

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie

Aktuelle klinische und molekulargenetische Aspekte

Die autosomal-dominant vererbte fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD, MIM 158900) ist wahrscheinlich gemeinsam mit der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne/Becker die häufigste erbliche Muskelerkrankung. Die Prävalenz liegt in der europäischen Bevölkerung bei mindestens 1:15.000–1:20.000. Die Pathogenese ist einzigartig und immer noch nicht endgültig geklärt.

Klinische Symptomatik (Überblick bei Pandya et al. [5])

Patienten mit dem klassischen Phänotyp zeigen erstmals in der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter Symptome.

Die Symptomatik beginnt mit einer sich schleichend entwickelnden Schwäche der Gesichtsmuskulatur, wobei v. a. der Augenschluss (*M. orbicularis oculi*) und die periorale Muskulatur (*M. orbicularis oris*) betroffen sind. Patienten berichten, dass sie nie mit einem Strohhalm trinken konnten oder nie fähig waren, zu pfeifen. Ein weiteres sehr frühes Krankheitszeichen ist ein unvollständiger Lidchluss. Die Erfahrung zeigt, dass die Gesichtsmuskelschwäche sich sehr diskret, z. B. nur als Asymmetrie der mimischen Muskulatur, bemerkbar machen kann. Zu den frühen Krankheitszeichen gehört eine Schwäche der Schultermuskulatur, die häufig asymmetrisch ausgeprägt ist. Dadurch kommt es zu einem charakteristischen Phänotyp mit horizontal stehen-

den Klavikeln, nach vorne verrollten, hängenden Schultern sowie Trapeziushypotrophie mit Höbertreten der Schulterblätter, sodass deren oberer Winkel von vorn erkennbar werden kann, ferner nach dorsal vorstehenden Schulterblättern (*Scapulae alatae*) durch mangelhafte Heranführung an die rückseitige Thoraxwand (**Abb. 1**). Die funktionelle Einschränkung im Schulterbereich (Schwierigkeiten beim Ausziehen eines Pullovers oder beim Aufhängen von Vorhängen) wird von den Patienten sehr lebhaft geschildert. Meist handelt es sich bei auf diese Art und Weise betroffenen Personen im Erwachsenenalter um familiäre Fälle mit autosomal-dominantem Erbgang (70–90% aller Patienten). Die intra- und interfamiliäre Variabilität der Symptome ist bemerkenswert groß.

Die Krankheit schreitet langsam fort; bei den meisten FSHD-Patienten sind später auch Beckengürtel- und Beinmuskulatur betroffen, wobei insbesondere eine Schwäche der Fußheber (erschwerter Hackengang, in ausgeprägteren Fällen Steppergang) auffällig ist. Ein Beginn der Symptomatik mit einer Schwäche in der Beckengürtelmuskulatur schließt die Diagnose einer FSHD in der Regel aus, ist aber in Einzelfällen beschrieben. Kontrakturen und Pseudohypertrophie der Muskulatur sind selten. Trotz geringer Progredienz der Symptome benötigen etwa 20% der Erkrankten später einen Rollstuhl.

Bei 10–30% aller Patienten mit einer FSHD beginnt die Muskelsymptomatik bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter, und der Verlauf ist sehr viel schneller. Meist handelt es sich bei der kind-



Abb. 1 ▶ Scapulae alatae bei einem FSHD-Patienten (8 D4Z4-Einheiten). (Bild von Prof. Ferbert, Neurologie Kassel)

Tab. 1 Differenzialdiagnosen zur fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD)

| Alter | Differenzialdiagnosen |
|------------------------------|--|
| Kindesalter | Möbiussequenz |
| | Familiäre Pektoralisaplasie |
| | Sprengeldeformität |
| | Kongenitale myotone Dystrophie |
| | Nemaline Myopathie und andere Strukturmyopathien |
| | Central-Core-Myopathie |
| | Myotubuläre Myopathien |
| | Kongenitale Faserdisproportion |
| Jugend- und Erwachsenenalter | SMA Typ I/II |
| | Sprengeldeformität |
| | PROMM/DM2 |
| | Gliedergürtelmuskeldystrophien |
| | Okulopharyngeale Muskeldystrophie |
| | Myofibrilläre Myopathien |

DM2 myotone Dystrophie Typ 2,
 PROMM proximale myotone Myopathie,
 SMA „spinal muscular atrophy“

lichen Manifestationsform um ein erstmaliges Auftreten der Erkrankung in einer Familie. Typisch für die kindliche FSHD-Form ist eine ausgeprägte faziale Muskelschwäche vor dem 5. Lebensjahr, die wegen der zahlreichen Differenzialdiagnosen (■ **Tab. 1**) zur verspäteten Diagnose führen kann. Es kommt zu einem rasch progredienten Verlauf des muskeldystrophischen Prozesses schon vor dem 10. Lebensjahr mit Übergang auf Schulter und Becken sowie Beine mit Bevorzugung der Fußextensoren. Etwa 40% der Patienten mit der kindlichen Manifestationsform benötigen ab der 2. Lebensdekade einen Rollstuhl.

Extramuskuläre Symptome

Patienten mit einer infantilen FSHD können zusätzlich zur Muskelsymptomatik auch eine bilaterale Hochtonschwerhörigkeit aufweisen, die sich v. a. in den Frequenzbereichen von 4000–6000 Hz bemerkbar macht. Der Hörverlust kann progredient sein und später auch die niederen Frequenzbereiche betreffen. Eine solche Hochtonschwerhörigkeit wird bei Patienten mit kindlicher FSHD beobachtet

und scheint nach neueren Studien bei der häufigeren juvenilen oder adulten FSHD zu fehlen [8].

Auch können zusätzlich Veränderungen der Retinengefäße wie Teleangiectasien, Mikroaneurysmen, Gefäßverschlüsse und retinale Exsudate auftreten. Erfahrungsgemäß bleiben diese Augenhintergrundveränderungen asymptomatisch und führen nicht zum Sehverlust. Da bisher nur bei sehr wenigen Familien Retinaveränderungen nachgewiesen wurden, ist fraglich, ob eine Mikroangiopathie der Retina tatsächlich als integraler Bestandteil der Erkrankung FSHD anzusehen ist. Ventrikuläre Überleitungsstörungen und supraventrikuläre Arrhythmien sollen bei 5% der FSHD-Patienten bestehen. Ob die kardiale Symptomatik FSHD-bedingt ist, muss jedoch für jeden einzelnen Patienten kardiologisch abgeklärt werden.

Konventionelle klinische Diagnostik

Bei FSHD-Patienten tritt in der Regel nur eine geringfügige Erhöhung der Serumkreatinkinase auf. Im Elektromyogramm zeigen sich überwiegend myogene Veränderungen; charakteristisch ist das gleichzeitige Auftreten „neurogener“ Merkmale, wie eine frühzeitige Rekrutierung höheramplitudiger motorischer Einheiten. Entsprechend zeigt auch die Muskelhistologie variabel ausgeprägte und unspezifische Zeichen einer Myopathie kombiniert mit neurogenen Veränderungen (Fasertypengruppierung). Besonders irritierend und pathogenetisch unerklärt sind die bei einem Teil der Patienten erkennbaren entzündlichen Infiltrate in der Muskelbiopsie. Diese äußern sich in der MRT (Magnetresonanztomographie) als inhomogene Signalerhöhung innerhalb betroffener Muskeln [1].

Vererbung, Expressivität, Penetranz und Antizipation

Bei einer Manifestation im jungen Erwachsenenalter (70–90% aller Fälle) finden sich meist weitere Betroffene in der Familie, kompatibel mit einem autosomal-dominanten Erbgang. Für eine autosomal-rezessive oder X-chromosomale

Vererbung gibt es nach heutiger Kenntnis keine Anhaltspunkte.

Der Schweregrad (Expressivität) der Erkrankung ist interfamiliär und auch intrafamiliär sehr variabel. So kann z. B. die Gesichtsbeteiligung bei den betroffenen Familienmitgliedern sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Auch das Manifestationsalter (Penetranz) ist in den Familien Schwankungen unterworfen. Aufgrund von klinischen Daten wurde eine Penetranz von 95% bis zum 20. Lebensjahr ermittelt [4]. Unter Einbeziehung molekulargenetischer Befunde lag sie bei 83% bis zum 30. Lebensjahr, wobei Männer (95%) eine weit höhere Penetranz als Frauen (69%) aufwiesen [12].

In manchen Familien wird eine Antizipation, d. h. eine Verringerung des Manifestationsalters und eine Zunahme der Schwere der Symptomatik in den nachfolgenden Generationen, beobachtet. Die Grundlage der Antizipation ist bei der FSHD bisher nicht klar. Die Zahl der 4q35-spezifischen D4Z4-Elemente ist interfamiliär unterschiedlich, aber intrafamiliär konstant, auch in Familien mit Antizipation. Die Basis der dominanten Vererbung ist noch nicht schlüssig. Eine Haploinsuffizienz scheint als Erklärung ausgeschlossen zu sein, da eine Monosomie für den 4q35-Locus nicht zu einem FSHD-Phänotyp führt.

Seltener kann die Erkrankung auch erstmals (als sporadischer Fall) in einer Familie auftreten, dies trifft v. a. für die kindliche Form der FSHD zu. Meist ist dann von einer Neumutation auszugehen. In einigen Fällen kann jedoch auch ein germinaler/somatischer Mosaikstatus für die Genveränderung bei einem Elternteil vorliegen, sodass sich die Erkrankung zwar in der Elterngeneration nicht manifestiert (oder manchmal nur einseitig), jedoch weitervererbt wird. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Zahl der mütterlichen Mosaikträger 2,5-fach höher liegt als die der väterlichen [2]. Unabhängig davon, ob bei einem Erkrankten eine familiäre Form oder eine sporadische Manifestation im Rahmen einer Neumutation oder eines elterlichen Mosaikstatus vorliegt, vererbt er die Erkrankung autosomal-dominant weiter.

Molekulargenetik der FSHD

D4Z4-Locus in der Telomerregion 4q35 und molekulargenetische Diagnostik

Die klassischen FSHD-Fälle sind mit Deletionen einer unterschiedlichen Zahl von 3,3 kb großen KpnI-Wiederholungselementen (D4Z4-Elemente) assoziiert, die sich im Subtelomerbereich von 4q35 finden (■ **Abb. 2**). Während bei Gesunden die D4Z4-Kopienzahl zwischen 11 und 150 (EcoRI-Fragmentgrößen im Southern-Blot >38 kb) liegt, ist diese durch Deletionen bei FSHD-Patienten auf 10 und weniger Kopien (EcoRI-Fragmentgrößen ≤38 kb) reduziert [9]. Die Größe der Deletion variiert interfamiliär, zeigt aber intrafamiliär keine Veränderungen. Der Nachweis der D4Z4-Kopienzahl erfolgt bei Patienten durch eine genomische Southern-Blot-Analyse (EcoRI-Restriktionsverdau, DNA-Sonde p13E11). Es besteht eine lose Korrelation zwischen der Anzahl der verbliebenen D4Z4-Einheiten und der Schwere der Erkrankung. So sind bei der schweren infantilen Form meist nur 1–2 D4Z4-Einheiten vorhanden, während adulte, leichtere Formen z. B. 8–10 D4Z4-Einheiten aufweisen. 4q35-Fragmente ≥38–44 kb (>10–12 Elemente) im Übergangsbereich zwischen der D4Z4-Kopienzahl der Normal- und der FSHD-Population führen ganz gelegentlich zu Interpretationsschwierigkeiten, allerdings nur im familiären Kontext (wenige große Familien). In weniger als 2% der FSHD Familien scheint es keine Kopplung zu 4q35 zu geben, sodass es vielleicht genetische Heterogenität gibt.

Die Sonde p13E-11 kreuzhybridisiert mit hoch homologen Wiederholungselementen am 10q26-Locus, die nicht mit der Erkrankung assoziiert sind. Eine Unterscheidung zwischen FSHD-assoziierten 4q-Fragmenten und nicht erkrankungsassoziierten 10q-Fragmenten ist in der Regel durch einen EcoRI/BlnI-Doppelverdau möglich: 4q-Fragmente sind BlnI-resistent und verkürzen sich lediglich um 3 kb, während 10q-Fragmente BlnI-sensitiv sind und klein geschnitten werden (■ **Abb. 3**). Jedoch wurden interchromosomale subtelomerische Translokationen zwischen den Wiederholungs-

medgen 2009 · 21:337–342 DOI 10.1007/s11825-009-0176-5
© Springer Verlag 2009

W. Kress · S. Jakubiczka · M.C. Koch

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie. Aktuelle klinische und molekulargenetische Aspekte

Zusammenfassung

Die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD, MIM 158900) zählt zu den häufigsten Muskeldystrophien mit einer Prävalenz von mindestens 1:20.000. Bei den meisten Patienten manifestiert sich die langsam progrediente Myopathie in der 2. Lebensdekade mit einer Schwäche der Gesichts- und Schultermuskulatur sowie der Oberarme. Typischerweise sind die unteren Extremitäten erst im weiteren Verlauf betroffen. In selteneren kindlichen Fällen treten die Symptome schon in der 1. Dekade auf, und die Erkrankung verläuft schwer mit besonders starker Beteiligung der Gesichtsmuskulatur. Die Genetik der FSHD ist einzigartig und bis heute nicht endgültig geklärt. Ein direkter Gendefekt ist nicht bekannt. Es gibt eine enge Assoziation zur Deletion von subtelomerischen D4Z4-

Repeat-Einheiten auf Chromosom 4q. Man vermutet einen Positionseffekt dieser D4Z4-Repeats auf zentromerwärts gelegene Gene, die bei Patienten in der Muskulatur überexprimiert werden. Die molekulargenetische Diagnostik erfolgt durch den Nachweis eines verkürzten D4Z4-Fragments im Southern-Blot. Erschwerend kommt hinzu, dass 10q-Repeat-Einheiten zu D4Z4-Einheiten hochhomolog sind und beide untereinander ausgetauscht werden können. Nur verkürzte Repeatfragmente in einer speziellen 4q-Umgebung sind pathogen.

Schlüsselwörter

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie · Manifestation · D4Z4-Repeat-Einheiten · Positionseffekt · 4q-Subtelomer-Umgebung

Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Current clinical and molecular aspects

Abstract

Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD, MIM 158900) is one of the most frequent muscular dystrophies with a prevalence of at least 1:20,000. The slowly progressive myopathy normally begins in the second decade of life with weakness in facial muscles, shoulder muscles and proximal arm muscles. Lower extremities are typically affected in the later disease course. In rare pediatric cases, symptoms start in the first decade, and the disease takes a severe course with extreme manifestation in the face. The genetics of FSHD are complex and the pathomechanism is not well understood as yet. A direct gene defect is not known. There is a close association to deletions of subtelomeric D4Z4 repeats on

chromosome 4q. A positional effect of these D4Z4 repeats on centromeric genes is suspected, which seem to be overexpressed in the muscles of patients. Molecular diagnosis is based on the detection of shortened D4Z4 fragments in Southern blot analysis. Diagnosis is complicated by 10q repeats highly homologous to D4Z4 repeats, which are both interchangeable. Only shortened repeat fragments in a special 4q environment are pathogenic.

Keywords

Facioscapulohumeral muscular dystrophy · Manifestation · D4Z4 repeat units · Positional effect · 4q subtelomere

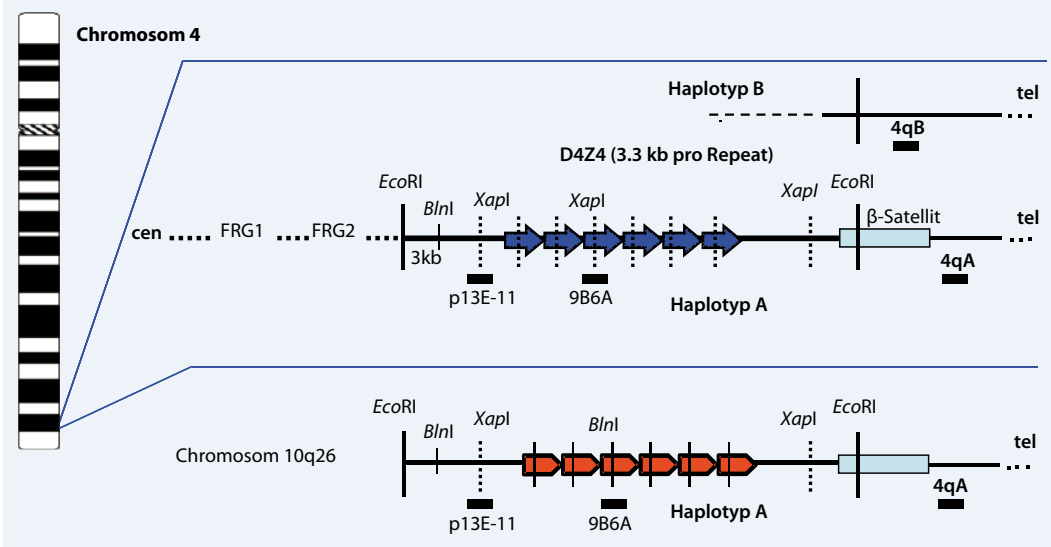


Abb. 2 ◀ D4Z4-Repeat-Einheiten in der q35-Subtelomerregion von Chromosom 4 mit benachbarten wichtigen Sequenzelementen (z. B. Sonde p13E-11, 9B6A, 4qA, 4qB und β -Satellit) und Genen (*FRG1*, *FRG2*) im Vergleich zur Chromosom-10q26-Subtelomerregion

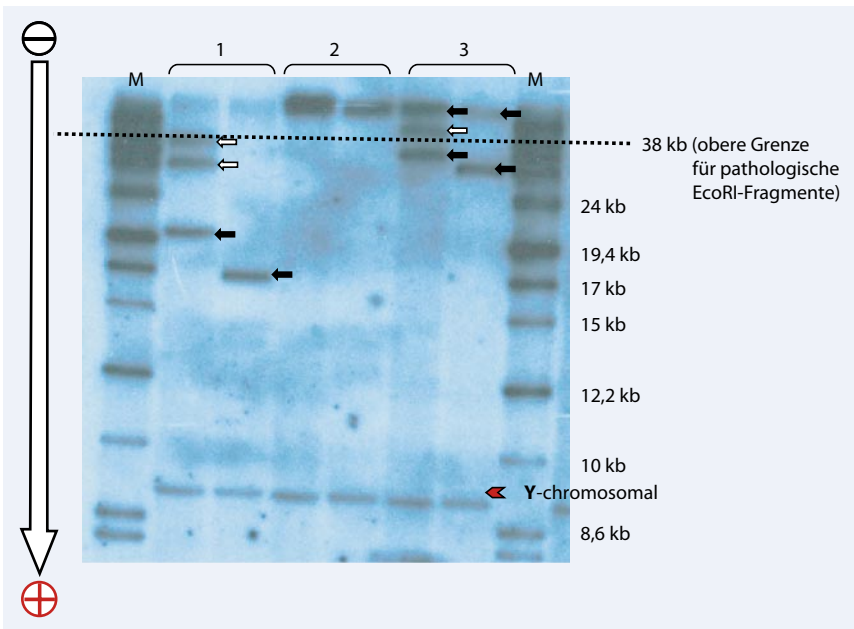


Abb. 3 ▲ FSHD-Southern-Blot: DNA von 3 Patienten, EcoRI- und EcoRI/BlnI-Verdau, jeweils nebeneinander aufgetrennt, Hybridisierung des Blots mit Sonde p13E-11, schwarzer Pfeil pathologische, im Doppelverdau erhalten bleibende 4q-Fragmente, weißer Pfeil kreuzhybridisierende, im Doppelverdau verschwindende 10q-Fragmente; Patient 1 und 3: FSHD, Patient 2: kein verkürztes 4q-Fragment, M Marker

einheiten der 4q35- und 10q26-Region in mindestens 10% der Normalbevölkerung beobachtet. Daher kann ein Chromosom 4 ein 10q26-spezifisches Ende tragen und umgekehrt. Nur Deletionen von Wiederholungseinheiten, die auf 4q35 lokalisiert sind, führen zu einem FSHD-Phänotyp, egal ob es sich um BlnI-resistente 4q- oder BlnI-sensitive 10q-Repeat-Einheiten handelt. Eine EcoRI/BlnI-Restriktionsanalyse ist daher im Rahmen eines molekulargenetischen Tests für die FSHD-Diagnostik unabdingbar.

Da eine enge Assoziation der Erkrankung zu der Anzahl der D4Z4-Wiederholungseinheiten besteht, kann auch bei Einzelpatienten eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden. Weist der Patient einen typischen Phänotyp und eine EcoRI-Fragmentgröße ≤ 38 kb (≤ 10 Elemente) auf (verbunden mit einer wohl definierten subtelomerischen 4q-Umgebung (so genannter Haplotyp A, s. unten), wird nach heutigem Wissensstand davon ausgegangen, dass eine FSHD vorliegt. Die Spezifität des mole-

kulargenetischen Tests liegt bei etwa 95%. Mit einer molekulargenetischen Fehldiagnose infolge von 4q/10q-Hybridfragmenten ist in weniger als 5% der FSHD-Fälle zu rechnen [3]. Im Prinzip handelt es sich um die Gefahr, kurze und damit pathognomonische 4q35-Fragmente zu übersehen, auf die 10q-Repeat-Einheiten transloziert sind (und die im Doppelverdau verschwinden). Solche durch Rekombination zwischen Chromosom 4q35 und 10q26 entstandene Hybridfragmente können durch den BlnI/BglII-Dosistest erkannt werden. Durch diesen kann die Anzahl der 4q35- und 10q26-Repeat-Regionen bestimmt werden [10].

Das Deletionsereignis des D4Z4-Repeat-Blocks ist eng an eine bestimmte 4q-Subtelomer-Umgebung geknüpft. Die An- oder Abwesenheit einer β -Satelliten-Sequenz telomerwärts von D4Z4 (Abb. 2) entscheidet darüber, ob ein so genannter A- oder B-Haplotyp vorliegt [7]. Auf Chromosom 10 gibt es nur den A-Haplotyp.

In folgenden Fällen empfiehlt sich die Charakterisierung der 4q-Telomer-Umgebung von D4Z4:

- verkürztes D4Z4-Fragment und atypischer Phänotyp,
- verkürztes D4Z4-Fragment bei einem Muskelkranken und bei gesunden Familienmitgliedern,
- sporadische muskelkranke Patienten mit grenzwertigen D4Z4-Fragmenten und passendem Phänotyp,
- Vorbereitung einer Pränataldiagnostik.

Der Aufwand ist beträchtlich und erfordert weitere Restriktionsverdau und Hybridisierungen. Ein verkürztes D4Z4-Fragment mit einem 4qB-Haplotyp ist nicht mit einer FSHD assoziiert.

Letztlich erübrigen sich invasive und aufwändige Maßnahmen zur Diagnose-sicherung (z. B. die Muskelbiopsie) durch den molekularen Test. In jedem Fall ist es ratsam, im Rahmen einer prädiktiven Diagnostik zunächst ein sicher erkranktes Familienmitglied zu testen, um so die 4q35-Deletion in der Familie nachzuweisen.

Epigenetischer Mechanismen der Pathogenese

Die pathogenetische Bedeutung der D4Z4-Deletionen für die Erkrankung FSHD ist bisher noch nicht endgültig geklärt. Ein Positionseffekt („position variegation effect“) wird favorisiert. Die Vorstellung ist, dass beim Gesunden ein Multiproteinkomplex an D4Z4 bindet und es im gesunden Muskel zu einer transkriptionellen Repression der zum Zentromer hin lokalisierten Gene *FRG2*, *FRG1* und *ANT1* kommt. Die Verminderung der D4Z4-Einheiten bei FSHD führt zu einer Überexpression der betreffenden Gene im Muskel, oder aber die Gene geraten unter den Einfluss des telomerischen Heterochromatins. Dies wird allerdings nicht in allen Studien bestätigt [11]. Auf welche Weise diese pathologische Überexpression zum Phänotyp führt und welches oder welche Gene letztendlich dafür verantwortlich sind, bedarf weiterer Experimente.

Die D4Z4-Repeateinheit enthält multiple offene Leseraster [6]. Das längste transkribierte Stück wird in Stammzellen, aber nicht in Fibroblasten und Muskelzellen transkribiert und als *DUX4*-Gen bezeichnet. In den Stammzellen wird es auch geringgradig translatiert und scheint ein Inhibitor in der frühen Myogenese zu sein. Über das embryonale Stadium hinaus wird eine bidirektionale Transkription kleiner RNA-Fragmente der D4Z4-Sequenz beobachtet, die als siRNA („small interfering RNA“) generiert aus dsRNA (Doppelstrang-RNA) entstehen. Ihre Rolle beim Silencingprozess von D4Z4 ist noch hypothetisch.

Methylierungsstudien ergaben, dass D4Z4 auf dem für die Erkrankung ausschlaggebenden 4q-Allel hypomethyliert ist (der Methylierungsgrad ist etwa um den Faktor 2 reduziert). Es scheint ganz selten phänotypische FSHD-Patienten mit einer Hypomethylierung beider 4q-Allele ohne eine Kontraktion von D4Z4 zu geben [11]. Hypomethylierung kann eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für das Auftreten einer FSHD sein.

Therapie

Versuche, mit konventionellen Medikamenten (Kortisonderivate, Albuterol, Folsäure) den Krankheitsverlauf zu beeinflussen, zeigten keinen anhaltenden Erfolg [11] und hatten keine Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten. Leichtes Muskeltraining wirkte sich nicht schädlich auf das Muskelgewebe aus und steigerte zumindest subjektiv das Wohlbefinden. Gentherapeutische Ansätze scheitern dagegen im Moment an der komplexen Pathogenese der FSHD.

Korrespondenzadresse

Dr. W. Kress
Institut für Humangenetik, Biozentrum,
Universität Würzburg
Am Hubland, 97074 Würzburg
wkress@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Kan HE, Scheenen TW, Wohlgemuth M et al (2009) Quantitative MR imaging of individual muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 19:357–362
2. Köhler J, Rupilius B, Otto M et al (1996) Germline mosaicism in 4q35 facioscapulohumeral muscular dystrophy (*FSHD1A*) occurring predominantly in oogenesis. *Hum Genet* 98:485–490
3. Lemmers RJ, Van der Maarel SM, Van Deutekom JC (1998) Inter- and intrachromosomal sub-telomeric rearrangements on 4q35: implications for facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) aetiology and diagnosis. *Hum Mol Genet* 7:1207–1214
4. Lunt PW, Compston DA, Harper PS (1989) Estimation of age dependant penetrance in facioscapulohumeral muscular dystrophy by minimising ascertain bias. *J Med Genet* 26:755–760
5. Pandya S, King WM, Tawil R (2008) Facioscapulohumeral dystrophy. *Phys Ther* 88:105–113

6. Snider L, Asawachaicharn A, Tyler AE et al (2009) RNA transcripts, miRNA-sized fragments and proteins produced from D4Z4 units: new candidates for the pathophysiology of facioscapulohumeral dystrophy. *Hum Mol Genet* 18:2414–2430
7. Thomas NS, Wiseman K, Spurlock G (2007) A large patient study confirming that facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) disease expression is almost exclusively associated with an FSHD locus located on a 4qA-defined 4qter subtelomere. *J Med Genet* 44:215–218
8. Trevisan CP, Pastorello E, Ermani M (2008) Facioscapulohumeral muscular dystrophy: a multicenter study on hearing function. *Audiol Neurootol* 13:1–6
9. Upadhyaya M, Maynard J, Rogers MT (1997) Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): validation of the differential double digestion for FSHD. *J Med Genet* 34:476–479
10. Van der Maarel SM, Deidda G, Lemmers (1999) A new dosage test for subtelomeric 4;10 translocations improves conventional diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *J Med Genet* 36:823–828
11. Van der Maarel SM, Frants RR, Padberg GW (2007) Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta* 1772:186–194
12. Zatz M, Marie SK, Cerqueira A et al (1998) The facioscapulohumeral muscular dystrophy (*FSHD1A*) gene affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet A* 77:155–161

Hier steht eine Anzeige.

