myopathie zurückgeführt wird [16]. Tatsächlich ist das Risiko jedoch gering, dass Patienten mit DM1 im Rahmen einer Narkose eine Komplikation i. S. einer malignen Hyperthermie entwickeln [10].

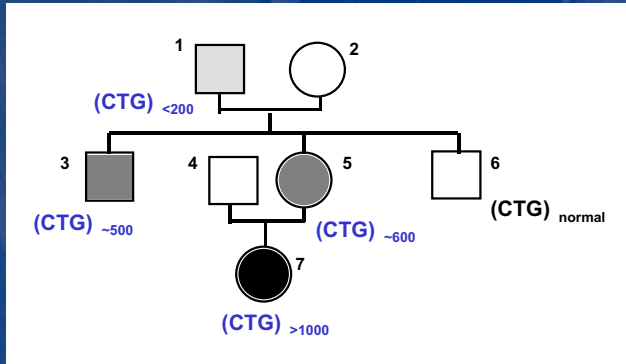
Kongenitale Form

Die kongenitale Form der Erkrankung tritt fast ausschließlich bei Genträger-Kindern auf, deren Mütter bereits klassische Symptome (Muskelschwäche, Myotonie) von DM1 aufweisen [14]. Häufig finden sich in der Anamnese dieser Mütter auch Fehl- und Totgeburten. In der Schwangerschaft mit einem betroffenen Kind fallen häufig ein Polyhydramnion als auch spärliche Kindsbewegungen auf. Kongenital erkrankte Kinder weisen meist eine neonatale respiratorische Insuffizienz, eine generalisierte Muskelhypotonie ("floppy baby") mit einer ausgeprägten Schwäche der mimischen Muskulatur sowie Gedeihstörungen und eine psychomotorische Retardierung auf. Eine Manifestation von DM1 im Kindesalter (Manifestation > 1 Jahr) kann hingegen bei Kindern betroffener Mütter oder Väter beobachtet werden.

Vererbung, Antizipation

Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Besonders auffällig ist in betroffenen Familien, dass Phänotyp und Manifestationsalter stark variieren. Bei genauerer Erhebung der Familienanamnese zeigt sich,

Abbildung 3
Stammbaum einer Familie mit DM1
und Antizipation



Person 1 mit präseniler Katarakt, Personen 3 und 5 mit klassischer Verlaufsform der DM1, Person 7 mit kongenitaler Form. CTG-Expansion in der Leukozyten-DNA sind bei den Personensymbolen verzeichnet.

dass die Schwere der Symptomatik in der Generationenfolge zunimmt bei gleichzeitiger Verringerung des Manifestationsalters (Abb. 2). Dieses Phänomen wird als Antizipation bezeichnet und ist exemplarisch in dem Stammbaum in Abbildung 3 anhand einer anderen Familie dargestellt. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass die Antizipation molekulargenetisch assoziiert ist zu einer CTG-Expansion im DMPK1-Gen [4,11].

Molekulargenetik

Die Erkrankung DM1 ist assoziiert zu einer Cytosin-Thymin-Guanin-Trinukleotidexpansion (CTG-Expansion) im 3' nicht translatierten Bereich des DM-Proteinkinase-Gens (DMPK1) auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q13.2) [4]. Gesunde Individuen haben 5-37 CTG-Kopien auf beiden Chromosomen 19. Bei Erkrankten findet sich ein Allel mit einer normalen Kopienzahl und ein expandiertes Allel von > 50 bis zu 2000 CTGs. Bisher sind außer der CTG-Expansion keine anderen Mutationen (z. B. Punkt-

mutationen) im DMPK1-Gen beschrieben. Die Größe der expandierten CTG-Sequenz korreliert weitgehend mit dem klinischen Bild, variiert aber intra- und interfamiliär. So haben Individuen mit geringen Expansionen (50 - 100 CTGs) häufig als einziges Symptom eine präsenile Katarakt. Für den klassischen Phänotyp ist am ehesten von einer CTG-Zahl von $n = 200 - 1000$ auszugehen und bei der kongenitalen Form von $n = > 2000$. In der Regel wird die CTG-Sequenz nur in der Leukozyten-DNA des Patienten bestimmt. Da aber die verschiedenen Organsysteme unterschiedliche Expansionen (somatische Heterogenität, somatisches Mosaik) aufweisen, lässt die gängige molekulargenetische Diagnostik keine Rückschlüsse auf das klinische Bild oder auf die Krankheitsprognose zu. Verlaufsuntersuchungen über einen längeren Zeitraum haben gezeigt, dass die Sequenzexpansionen mit dem Alter zunehmen (mitotische Instabilität, Abb. 4). Wobei das Ausmaß der CTG-Zunahme und der Zeitraum individuell unterschiedlich sind.

Bei der Vererbung der mutierten Erbanlage an die nachfolgende Generation kommt es in den meisten Familien zu einer Verlängerung der CTG-Sequenz (meiotische Instabilität) [4]. Parallel dazu nehmen Ausprägungsgrad der Krankheitssymptome zu und das Manifestationsalter nimmt ab (Antizipation). Familienmitglieder aus DM1-Familien sind also nicht identisch für die mutierte Erbanlage, obwohl sie diese von einem Urahn ererbt haben. Die molekularen Mechanismen, die zur Expansion der Sequenz in Mitose und Meiose führen, sind bisher nur unzureichend bekannt.

Findet sich bei einem Patienten eine CTG-Expansion im DMPK1-Gen, so ist die Diagnose DM1 molekulargenetisch gesichert und es erübrigen sich weitere diagnostische Maßnahmen. Eine genetische Beratung sollte allen DM1-Familien angeboten

werden. Eine präsymptomatische molekulargenetische Testung gesunder Familienangehöriger und eine vorgeburtliche Diagnostik erfolgt in der Regel in Kooperation mit einem Facharzt für Humangenetik.

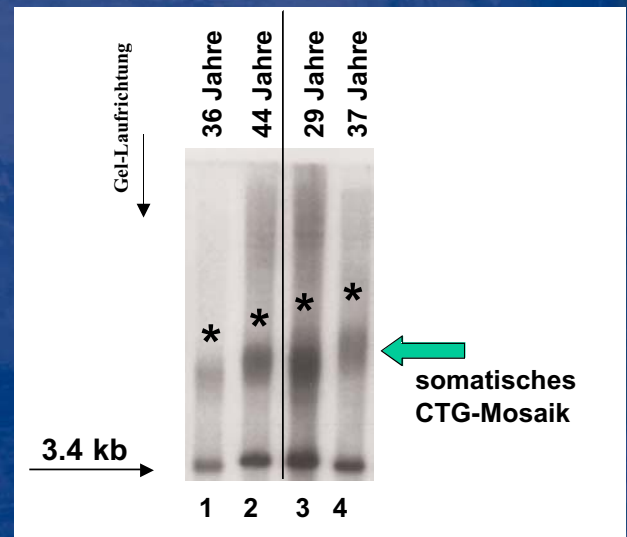
Proximale myotone Myopathie (PROMM/Ricker-Syndrom/DM2)

Die proximale myotone Myopathie (PROMM) ist eine 1994 von Kenneth Ricker nach langjähriger systematischer Beobachtung beschriebene autosomal dominant vererbte multisystemische Erkrankung, die DM1 klinisch ähnlich ist [25, 26]. Die Erkrankung ist durch eine proximale meist beinbetonte Muskelschwäche und Muskelatrophie gekennzeichnet. Viele Patienten klagen über Muskelschmerzen, während die Myotonie klinisch meist mild ausgeprägt ist. Wie bei DM1 können zahlreiche extramuskuläre Manifestationen wie Katarakte und endokrine Störungen auftreten [20, 25, 26]. Ein belastungsabhängiger Tremor, Crampi [20], eine Hypertrophie der Waden [20, 25, 26] sowie Marklagerveränderungen im kranialen Kernspintomogramm kommen gelegentlich vor [13]. Die Ausprägung der Erkrankung kann innerhalb einer Familie erheblich variieren [1, 8, 20, 33]. Viele Patienten bleiben über lange Zeit oligosymptomatisch. Die kürzlich beschriebene Dystrophia myotonica Typ 2 (DM2) ist mit PROMM (Ricker-Syndrom) phänotypisch identisch [24]. Eine Antizipation tritt auch bei PROMM auf, ist aber geringer ausgeprägt [32] als bei DM1. Für eine kongenitale Form gibt es bei PROMM bisher keine Anhaltspunkte.

Muskelschwäche und Muskelatrophie

Die Muskelschwäche manifestiert sich meist zuerst im Bereich der proximalen Beinmuskeln, insbesondere in den Hüftbeugern [20, 25, 27]. Die Patienten klagen über Schwierigkeiten beim Treppensteigen,

Abbildung 4
Molekulargenetische Analyse



Molekulargenetische Analyse (pM10M6/BglII Southernblot) aus Leukozyten-DNA bei zwei männlichen Patienten mit klassischem Verlauf einer DM1. Die CTG-Zahl liegt bei beiden Patienten um 700. Die Hybridisierungssignale sind breit, dies spricht für ein somatisches Mosaik in der Leukozyten-DNA.

Patient 1: CTG-Expansion im Alter von 36 Jahren (Spur 1) und von 44 Jahren (Spur 2)

Patient 2: CTG-Expansion im Alter von 29 Jahren (Spur 3) und von 37 Jahren (Spur 4)

beim Aufstehen aus der Hocke und bei Arbeiten über Schulterhöhe. Im Bereich der Arme sind bevorzugt die Deltamuskeln und die Armstrecker betroffen. Die Muskelschwäche ist häufig etwas asymmetrisch ausgeprägt. Eine Muskelatrophie proximaler Muskeln, insbesondere der Quadricepsmuskulatur oder der Schultergürtelmuskulatur (Abb. 5), ist bei vielen Patienten zu finden und kann der Muskelschwäche sogar vorausgehen. Eine Wadenhypertrophie wird gelegentlich beobachtet. Bei PROMM tritt eine Schwäche der mimischen Muskulatur und eine temporale Atrophie wesentlich weniger häufig und später auf als bei

Abbildung 5
Atrophie der proximalen
Oberarmmuskulatur



Atrophie der proximalen Oberarmmuskulatur bei einem 63 Jahre alten Patienten mit PROMM.

DM1 (Abb. 6). Nur bei einzelnen Patienten ist im späten Stadium der Erkrankung die Facies myopathica so ausgeprägt, dass sie dem typischen Gesichtsausdruck bei DM1 nahekommt. Schluckstörungen oder eine näselnde Sprache kommen bei PROMM kaum vor.

Myotonie

Bei PROMM sind die Zeichen der Myotonie klinisch und elektrophysiologisch meist geringer ausgeprägt als bei DM1 und können in einzelnen Fällen sogar ganz fehlen [20]. Der Grad der subjektiv bemerkten Myotonie ist sehr unterschiedlich, meist gering und erfordert daher nur selten eine medikamentöse Therapie. Die Muskelsteifigkeit betrifft v.a. Hände und Beine. Gelegentlich wird eine gewisse Temperaturabhängigkeit mit einer Verschlechterung der myotonen Symptomatik bei Kälte, in der Schwangerschaft [21] oder im Rahmen einer hypothyreoten Stoffwechsellage [30] berichtet. Die pathophysiologischen Grundlagen der myotonen Muskelsteife sind wie bei DM1 bislang nicht geklärt.

Elektrophysiologie

In der Elektromyographie finden sich häufig, aber nicht in jedem Fall, eindeutig myotone oder auch nur leicht myo-

ton modulierte bzw. auch pseudomyotone Entladungsserien, die meist von kürzerer Dauer (0,5 – 5 Sekunden) sind als bei DM1 (Abb. 7). Darüber hinaus lässt sich oft Spontanaktivität in Form von positiven scharfen Wellen und Fibrillationen nachweisen. Seltener finden sich auch kurze hochfrequente Entladungsserien mit Frequenzen bis zu 150 Hz sowie Doubletten oder Multipletts [20]. Das Ausmaß dieser Befunde kann im Verlauf fluktuieren. Das Willküraktivitätsmuster zeigt häufig ein myogen-neurogenes Mischbild. Neurographisch war bei einzelnen Patienten eine leichte axonale Polyneuropathie nachweisbar [12, 20].

Muskelschmerzen

Muskelschmerzen sind sehr charakteristisch und treten bei ca. 40 – 50 % der Patienten auf [20, 25, 28]. Sie werden vornehmlich während oder nach Ruhephasen bemerkt, selten während einer muskulären Aktivität. Der Schmerzcharakter ist stechend-brennend, dumpf oder imponiert als oberflächliche Missempfindung. Die Schmerzen sind vor allem im Bereich der Oberschenkel-, der Waden-, der Rücken-, gelegentlich aber auch in Ober- und Unterarmmuskulatur lokalisiert. Relativ häufig be-

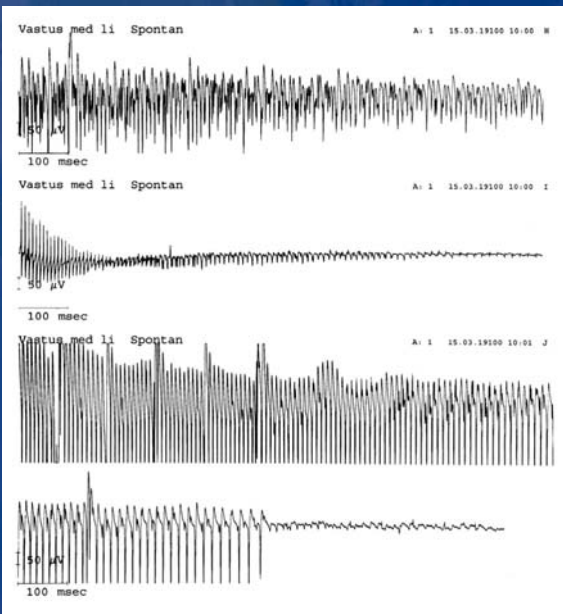
Abbildung 6a) und 6b)
Physiognomie bei DM1 im Vergleich
zu PROMM



Patient mit klassischer DM1
(45 Jahre)

PROMM-Patient
(52 Jahre)

Abbildung 7
Myotone Entladungsserien bei PROMM
bei einem 36 Jahre alten Patienten



steht eine starke Druckdolenz und eine starke Klopfschmerzhaftigkeit der Muskulatur. Einige Patienten haben plötzlich einschließende thorakale Schmerzen beschrieben, die Anlass zu umfangreichen kardiologischen Untersuchungen gaben, ohne dass Veränderungen am Herzen nachgewiesen werden konnten [26]. Möglicherweise sind diese Brustschmerzen auf schmerzhafte Verkrampfungen des Zwerchfells oder der glatten Muskulatur des Ösophagus zurückzuführen.

Peripheres und Zentrales Nervensystem

Eine Hypersomnie tritt bei PROMM nur selten auf. Gravierende mentale Veränderungen finden sich fast nie. In einer Serie von Patienten mit auffälligen Befunden in der kranialen Kernspintomographie (Veränderungen der weißen Substanz, zerebrale Atrophie) wurden keine klinischen Zeichen einer generalisierten Hirnerkrankung fest-

gestellt. Insbesondere fanden sich keine Zeichen einer Demenz [13]. Es ließ sich jedoch nicht klären, ob bei den beschriebenen Patienten zerebrale Symptome wie epileptische Anfälle, schlaganfallsartige Ereignisse oder eine parkinsonoide Symptomatik zufällig aufgetreten waren oder im Zusammenhang mit PROMM standen. In einigen Familien geht die Erkrankung mit einer frühzeitigen Ertaubung einher [23, 41]. Über periphere Polyneuropathien wurde bisher in Einzelfällen berichtet [20].

Myotone Katarakt

Nur bei einem Teil der Patienten mit PROMM lässt sich eine typische myotone Katarakt nachweisen [20, 28]. Bei vielen Patienten bestehen über mehrere Jahre hinweg nur unspezifische Trübungen der Linse. Bei einzelnen Patienten kann wie bei DM1 eine Kataraktoperation bereits vor dem 40. Lebensjahr erforderlich werden.

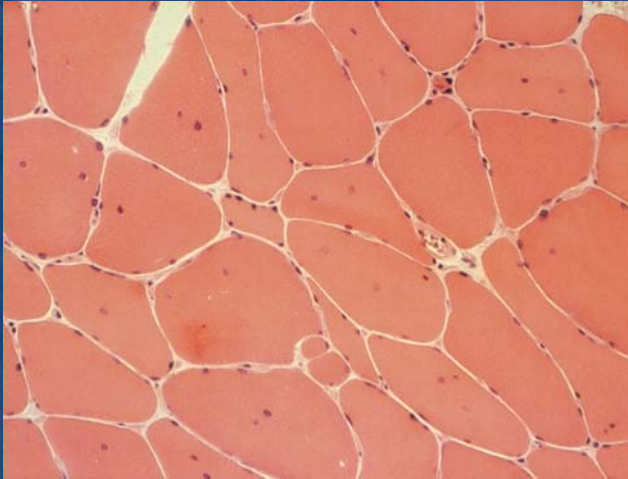
Kardiale Symptome

Zu den kardialen Manifestationen bei PROMM zählen Herzrhythmusstörungen und AV-Blockierungen unterschiedlichen Grades bis hin zum Herzstillstand [20, 26]. Darüber hinaus kann es zu vorübergehenden Funktionsstörungen des Herzmuskels, die eine Myokarditis imitieren können [12], und zu manifesten Kardiomyopathien [42] kommen. Gelegentlich ist aufgrund von höhergradigen AV-Blöcken oder Schenkelblockbildern wie bei DM1 eine Versorgung mit einem Herzschrittmacher indiziert [20, 27]. Insgesamt scheinen die kardialen Manifestationen jedoch weniger schwerwiegend zu sein als bei der DM1 [18].

Endokrine Störungen

Ein Hypogonadismus tritt bei ca. 8 % der Männer und bei nur ca. 1 - 2 % der Frauen auf [20]. Ein manifester Diabetes mellitus findet sich nur bei ca. 5 % der Patienten. Bei

Abbildung 8
Muskelhistopathologie bei PROMM



Myogen-neurogenes Mischbild mit myogenen Veränderungen in Form einer erhöhten Faserkalibervarianz und mehreren Fasern mit internalisierten Kernen in Kombination mit Kernklumpen und einer einzelnen schmalen angulären Faser als Ausdruck einer neurogenen Komponente (Biopsie aus dem M. vastus lateralis einer 61-jährigen Patientin).

einem Teil der Patienten lässt sich jedoch eine pathologische orale Glukosetoleranz nachweisen [20, 29]. Bei einigen Patienten tritt im Rahmen der Erkrankung eine generalisierte Hyperhidrose auf [24], deren Ursache unklar ist.

Muskelbiopsische Befunde

Die Muskelbiopsie zeigt ähnlich wie bei der myotonen Dystrophie, jedoch quantitativ eher geringer ausgeprägt, eine Myopathie mit einer Vermehrung zentralständiger Kerne, einer erhöhten Faserkalibervarianz, einer Prädominanz der Typ I-Fasern, einer Atrophie von Typ I- oder auch Typ II-Fasern, schmalen angulären Fasern und Kernklumpen als Ausdruck einer neurogenen Komponente (Abb. 8) und vereinzelt auch Ringbinden. Sarkoplasmatische Massen werden nahezu immer vermisst. Das Nebeneinander von myogenen und geringergradigen neurogenen Veränderungen ist typisch für PROMM [20, 27].

Im In-vitro-Kontraktionstest wurde bisher nur bei einem einzelnen PROMM-Patienten eine maligne Hyperthermie Disposition [34] nachgewiesen, weshalb nach Möglichkeit die Gabe von so genannten Trigger-substanzen wie z. B. Inhalationsnarkotika

und Succinylcholin vermieden werden sollte.

Laborparameter

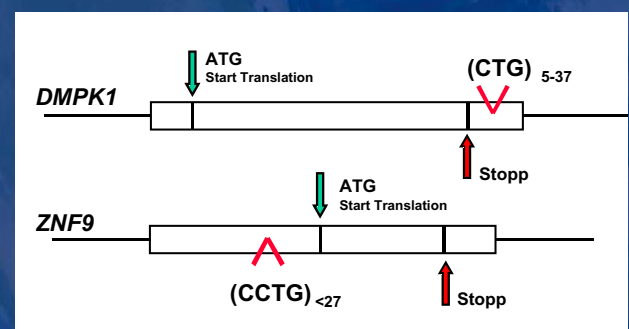
Die CK-MM-Werte sind um das 1,5- bis 25-fache der Norm erhöht. Es gibt aber auch Patienten, bei denen die CK-Werte im Normbereich liegen. Bei ca. 50 % der Patienten ist die γ -GT im Serum erhöht [20]. Wie bei

DM1 liegen die GOT- und GPT-Werte meist nur gering oberhalb der Norm.

Vererbung, Antizipation

Die Erkrankung zeigt eine variable Expressivität und Penetranz. Ausgedehnte Familienbeobachtungen haben gezeigt, dass der

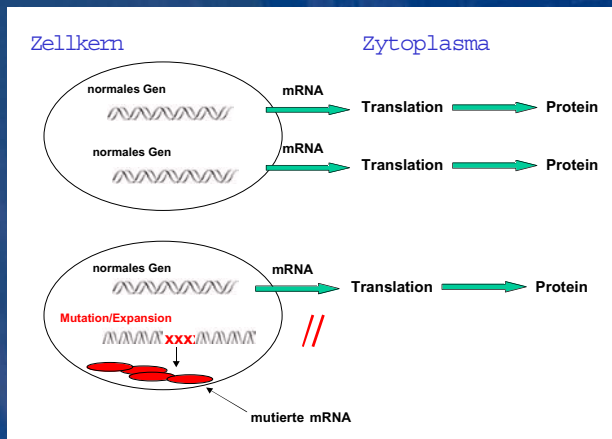
Abbildung 9
Genstruktur für DMPK1 und ZNF9 mit der unterschiedlichen Lokalisation der spezifischen Wiederholungssequenzen



(CTG) 5-37 im Exon 15 und im 3' nicht translatierten Bereich (= nach dem Stopp-Signal für die Aminosäuren-Translation);

(CCTG) < 27 im Intron 1 und im 5' nicht translatierten Bereich (= vor dem Start-Signal für die Aminosäuren-Translation).

Abbildung 10
Schematische Darstellung zur
diskutierten Pathogenese
von DM1 und PROMM/DM2



Die Transkription von DMPK1 und ZNF9 ohne Expansionen führt zur Synthese von mRNA im Zellkern. Danach wird die mRNA aus dem Zellkern ausgeschleust, im Zytoplasma findet die Translation in das Protein statt. Findet sich auf einem der beiden Chromosomen/Allele eine Expansion, wird eine mutierte mRNA synthetisiert. Diese mRNA wird nicht in das Zytoplasma ausgeschleust, sondern aggregiert im Zellkern und lässt sich dort im Sinne multipler Herde darstellen.

Erbgang autosomal-dominant ist. Eine Antizipation wird beobachtet, aber nicht in dem Ausmaß wie bei DM1 [32]. Insbesondere gibt es bisher keinen Anhalt für eine kongenitale Form von PROMM.

Molekulargenetik

Patienten mit der Erkrankung PROMM/DM2 zeigen eine Assoziation zu einer ausgedehnten Expansion einer Tetranukleotidsequenz (CCTG) im Intron 1 des ZNF9-Gens auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q21) [17, 24, 29]. Die normale CCTG-Kopienzahl liegt bei gesunden Personen unter 27, während PROMM-Patienten Kopienzahlen zwischen 75 -11.000 auf-

weisen. Diese (CCTG)_n-Wiederholungssequenz gehört zu einer komplexen, kombinierten Sequenz, dem (TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_n-Motif. Die Analyse dieses Motifs ist bisher noch technisch sehr aufwendig und wird daher in der molekulargenetischen Routinediagnostik noch nicht angeboten.

Wie bei DM1 finden sich bei PROMM unterschiedlich große expandierte Fragmente in der Leukozyten-DNA (somatisches Mosaik), die sich im Laufe des Lebens weiter vergrößern. So haben Kinder in der Regel kleinere Fragmente als ihre Eltern. Es besteht aber im Gegensatz zu DM1 wohl keine Korrelation zwischen Manifestationsalter und Größe der Expansion.

Hypothesen zur Pathogenese von DM1 und PROMM/DM2

Die molekulare Analyse hat für beide autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankungen gezeigt, dass eine Assoziation zu einer Mikrosatellitensequenz im nicht translatierten Bereich eines Gens besteht. Die Mutation liegt für PROMM/DM2 im Intron 1 des ZNF9-Gens vor dem Startkodon [17] und für DM1 im DMPK1-Gen nach dem Stoppkodon (Abb. 9). Das bedeutet, beide Mutationen liegen in einer Region des Gens, die in mRNA transkribiert wird, aber nicht für das Protein kodiert. Die Proteinsequenz wird in beiden Fällen nicht verändert. Beide Gene sind ubiquitär exprimiert, insbesondere aber in Herz- und Skelettmuskel.

Es stellt sich daher die Frage wie eine mutierte mRNA zu einer Erkrankung führen kann und wie der so ähnliche Phänotyp von DM1 und PROMM/DM2 zu erklären ist. Die zur Zeit favorisierte Hypothese ist, dass die mutierten mRNAs von ZNF9 (CCUG-Expansion) und DMPK1 (CUG-Expansion) das pathogenetische Korrelat sind [19, 38,

Tabelle 3: Therapeutische Möglichkeiten bei DM1 und PROMM/DM2

Symptom	DM1	PROMM/DM2
Muskelschwäche	Physiotherapie	Physiotherapie
Myotonie	Mexiletin kontraindiziert Cave: Herz!	Mexiletin kontraindiziert Cave: Herz!
Muskelschmerzen	in der Regel nicht therapiebedürftig	ASS, Gabapentin, Tetrazepam, Diclofenac, etc. in üb. Dos.
Katarakt	OP	OP
Herzrhythmusstörungen	EKG-Kontrollen evtl. Herzschrittmacher	EKG-Kontrollen evtl. Herzschrittmacher
Hypogonadismus	Testosteron i.m.	Testosteron i.m.
Diabetes mellitus	orale Antidiabetika, Insulin s.c.	orale Antidiabetika, Insulin s.c.
Hyperhidrose	nicht vorhanden	AICI3-Salbe, Anticholinergika
Hypersomnie	Modafinil 2-4 x 100 mg	-

39]. Die abnormale mRNA wird nicht wie die normale mRNA aus dem Zellkern ins Zytoplasma abtransportiert (Abb. 10), sondern akkumuliert im Zellkern und stört dort die regelrechte Funktion von CUG-bindenden Proteinen (CUG-BP). Mit geeigneten Methoden kann die aberrante mRNA auch im Zellkern im Sinne von multiplen Herden (Foci) sichtbar gemacht werden [17, 38]. Für DM1-Skelettmuskel hat man inzwischen nachgewiesen, dass mRNA mit einer CUG-Expansion zu einem Funktionszugewinn bei CUG-BP führt. CUG-BP regulieren unter anderem alternative Spleißvorgänge von verschiedenen Transkripten [22], die zu Isoformen der entsprechenden Proteine führen. So wurde in DM1-Skelettmuskel eine Isoform des Insulinrezeptors nachgewiesen, der die verminderte Insulinresistenz bei DM1-Patienten erklären könnte [31]. Am ehesten wäre der autosomal-dominante Erbgang somit durch eine Funktionszugewinn-Mutation zu erklären. Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich ähnliche Mechanismen auch für PROMM/DM2 nachweisen lassen und damit nicht nur zu einer Erklärung für die überlappenden Phänotypen führen,

sondern auch zu einer Erklärung für die multisystemische Natur der Erkrankungen.

Krankheitsverlauf, Therapie und Prognose bei DM1 und PROMM/DM2

Die myotone Dystrophie (DM1) ist eine Erkrankung mit sehr variabler klinischer Ausprägung. Sie kann sehr mild verlaufen, z. B. nur eine myotone Katarakt aufweisen, und mit einer normalen Lebenserwartung einhergehen. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es jedoch im Verlauf der Erkrankung zu einer Einschränkung der Lebensqualität durch Muskelschwäche, Hypersomnie und kognitive Einschränkungen.

Die mittlere Lebenserwartung ist, insbesondere durch lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, verkürzt. Das Manifestationsalter, die Ausprägung der einzelnen Symptome und das Spektrum der multisystemischen Manifestationen korrelieren weitgehend, aber nicht immer mit der Länge der CTG-Expansion [35].

Der Verlauf bei DM1 ist insgesamt progredient und kann zu einer zunehmenden Immobilisierung mit Rollstuhlpflichtigkeit führen. Als Sekundärkomplikation können

bei Schwäche der Rumpf- und Atemmuskulatur vermehrt Lungenentzündungen auftreten, wobei die meist zusätzlich bestehende alveoläre Hypoventilation aggravierend sein kann.

Die Prognose scheint bei PROMM insgesamt besser zu sein, auch in Hinblick auf die kardiale Beteiligung [18]. Da sich die Erkrankung meist erst zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr manifestiert, in der Regel nur langsam voranschreitet und auch über lange Zeit stabil bleiben kann, ist die durchschnittliche Lebenserwartung bei Patienten mit PROMM kaum eingeschränkt. Im Endstadium der Erkrankung kann ein rascher Kräfteverfall mit Bettlägerigkeit über einige Wochen oder Monate beobachtet werden, ohne dass andere wesentliche Ursachen gefunden werden könnten.

Die therapeutischen Möglichkeiten sind bei beiden Erkrankungen sehr beschränkt (Tabelle 3). Krankengymnastische Behandlungen zur Beübung der Muskulatur sind wichtig, um dem fortschreitenden Abbau der Muskulatur entgegen zu wirken und um Kontrakturen vorzubeugen.

Die Behandlung der Myotonie mit Mexiletin ist wegen der Beteiligung des kardialen Reizleitungssystems im Rahmen der multisystemischen Grunderkrankung kontraindiziert.

Ein Diabetes mellitus oder eine Hypothyreose werden durch die gängigen Hormonsubstitutionen behandelt. Bei Männern mit Hypogonadismus sollte eine Testosteronbehandlung elektiv und unter regelmäßigen Kontrollen durchgeführt werden. Eine Hyperhidrose bei PROMM kann lokal z. B. im Gesicht mit 15%iger Aluminium-Chlorid-Salbe jeden zweiten Tag zur Nacht

behandelt werden. Bei dem oft nicht sehr erfolgreichen Versuch, die Hyperhidrose mit anticholinerg wirksamen Medikamenten wie zum Beispiel Ipratropiumbromid 2,5 mg pro Tag zu behandeln, ist auf eine mögliche kardiale Nebenwirkung zu achten, wobei vor allem tachykarde Herzrhythmusstörungen provoziert werden können. Eine bei allen Patienten gleichermaßen wirksame Therapie der Muskelschmerzen ist bisher nicht bekannt. Es empfiehlt sich, verschiedene Medikamente wie nicht steroidale Antiphlogistika, Acetylsalicylsäure, Gabapentin, aber auch physikalische Maßnahmen auszuprobieren, da das Ansprechen auf diese Maßnahmen individuell sehr unterschiedlich ist.

Die bei DM1 auftretende Hypersomnie kann mit Modafinil behandelt werden, dessen Wirksamkeit im Rahmen einer Studie belegt werden konnte [7]. Die übliche Dosierung beträgt 2 - 4 Tabletten à 100 mg pro Tag.

Tabelle 4: Internetadressen mit Informationen zu DM1 und PROMM/DM2

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. Freiburg

www.dgm.org/

Myotonic Dystrophy, International Webpage, Frankreich

www.umd.necker.fr/myotonic_dystrophy.html

The Muscular Dystrophy Campaign, Großbritannien

www.muscular-dystrophy.org/

Muscular Dystrophy Association, USA

www.mdausa.org/

Neuromuscular Disease Center, USA

www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/

GeneClinics, USA

www.geneclinics.org/

National Center for Biotechnology Information, USA

www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Myotonic.html

Mendelian Inheritance in Man Catalogue, USA

www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/

National Library of Medicine, PubMed, USA

www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/

Prophylaktische Maßnahmen umfassen am besten halbjährliche EKG-Kontrollen zur frühzeitigen Erfassung von Herzrhythmusstörungen, die einer medikamentösen Behandlung oder einer Versorgung mit einem Herzschrittmacher bedürfen. Bei Narkosen sollte die Anwendung von muskelrelaxierenden Substanzen wie z. B. Succinylcholin, die zu einer erheblichen Verstärkung der Myotonie führen können, vermieden werden.

Danksagung: Wir danken Prof. Dr. Kenneth Ricker, Reichenberg, für die sehr hilfreiche Unterstützung bei der Abfassung des Manuskriptes.

Literatur

1. Abbruzzese C, Krahe R, Liguori M, et al. (1996) Myotonic dystrophy without expansion of (CTG)n repeat, distinct from proximal myotonic myopathy (PROMM). *J Neurology* 243:715-721
2. Antonini G, Giubilei F, Mammarella A, et al. (2000) Natural involvement of cardiac involvement in myotonic dystrophy: correlation with CTG repeats. *Neurology* 55:1207-1209
3. Bachmann G, Damian MS, Koch MC, Schilling G (1996) The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 38:629-635
4. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. (1992) Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 68:799-808
5. Curschmann H (1912) Über familiäre atrophische Myotonie. *Dtsch Z Nervenheilk* 45:161-202.
6. Damian MS, Bachmann G, Koch MC, Schilling G, Stöppler S, Dorndorf W (1994) Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy. *Neuro-Report* 5:2549-2552
7. Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H (2001) Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 56:794-796
8. Eger K, Schulte-Mattler W, Zierz S (1997) Proximale myotone Myopathie (PROMM). Klinische Variabilität in einer Familie. *Nervenarzt* 68:839-844
9. Fleischer B (1918) Über myotonische Dystrophie mit Katarakt. *Graefes Arch Klin Ophthalmol* 96:91-133
10. Harper PS (2001) Myotonic dystrophy. 3. Auflage. London. W.B. Saunders
11. Harper PS, Harley HG, Reardon W, Shaw DJ (1992) Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am J Hum Genet* 51:10-16
12. Held M, Schneider C, Fleischer K, Jany B (1998) Ein Patient mit Muskelschmerzen nach einer Tropenreise. Myokarbbeteiligung bei der proximalen myotonen Myopathie. *Dtsch Med Wschr* 123:1201-1206
13. Hund E, Jansen O, Koch MC, et al. (1997) Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain. *Neurology* 48:33-37

- 14.** Koch MC, Grimm T, Harley HG, Harper PS (1991) Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *American Journal of Human Genetics* 48:1084-1091
- 15.** Legullo F, Censori B, Danni M, Del Pesce M, Di Bella P, Provinciali C (1992) Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electrophysiological and clinical features. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32:315-320
- 16.** Lehmann-Horn F, laizzo PA (1990) Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia? *Br J Anaesth* 65:692-697
- 17.** Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobson JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP (2001) Myotonic dystrophy type 2 is caused by a CCTG repeat expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 239:864-867
- 18.** Meola G, Sansone V, Marinou K, Cotelli M, Moxley RT III, Thornton CA, De Ambroggi L (2002) Proximal myotonic myopathy: a syndrome with a favourable prognosis? *J Neurol Sci* 193:89-96
- 19.** Miller JW, Urbinati CR, Teng-Umnuay P, Stenberg MG, Byrne BJ, Thornton CA, Swanson MS (2000): Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J* 19:4439-4448
- 20.** Moxley RT, Udd B, Ricker K (1998) 54th ENMC International Workshop: PROMM (Proximal myotonic myopathies) and other proximal myotonic syndromes. *Neuromus Disord* 8:508-518
- 21.** Newman B, Meola G, O' Donovan DG, Schapira AH, Kingston H (1999) Proximal myotonic myopathy (PROMM) presenting as myotonia during pregnancy. *Neuromusc Disord* 9:144-149
- 22.** Phillips AV, Timchenko LT, Cooper T (1998) Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science* 280:737-740
- 23.** Phillips MF, Rogers MT, Barnetson R, et al. (1998) PROMM: the expanding phenotype. A family with proximal myopathy, myotonia and deafness. *Neuromusc Disord* 8:439-446
- 24.** Ranum LPW; Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW (1998) Genetic mapping of a second myotonic dystrophy gene locus. *Nat Genet* 19:196-198
- 25.** Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. (1994) Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurology* 44:1448-1452
- 26.** Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. (1995) Proximal myotonic myopathy: clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 52:25-31
- 27.** Ricker K (1999) Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. *J Neurol* 246:334-338
- 28.** Ricker K (2000) The expanding clinical and genetic spectrum of myotonic dystrophies. *Acta Neurol Belg* 100:151-155
- 29.** Ricker K, Grimm T, Koch MC, et al. (1999) Linkage of proximal myotonic myopathy to chromosome 3q. *Neurology* 52:170-172
- 30.** Sansone V, Griggs RC, Moxley RT III (2000) Hypothyroidism unmasking proximal myotonic myopathy. *Neuromusc Disord* 10:166-172
- 31.** Savkur RS, Philips AV, Cooper TA (2001) Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 29:40-47
- 32.** Schneider C, Ziegler A, Ricker K, et al. (2000) Proximal myotonic myopathy: Evidence for anticipation in families with linkage to chromosome 3q. *Neurology* 55:383-388.
- 33.** Schneider C, Wessig C, Müller CR, Brechtelsbauer D, Grimm T (2001) Proximal myotonic myopathy and proximal myotonic dystrophy: Two different entities? Phenotypic variability in proximal myotonic syndromes. *Neuromusc Disord* 11:485-488
- 34.** Schneider C, Pedrosa Gil F, Schneider M, Anetseder M, Kress W, Müller CR (2002) Intolerance towards neuroleptics and susceptibility for malignant hyperthermia in a patient with proximal myotonic myopathy and schizophrenia. *Neuromusc Disord* 12:31-35
- 35.** Spranger M, Janssen B, Rating D, Spranger S (1999) Das Krankheitsbild der myotonen Muskeldystrophie bei Patienten mit großer Repeatexpansion. *Nervenarzt* 70:131-135
- 36.** Steinert H (1909) Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwundes der Myotoniker. *Dtsch Z Nervenheilkd* 37:58-104
- 37.** Streib EW (1987) AAEE Minimonograph #27: Differential diagnosis of myotonic syndromes. *Muscle Nerve* 10:603-615

38. Tapscott SJ, Thornton CA (2001) Reconstructing myotonic dystrophy. *Science* 293:816-817
39. Timchenko LT (1999) Myotonic dystrophy: the role of RNA CUG triplet repeats. *Am J Hum Genet* 64:360-364
40. Tohgi H, Kawamorita A, Utsugisawa K, Yamagata M, Sano M (1994) Muscle histopathology in myotonic dystrophy in relation to age and muscular weakness. *Muscle Nerve* 17:1037-1043
41. Udd B, Krahe R, Wallgren-Peterson C, Falck B, Kalimo H (1997) Proximal myotonic dystrophy - a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes? *Neuromusc Disord* 7:217-2
42. Von zur Mühlen F, Klass C, Kreuzer H, et al. (1998) Cardiac involvement in proximal myotonic myopathy (PROMM). *Heart* 79:619-621

Impressum:

Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
Telefon: 07665/9 44 70

Anschrift der Verfasser:

Dr. Christiane Schneider-Gold
Neurologische Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon 0211/811-9125
Telefax 0211/811-6635
E-Mail:
christiane.schneider-gold@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. Manuela C. Koch
Institut für Humangenetik
Philipps-Universität Marburg
Bahnhofstraße 7
35033 Marburg
Telefon 06421/28-6 62 69
Telefax 06421/28-6 89 20
E-Mail: koch2@mail.uni-marburg.de

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Prof. Dr. med. D. Pongratz · München



Aventis Pharma Deutschland GmbH
Geschäftseinheit:
Praxis Innovation
Königsteiner Straße 10
65812 Bad Soden am Taunus
Telefon 069/305 220 44

Management of Neuromuscular Diseases
Multisystemische myotone Myopathien:
Curschmann-Steinert-Erkrankung und proximale
myotone Myopathie (PROMM/Ricker-Syndrom)

ARCIS Verlag GmbH · München
ISSN 0949-1503
7. Jahrgang