

Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin III

Direktor: Professor Dr. med. Hartmut Döhner

**Epidemiologie der Kongenitalen Dyserythropoetischen
Anämie (CDA) in Amerika, Asien,
Australien und Neuseeland**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Uta Maria Keppler

Waiblingen

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. M. Bommer
2. Berichterstatter: PD Dr. D. Fürst

Tag der Promotion: 19. Oktober 2018

Widmung

Ich widme diese Arbeit meiner Oma Elisabeth Matzner.

Ohne sie hätte ich vielleicht niemals das Interesse und den Mut gehabt Medizin zu studieren.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Übersicht über alle CDA-Typen	3
1.2 Klinik	4
1.3 Diagnostik.....	7
1.4 Differentialdiagnosen	10
1.5 Genetik	11
1.6 Komplikationen	13
1.7 Therapie.....	14
1.8 Prognose	18
1.9 Hypothese.....	18
2 Methodik und Material	19
2.1 Untersuchungsgebiet.....	19
2.2 Bevölkerungswissenschaftliche Daten.....	19
2.3 Datenerfassung und Dokumentation	23
2.4 Besondere Probleme	26
2.5 Statistische Verfahren und epidemiologische Parameter.....	29
2.6 Ethikvotum	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Übersicht über alle Fälle	31
3.2 Fallzahlen und Verteilung der CDA-Typen innerhalb Amerikas	32
3.3 Fallzahlen und Verteilung der CDA-Typen innerhalb Asiens	34
3.4 Verteilung der CDA-Typen innerhalb Ozeaniens	36
3.5 Verhältnis der beiden häufigsten Subtypen CDA I und CDA II	36

3.6	Verhältnis von männlichen und weiblichen Patienten	37
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	37
4	Diskussion	40
5	Zusammenfassung.....	43
6	Literaturverzeichnis	45
	Danksagungen.....	47
	Lebenslauf	48

Abkürzungsverzeichnis

A	Afrika
ALIVEDATE	letzter Tag, an dem als lebend bekannt
AS	Asien
AUS	Australien
B19V	Parvovirus B19
CDA	Kongenitale Dyserythropoetische Anämie, engl. Congenital Dyserythropoietic Anaemia
CDA-UPN	CDA Unique Patients Number
DEATHDATE	Sterbedatum
DIAGDATE	Datum der Diagnosestellung
DOB	Date of Birth
E	Europa
Fe	Eisen
g/dl	Gramm pro Deziliter
Hb	Hämoglobin
HEMPAS	Hereditary Erythroblastic Multinuclearity with Positiv Acified Serum
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HS	Hereditäre Sphärozytose
IgM	Immunglobulin M
IFN- α	Interferon alpha
ISO	International Organization for Standardization
IU	international Units

KMT	Knochenmarktransplantation
LDH	Lactatdehydrogenase
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
Mio	Millionen
m ²	Quadratmeter
NA	Nordamerika
PD	Privatdozent
pH	pondus Hydrogenii
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Refworks-ID	Identifikationsnummer des Patienten im Refworks System
RM-NO	Reference Manager Nummer
SA	Südamerika
SCD	Sichelzellanämie, engl. Sickle Cell Disease
SDS-Page	Sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel electrophoresis
SST	Säure-Serum-Test
UPN	Unique patient number

1 Einleitung

Die Kongenitalen (im Englischen congenitale) Dyserythropoetischen Anämien (CDA) gehören zu einer sehr seltenen Gruppe heterogener hämatologischer Erkrankungen, die sich sowohl im klinischen als auch im genetischen Erscheinungsbild unterscheiden**(10)**.

Aufgrund der enormen Seltenheit (etwa 1000 bekannte Fälle weltweit Stand 31.07.2013) gibt es bisher über die Prävalenz der CDA kaum Daten. Die wenigen Daten, die es gibt, beschränken sich vor allem auf Fälle aus Deutschland beziehungsweise Europa. Diese, aber auch wenige Daten aus außereuropäischen Ländern, sind im Deutschen Register für Kongenitale Dyserythropoetische Anämien zusammengefasst Das Register wurde von Prof. Dr. Hermann Heimpel in Ulm seit 1993 geführt. Alle bekannten Fälle seit 1967 wurden retrospektiv hinzugefügt. Seit dem Tod von Professor Heimpel im Herbst 2014 wird das Register von PD Dr. Bommer in Göppingen geführt.

Eine Veröffentlichung oder Studie zur Epidemiologie oder Prävalenz der CDA in außereuropäischen Ländern gibt es bisher noch nicht. Es gibt nur einzelne in der Literatur beschriebene Fälle, aber keine Aussage hinsichtlich Vorkommen und Häufigkeit in anderen Ländern der Welt.

Der Mangel an Informationen liegt an der Seltenheit und im Allgemeinen dem schlechten Bekanntheitsgrad der Krankheit. Und an der Schwierigkeit der Diagnostik vor allem in wenig entwickelten Ländern. Außerdem hat die CDA Ähnlichkeiten zu anderen hämatologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der β -Thalassämie oder der hereditären sideroblastischen Anämie. Somit dürften viele Fälle durch Fehldiagnosen unerkant geblieben sein **(10)**.

Ich verweise hier auf den Methodikteil, wo Näheres zu den Schwierigkeiten der Datenerhebung behandelt wird.

Ziel meiner Arbeit ist es, einen möglichst vollständigen Überblick über die Prävalenz der CDA in bestimmten außereuropäischen Ländern zu geben, deren Verteilungsmuster dort und einen Zusammenhang oder Unterschied zum Verteilungsmuster in europäischen Ländern und anderen Teilen der Welt zu untersuchen.

Um diesen Vergleich erzielen zu können, ist es nötig, die aktuelle Prävalenz der CDA weltweit zu überprüfen. Hierzu wurde die Welt in zwei große Bearbeitungsgebiete eingeteilt, wobei jeder Teil in einer eigenen Dissertation bearbeitet werden soll. Zum einen Gebiet gehören Europa und Afrika, das andere Gebiet beschäftigt sich mit Amerika, Asien, Australien und Neuseeland. Im folgenden Text dieser Dissertation wird dieses Gebiet der Einfachheit halber als „außereuropäische Länder“ bezeichnet.

Israel wurde in das europäische Gebiet mit eingeschlossen, die Türkei wurde Asien zugerechnet.

Außerdem soll durch die Dissertationen das schon vorhandene Register aktualisiert und erweitert werden. Des Weiteren sollen noch mehr Kollegen auf diese seltene Krankheit aufmerksam gemacht werden, so dass den betroffenen Patienten im einzelnen Fall schneller und besser geholfen werden kann, denn deren Behandlung ist in weiten Teilen der Welt noch unzureichend oder schlichtweg nicht vorhanden.

Im Folgenden möchte ich zunächst genauer auf die verschiedenen Typen der Kongenitalen Dyserythropoetischen Anämie und deren Besonderheiten eingehen.

Erstbeschreiber der CDA waren 1966 Crookston (spätere CDA II)(4) und 1967 Wendt und Heimpel (spätere CDA I)(20).

Bis heute wurden vier verschiedenen Typen beschrieben, CDA-Typ I-III und Typ Varianten. Man nimmt heute an, dass Typ II am häufigsten vertreten ist, gefolgt von Typ I, III und zum Schluss die Varianten.

1.1 Übersicht über alle CDA-Typen

Tabelle 1, Übersicht über alle CDA (Congenitale Dyserythropoetische Anämie)-Typen mit Auflistung unterschiedlicher Eigenschaften, Genetik, Therapiemöglichkeiten und Häufigkeit

CDA Typ	I	II	III	Varianten
Anämie	Hyperchrom Makrozytär	Normochrom Normozytär	Mild, Makrozytär	Sehr stark
Morphologie	Chromatinbrücken, verändertes Chromatin	Zahlreiche zwei- und mehrkernige Zellen, Doppelmembranen	Vielkernige Riesenerythroblasten	Ähneln Typ II sehr stark
Säure-Serum-Test, Reaktion mit Anti i	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ
Mutiertes Gen und betroffenes Chromosom	CDAN 1, Chromosom 15	SEC23B, Chromosom 20	KIF 23, Chromosom 15	unbekannt
Vererbungsmuster	Autosomal rezessiv	Autosomal rezessiv	Autosomal dominant	Autosomal rezessiv
Therapie	Interferon alpha	Splenektomie	unbekannt	unbekannt
Damit verbundene Dysmorphologie	Fehlbildungen des Skeletts	Eine Beschreibung einer geistigen Retardierung	Retinaveränderungen	Selten hydropsfetalis
Anzahl bekannter Fälle weltweit	>300	~150	< 30	~70

(10,17)

1.2 Klinik

Das dominierende klinische Erscheinungsbild bei allen CDA-Typen ist eine ineffektive Erythropoese begleitet von einer verkürzten Erythrozytenüberlebenszeit und damit einer chronischen Hämolyse. Folge ist eine Anämie, deren Schweregrad individuell sehr stark variiert, sowohl die CDA-Typen untereinander aber auch innerhalb eines Typen. Sogar betroffene, genetisch identische Geschwisterpaare haben oft sehr unterschiedliche Ausprägungen der Anämie. Manche Patienten benötigen schon in utero Transfusionen, andere sind lebenslang von regelmäßigen Transfusionen abhängig. Wieder andere haben nur sehr grenzwertige Hämoglobinwerte, dafür aber eine ausgeprägte Makrozytose (MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) Werte zwischen 100-120fl).

Allen gemeinsam ist die Resistenz gegenüber konventionellen therapeutischen Maßnahmen, insbesondere sind sie resistent gegenüber Vitaminsubstitutionen und Steroidbehandlung. Trotz der stark verkürzten Erythrozytenüberlebenszeit, insbesondere bei der CDA II (**8**) sind die Retikulozytenzahlen inadäquat oder nur geringfügig erhöht. Es kommt zu einer Hyperbilirubinämie, Hyperbilirubinurie und zu einer Verminderung des Haptoglobins im Serum. Viele Patienten haben einen leichten Ikterus. Kommt es zu einem ausgeprägten Ikterus, so sollte an Begleiterkrankungen oder Folgeerscheinungen, wie z.B. eine Leberzirrhose durch transfusionsbedingte Hämosiderose gedacht werden(**10**).

Im Rahmen der chronischen Hämolyse entwickeln die Patienten meist bis ins Erwachsenenalter eine ausgeprägte Splenomegalie im Sinne einer Aktivitäts-Hyperplasie. Viele leiden an einer Cholecysto- oder Choledocholithiasis infolge des erhöhten Hämoglobinumsatzes. Infolge der Anämie kommt es zu einer verminderten Hepcidinbildung, die wiederum zu einer Eisenüberladung durch deutlich vermehrte Darmresorption führt. Der gestörte Eisenstoffwechsel mit sekundärer Hämochromatose bedingt teilweise eine hypophysäre Insuffizienz, einen Diabetes mellitus Typ 2 sowie einen Hypogonadismus mit verzögerter Pubertät(**17, 7**). Beim Ungeborenen kann eine Wachstumsretardierung auftreten. Diese ist unmittelbare Folge der fetalen Anämie. Es kann zur Ausbildung eines Hydrops fetalis kommen. Die Morbidität und Mortalität ist erhöht. Etwa 5% der Patienten können davon betroffen sein(**8**). Ein weiteres perinatales Problem kann ein persistierender fetaler Kreislauf sein(**17**).

1.2.1 CDA-Typ I

Die Anämie der CDA I-Patienten ist meist hyperchrommakrozytär und stark ausgeprägt mit Hb-Werten zwischen 7 und 11 g/dl. Außerdem kann man bei vielen Patienten eine deutliche Poikilozytose und Anisozytose feststellen.

Abgesehen von der Splenomegalie kann man bei diesen Patienten auch häufig eine Hepatomegalie feststellen **(21)**.

Bei etwa 20% der betroffenen Kinder konnten außerdem Fehlbildungen des Skeletts festgestellt werden: Syndaktylien an Händen und Füßen, fehlende Zehen- oder Fingernägel und Polydaktylien. Außerdem wurde gelegentlich eine gesteigerte Hautpigmentierung beobachtet und in seltenen Fällen auch neurologische Defizite**(21)**.

1.2.2 CDA-Typ II

Hier findet man meist eine normochrome und normozytäre Anämie, nicht ganz so stark ausgeprägt mit Werten im Mittel zwischen 8 und 12 g/dl**(10)**. Es wird aber auch von Werten zwischen 5,5 und 15,2 g/dl berichtet**(21)**.

Im Allgemeinen gibt es bei diesem Typ der CDA häufig Patienten, die wenige oder keine Symptome zeigen, aber auch hier kann man neben der Splenomegalie bei knapp der Hälfte der Betroffenen eine Hepatomegalie beobachten. In seltenen Fällen wurde von einer geistigen Retardierung berichtet**(21)**.

1.2.3 CDA-Typ III

CDA-Typ III ist der seltenste aller CDA-Typen. Er wurde bereits in den 1960er Jahren zum ersten Mal beschrieben. Dabei verwendete der Erstbeschreiber den Begriff „Hereditäre, gutartige Erythroretikulose“. Bevor diese Fälle zum Typ III zusammengefasst wurden, fand man auch Patientenbeschreibungen unter dem Namen „Västerbotten-Anomalie“. Der Name ruht daher, dass die Urahnen einer großen betroffenen Familie aus Schweden, aus dem Ort Västerbottenslän stammen **(10, 18, 21)**.

Auch dieser Typ der CDA ähnelt den anderen Typen, allerdings ist die Anämie hier nicht sehr stark ausgeprägt (Hb-Werte von 7-14,5 g/dl)**(21)**, so dass auch

Transfusionen nie nötig werden**(10)**. Auch die Eisenüberladung bleibt hier aus, wodurch auch keine Hämochromatose zu befürchten ist**(11)**.

Etwa ein Drittel der betroffenen Patienten klagten über allgemeine Beschwerden, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder allgemeine Schwäche. Diese Symptome verstärkten sich während einer Schwangerschaft, nach einem erlittenen Trauma oder während die Patienten an einer Infektion litten **(18)**.

Die Symptome, die diesen Typ wesentlich von den anderen unterscheidet, sind Veränderungen an der Retina der Patienten. Diese Veränderungen treten gehäuft ab einem Alter von etwa 55 Jahren auf. Sie äußern sich entweder in einer Makuladegeneration oder in angioiden Netzhautstreifen der Retina **(10, 21)**.

Außerdem gibt es eine hohe Inzidenz der monoklonalen Gammopathie mit oder ohne Plasmozytom**(10)**.

Auch wenn die beschriebenen Symptome der CDA III-Patienten sich ähneln, so gibt es in der Literatur doch auch große Unterschiede in der klinischen Manifestation dieser Krankheit **(18)**.

1.2.4 CDA-Typ Varianten

Es wurden einige Fälle beschrieben, bei denen man keine eindeutige Zuteilung zu den Typen I bis III vornehmen konnte. Hier spricht man von der Gruppe der Varianten Typen. Bei diesen Typen wurde allgemein von sehr starken Formen der Anämie bereits im Kindesalter berichtet, die auch schon früh mit Transfusionen behandelt werden müssen. Selten fand man zusätzlich einen hydrops fetalis. Diese Fälle werden auch als CDA-Typ IV bezeichnet**(10)**.

Es existieren noch einige weitere Berichte über Fälle, die nicht den drei Haupttypen zugeordnet werden können. Manche Autoren versuchen, weitere Typen zu klassifizieren. Hierbei findet man Klassifikationen der CDA bis zu sechs verschiedenen Typen**(21)**. Diese Einteilung ist aber nicht allgemein akzeptiert.

Weitere seltene Symptome, die bei den varianten Formen auftreten können sind:

- Thrombozytopenie (ein Fall)
- Eine vererbte Form der uneffektiven Erythropoese ohne deutliche Zeichen einer Anämie, aber mit einer überwiegend unkonjugierten Hyperbilirubinämie
- Eine markante Erythroblastose nach Splenektomie

1.3 Diagnostik

Um eine sichere Diagnose stellen zu können, müssen vier Kriterien erfüllt sein:

1. Anzeichen einer kongenitalen Anämie oder eines Ikterus oder eine positive Familienanamnese
2. Anzeichen einer uneffektiven Erythropoese
3. Typische morphologische Erscheinungsbilder der Erythroblasten im Knochenmark. Diese Veränderungen (siehe unten) sind ausschlaggebend für die Diagnose einer CDA, da sie als spezifisch angesehen werden können
4. Ausschluss anderer erblichen Anämien, die Kriterium 1 und 2 erfüllen **(10)**.

Auch hier kann man für jeden CDA-Typ spezifische Merkmale aufzeigen. Alle CDA-Typen haben aber gemeinsam, dass das Knochenmark hyperzellulär ist. Dies zeigt sich in einer enormen und fast ausschließlichen Zunahme der Erythroblasten. Das Verhältnis zwischen Erythro- und Granulopoese ist 4 zu 10. Normale Werte liegen hier bei 0.3 zu 1.0 **(10)**.

Für die Diagnose ist es außerdem erforderlich, dass man sowohl peripheres Blut als auch Knochenmarksaspirat untersucht. Dies kann sowohl lichtmikroskopisch als auch elektronenmikroskopisch erfolgen **(10)**.

Außerdem kann man die Zunahme des erythropoetischen Gewebes auch nachweisen, indem man die löslichen Transferrinrezeptoren im Serum bestimmt. Ein Eisenmangel sollte vorher ausgeschlossen sein **(10)**.

Es sind einige Fälle bekannt, in denen es aber auch zur Verdachtsdiagnose CDA kam, welche sich später als falsch herausstellte.

In diesen Fällen litten die Patienten an einer sideroblastischen Anämie oder einer Thalassämie statt an einer CDA **(8)**.

Es gilt also, auch diese Fälle von tatsächlichen CDA-Fällen zu unterscheiden und auszuschließen.

1.3.1 CDA-Typ I

Bei diesen Patienten kann man unter dem Mikroskop immer grob basophil getüpfelte Zellen finden (howell-jolly-Körperchen.) Proerythroblasten und basophile unreife Erythroblasten erscheinen hingegen normal. Der Beginn der Veränderungen liegt im Stadium der reifen basophilen Erythroblasten. Es sind große polyploide Zellen, und häufig haben sie zwei oder mehr Nuclei. Je nachdem wie stark die Zellen beeinflusst sind, erscheint das Chromatin mehr oder weniger stark gefleckt; die normale Chromatinstruktur geht verloren. Unter dem Elektronenmikroskop dominiert dies aufgrund der Kondensation des Hämochromatins als „swiss-cheese-like“. Es kann auch zu einer Auflösung der Kernmembran kommen **(7, 10, 17)**.

Charakteristischerweise kann man sowohl bei splenektomierten Patienten als auch bei Patienten mit noch vorhandener Milz Cabot'sche Ringe finden **(7)**.

Bei über der Hälfte der polychromatischen Erythroblasten kann man deutliche Veränderungen der Kernstruktur finden. Diese wirken nicht selten wie Artefakte, da die Kerne nur noch fleckig und aufgelockert erscheinen **(8)**.

Spezifisch für die CDA I sind dünne Chromatinbrücken zwischen zwei nicht vollständig getrennten Erythroblasten. Diese sind aber dennoch nur schwer zu finden, da nur etwa 3% der Zellen davon betroffen sind. Aus diesem Grund wird empfohlen, mindestens 500 Zellen zu beurteilen, wenn man nach dieser Veränderung sucht **(10)**.

1.3.2 CDA-Typ II

Für den CDA-Typ II gibt es einen spezifischen Test, den man in der Diagnostik anwenden kann. Es handelt sich hierbei um einen Serum-Säure-Test, der bei CDA II-Patienten immer positiv ausfällt. Daher wird für die CDA II auch das Synonym

HEMPAS verwendet. HEMPAS steht für Hereditary Erythroblastic Multinuclearity associated with a Positive Acidified Serum Test **(5, 10, 21)**.

Der Test ist positiv, wenn es zur Lyse von CDA II-Erythrozyten kommt, nachdem man sie mit IgM-Antikörperhaltigen Seren gesunder Menschen bei einem pH-Wert von 6,7 gemischt hat **(17)**.

Lichtmikroskopisch sind auch in diesem Fall 10-35% der späten Vorläuferzellen zwei- oder mehrkernig, wobei die Einzelkerne das gleiche Reifungsstadium und einen identischen DNA-Gehalt aufweisen, ganz im Gegensatz zu CDA-Typ I oder III. Nicht selten findet man vermehrt speichernde Makrophagen. Außerdem kann man schwach blau gefärbte Pseudo-Gaucher-Zellen finden. Diese enthalten Glykoproteine und Glykopeptide; im Gegensatz zu Gaucher-Zellen, die Phospholipide enthalten **(7, 8, 21)**.

Im Elektronenmikroskop ist auffällig, dass man bei den meisten der frühen und späten polychromatischen Erythroblasten eine doppelte Membran sehen kann, die aber immer wieder unterbrochen ist. Diese Doppelmembran konnte als „Anlagerung von endoplasmatischem Retikulum identifiziert werden“ **(17)**. Außerdem konnte gezeigt werden, dass solche Zellen nicht mehr vollständig zur Biosynthese fähig sind **(21)**.

Membranveränderungen können auch durch sehr spezifische biochemische Tests nachgewiesen werden. Hier zeigt sich bei der SDS-PAGE (sodiumdodecylsulfate-polyacrylamidegelelektrophorese, Protein Gel Elektrophorese), dass sowohl Bande 3 (Anionen Austausch Protein 1) als auch Bande 4,5 (Glucosetransporter 1) schmaler sind und eine erhöhte Durchwanderungsgeschwindigkeit aufweisen **(10, 18)**.

Dies erklärt sich durch eine defekte Glykosylierung, in diesem Fall eine verminderte Glykosylierung des Anionen Transporter Proteins **(17, 21)**.

Eine weitere Besonderheit der CDA II-Erythrozyten ist die erhöhte Expression des i-Antigens auf dessen Membran, welches auf normalen Nabelschnurerythrozyten vorhanden ist **(8, 17)**. Das führt dazu, dass alle CDA II-Erythrozyten in unterschiedlichen Ausmaß Anti-i binden **(7)**.

1.3.3 CDA-Typ III

Die besondere Auffälligkeit im Knochenmark dieser Patienten ist das Vorkommen von vielkernigen Riesenerythroblasten. Sie sind typisch für die CDA III(18). Sie weisen bis zu zwölf ungleich große Kerne mit unterschiedlichem DNA-Gehalt auf(8). Sie werden auch Gigantozysten oder Gigantoblasten genannt und ähneln denen, die man auch bei Patienten mit einem Parvovirus B19 finden kann(10, 21). Manche Erythroblasten zeigen megaloblastische Veränderungen, die aber unabhängig von einem Vitamin B12- oder Folsäuremangel sind(17, 21).

Elektronenmikroskopisch wurden bei den Gigantoblasten Veränderungen beschrieben. Diese sind Kerneinschlüsse, Kernverschmelzungen, intranukleäre Spalten und Zisternen (17).

1.3.4 CDA-Typ Varianten

Viele der CDA Varianten haben große morphologische Ähnlichkeiten zum Typ II. Allerdings ist der Säure-Serum-Test in diesen Fällen immer negativ, weshalb man sie nicht zu diesem Typ zählen kann (10).

In anderen Fällen kann man dysplastische Erythroblasten sehen, die Kerne mit abnormalen Formen haben oder die intraerythroblastäre Ablagerungen aufweisen, die alpha-Globin-Ketten ähneln(21).

1.4 Differentialdiagnosen

Aufgrund der klinischen Gegebenheiten der einzelnen CDA-Typen kommt es durch eine Auswahl an Differentialdiagnosen häufig zu anfänglichen Fehldiagnosen.

Die Differentialdiagnosen zu allen CDA-Typen sind andere kongenitale Anämien, wie die hereditäre sideroblastische Anämie, die Thalassämie oder bestimmte Formen der Hämoglobinopathie. Außerdem gibt es Ähnlichkeiten zu myelodysplastischen Syndromen oder zu hyperchromen makrozytären Anämien, die durch einen Mangel an Vitamin B12 oder Folsäure hervorgerufen werden können (10).

Eine weitere Differentialdiagnose können auch verschiedene Leukämieformen sein(5). Aber auch Arsenvergiftungen, schwere Lebererkrankungen, Infektionen

mit HIV, Kala-Azar oder Malaria und kongenitale Erkrankungen wie das Lesh-Nyhan-Syndrom **(17)** kommen differentialdiagnostisch in Frage.

1.4.1 CDA-Typ I

Die häufigste Differentialdiagnose der CDA I ist die hyperchromemakrozytäre Anämie sowie die megaloblastäre Anämie **(8, 10)**.

1.4.2 CDA-Typ II

Eine der häufigsten Vordiagnosen dieser Patienten lautet nichtklassifizierte hämolytische Anämie**(8)**. Als eine weitere wesentliche Differentialdiagnose muss man hier aber auch die hereditäre Sphärozytose (HS) nennen. Der Unterschied ist jedoch, dass die Anisozytose bei CDA II größer ausgeprägt ist, die Hämoglobinkonzentration hingegen niedriger ist. Das Verhältnis zwischen Anisozytose und Hämoglobinkonzentration ist daher bei der CDA wesentlich größer als bei der HS **(10)**.

Als weitere Differentialdiagnosen kommen die hämolytische Anämie und die Thalassemia major in Frage **(10)**.

1.4.3 CDA-Typ III und Varianten

Die Differentialdiagnosen des CDA-Typ III und der Varianten unterscheiden sich nicht von denen von Typ I und II.

1.5 Genetik

Da zu den ersten beschriebenen Fällen auch zwei Geschwisterpaare zählten, hatten Heimpel und Wendt schon am Anfang der Untersuchungen den Verdacht, dass es sich bei den kongenitalen erythropoetischen Anämien um einen autosomal rezessiven Erbgang handelt **(6)**.

Aber Crooksten stellte in seiner Erstveröffentlichung fest, dass es auch Fälle mit autosomal dominantem Erbgang gibt **(5)**.

Welche Gene dabei für welchen CDA-Typ verantwortlich sind, wurde erst später entdeckt, beziehungsweise ist noch nicht bei allen Typen vollständig verstan-

den. Auch zu den pathologischen Mechanismen, die allen Formen der CDA zugrunde liegen, ist bisher kaum etwas bekannt**(18)**.

1.5.1 CDA-Typ I

Der CDA-Typ I gehört zu den autosomal rezessiv vererbten Typen der Kongenitalen Dyserythropoetischen Anämien.

Das verantwortliche CDAN1-Gen wurde auf dem langen Arm des Chromosoms 15 entschlüsselt **(21)**. Dieses Gen kodiert für das Codanin-1-Protein. Der Zusammenhang zwischen Mutationen im CDAN1-Gen und einer ineffektiven Erythropoese wurde noch nicht verstanden **(10)**.

Bei etwa 20% der anhand von pathologischem Knochenmark diagnostizierten CDA I-Patienten, konnte auch retrospektiv kein Nachweis einer Genmutation des CDAN1-Gens nachgewiesen werden.

1.5.2 CDA-Typ II

Auch CDA-Typ II wird autosomal rezessiv vererbt. Das für den CDA-Typ II verantwortliche Gen SEC23B wurde erst später, durch zahlreiche Analysen von Familien, die an CDA II erkrankt sind, auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 entdeckt**(8, 21)**. In Analogie zum CDAN1-Gen bei der Typ I CDA ist auch vom SEC23B Gen die zelluläre Rolle noch nicht verstanden **(12)**.

Allerdings scheinen bei der CDA II verschiedene Gendefekte vorzuliegen, da auch zwei nicht verwandte Familien beschrieben sind, bei denen keine Verbindung zu dem Genort besteht**(17)**.

1.5.3 CDA-Typ III

Es ist bekannt, dass CDA-Typ III autosomal dominant vererbt wird. Einige wenige Ausnahmen scheinen einem autosomal rezessiven Erbgang zu folgen oder aber gibt es einige de novo spontane dominante Mutationen**(18)**. Das für die CDA-Typ III verantwortliche Gen liegt in der Nähe des CDAN1-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 15 (Chromosom 15q22)**(10, 21)**. Im Jahr 2013 konnte auch das für die CDA III verantwortliche Gen entschlüsselt werden. Es handelt sich hierbei

um das KIF23-Gen. Es kodiert für ein Mitose Kinesin-like Protein 1, das eine wichtige Rolle in der Zellteilung spielt**(12)**. Interessanterweise wird es nicht nur während der Zellteilung auf Erythroblasten exprimiert, sondern auch auf B-Zellen und Zellen der Retina **(18)**.

Bei dieser seltenen dominanten Form kann es zu intrauterinen Fetopathien kommen, wenn eine materne CDA vorliegt **(8)**.

1.5.4 CDA-Typ Varianten

Die Varianten-Typen der CDA folgen ebenfalls einem autosomal rezessivem Erbgang **(10)**. Auch hier konnten im Jahr 2013 Mutationen in zwei Genen entschlüsselt werden, die für die Varianten-Formen der CDA verantwortlich gemacht werden können: KLF1 und GATA-1. Dabei handelt es sich um Transkriptionsfaktoren der Erythropoese**(12)**.

Damit ist heute bei fast allen CDA-Patienten eine molekulare Diagnostik möglich **(12)**.

1.6 Komplikationen

Bei CDA-Patienten sammelt sich im Laufe ihres gesamten Lebens reichlich Eisen im Körper an, was die stetig steigenden Ferritinwerte belegen. Bei manchen Patienten beginnt die starke Eisenablagerung schon im Kindesalter (CDA I), andere wiederum sind nicht so stark betroffen**(10)**. Je nach dem, wie stark ausgeprägt die sekundäre Hämochromatose ist, kann es zu verschiedenen Komplikationen und Folgeerscheinungen kommen. Aus diesem Grund ist es essentiell wichtig, dass die Ferritinwerte der Patienten regelmäßig überprüft und gegebenenfalls behandelt werden. Die Therapiemöglichkeiten werden in Abschnitt 1.7 näher erläutert.

Bei einigen Betroffenen mit starker Eisenüberladung konnte man Leberzirrhosen, endokrine Dysfunktionen und Hautpigmentierungen feststellen. Weitere Komplikationen können die Entwicklung eines Diabetes mellitus oder eine sekundäre Kardiomyopathie sein **(6, 21)**. Interessanterweise hatte keiner der Patienten eine Eisenüberladung des Herzens **(19)**.

Das Serumferritin, die Eisenüberladung der Leber sowie die endokrinen Komplikationen stiegen mit dem Alter der Patienten **(19)**.

Weitere Komplikationen können durch Gallensteine entstehen, an denen viele CDA I-Patienten leiden**(10)**. So kann zum Beispiel ein Verschluss der Gallenwege durch Gallensteine zu einer akuten oder chronischen Cholezystitis, akuten oder chronischen Pankreasentzündungen und / oder zu einem Ikterus führen.

Bei einigen CDA I-Patienten konnte via Doppler-Echokardiographie eine pulmonale Hypertonie nachgewiesen werden **(19)**.

1.7 Therapie

Welche Therapie bei welchem Patienten gewählt wird, hängt von vielen Faktoren ab:

- Von welchem Typ der CDA ist der jeweilige Patient betroffen?
- Wie stark ist die Ausprägung der Erkrankung?
- Wie sehr leidet die Lebensqualität darunter?
- Wie ist die Rahmenbedingung des betroffenen Patienten (andere Grunderkrankungen, Alter, Geschlecht)?
- Falls Begleiterkrankungen vorhanden sind, wie stark sind diese wiederum ausgeprägt und welche Anzahl an Begleiterkrankungen liegt vor?

Die akute Anämie kann man bei allen Formen der CDA mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten behandeln. Allerdings muss man hier beachten, dass diese Therapie (neben den üblichen Risiken, die eine Transfusion von Blutprodukten birgt) die Eisenüberladung verschlimmern kann. Somit muss auch hier genau abgewogen werden, inwieweit diese Therapie nutzen und schaden kann. Etwa die Hälfte der Patienten mit CDA I braucht mindestens einmal im Leben eine Transfusion, bei den Patienten mit CDA II sind es nur etwa 10%. Im Erwachsenenalter gibt es meist bestimmte Auslöser für eine Transfusionsindikation. Diese sind unter anderem eine schwere Infektion, eine Schwangerschaft oder große geplante Operationen. Die Anzahl der Patienten, die regelmäßig auf eine Transfusionstherapie angewiesen sind, ist gering **(10)**.

Bei Neugeborenen kann zusätzlich zur Transfusionstherapie noch eine Phototherapie nötig werden **(17)**.

Die Therapie mit Folsäure, Kortikosteroiden oder Vitamin B12 scheint nicht effektiv zu sein, genauso wie eine Behandlung mit Erythropoetin. Eine absolute Kontraindikation gibt es für das Verabreichen von Eisen**(5, 10)**. Denn die vermehrte Eisenansammlung im Körper ist eine der typischen Komplikationen bei der CDA.

Da viele CDA-Patienten an Gallensteinen leiden, werden bei ihnen häufig Cholezystektomien vorgenommen **(10)**.

Um die bei einigen Patienten vorhandene Eisenüberladung effektiv zu behandeln, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Einmal kann man sie mit regelmäßigen Aderlässen behandeln oder aber mit Desferrioxamin, ein Eisenchelator**(6)**. Es ist bekannt, dass die Compliance was die Therapie mit Eisenchelatoren angeht, allgemein sehr schlecht ist. Die meisten bekannten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden**(19)**. Da es zur Therapie mit Eisenchelatoren allerdings noch keine klare Studienlage gibt, wird allgemein empfohlen, die Eisenüberladung der CDA-Patienten wie die der Thalassämie-Patienten zu behandeln **(10)**.

Mildere Formen der alpha-Thalassämie bedürfen keiner Therapie. Ansonsten richtet sich die Therapie nach dem klinischen Schweregrad.

Für die Therapie der beta-Thalassämie sind pädiatrische Hämatologen zuständig, die mit beta-Thalassämie erfahren sind. Diese Erkrankung manifestiert sich bereits in den ersten Lebensjahren und ist insgesamt und vor allem in unseren Breiten-graden sehr selten**(3)**.

Die einzige kurative Therapiemöglichkeit der Kongenitalen Dyserythropoetischen Anämien ist eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Die Voraussetzung hierfür ist, wie bei allen Transplantationen, dass Spender und Patient HLA-kompatibel sind **(2)**.

Über die Möglichkeit und Durchführung einer allogenen Knochenmarktransplantation sind aber noch kaum Daten vorhanden.

Als Grundlage dient bisher das Vorgehen bei einer Stammzelltransplantation bei Thalassämie-Patienten, welches aber je nach Ansprechen der CDA-Patienten variiert werden kann oder muss.

Genauso wie bei der CDA ist auch bei der alpha- und beta-Thalassämie die Stammzelltransplantation die einzig kurative Therapie. Dabei sind HLA-identische verwandte Spender (Geschwister) Spender der Wahl. Aber auch nicht verwandte HLA-identische Spender können gute Therapieerfolge erzielen: Die eventuell dadurch verbundenen Komplikationen müssen jedoch vor Therapiebeginn bedacht und mit dem Nutzen der Therapie abgewogen werden**(3)**.

Sicher ist, dass es sich bei einer Stammzelltransplantation bei Patienten mit CDA, die schon unter Komplikationen wie Eisenüberladung und damit assoziierte Organ dysfunktionen leiden, um eine große medizinische Herausforderung handelt**(2)**. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Patienten vor der Transplantation sehr gut vorbereitet werden. Hierzu zählt unter anderem eine Splenektomie, da sich gezeigt hat, dass das Outcome der Patienten nach erfolgter Transplantation besser ist. Auch in der Vorbereitung der Patienten hält man sich an eine bestimmte Risikoklassifikation (Lucarelli-Klassifikation), die man bei Patienten, die an einer Thalassämie leiden, erfolgreich anwendet**(2)**.

Dabei werden Patienten unter 16 Jahren in drei Kategorien eingeteilt, je nachdem, in welchem Ausmaß sie an drei verschiedenen Symptomen leiden. Diese sind:

- Hepatomegalie > 2 cm über den Rippenbogen,
- Leberfibrose,
- Irreguläre Chelierung in einem bestimmten Zeitraum.

Dieses Klassifikationssystem wurde von vielen Kollegen auch kritisiert, weil viele Einflussgrößen darin keine Rollen spielen.

Dennoch wird sie in der Entscheidungsfindung bei Thalassämie-Patienten standardmäßig zur Rate gezogen**(1)**. So auch bei der Therapie von an CDA Leidenden. Dann muss aber auch individuell je nach Patient die Therapie variiert werden.

Weiter mangelt es an genauen Daten zur Vorbereitung der Patienten auf eine Stammzelltransplantation. Es wäre wichtig, dass in den nächsten Jahren mehr

Informationen gewonnen werden, so dass die Patienten in Zukunft optimal mit einer Stammzelltransplantation behandelt werden können.

1.7.1 CDA-Typ I

Eine CDA I-spezifische Therapie, um die chronische Anämie zu behandeln, ist die Behandlung mit Interferon-alpha.

Es tritt eine Verbesserung der Erythropoese ein und sogar ein Rückgang der morphologischen Veränderungen im Knochenmark wurde beobachtet. Auch der LDH-Wert geht zurück**(21)**. Angewendet wird bei Erwachsenen eine Dosis von 4 bis 9 MioIU/m²/Woche und 7,8 bis 12,5 MioIU/m²/Woche bei Kinder. Hierbei handelt es sich um die festgesetzte internationale Einheit bezogen auf die jeweilige Körperoberfläche (m²) des betreffenden Patienten, jeweils im Wochenrhythmus verabreicht.

Dabei macht es keinen Unterschied ob man Interferon alpha 2a oder alpha 2b gibt **(10)**.

1.7.2 CDA-Typ II

Eine Splenektomie ist eine Therapiemöglichkeit bei diesen Patienten. Nach der Milzentfernung sinken die Serumbilirubinwerte und die Hämoglobinkonzentration im Blut steigt an. Diese Therapie nimmt keinen Einfluss auf die Eisenwerte im Blut. Eine Eisenüberladung kann man also hiermit nicht behandeln**(10)**.

Bei CDA I-Patienten jedoch hatte die Splenektomie keinen positiven Effekt auf die Hämoglobinwerte**(9)**.

Allerdings ist zu erwähnen, dass alle Patienten einer Untersuchung von Shalev et al 2016, die an den Folgen der CDA verstarben, zuvor splenektomiert wurden**(19)**. Drei Patienten starben primär an einer pulmonalen Hypertonie, zwei weitere jedoch an einer Sepsis, die gegebenenfalls im direkten Zusammenhang mit der Splenektomie standen.

1.8 Prognose

Die Lebenserwartung eines CDA-Patienten hängt maßgeblich von dem Schweregrad der Komplikationen seiner Erkrankung ab. Ausschlaggebend ist vor allem der Schweregrad der Eisenüberladung und die damit verbundenen Komplikationen, wie Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose, genauso wie Hypothyreose, Hypogonadismus oder Diabetes mellitus **(6,8)**.

Daher ist die regelmäßige Überprüfung der Ferritinwerte von übergeordnet wichtiger Bedeutung, unabhängig davon, wie stark die Anämie ausgeprägt ist.

Im Allgemeinen kann man erfreulicherweise sagen, dass durch die Verbesserung bestehender und Etablierung neuer Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren die Lebenserwartung der Patienten um einiges gestiegen ist und sich nicht mehr wesentlich von der eines gesunden Menschen unterscheidet.

1.9 Hypothese

Die Fallzahlen im untersuchten Gebiet fallen trotz der enormen Größe der einzelnen Länder sehr gering aus, da die Diagnosestellung der CDA von vielen Faktoren abhängt. Außerdem ist die Erkrankung allgemein zu wenig bekannt, was als zusätzliche Hürde für die korrekte Diagnose anzusehen ist.

2 Methodik und Material

2.1 Untersuchungsgebiet

Das in dieser Arbeit zu behandelnde Gebiet umfasst Nord- und Südamerika, Asien (die Türkei wurde hier mit eingeschlossen), Australien und Neuseeland. Das Gebiet, das Europa und Afrika umfasst, wird in einer anderen Dissertation behandelt. Israel wurde Europa zugeteilt, Russland zu Asien.

Für die einzelnen dazugehörigen Länder dieser Dissertation werden im Folgenden allgemein anerkannte und gültige Abkürzungen verwendet, die im Standard ISO-3166 festgehalten wurden⁽¹³⁾. Diese Abkürzungen werden auch im deutschen Register für Kongenitale Dyserythroetische Anämien benutzt.

2.2 Bevölkerungswissenschaftliche Daten

Demographische Daten über die jeweiligen Länder wurden dem United Nations-Demographic Yearbook 2012 entnommen⁽¹⁴⁾.

Die Daten aus dem Jahr 2012 sind zum Stichtag (31.07.2013) noch nicht vollständig und die aus dem Jahr 2013 stehen noch nicht zur Verfügung.

Alle Patienten, die bis zum 31. Juli 2013 die Diagnose CDA erhalten haben und bekannt waren und aus dem in 2.1 beschriebenen Gebiet stammen, sollen erfasst werden. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, an diese Daten zu kommen, worauf ich im Folgenden genauer eingehen möchte.

2.2.1 Register

In den vergangenen 20 Jahren wurden verschiedene Register erstellt, in denen Patienten registriert und Daten gesammelt wurden.

2.2.1.1 Deutsches Register für Kongenitale Dyserythroetische Anämien

Das Deutsche Register für Kongenitale Dyserythroetische Anämien wird seit 1993 in Ulm von Prof. Heimpel geführt. Ursprünglich wurden alle primär zu diesem Zeitpunkt bereits bekannten Patienten mit der Diagnose CDA gesammelt. Diese

Patienten stammten sowohl aus persönlichen Kontakten aus der Universität Freiburg als auch ab 1967 aus der Universität Ulm.

Zusätzlich wurden alle aus der Literatur identifizierbaren Einzelfälle retrospektiv mit eingebracht.

Zum Stichtag waren in diesem Register 895 weltweite Fälle aller CDA-Typen aus 776 Familien registriert.

In diesem Register bekommt jeder Patient eine Nummer, die aus zwei Teilen besteht. Der erste Teil bezeichnet die Familie, aus der der Patient stammt und der zweite Teil ist die Nummerierung der jeweils aus dieser Familie erkrankten Personen. Die Nomenklatur dieser Nummerierung lautet CDA-UPN („Unique Patients-Number“). Diese Nummern wurden teilweise auch von anderen Registern übernommen, mit denen das Ulmer Register in Hinsicht auf die Epidemiologie zusammenarbeitet.

Das Deutsche Register für Kongenitale Dyserythropoetische Anämien besteht aus vier unabhängigen Datenbanken, die bestimmte Parameter an Informationen sammeln.

1) Basis Datenbank (MicrosoftOfficeAccess 2003®)

Hier sind alle in dieser Datenbank vorgesehenen Patientendaten mit entsprechender CDA-UPN-Nummer gespeichert, insbesondere alle Informationen, die für diese Arbeit von Bedeutung sind, wie das Geburtsdatum der Patienten und natürlich die jeweilige Form der CDA, sowie weitere Informationen wie das Erstdiagnosedatum, sofern es bekannt ist, alle relevanten Laborwerte der Patienten und vieles mehr.

2) Literaturdatenbank (Reference Manager Professional Edition Version 9.5®)

Hier sind alle wissenschaftliche Veröffentlichungen und Arbeiten zum Thema CDA gesammelt. Am Stichtag umfasst diese Datenbank 682 Arbeiten.

3) Stammbaumdatenbank (Cyrillic Version 2.1.3®)

Hier sind Stammbäume der betroffenen Familien dokumentiert.

4) Morphologiearchiv

a) Präparatesammlung

In diesem Archiv findet man alle Präparate von Patientenmaterialien wie Blutausstrichen und Knochenmarkpunktaten, sofern es von diesen Patienten Material gibt. In diesem Fall ist das Material mit der dazugehörigen CDA-UPN des entsprechenden Patienten hinterlegt. Leider gibt es nicht bei allen im Register geführten Patienten Material, das untersucht und gesichert werden konnte.

b) Image-Access Version 3.10 Release 17®

Hier ist ein Teil der in der Sammlung enthaltenen entsprechenden Präparate digital gespeichert. Außerdem enthält es noch digitales Zusatzmaterial, wie zum Beispiel digitale Fotos von Extremitäten einiger CDA-Patienten, wenn diese an den schon erwähnten Fehlbildungen des Skeletts, wie Syndaktylien an Händen und Füßen, fehlende Zehen- oder Fingernägel oder Polydaktylien leiden.

2.2.1.2 Register in Italien

Ein Register wird in Neapel von Achille Iolascon geführt. Darin sind überwiegend Patienten des zweiten CDA Typs enthalten. Derzeit liegen uns die Ergebnisse als Excel-Datei vor.

In Mailand gibt es ein weiteres Register, das von Paola Bianchi und Alberto Zanel-la geführt wird. Auch in diesem sind überwiegend CDA II-Patienten enthalten.

Entsprechende Kontaktadressen finden sich im Anhang dieser Arbeit.

2.2.1.3 Register in Frankreich, Großbritannien, Spanien und Israel

In Frankreich gibt es eine Sammlung von französischen und französischsprachigen belgischen Patienten aller CDA-Typen. Diese wird von Lydie da Costa verwaltet.

In Großbritannien existiert seit 2001 ein Register für CDA. Dieses Register wurde von Sunitha Wickramasinghe begonnen und wird heute von Ahmed Momin weitergeführt.

In Spanien gibt es eine Datensammlung von Mayka Sanchez in Barcelona, die sich ausschließlich mit Molekulargenetik beschäftigt.

Außerdem besteht in Israel ein Register von CDA I Fällen, welches von Hannah Tamary geführt wird.

2.2.1.4 Asien, Amerika, Australien und Neuseeland

Außereuropäische Register sind uns bisher nicht bekannt und stehen uns daher für diese Arbeit nicht zur Verfügung.

2.2.2 Persönlicher Kontakt

Durch die jahrelange nationale und internationale Diskussion und Publikationen zur Problematik der CDAs sind viele Kontakte auf der ganzen Welt entstanden. Auf diese Weise wurden dem Ulmer Register viele Fälle zum Beispiel aus China oder anderen Ländern bekannt, die ich in meine Auswertungen mit einbeziehen konnte. Hierbei waren auch viele nicht publizierte Fälle von CDA-Patienten.

Hämatologen der ganzen Welt, die sich schon mit diesem Thema beschäftigt hatten, wurden zusätzlich angeschrieben.

2.2.3 Hämatologische Gesellschaften

Hämatologische Gesellschaften gibt es weltweit. Dadurch kam ich zu über einhundert Kontakten, die ich alle per Email angeschrieben und um Unterstützung und um Übermittlung von Patientendaten gebeten habe.

Bei den Ländern, aus denen mir schon Fälle aus dem deutschen Register bekannt waren, habe ich im Anhang meiner ersten Kontakt-Email eine Übersicht über diese Fälle mitgeschickt (anonymisiert), sodass die Kollegen sehen konnten, ob wir die ihnen bekannten Fälle schon kennen.

An jede Email war eine kurze Beschreibung der aktuellen Studienlage angehängt, außerdem eine Liste aller hämatologischen Gesellschaften, sowie zwei Artikel über das Thema CDA.

Leider gab es weltweit nicht einen, der auf diese Email (und eine Erinnerungs-Email) reagiert hat, sodass ich von dieser Quelle nicht profitieren konnte.

2.2.4 Literatur/Publicationen

Zum Thema CDA gibt es viele Publikationen, in denen es teilweise um individuelle Patientenfälle geht. Diese wurden durch Professor Heimpel und seine Mitarbeiter seit 1995 kontinuierlich überprüft und nach Bestätigung der Diagnose gegebenenfalls in das Register aufgenommen. Die Literaturdatenbank(Reference Manager) hat diese Arbeit um ein vielfaches erleichtert. Falls nötig, wurden die Autoren angeschrieben, um eventuell noch mehr Informationen über die Patienten zu erhalten. Um Doppel-Eintragungen zu vermeiden, wurde ein Abgleich über die jeweiligen Geburtsdaten durchgeführt, sofern sie vorlagen. Bei der äußerst geringen Patientenzahl ist es sehr unwahrscheinlich, dass es von CDA betroffene Patienten gibt, die am selben Tag Geburtstag haben.

2.3 Datenerfassung und Dokumentation

Die Datenerfassung wurde für diese Arbeit auf das Nötigste beschränkt. Es ist nur ein kleiner Teil von allen Daten, die es im deutschen Register für CDA gibt.

2.3.1 Parameterliste

Die Daten, die hier von Bedeutung sind, führe ich in folgender Parameterliste auf:

Auf der linken Seite stehen die Felddaten der Datenbank. Diese werden auf Englisch geführt. Auf der rechten Seiten sind die jeweiligen Auswahlmöglichkeiten und Erklärungen.

Da die Datenbanken auf Englisch geführt werden sind im folgenden Ergebnisteil die Tabelleninhalte auf Englisch, der restliche Text aber auf Deutsch geschrieben.

1. Fallidentifikation

CDA_UPN	nnnn/nn, nnnn= Familie, nn= Fall in der Familie
OWN	ja/nein
LASTNAME	Text oder Initial
BIRTHNAME	Text oder Initial
FIRSTNAME	Text oder Initial
SEX	w/m/leer
BIRTHDATE=DOB	Geburtsdatum TT.MM.JJJJ (wenn nur Jahr bekannt → 01.07.JJJJ, wenn auch Monat be- kannt → 15.MM.JJJJ)

2. Falldefinition

CDA_TYPE	I, II, III, variant
Moleculardiagnosis	Datum der molekulargenetischen Untersuchung eingetragen → ja/ nein
DIAGDATE	Datum der Diagnosestellung TT.MM.JJJJ (wenn nur Jahr bekannt → 01.07.JJJJ, wenn auch Monat bekannt→15.MM.JJJJ)
DEATHDATE	Sterbedatum TT.MM.JJJJ (wenn nur Jahr bekannt → 01.07.JJJJ, wenn auch Monat bekannt→15.MM.JJJJ)

ALIVEDATE	Letzter Tag, an dem als lebend bekannt, TT.MM.JJJJ (wenn nur Jahr bekannt → 01.07.JJJJ, wenn auch Monat bekannt → 15.MM.JJJJ)
-----------	---

3. Definition von Land und Ethik

CONTINENT	A: Afrika AS: Asien AUS: Australien E: Europa NA: Nordamerika SA: Südamerika
-----------	---

COUNTRY_RESIDENT	Land, in dem der Patient lebte, als die Diagnose gestellt wurde (mit Ländercode)
------------------	--

TOWN_RESIDENT	Stadt, in der der Patient lebte, als die Diagnose gestellt wurde
---------------	--

ETHNIC	Ethnische Herkunft
--------	--------------------

PARENTS CONSANGUINITY	Blutsverwandte Eltern Ja/nein/unbekannt
-----------------------	--

4. Kontaktart

Source	Bezugsquelle: Korrespondenz/ Literatur
--------	--

RM-NO	Reference Manager Nummer 01-9999
-------	----------------------------------

Refworks-ID	Identifikationsnummer des Patienten im Refworks-System
-------------	--

Contact	Country with code Institution City with code Street with number Email Free column
---------	--

2.3.2 Dokumentationsvorgehen

Die vollständig ausgefüllten Tabellen der aus verschiedenen Ländern stammenden neuen Patientendaten (z.B. von einem Kontakt in China und Großbritannien), wurden in das deutsche Register importiert und mit ihrer individuellen CDA-UPN-Nummer versehen. Teilweise wurden diese Daten nach Rücksprache mit den Kollegenvor Ort noch weiter komplettiert.

Bei einigen Patienten gibt es wesentlich mehr Informationen, als wir für diese Arbeit benötigen.

Die für diese Arbeit relevanten Informationen von allen für diese Arbeit relevanten Patienten konnten wir dann in einem späteren Schritt gesondert wieder aus dem Register abfragen. Diese wurden dann in einer Excel-Datei zusammengestellt und standen zur Auswertung der Ergebnisse zur Verfügung (siehe Ergebnisse).

2.4 Besondere Probleme

Bei der Bearbeitung und Dokumentation der Fälle kam es zu einigen besonderen Schwierigkeiten.

Zum einen gab es in einzelnen Fällen Doppelnennungen, die es zu entdecken und auszuschließen galt.

Außerdem gab es einige Fallbeschreibungen ohne exakte und mit unvollständigen Daten. Hier fehlten oft wichtige Angaben wie das Geburtsdatum der Patienten.

Als ein besonderes Problem zeigte sich die Namensgebung bei Patienten, die aus asiatischen Ländern wie Indien oder Indonesien stammen, und der für Europäer schwierige Umgang damit.

2.4.1 Namensgebung in Indien

Die Namensgebung in Indien gestaltet sich schwierig, da sie sowohl von über hundert gesprochenen Sprachen als auch von einer Vielzahl kultureller Traditionen abhängt. Dadurch gibt es mehrere verschiedene Systeme zur Namensgebung.

Nicht nur der Bundesstaat ist entscheidend, sondern viel mehr sind die Traditionen der namensgebenden Familien maßgebend. Die Inder haben im Vergleich zu den Deutschen völlig freie Hand, was die Wahl der Namen angeht. Von den Behörden werden praktisch alle Namen anerkannt. Außerdem kommt erschwerend hinzu, dass noch lange nicht alle Inder einen Personalausweis besitzen. Somit sind viele Menschen amtlich nicht erfasst. Hierdurch kommt es zu häufig selbst bestimmten Namensänderungen des Vor- oder auch des Nachnamens.

Es kommt auch wesentlich darauf an, in welchem Teil Indiens eine Person lebt:

2.4.1.1 Norden Indiens

Hier tragen die Ehefrau und die Kinder des Ehepaares alle den Nachnamen des Vaters, wie es auch in Deutschland meistens üblich ist.

2.4.1.2 Zentralindien

In diesem Teil Indiens tragen die Kinder häufig den Vornamen des Vaters als Nachname.

2.4.1.3 Süden Indiens

Im Süden Indiens stehen häufig die Familiennamen am Anfang, dieser bezeichnet oft auch gleichzeitig die Herkunft der Familie. Titel und alle anderen Zusätze werden dem Herkunftsnamen angehängt.

2.4.1.4 Persönliche Anrede

Im Allgemeinen reden sich Inder nicht mit ihren Vornamen an, sondern viel mehr allgemein nach ihrem Verwandtschaftsgrad. So können sich z.B. alle Inder gegenseitig als größerer Bruder oder Vater bezeichnen, auch wenn sie sich gar nicht kennen. Dadurch dominiert die Stellung in der Familie, und die Individualität wird aufgehoben. Viele Inder reden sich auch mit einer Kombination aus Vorname und Verwandtschaftsgrad an.

2.4.1.5 Religion

Auch die religiöse Richtung der Menschen in Indien ist oft ausschlaggebend für die Namen, die sie vergeben.

2.4.1.5.1 Hinduismus

Ein Großteil der Menschen in Indien sind Hindus. Diese haben meist einen Namen, der aus drei Namen besteht. Der erste ist dabei der Name eines Gottes, der zweite ist bedeutungsfrei und kann dadurch auch weggelassen werden. Der letzte Name gibt einen Hinweis zur jeweiligen Kastenzugehörigkeit. Bei den Hindus nehmen die Frauen bei der Heirat den Nachnamen des Mannes an.

2.4.1.5.2 Christentum

Christliche Inder mischen gerne alle Arten von Namen. Sowohl christliche als auch muslimische oder hinduistische Namen können hier auftauchen. Dadurch sind die Namen der christlichen Inder auch häufig dreiteilig.

2.4.1.5.3 Islam

Meistens bestehen bei den Muslimen Indiens die Namen aus zwei Teilen, manches Mal aus drei. Obwohl es im Islam keine Kastenzugehörigkeit gibt, gibt der Nachname oft Auskunft über die gesellschaftliche Stellung des Namensträgers, indem er zum Beispiel auf dessen Beruf hinweist.

2.4.1.5.4 Sikhismus

Auch hier gibt der Nachname einen Hinweis auf die gesellschaftliche Stellung des Namensträgers. Das Besondere ist hier, dass der Vorname selbst nicht geschlechterspezifisch ist, mit einem Anhang wird aber klar, ob es sich dabei um eine Frau oder einen Mann handelt.

2.4.2 Namensgebung in Indonesien

In Indonesien bestehen die Namen aus mehreren Teilen, die aber alle nicht von Vater oder Mutter stammen. Hier gibt es Personen, die wie wir Vor- und Nachnamen haben, sehr häufig haben die Menschen aber auch nur Vornamen, davon

dann aber mehrere. Wenn diese nach Europa ziehen und sich bei unseren Behörden melden, wird dort häufig einer der letzten Vornamen zum Nachnamen.

Alle diese Besonderheiten führen dazu, dass es teilweise schwer nachvollziehbar ist, ob Patienten in einem Verwandtschaftsverhältnis zueinander stehen oder nicht. Manchmal können die Namen darauf hindeuten, ein anderes Mal aber kann es sein, dass es irrtümlicherweise dazu kommt, dass Patienten in einer Familie geführt werden, was sie in Wirklichkeit aber nicht sind, genauso wie Patienten, die eigentlich verwandt sind, im Register aber nicht als solche geführt werden.

2.5 Statistische Verfahren und epidemiologische Parameter

Bei der außerordentlich geringen Anzahl an Patienten, die im untersuchten Gebiet registriert wurden, ist generell die Frage, welche statistischen Berechnungen und Untersuchungen überhaupt zu einem aussagekräftigen Ergebnis kommen, beziehungsweise welche Werte ausreichend interpretiert werden können. Sowohl der Chi-Quadrat-Vierfeldertest, mit dem man prüfen kann, ob zwei Merkmalsausprägungen unabhängig voneinander sind, als auch andere statistische Tests machen bei sehr geringen Fallzahlen keinen Sinn. Aus diesem Grund sind hier nur die Berechnungen durchgeführt worden, mit dessen Ergebnissen auch sinnvolle Aussagen gemacht werden können.

2.5.1 Prävalenzberechnung

Die Prävalenz wird definiert als der Teil einer definierten Bevölkerung, der zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit leidet. Dabei spielt es keine Rolle, ob die betroffenen Menschen neu erkrankt sind, oder die Krankheit schon vorher bestand.

Man kann zwischen einer Punkt- oder Periodenprävalenz unterscheiden. Dabei geht es bei der Punktprävalenz um ein definiertes Datum, bei der Periodenprävalenz um einen vorher festgelegten Zeitraum.

Da für diese Arbeit ein Stichtag definiert wurde (31.07.2013), wird hier die Punktprävalenz berechnet:

Nordamerika→ 56 Patienten

Südamerika→ 13 Patienten

Ozeanien→ 12 Patienten

Asien→ 70 Patienten

2.6 Ethikvotum

Für die Sammlung und Auflistung aller erfassten Daten für das deutsche CDA Register in Ulm existiert ein von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Ulm verfasstes Formblatt. Dieses kann von den betroffenen Patienten oder deren gesetzlichen Vertreter unterschrieben werden. Damit stimmen sie der Dokumentation und der wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten zu.

Das Aktenzeichen des positiven Votums zum Formblatt vom 19.05.2004 lautet 222/2003. Es wurde am 20.12.2006 erneuert und eine erneute Verlängerung des Votums ist bereits beantragt. Teilweise gab es hierzu schon eine positive Rückmeldung.

3 Ergebnisse

Hier werden alle erfassten Daten aufgeführt und gegebenenfalls in Tabellen dargestellt.

3.1 Übersicht über alle Fälle

Tabelle 2, Übersicht über alle Fälle (CDA- congenitaledyserythropoetische Anämie, var-Variante Form der CDA, m-männlich, f-weiblich) Auflistung aller registrierten Fällen in bestimmten Gebieten der Welt, jeweils unterschieden welche Form der CDA und ob die betroffenen Patienten männlich oder weiblich sind und ob sie einer Familie angehören. Quelle: deutsches Register für Kongenitale Dyserythropoetische Anämien, Stand 31.07.2013

Region	Land	CDA I	CDA II	CDA III	CDA var	m	f	Anzahl gesamt	Anzahl Familien
Nordamerika	Kanada	1	10	0	2	6	6	13	11
	USA	9	19	7	8	23	20	43	6
Südamerika	Argentinien	0	6	5	0	3	8	11	8
	Brasilien	0	1	0	0	1		1	1
	Cuba	0	1	0	0	1	0	1	1
Ozeanien	Australien	2	4	0	0	3	3	6	5
	Neuseeland	2	4	0	0	3	3	6	4
Asien	China	12	11	0	0	11	11	23	16
	Indien	6	5	2	1	12	2	14	13
	Rest	19	9	1	4	18	13	33	23
		51	70	15	15	81	66	151	88

Im kompletten Bearbeitungsgebiet dieser Arbeit sind bis zum Stichtag insgesamt 151 Fälle von CDA-Patienten bekannt. Insgesamt sind 88 Familien betroffen.

Aufgrund der unterschiedlichsten Untersuchungsmöglichkeiten und Ressourcen zur Diagnosestellung, aber auch weil die CDA nicht in allen hier untersuchten Ländern einen hohen Bekanntheitsgrad hat, kommt es zu einer sehr ungleichen Verteilung des Auftretens der verschiedenen CDA-Typen. Im Folgenden sind die Fallzahlen den jeweiligen Kontinenten und Ländern, in denen die Patienten zur Zeit der Diagnosestellung lebten, zugeteilt.

Bei allen folgenden Tabellen wurden alle Fälle aufsteigend nach CDA-Typ sortiert.

Außerdem werden die Daten in englischer Sprache aufgeführt, da sie im deutschen Register auf Englisch eingetragen werden. Die Länder und Herkunftsbezeichnungen richten sich im Allgemeinen nach der englischen Zitierweise.

Gelegentlich kommt es vor, dass die Gesamtanzahl der CDA-Fälle höher ist als die Summe aus den männlichen und weiblichen Patienten. Dies kommt daher, dass nicht in allen Fällen das Geschlecht der betroffenen Patienten bekannt ist. So sind zum Beispiel in Kanada insgesamt 13 CDA-Fälle bekannt, aber nur von zwölf Patienten ist auch das dazugehörige Geschlecht dokumentiert worden.

3.2 Fallzahlen und Verteilung der CDA-Typen innerhalb Amerikas

Amerika wurde nochmals in Nord- und Südamerika aufgeteilt. Nordamerika wurde wiederum in Kanada und die Vereinigten Staaten von Amerika aufgeteilt, Südamerika jedoch nicht in alle einzelnen Länder.

3.2.1 Nordamerika

3.2.1.1 Kanada

Die bis zum Stichtag in Kanada bekannten CDA-Fälle zeigt Tabelle 3.

3.2.1.1.1 Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in Kanada

Tabelle 3, Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in Kanada (CDA- congenitale dyserythropoetische Anämie, var-Variante Form der CDA, m-männlich, f-weiblich) Quelle: deutsches Register für Kongenitale Dyserythropoetische Anämien, Stand 31.07.2013

Subtyp	CDA I	CDA II	CDAIII	CDA var	m	f	Anzahl gesamt
Anzahl Patienten	1	10	0	2	6	6	13

3.2.1.2 Vereinigte Staaten von Amerika (USA)

Alle CDA-Fälle in den USA, die bis zum 31.07.2013 ins deutsche Register für CDA aufgenommen wurden, zeigt Tabelle 4.

3.2.1.2.1 Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in den USA

Tabelle 4, Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in den USA (CDA- congenitale dyserythropoetische Anämie, var-Variante Form der CDA, m-männlich, f-weiblich) Quelle: deutsches Register für Kongenitale Dyserythropoetische Anämien, Stand 31.07.2013

Subtyp	CDA I	CDA II	CDA III	CDA var	m	f	Anzahl gesamt
Anzahl Patienten	9	19	7	8	23	20	43

3.2.2 Südamerika

Aus Südamerika sind zum Stichtag nur aus drei Ländern CDA-Fälle bekannt und sind in folgender Tabelle 5 dargestellt. Diese Patienten stammen aus Argentinien, Brasilien und Kuba.

3.2.2.1 Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in Südamerika

Tabelle 5, Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in Südamerika (CDA- congenitale dyserythropoetische Anämie, var-Variante Form der CDA, m-männlich, f-weiblich) Quelle: deutsches Register für Kongenitale Dyserythropoetische Anämien, Stand 31.07.2013

Land	Subtyp	CDA I	CDA II	CDA III	CDA var	m	f	Anzahl gesamt
Argentinien	Anzahl Patienten	0	6	5	0	3	8	11
Brasilien	Anzahl Patienten	0	1	0	0	1	0	1
Kuba	Anzahl Patienten	0	1	0	0	1	0	1

3.3 Fallzahlen und Verteilung der CDA-Typen innerhalb Asiens

Aufgrund der geringen Fallzahlen innerhalb Asiens wurde Asien hier nur in drei Teile geteilt: Indien, China und die restlichen asiatischen Länder.

3.3.1 Indien

Alle bekannten indischen CDA-Fälle sind in Tabelle 6 dargestellt.

3.3.1.1 Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in Indien

Tabelle 6, Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in Indien(CDA- congenitaledyserythopoetische Anämie, var-Variante Form der CDA, m-männlich, f-weiblich)Quelle: deutsches Register für Kongenitale Dyserythroetische Anämien, Stand 31.07.2013

Subtyp	CDA I	CDA II	CDA III	CDA var	m	f	Anzahl gesamt
Anzahl Patienten	6	5	2	1	12	2	14

3.3.2 China

Alle bekannten CDA-Fälle in China sind in Tabelle 7 aufgeführt.

3.3.2.1 Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in China

Tabelle 7, Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in China(CDA- congenitaledyserythopoetische Anämie, var-Variante Form der CDA, m-männlich, f-weiblich)Quelle: deutsches Register für Kongenitale Dyserythroetische Anämien, Stand 31.07.2013

Subtyp	CDA I	CDA II	CDA III	CDA var	m	f	Anzahl gesamt
Anzahl Patienten	12	11	0	0	11	11	23

3.3.3 Andere asiatische Länder

Die CDA-Patienten, die uns bisher aus den anderen asiatischen Ländern bekannt sind, stammen aus Japan, Kuwait, Libanon, Malaysia, Pakistan, Russland, Saudi-Arabien und der Türkei. Diese sind in Tabelle 8 aufgelistet.

3.3.3.1 Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle der restlichen asiatischen Länder

Tabelle 8, Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle der restlichen asiatischen Länder (CDA- congenitale dyserythropoetische Anämie, var-Variante Form der CDA, m-männlich, f-weiblich, -: keine Daten erhoben oder unbekannt) Quelle: deutsches Register für Kongenitale Dyserythropoetische Anämien, Stand 31.07.2013

Land	Subtyp	CDA I	CDA II	CDA III	CDA var	m	f	Anzahl gesamt
Japan	Anzahl Patienten	5	4	2	-	6	5	11
Kuwait	Anzahl Patienten	7	1	-	-	4	3	8
Türkei	Anzahl Patienten	3	1	-	-	3	1	4
Malaysia	Anzahl Patienten	-	-	-	3	2	1	3
Libanon	Anzahl Patienten	2	-	-	-	1	1	2
Russland	Anzahl Patienten	-	2	-	-	1		2
Saudi-Arabien	Anzahl Patienten	2	-	-	-	1	1	2
Pakistan	Anzahl Patienten	-	1	-	-	-	1	1
gesamt	Anzahl Patienten	19	9	1	4	18	13	33

3.4 Verteilung der CDA-Typen innerhalb Ozeaniens

Da die Fallzahlen in Australien und Neuseeland insgesamt sehr gering sind, werden die beiden Kontinente unter dem Begriff Ozeanien noch einmal zusammengefasst.

Hier sind alle Fallzahlen der australischen und neuseeländischen CDA-Patienten in Tabelle 9 dargestellt.

3.4.1 Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in Ozeanien

Tabelle 9, Fallzahlen und Verteilung aller CDA-Fälle in Ozeanien (CDA- congenitale dyserythropoetische Anämie, var-Variante Form der CDA, m-männlich, f-weiblich) Quelle: deutsches Register für Kongenitale Dyserythropoetische Anämien, Stand 31.07.2013

Kontinent	Subtyp	CDA I	CDA II	CDA III	CDA var	m	f	Anzahl gesamt
Australien	Anzahl Patienten	2	4	0	0	3	3	6
Neuseeland	Anzahl Patienten	2	4	0	0	3	3	6

3.5 Verhältnis der beiden häufigsten Subtypen CDA I und CDA II

Im untersuchten Gebiet gibt es insgesamt 51 CDA-Typ I-Fälle und 70 CDA-Typ II-Fälle. In der Literatur wird der CDA-Typ I als der häufigste Typ aufgeführt, gefolgt vom CDA-Typ II.

Interessant ist, dass die Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, eine andere Häufigkeitsverteilung aufweisen. Bis auf wenige Ausnahmen aus Afrika stammender CDA-Patienten schließt diese Arbeit nur CDA-Fälle aus Europa aus. Man könnte zur Annahme kommen, dass die Häufigkeitsverteilung der CDA-Typen weltweit eine andere als die in Europa ist.

3.6 Verhältnis von männlichen und weiblichen Patienten

Weltweit (außer Europa und Afrika) sind bisher 81 männliche und 66 weibliche CDA-Patienten bekannt. Es gibt insgesamt vier CDA-Patienten, bei denen keine Geschlechterzuteilung dokumentiert werden konnte.

Da die Kongenitale Dyserythropoetische Anämie nicht auf einem der Geschlechtschromosomen vererbt wird war auch nicht zu erwarten, dass ein Geschlecht überproportional häufig von der Krankheit betroffen ist.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

In Kanada gibt es insgesamt 13 bekannte Fälle, wobei CDA-Typ II mit zwölf Fällen der am häufigsten vertretene Typ ist. Dies entspricht der bisher bekannten Häufigkeitsverteilung der verschiedenen CDA-Subtypen in anderen Regionen der Welt. Vier der Patienten stammen jeweils aus einer gemeinsamen Familie. Es sind also in Kanada bei 13 bekannten Fällen elf Familien betroffen.

Aus den USA sind bis zum 31.07.2013 43 Fälle von CDA-Patienten registriert, 19 davon gehören zum CDA-Typ II, neun zum CDA-Typ I und sieben zum CDA-Typ III. Die restlichen acht Fälle gehören zum Varianten-Typ der CDA.

Was bei den Fällen, die aus den USA stammen, besonders auffällt, ist die ungewöhnlich hohe Zahl an CDA-Typ III-Fällen. Dies liegt an einer Familie in Kalifornien, in der es insgesamt vier CDA-Typ III-Patienten gibt (CDA UPN 102/01-04).

Bei den in den USA bekannten 43 Fällen sind zehn Patienten, die auch andere betroffene in ihren Familien haben. Diese zehn Patienten stammen aus sechs Familien, wobei die schon erwähnte Familie mit vier Krankheitsfällen die Familie mit den meisten betroffenen Familienmitgliedern ist.

Aus Südamerika sind bisher 13 CDA-Fälle bekannt, wobei elf davon aus Argentinien kommen, einer aus Brasilien und wiederum einer aus Kuba. Die Fälle aus Brasilien und Kuba sind CDA-Patienten vom Typ II. Sechs der elf argentinischen Fälle sind vom CDA-Typ II, es sind aber insgesamt nur drei Familien betroffen. Die restlichen fünf Fälle in Argentinien sind vom CDA-Typ III und nicht miteinander verwandt.

In Indien sind bisher 14 bekannte CDA-Fälle registriert, davon gehören sechs zum CDA-Typ I, fünf zum CDA-Typ II, zwei Fälle zum CDA-Typ III und einer zum varianten Typ. Dies ist eine eher untypische Häufigkeitsverteilung, da nicht wie erwartet Typ II am häufigsten vertreten ist, sondern Typ I. Eine weitere Besonderheit ist, dass nur die beiden CDA-Typ III-Patienten aus einer gemeinsamen Familie abstammen und die restlichen Fälle aus Indien alle aus verschiedenen Familien stammen.

In China gibt es insgesamt 23 uns bis heute bekannte Fälle. Zwölf der Fälle gehören zum CDA-Typ I, die restlichen elf Fälle zählen zum Typ II. Auch hier sind wieder unerwartet die CDA-Typ I-Fälle häufiger vertreten als die CDA-Typ II-Fälle. Unter den CDA-Typ I-Fällen sind fünf Patienten miteinander verwandt und stammen alle aus derselben Familie. Bei den CDA-Typ II-Fällen sind insgesamt drei Familien mit jeweils zwei Krankheitsfällen betroffen.

Im restlichen Asien ist Japan mit elf Patienten das am stärksten vertretene Land, gefolgt von Kuwait mit acht Fällen und der Türkei mit vier.

Schlusslicht bilden Malaysia mit drei Fällen, der Libanon, Russland und Saudi-Arabien mit jeweils bisher zwei bekannten Fällen und Pakistan mit nur einem CDA-Fall.

Die Verteilung der einzelnen CDA-Typen ist hier auch wieder untypisch, da mit insgesamt 19 Fällen auch wieder CDA-Typ I am häufigsten vertreten ist. Vom CDA-Typ II gibt es dafür im Vergleich nur neun Fälle, ist damit aber immer noch am zweithäufigsten vertreten. Vom varianten CDA-Typ sind bisher vier Patienten in diesem Teilgebiet bekannt, wobei drei davon aus Malaysia stammen, der vierte stammt aus Japan. Vom CDA-Typ III ist in diesem Gebiet bisher nur ein Fall bekannt geworden und dieser Patient kommt ebenfalls aus Japan.

Die Verteilung der Patienten aus Japan und Kuwait, die in diesem Teilgebiet die meisten Patientenfälle stellen, entspricht dabei der gesamten Verteilung aus diesem Teil Asiens. Die meisten Patienten sind vom CDA-Typ I betroffen, am zweithäufigsten vom CDA-Typ II.

Bei allen CDA-Typ I-Patienten gibt es jeweils vier Familien, die mehr als ein betroffenes Familienmitglied haben. Im Gegensatz dazu kommen bei allen CDA-Typ

II-Patienten vier Patienten aus einer Familie, die restlichen fünf Patienten sind nicht miteinander verwandt. Von den drei bekannten malaysischen Varianten CDA-Fällen stammen zwei aus der gleichen Familie.

In Australien sind bisher sechs Patienten mit der Diagnose CDA bekannt. Davon gehören zwei dem Typ I an. Zu erwähnen ist, dass diese miteinander verwandt sind. Die restlichen vier CDA-Fälle zählen zum CDA-Typ II.

In Neuseeland sind bisher auch insgesamt sechs CDA-Patienten bekannt. Die Verteilung der einzelnen Subtypen entspricht der Verteilung der Patienten in Australien. Zwei Patienten haben die Diagnose CDA-Typ I. Auch in diesem Fall sind die beiden miteinander verwandt. Die restlichen vier Fälle haben die Diagnose CDA-Typ II. Zwei dieser Patienten stammen aus derselben Familie.

Insgesamt sind bis zum Stichtag in Ozeanien 12 Patienten mit CDA registriert.

4 Diskussion

Die Häufigkeitsverteilung der Kongenital Dyserythropoetischen Anämie in den einzelnen Ländern unterscheidet sich zum Teil sehr stark. Während in den klassischen Einwanderungsländern Nordamerika, Australien und Neuseeland die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen CDA-Subtypen in etwa den Häufigkeitsverteilungen in Europa entspricht und eine Dominanz der CDA II zeigt(15), weichen Asien und der Rest der Welt davon ab. Hier ist die CDA I häufiger. Insgesamt sind im untersuchten Gebiet (Nordamerika, Südamerika, Neuseeland, Australien und Asien) 151 Fälle in 88 Familien dokumentiert (Tabelle 2).

Die methodischen Limitationen der Arbeit, wie das mangelnde Wissen unter den Ärzten über die Krankheit an sich, oder aber die eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten in schlechter entwickelten Ländern, spiegeln sich auch in den zum Teil nicht nachvollziehbaren unterschiedlichen Verteilungen der einzelnen CDA-Subtypen in den verschiedenen Ländern wider.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt beruht der überwiegende Teil der Diagnosen auf den typischen morphologischen Veränderungen in Blut und Knochenmark, der SDS-page-Analyse sowie elektronenmikroskopischen Untersuchungen. Für die Mehrzahl der im Register gemeldeten Fälle gibt es außer den morphologischen Analysen von Blut und Knochenmark keine weiteren Untersuchungen, insbesondere keine genetische Diagnostik. Da mittlerweile die zugrunde liegenden genetischen Veränderungen für die CDA-Typ I, CDA-Typ II und CDA-Typ III gut definiert sind, wäre es natürlich wünschenswert, Material der betroffenen Patienten diesbezüglich zu untersuchen. Es ist anzunehmen, dass auf dem Boden der aktuell fehlenden genetischen Untersuchungen in einer Reihe der Fälle eine Re-Klassifikation erforderlich wäre.

Wie erwartet, sind die meisten Patienten innerhalb unserer untersuchten Regionen in Nordamerika, insbesondere in den USA, dokumentiert. Insgesamt sind dort 43 Patienten in sechs Familien erfasst, die Majorität aller Fälle leidet an einer CDA-Typ II (19 Patienten). Wie bei einer autosomal vererbten Erkrankung zu erwarten, besteht keine eindeutige Geschlechterprädominanz (20 Frauen, 23 Männer).

Etwas ungewöhnlich, aber wahrscheinlich zufällig, ist die Prädominanz in der Gruppe der CDA-Typ II bei männlichen Patienten (12 Männer, 7 Frauen). Kanada als klassisches Einwanderungsland wird dominiert durch die CDA II, nur wenige Patienten leiden an einer CDA I oder an einer Varianten-Form. Die CDA III ist gar nicht vertreten. In Südamerika hingegen sind keine Patienten mit CDA I registriert, der Schwerpunkt liegt auf CDA II und CDA III (6 Patienten CDA II, 5 Patienten CDA III), während Australien und Neuseeland - allerdings bei sehr kleinen Gesamtfallzahlen - eine Dominanz der CDA I und CDA II aufweisen.

Anders ist das Bild in Asien: Hier überwiegt der CDA-Typ I mit 37 Fällen und führt deutlich vor dem CDA-Typ II mit 25 Fällen, der CDA III-Typ mit drei Fällen sowie den varianten Formen mit fünf Fällen.

Wie zu erwarten, ist die Geschlechterzuordnung insgesamt über alle Fälle gesehen weitestgehend homogen verteilt, von vier Patienten ist das Geschlecht innerhalb der Datenbank nicht zu eruieren.

In der Zwischenzeit liegen zur Diagnose der Kongenital Dyserythropoetischen Anämien die Identifizierungen der jeweiligen zugrundeliegenden genetischen Mutationen vor:

Bei der CDA I die Identifikation des Codalin 1-Gens, für die CDA II die Identifikation des SEC23B-Gens sowie für die CDA III die Identifikation des KIF23-Gens sowie des GATA1-Gens.

Nach wie vor ist bei der Mehrzahl der beschriebenen Fälle von einer homozygoten oder compound heterozygoten Mutation auszugehen. Allerdings sind systematische Untersuchungen an dem uns zur Verfügung stehenden Patientengut im Register bisher nicht erfolgt. Insofern gibt es bisher keine verlässlichen Aussagen darüber, ob die auf klinischen, proteinchemischen und morphologischen Daten beruhende Diagnose mit den mittlerweile zur Verfügung stehenden genetischen Analysemethoden korreliert. In der Literatur gibt es durchaus einzelne Fallsammlungen, bei denen zentrumsspezifische Patientengruppen auch systematisch genetisch untersucht wurden, hier wurden zum Teil sehr große Übereinstimmungen zwischen der klinisch gestellten CDA-Diagnose und den genetischen Ergebnissen

publiziert(16). Ungeachtet dessen sollte für die Diagnose einer CDA künftig eine genetische Analyse zugrunde gelegt werden. Insbesondere wichtig ist dies, um eine genetische Beratung der betroffenen Familien sicherzustellen. Viele von den heute betroffenen Patienten erreichen das reproduktionsfähige Alter. Außerdem bieten neuere therapeutische Optionen unter Inklusion von Transplantationskonzepten durchaus die Chance einer kurativ intendierten Therapie. Allerdings setzt eine sinnvolle Spenderauswahl innerhalb der Familie die Kenntnisse des genetischen Defektes voraus.

Außerhalb von Transplantationskonzepten bleiben letztlich supportive Maßnahmen unter Einbeziehung eisendepletierender medikamentöser Behandlungen, Konzepte zur Splenektomie oder Teilsplenektomie und regelmäßige Transfusionsstrategien. Bei konsequenter Nutzung aller zur Verfügung stehender Supportivmaßnahmen ist jedoch nach wie vor die Lebenserwartung der Patienten eingeschränkt. Insbesondere in den 5. und 6. Lebensdekaden kommt es zu einer zunehmenden Morbidität durch Anämie, Eisenüberladung mit all ihren Folgen und zum Teil Komplikationen an der Haut. Die Betreuung dieser Patienten sollte spezialisierten Zentren mit Erfahrung in der Behandlung von chronischen Anämiepatienten vorbehalten bleiben.

5 Zusammenfassung

Die Kongenitalen Dyserythropoetischen Anämien (im Folgenden CDA) sind sehr seltene Formen der Anämie. Dennoch sind sie in den letzten Jahren auch molekulargenetisch mehr erforscht und besser verstanden worden. So konnten für die drei Hauptformen CDA I, II und III jeweils der exakte Genort manifestiert werden, der verantwortlich ist für die jeweiligen Erkrankungen. Bei den noch sehr viel selteneren Varianten-Formen der CDA fehlen entsprechende Untersuchungsergebnisse bislang.

Klinische Studien und daraus resultierende bessere Therapieoptionen sind auch für die Hauptformen bisher ausgeblieben. Dies führt dazu, dass wir über diese Anämieform vor allem in Bezug auf exakte Diagnostik und Therapien bisher zu wenig wissen.

Durch verschiedene epidemiologische und retrospektive Arbeiten und Auswertungen wissen wir über die grobe Verteilung der CDA innerhalb und außerhalb Europas Bescheid. Wir kennen die Häufigkeiten des Auftretens der verschiedenen Typen in den verschiedenen Ländern und Kontinenten. Wir wissen aber nicht, inwieweit das Bewusstsein über die Erkrankung einen Einfluss auf die Häufigkeit der Diagnostik hat und wie hoch die Dunkelziffer vor allem in den schlechter entwickelten Ländern ist.

Diese Unkenntnis führt zu Fehldiagnosen und zu falschen Therapien. Menschen werden häufig nicht als CDA-Patienten erkannt oder erhalten die exakte Diagnose schlicht zu spät, sodass es teilweise schon zu Komplikationen gekommen sein kann.

Um dem entgegenzuwirken, ist es wichtig, auf die Erkrankung zum einen aufmerksam zu machen, aber auch die Krankheitsfälle in einem zentralen Register zu erfassen, um eventuelle Zusammenhänge von äußeren Faktoren, Erbgängen und Therapieerfolgen oder auch Misserfolgen besser herstellen zu können.

Ein solches Register wird schon seit Jahrzehnten in Ulm geführt und einige Erkenntnisse über die verschiedenen CDA-Formen sind auch diesem Register und seinem Gründer Prof. Dr. Heimpel zu verdanken.

In Zukunft wird es von Vorteil sein, sich auch über das Internet besser zu vernetzen und somit auch bei einer sehr seltenen Erkrankung wie der CDA den Betroffenen mehr Chancen auf Heilung oder wenigstens adäquate Therapien geben zu können.

Die Suche nach neuen CDA-Fällen für diese Arbeit über das Internet hat aber gezeigt, dass es noch massive Probleme gibt, mit den verschiedenen Hämatologen und Hämatologischen Gesellschaften in Kontakt zu treten, auch in Zeiten des Internets und der andauernden Erreichbarkeit.

Auch hier gilt es noch bessere Vernetzungen herzustellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Angelucci E., Pilo F., Coates T.D., *Transplantation in thalassemia: Revisiting the Pesaro risk factors 25 years later.* Am J Hematol,92: 411-413 (2017)
2. Buchbinder D., Nugent D., Vu D., Soni A., Stites J., Hsieh L., Puthenveetil G., *Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload.* Pediatric transplantation, 1399-3046 (2010)
3. Cario H., Kohne E., *Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie.* 10+19 (2016)
4. Crooksten J.H., Godwin T.F., Wightmann K.J.R., Dacie J.V., Lewis S.M., Patterson M., *Congenital dyserythropoietic anemia*, in *XIth Congress of the International Society of Hematology.* Sydney (1966)
5. Crookston J.H., Crookston MC., Burnie KL., Francombe WH., Dacie JV., Davis JA., Lewis SM., *Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum test: a type of congenital dyserythropoietic anaemia.* Br J Haematol, 17: 11-26 (1969)
6. Heimpel H., Wendt F., Klemm D., Schubothe H., Heilmeyer L., *Kongenitale dyserythropoietische Anämie.* Deutsches Archiv für klinische Medizin,215: 174-194 (1968)
7. Heimpel H., *Kongenitale dyserythropoietische Anämie.* Blut, 31: 261-270 (1975)
8. Heimpel H., Maier K.; Kohne, E., *Kongenitale dyserythropoietische Anämien: Klinisches Bild und neue Erkenntnisse zu Epi-demiologie, Pathogenese und Behandlung.* Monatschrift für Kinderheilkunde,147: 992-999 (1999)
9. Heimpel H., Schwarz K., Ebnöther M., Goede JS., Heydrich D., Kamp T., Plaumann L., Rath B., Roessler J., Schildknecht O., Schmid M., Wuillemin W., Einsiedler B., Leichtle R., Tamary H., Kohne E., *Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I): Molecular genetics, clinical appearance and prognosis based on long-term observation.* Blood,107: 334-340 (2006)
10. Heimpel H., Iolascon A., *Congenital dyserythropoietic anemia*, in *Disorders of homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis*, B.P. Beaumont C., Beuzard Y., Brugnara C., Editor., European School of Haematology: Paris. 178 - 201 (2009)

11. Heimpel H., Matuschek A., Ahmed M., Bader-Meunier B., Colita A., Delaunay J., Garcon L., Gilsanz F., Goede J., Högel J., Kohne E., Leichtle R., Munoz J., Perrotta S., Piscopo C., Renella R., Schwarz K., Smolenska-Sym G., Wickramasinghe S., Zanella A., Iolascon A., *Frequency of Congenital Dyserythropoietic Anemias in Europe*. European journal of haematology, 85: 20-25 (2010)
 12. Iolascon A., Heimpel H., Wahlin A., Tamary H., *Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach*. Blood, 122: 2162-2166 (2013)
 13. Internetseite, <http://laendercode.net/laenderabkuerzungen.html>. (01.04.2013)
 14. Internetseite, <http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2012.htm>. (01.04.2013)
 15. Matuschek, A., *Epidemiologie der Kongenitalen Dyserythropoietischen Anämie (CDA) in Europa*. 2012 (Dissertation Universität Ulm) 50
 16. Punzo F., Bertoli-Avella AM., Scianquetta S., Della Ragione F., Casale M., Ronzoni L., Cappellini MD., Forni G., Oostra BA., Perrotta S., *Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular analysis and expression of the SEC23B gene*. Orphanet J Rare Dis, 6: 89 (2011)
 17. Rössler J., Havers W., *Diagnostik und Genetik der kongenitalen dyserythropoietischen Anämien (CDA)*. Klinische Pädiatrie, 212: 153-158 (2000)
 18. Sandstroem H., Wahlin A., *Congenital dyserythropoietic anemia type III*. Haematologica, 85: 753-757 (2000)
 19. Shalev H., Al-Athamen K., Levi I., Levitas A., Tamary H., *Morbidity and mortality of adult patients with congenital dyserythropoietic anemia type I*. Eur J Haematol, 13-18 (2016)
 20. Wendt F., Heimpel H., *Kongenitale dyserythropoetische Anämie bei einem zweieiigen Zwillingspaar*. Medizinische Klinik, 62: 172-177 (1967)
 21. Wickramasinghe S.N., *Congenital dyserythropoietic anaemias: clinical features, haematological morphology and new biochemical data*. Blood Rev, 12:178-200 (1998)
-

Danksagungen

Mein Dank gilt Herr Prof. Dr. Heimpel, der mich noch im hohen Alter und trotz schwerer Erkrankung als eine seiner letzten „Dokorkinder“ betreut hat, nachdem einer seiner Doktoranden abgesprungen war. Leider konnte er mich nicht bis zum Abschluss meiner Dissertation begleiten. Er verstarb im Jahr 2014. Bis zu diesem Zeitpunkt hat er mich auf seine besondere Art spüren lassen, dass ich tatsächlich ein „Kind“ für ihn war, was mir die Zusammenarbeit mit ihm sehr angenehm gemacht hat.

Ich bin dankbar, mit einer Koryphäe wie Herrn Prof. Dr. Heimpel zusammengearbeitet haben zu dürfen. Die daraus gewonnen Erfahrungen sind für mich sehr wertvoll.

Nach dem Tod von Herr Prof. Dr. Heimpel übernahm Herr PD Dr. Bommer sofort und problemlos die Betreuung meiner angefangenen Arbeit, wofür ich ihm dankbar bin. Für seine Geduld, seine unermüdlichen Motivationsversuche und seine uneingeschränkte Erreichbarkeit bin ich sehr dankbar. Auch seine Urlaube und sein Feierabend hinderten ihn nicht daran, mit mir in Kontakt zu treten. Er fand immer die richtigen Worte und Lösungen, so dass ich mich stets in guten Händen fühlte.

Außerdem danken möchte ich Rosi Leichtle, Katharina Holzwarth und Andreas Matuschek, die in verschiedener Weise und in unterschiedlichem Umfang für mich da waren, wenn ich Hilfe benötigte.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie und all meinen Freunden danken, die zum Gelingen dieser Arbeit in bewusster oder unbewusster Art beigetragen haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Uta Maria Keppler, geborene Nowak

Geburtsort: Waiblingen

Ausbildung

1991- 1993	Deutsche Schule Brüssel
1993-1995	Alleenschule Kirchheim unter Teck
1995- 2004	Ludwig-Uhland-Gymnasium Kirchheim unter Teck
2004	allgemeine Hochschulreife
2005-2008	Medizinstudium an der Universität Leipzig
2008	Erstes Staatsexamen
2009-2010	Medizinstudium an der TU Dresden
2010-2014	Medizinstudium an der Universität Ulm
Ab 2012	Dissertation bei Prof . Dr. Heimpel, Universität Ulm
2014	Zweites Staatsexamen
Ab 2014	Fortführung der Dissertation bei PD Dr. Bommer, Universität Ulm
Seit 2014	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie in der Medius Klinik Nürtingen bei Prof. Dr. Schröder
2016	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
