

GENEALOŠKA REKONSTRUKCIJA MIOTONIČNE DISTROFIJE U ISTRI: EFEKT OSNIVAČA U ŽUPI SVETVINČENAT

Docent dr. sc. Igor MEDICA, dr. med. UDK 61 : 929.5 (497.5-2 Svetvinčenat)
Dječji dispanzer Doma zdravlja Pula Izvorni znanstveni rad
Pula, Istarska 13 Primljeno travnja 1999.

Slavica PILJAN
Dječji dispanzer Doma zdravlja Pula
Pula, Istarska 13

Docent dr. sc. Borut PETERLIN, dr. med.
Služba za medicinsku genetiku
Ginekološke klinike KC Ljubljana
Ljubljana, Zaloška 11/V

U ovom radu, koristeći prvenstveno metodologiju povijesnih znanosti, autori su proveli genealošku rekonstrukciju istarskih obitelji čiji članovi boluju od miotonične distrofije. Testirana je hipoteza o zajedničkom podrijetlu današnjih istarskih obitelji s miotoničnom distrofijom, kao uzroku visoke prevalencije. Rodoslovna stabla pojedinih obitelji izrađena su na temelju opširne obiteljske anamneze, te uz pomoć matičnih knjiga. Na taj način rekonstruirano je sedam istarskih obitelji s miotoničnom distrofijom sve do sredine 18. st. Zajednički ancestralni par pronađen je za tri obitelji osam generacija unatrag u paru koji je živio u selu Bokordići, župa Svetvinčenat, u prvoj polovini 18. st. Ovaj rezultat može objasniti visoku prevalenciju miotonične distrofije u Istri, ali potpuni efekt osnivača nije dokazan.

UVOD

Susret povijesti i medicine uobičajeno se odvija u okviru proučavanja prošlosti medicinskih događanja i slijeda medicinskih otkrića i novosti. S obzirom da se humana genetika bavi nasljednim bolestima, te s obzirom da među nasljednim bolestima posebnu grupu čine bolesti koje se nasljeđuju iz generacije u generaciju, dakle, bolesti koje je moguće pratiti u duljem vre-

menskom slijedu, nije neobično da se upravo u okviru humane genetike izgrađuju novi susreti medicine s povijesnom znanostima. Posljednjih godina metodologija populacijske genetike primjenjuje se u objašnjenju povijesnih i arheoloških, demografskih i lingvističkih fenomena. U ovom radu korištena je metodologija povijesnih znanosti u obrazloženju genetičkih fenomena.

Proučavanjem nasljedne bolesti miotonične distrofije u Istri, otkrivena je visoka prevalencija. Jedno od mogućih objašnjenja velike učestalosti bolesti je *founder efekt* – efekt osnivača. U potrazi za zajedničkim precima današnjih istarskih nuklearnih obitelji s miotoničnom distrofijom, u genealoškoj rekonstrukciji tih obitelji, koristili smo matične knjige. Većina današnjih obitelji s miotoničnom distrofijom potječe iz župe Svetvinčenat.

O MIOTONIČNOJ DISTROFIJI

Klinička genetika miotonične distrofije

Miotonična distrofija (*dystrophia myotonica, myotonia atrophica, morbus Steinert*) nasljedna je bolest s karakterističnom raspodjelom distrofije mišića, praćene miotonijom (otežanom relaksacijom nakon kontrakcije mišića) i specifičnim poremećajima u drugim organskim sustavima. Pripada skupini primarnih nasljednih bolesti mišića, a to su: mišićne distrofije, miotonični sindromi i neprogresivne miopatije. Miotonična distrofija može se svrstati u sve tri podgrupe (1).

Bolest su prvi definirali kao zasebni entitet 1909. g. Steinert, te Batten i Gibb. Već u sljedećih desetak godina zapaženi su svi karakteristični simptomi:

- mišićni: mišićna distrofija, miotonija;

- oni iz drugih organskih sustava: katarakta i druge promjene na oku, smetnje srčanog provođenja i drugi kardiološki simptomi, gastrointestinalne i respiratorne smetnje, smetnje u reprodukciji, *diabetes mellitus* tip II i druge endokrine smetnje.

Bolest se tipično javlja u kasnoj adolescenciji ili odrasloj dobi. Tijek i prognoza su nepredvidivi. Do nepokretnosti dolazi rijetko i tek u starijoj životnoj dobi. Radna sposobnost je smanjena u oko trećine bolesnika zbog

socijalnih i psihičkih prilika i promjena. Simptomi sa strane drugih organskih sustava (srčani najčešće) presudni su u prognozi bolesti. Osim ove, klasične slike bolesti, moguća je još pojava bolesti u kongenitalnom (praćenom mentalnom retardacijom), i u minimalnom obliku. Iz opisanog vidljivo je da je to multisustavna bolest. Klinička slika vrlo je raznolika, čak i između bolesnika iz jedne obitelji (1).

Što se tiče genetičkih obilježja, miotonična je distrofija autosomno dominantno nasljedna bolest, dakle, nasljeđuje se iz generacije u generaciju. Penetracija bolesti je potpuna, a ekspresija varijabilna. Bolest zauzima posebno mjesto u povijesti genetike, jer su upravo proučavanjem miotonične distrofije otkriveni i u genetiku uvedeni pojmovi genetička heterogeničnost, anticipacija, nestabilna mutacija (1, 2).

Epidemiologija

Miotonična distrofija najčešća je mišićna distrofija u populaciji odraslih i jedna od najčešćih autosomno dominantno nasljednih bolesti. Prosječna prevalencija iznosi 5/100 000 (3). Izrazito visoka prevalencija nađena je u dvije regije: Saguenay-Lac-Saint-Jean, Quebec, Kanada u francuskoj etničkoj skupini: 189/100 000; Guipuzcoa, Španjolska u Baska: 26/100 000 (4, 5). Obje etničke skupine obilježene su visokim stupnjem genetske izoliranosti.

Izračunata prevalencija za Istru iznosi 18.1/100 000 (6). Ova prevalencija izračunata je na temelju specifičnog metodološkog pristupa u prepoznavanju bolesnika s miotoničnom distrofijom, te specifične molekularno genetičke dijagnostike uvedene na područje Istre prije nekoliko godina, a u suradnji s Genetičkom službom Ginekološke klinike ljubljanskog Kliničkog centra.

Prijašnja istraživanja i zapažanja miotonične distrofije i drugih nasljednih bolesti u Istri, sugerirala su neke specifičnosti u epidemiologiji nasljednih bolesti u Istri (7).

Populacijsko genetičke osobitosti miotonične distrofije

Prevalencija bolesti veća od 2/100 000 ustanovljena je u populacijama Europe, jugozapadne Azije, Indije i Japana, dakle u populacijama sjeverne

euroazijske grupe. Druge dvije velike grupe ljudskog roda, jugoistočno-azijska i afrička imaju prevalenciju miotonične distrofije ispod 2/100 000. Dakle, mutacija odgovorna za bolest nastupila je nakon što je sjeverna euroazijska grupa migrirala iz Afrike prema Europi, jugozapadnoj Aziji, Koreji i Japanu, odvojivši se od ostalih velikih migracijskih skupina, tj. pred oko 92 000 godina. Neobično je da se bolest koja u svojim osnovnim obilježjima sadrži i težnju k ekstinkciji održava kroz tako dugo vrijeme.

Visok stupanj neravnoteže povezanosti između mutacije za miotoničnu distrofiju i susjednih genetičkih polimorfni lokusa sugerira da je većina današnjih mutacija posljedica jedne, jedinstvene, ancestralne mutacije. Ova neravnoteža povezanosti otkrivena je u tijeku molekularnih istraživanja različitih populacija: engleske, francuske, španjolske, finske, pa i u našem istraživanju na populaciji hrvatskog dijela Istre (8, 9). Isto tako, istraživanjem same mutacije odgovorne za bolest, isti mehanizam mutacije nađen je u gotovo svih kromosoma svih pacijenata, raznih do sada proučavanih populacija, pa i istarske (8, 9).

Molekularno genetička istraživanja, dakle, potvrđuju ideju o jedinstvenoj ancestralnoj mutaciji kao uzroku svih današnjih mutacija, i isključuju mogućnost pojave novih mutacija u vremenu, koje bi bile odgovorne za današnje mutacije. Ona potvrđuju teoriju o starosti mutacije za miotoničnu distrofiju, i starosti bolesti od oko 92 000 godina, i ponovno postavljaju problem objašnjenja održavanja bolesti kroz vrijeme i prostor.

U našoj studiji miotonične distrofije u Istri pokušali smo istraživanjem bolesti u maloj i definiranoj regiji kao što je naša, odgovoriti na opisane populacijsko genetičke probleme s ambicijom generaliziranja naših odgovora na opću populaciju.

MIOTONIČNA DISTROFIJA U ISTRI

Otkriće gena i molekularnog mehanizma koji je podloga mutacije odgovorne za miotoničnu distrofiju omogućio nam je istraživanje miotonične distrofije u Istri na kliničkoj, kliničko genetičkoj, epidemiološkoj i populacijsko genetičkoj razini, s obzirom na prethodno postavljenu sumnju na veliku učestalost ove bolesti u Istri.

Osim klasičnih dijagnostičkih metoda, uveli smo u dijagnostiku ove bolesti molekularno genetičke tehnike. S obzirom na raznolikost simptoma i

netipičnost u izražaju ove bolesti, u potrazi za bolesnicima nismo se tipično zaustavili na uobičajenim medicinskim registrima, već smo tražili neprepoznate bolesnike među rođacima poznatih bolesnika, te u ambulantom obiteljskih liječnika. Na taj način otkrili smo 9 obitelji s miotoničnom distrofijom, te u trenutku računanja prevalencije dijagnosticirali 33 bolesnika. Prevalencija bolesti izračunata za 1. VII. 1989. iznosi 18.1/100 000. U studiju su uključeni samo bolesnici s definitivnom dijagnozom: molekularno genetički potvrđeni ili iz obitelji s dokazanom molekularnom potvrdom bolesti; isključeni su vjerojatno bolesni: referirani ali nepotvrđeni molekularno ili klinički. Identificirani bolesnici žive danas na području bivše općine Pula i odmah je bilo uočljivo da je većina podrijetlom iz okolice Svetvinčenta.

Dakle, tijekom našeg rada uz specifičan metodološki i dijagnostički pristup otkrili smo visoku prevalenciju miotonične distrofije u Istri. Objavljanje ovog rezultata pobudilo je interes europskih genetičara jer je to najviša do sada objavljena prevalencija miotonične distrofije u sredini koja nije genetski izolat.

Visoka prevalencija nađena u Saguenay-Lac-Saint-Jean regiji, Quebec, Kanada, u regiji obilježenoj visokim stupnjem izoliranosti, objašnjena je od strane kanadskih genetičara tzv. *founder efektom* (efektom osnivača) (4), gdje se velika učestalost neke bolesti, odnosno mutiranog gena odgovornog za tu bolest tumači kao posljedica brze ekspanzije populacijske skupine osnovane od strane male ancestralne grupe gdje je jedan ili više osnivača bio slučajni nosilac mutiranog gena.

Genealoškom rekonstrukcijom današnjih nuklearnih obitelji s miotoničnom distrofijom u Istri, potragom za njihovim precima, u nastojanju da objedinimo današnje nuklearne obitelji kroz zajedničkog pretka u jednu jedinstvenu obitelj, pokušali smo ustanoviti efekt osnivača u Istri. U rekonstrukciji s ciljem objedinjavanja koristili smo se pisanim dokumentima – matičnim knjigama i molekularno genetičkim tehnikama.

Istra je regija burne prošlosti: posljednjih 500 godina obilježile su velike demografske promjene tipa velikih pomora, naseljavanja-imigracija, kontakta raznih etničkih skupina, a vjerojatno i brze ekspanzije nekih populacijskih grupa u mikrosredinama; dakle, demografske promjene koje i po-
goduju efektu osnivača i negiraju ga.

GENEALOŠKA REKONSTRUKCIJA I MATIČNE KNJIGE

Povijest bolesti obuhvaća podatke ne samo iz osobne već i obiteljske anamneze bolesnika, koji zajedno imaju važne implikacije u dijagnosticiranju bolesti i liječenju bolesnika. Osobito je obiteljska anamneza važna u slučajevima nasljednih bolesti. S obzirom da je bolesnikovo poznavanje obiteljskih podataka često nepotpuno, korisne podatke u nadopuni obiteljske anamneze pružaju matične knjige.

Uporaba matičnih knjiga već je primjenjivana metodologija i u obradi pojedinog bolesnika i u proučavanju nasljednih bolesti (10). Osim matičnih knjiga krštenih, vjenčanih i umrlih te knjiga stanja duša, u proučavanju su važni registri usvojene djece, popisi pučanstva, vojnički i mornarički registri i sl.

U malim populacijama moguće je na osnovi informativnih i dobro organiziranih registara izraditi ekstenzivna rodoslovna stabla, koja pružaju vrijedne informacije za dijagnozu, genetsko informiranje i daljnje vođenje bolesnika.

Na osnovi podataka o obiteljskoj anamnezi dobivenih od pacijenata, uz pomoć podataka iz matičnih knjiga, moguće je rekonstruirati rodoslovna stabla, i prepoznati u postraničnim granama stabla osobe koje su također ugrožene od iste nasljedne bolesti od koje boluje i pacijent kojeg ispituje (10).

Osim u individualne svrhe uporaba matičnih knjiga u proučavanju genetskih bolesti omogućila je i objašnjenje nekih osobitosti tih bolesti: ukoliko se uporabom matičnih knjiga kroz rodoslovno stablo povežu u jednu obitelj dva bolesnika s različitim simptomima jedne bolesti, tada je dokazana jedinstvenost te bolesti s varijabilnošću u ekspresiji (11).

U našoj studiji koristili smo četiri tipa matičnih knjiga, koje smo analizirali u Državnom arhivu u Pazinu, te u župnim uredima.

Podaci o krštenjima, vjenčanjima i smrti vode se u Istri u zasebnim registrima – matičnim knjigama krštenih, vjenčanih, umrlih, od koncila u Tridentu (danas Trento) 1563., a u nekim župama i ranije: npr. Umag, knj. krštenih vodi se već od 1400., u Labinu od 1536., Balama od 1538. itd. (12). *Status animarum* – Knjiga stanja duša, registar koji je najviše pomogao u našim ispitivanjima, knjiga je koja sadrži podatke o svakom domaćinstvu u svim mjestima pojedine župe: prezime i ime svake pojedine osobe u tom domaćinstvu, zanimanje, godinu rođenja i smrti roditelja, djevojačko prezime majke. Isti podaci postoje za svako dijete, uz podatak kamo je dijete od-

selilo, te odakle je novopridošla osoba u obitelj. Ovi registri vode se u Istri od početka 19. stoljeća (12).

U Istri su danas još sačuvane u Državnom arhivu u Pazinu i u pojedinim župnim uredima, matične knjige od 16. stoljeća nadalje i registri *status animarum* od početka 19. stoljeća.

U našoj epidemiološkoj studiji miotonične distrofije u Istri, na temelju analize zdravstvenih kartona iz različitih medicinskih registara, registrirano je 9 nuklearnih obitelji. Dvije od devet doselile su u Istru u posljednjih 40 godina. Preostalih sedam su autohtone.

Genealoška rekonstrukcija provedena je kroz nekoliko koraka.

Najprije, za svakog pacijenta iz 7 obitelji izrađeno je čim veće genealoško stablo na osnovi podataka dobivenih iz obiteljske anamneze od samog bolesnika ili od zdravih članova obitelji. Već na osnovi tih podataka bilo je moguće rekonstruirati pojedinu obitelj 3 generacije unatrag, odnosno identificirati bolesnog pretka u trećoj ili četvrtoj generaciji unatrag. Kod četiriju obitelji na osnovi anamnestičkih podataka ustanovljeno je da je podrijetlo bolesnog pretka iz župe Svetvinčenat, jedna je podrijetlom iz Gračišća, jedna iz Hreljići, te jedna iz župe Barban.

Nakon identifikacije najdaljeg bolesnog pretka u svakoj obitelji na temelju obiteljske anamneze, daljnja rekonstrukcija prethodnih generacija provedena je uz pomoć matičnih knjiga, prvenstveno uz pomoć registra *status animarum* iz odgovarajućih župa, a dovršena je uz pomoć matičnih knjiga krštenih, koje su istovremeno poslužile za provjeru podataka dobivenih prema stanju duša. Uspjelo nam je rekonstruirati svih sedam obitelji od najstarijeg bolesnika identificiranog po obiteljskoj anamnezi a vremenski smještenog u početak ovog stoljeća, na osnovi matičnih knjiga, unatrag sve do kraja 18. stoljeća, kroz sedam do osam generacija. Analiza genealoške rekonstrukcije osnivala se na algoritmu određivanja najbliskijeg odnosa između individua u svakoj generaciji. Najviše moguće vjerojatni odnosi uzeti su kao definitivni.

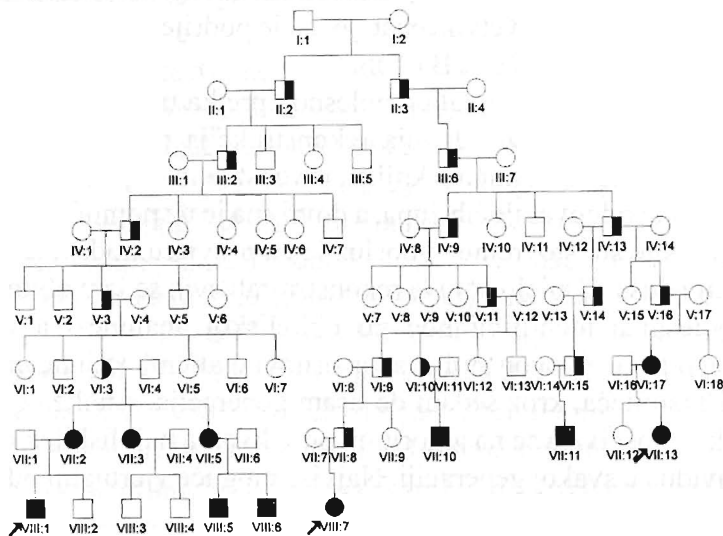
REZULTATI

Podaci dobiveni iz obiteljske anamneze omogućili su rekonstrukciju sedam rodoslovnih stabala.

U studiju je uključeno 40 danas živućih ispitanika: 27 bolesnika i 13 bliških rođaka s 50-postotnim rizikom za bolest. Šest bolesnika umrlo je u razdoblju od računanja prevalencije do danas (1989. – 1999.).

Za tri današnje nuklearne obitelji nađen je zajednički ancestralni par osam generacija unatrag u paru koji je živio sredinom 18. stoljeća u selu Bokordići, župa Svetvinčenat. Na slici 1. prikazano je 9 danas živućih bolesnika iz te 3 obitelji i genealoška rekonstrukcija kroz 8 generacija unatrag: prikazani su samo oni pojedinci iz obitelji odgovorni za veze kroz generacije i njihova reproduktivna anamneza.

Slika 1. Genealoška rekonstrukcija velike obitelji s miotoničnom distrofijom



Legenda:

Kvadratići = muškarci, kružići = žene, zacrnjeni simboli = bolesni, napola zacrnjeni simboli = pretpostavljeno bolesni, strelice označavaju probande iz današnjih obitelji. Sve osobe od I. do VI. generacije su umrle, kao i osobe VII 8 i VII 11.

Poznati su nam ime i prezime, kao i osnovni podaci o paru – zajedničkom pretku današnjih bolesnika, ali ih ovdje ne imenujemo. Na žalost, nije nam poznato njihovo podrijetlo, daljnja rekonstrukcija njihove prošlosti onemogućena je činjenicom da prethodne, starije matične knjige nisu sačuvane. Nemoguće je odrediti tko je od njih dvoje bio nositelj mutacije. On je kršten i živio je u Bokordićima. U Bokordićima su rođeni njihovi sinovi 1779. i 1781. g., koji su ovdje nastavili živjeti, i koji su po zakonima genetike bili nositelji mutacije i kroz koje je mutacija prosljeđena na sljedeće generacije.

Za preostale četiri obitelji, čiji su preci također identificirani i locirani u četiri različite župe: župu Svetvinčenat (ali ne selo Bokordići), župu Barban, župu Hreljići i župu Gračišće, matične knjige omogućile su nam opširnu genealošku rekonstrukciju u svim smjerovima, ali, nisu nađeni dokazi o povezanosti s rekonstruiranom opisanom obitelji, niti je dokazana njihova međusobna povezanost.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Prevalencija miotonične distrofije u Istri jedna je od najviših u svijetu. Visoka prevalencija bolesti u maloj regiji može biti biološki objašnjiva selekcijom ili genetičkim driftom, što je u slučaju miotonične distrofije isključeno, ili efektom osnivača, što je provjereno u ovoj studiji.

Nakon evaluacije podataka iz obiteljske anamneze dobivenih od pacijenta, već je bilo moguće smjestiti pretke svih današnjih bolesnika iz sedam obitelji u četiri župe južne i središnje Istre i usredotočiti se na odgovarajuće matične knjige (ili *status animarum*). Nakon toga rekonstrukcija rodoslovnih stabala nastavljena je pomoću informacija dobivenih iz tih crkvenih knjiga, što je omogućilo pronalazak zajedničkog ancestralnog para za tri današnje nuklearne obitelji.

Identificirani par živio je u selu Bokordići, župa Svetvinčenat u prvoj polovini 18. stoljeća. Na osnovi *statusa animarum* i matične knjige krštenih utvrđeno je njihovo ime i prezime, dob, zanimanje, ali ne i podrijetlo. Točno podrijetlo ovog para nije utvrđeno unatoč konzultiranju crkvenih dokumenata i knjiga o podrijetlu prezimena, kao i dokumenata o migracijskoj politici Venecijanske Republike, u Državnom arhivu u Pazinu i Državnom arhivu u Veneciji (13, 14). Na taj način ove tri obitelji povezane su u jednu: da-

našnji su bolesnici iz tih obitelji svi potomci jednog bolesnika. Njihova identifikacija sugerira tiho prenošenje mutacije za miotoničnu distrofiju u ovom području kroz 250 godina. Dakle, bolest postoji u Istri već najmanje 250 godina.

Budući da velikoj rekonstruiranoj obitelji pripada 9 od 33 pacijenata dijagnosticiranih u trenutku računanja prevalencije, rezultat objašnjava visoku prevalenciju miotonične distrofije u Istri. Ova genealoška rekonstrukcija ide u prilog genetičkoj homogeničnosti miotonične distrofije u našoj regiji, a koja je potvrđena i molekularno genetičkim analizama koje su utvrdile izrazitu neravnotežu povezanosti između mutacije i susjednih genetičkih polimorfni lokusa u svih pacijenata iz velike rekonstruirane obitelji. Međutim, efekt osnivača za sve današnje bolesnike nije dokazan, što je i razumljivo, s obzirom da je efekt osnivača karakterističan za zatvorene sredine, odnosno genetske izolate, što Istra s obzirom na svoju burnu prošlost nikako nije.

Matične knjige omogućuju rekonstrukciju ekstenzivnih rodoslovnih stabala. U našem ispitivanju omogućile su objašnjenje visoke prevalencije miotonične distrofije u našoj regiji. Genealoške rekonstrukcije osnovane na matičnim knjigama imaju i svoje nedostatke: moguće su greške temeljene na nezabilježenim slučajevima usvojenja, krivog očinstva ili nepreciznosti svećenika koji ih vodi. Međutim, u maloj regiji kao što je Istra, proučavanje matičnih knjiga vrlo je korisno sredstvo za uspostavu genetskih registara, otkrivanje rizičnih osoba, a to znači i adekvatno zbrinjavanje pacijenata s miotoničnom distrofijom i rješavanje pitanja miotonične distrofije kao epidemiološkog problema, te kliničku i epidemiološku skrb bolesnika s drugim nasljednim bolestima.

Uporaba matičnih knjiga u objašnjenju populacijsko genetičkih nepoznanica neke nasljedne bolesti – korištenje metodologije povijesnih, društvenih znanosti u objašnjenju izvora, epidemiologije i patofiziologije medicinskih, prirodnih problema, primjer su njihove komplementarnosti.

LITERATURA

1. P. S. HARPER, *Myotonic dystrophy*, 2nd ed., Saunders, London 1989.
2. H. G. HARLEY, J. D. BROOK, S. A. RUNDLE, S. CROW, W. REARDON, A. J. BUCKLER, P. S. HARPER, D. E. HOUSMAN, D. J. SHAW, *Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy*, *Nature*, 1992., br. 355: 545 – 546.
3. A. E. H. EMERY, *Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – A world Survey*, *Neuromusc Disord*, 1991., br.1: 19 – 29.
4. J. MATHIEU, M. DE BRAEKELEER, C. PREVOST, *Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada)*, *Neurology*, 1990., br. 40: 839 – 842.
5. A. LOPEZ DE MUNAIN, A. BLANCO, J. L. EMPARANZA, J. J. POZA, J. F. MARTI MASSO, A. COBO, L. MARTORELL, M. BAIGET, J.M. MARTINEZ LAGE, *Prevalence of myotonic dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain)*, *Neurology*, 1993., br. 43: 1573 – 1576.
6. I. MEDICA, D. MARKOVIĆ, B. PETERLIN, *Genetic epidemiology of myotonic dystrophy in Istria, Croatia*, *Acta Neurol Scand*, 1997., br. 95: 164 – 166.
7. S. RISTIĆ, D. JANKO, D. MARKOVIĆ, M. KRUŽIĆ, *Kliničko-genetička ekspresija miotoničke distrofije u Istri*, *Liječnički vjesnik*, 1989., br. 111: 310 – 314.
8. I. MEDICA, N. LOGAR, M. BATAGELJ, B. PETERLIN, *Characteristics of myotonic dystrophy in Istria: molecular genetics approach – mutation analysis*, *Coll Antropol*, 1998., br. 22: 477 – 484.
9. I. MEDICA, N. LOGAR, B. PETERLIN, *Characteristics of myotonic dystrophy in Istria: molecular genetics approach – analysis of genetic polymorphisms*, *Coll Antropol*, 1999., in press.
10. S. COLLYER, R. DE MEY, *Public records and recognition of genetic disease in Scotland*, *Clin Genet*, 1987., br. 31: 125 – 131.
11. M. JAY, A. C. BIRD, A. N. MOORE, B. JAY, *Nine generations of a family with autosomal dominant retinitis pigmentosa and evidence of variable expressivity from census records*, *J. Med Genet*, 1992., br. 29: 906 – 910.
12. J. JELINČIĆ, *Matične knjige s područja Pazinštine do 1945. (1949.) g.*, *Vjesnik Istarskog arhiva*, 1994., br. 2-3: 253 – 275.
13. P. ŠIMUNOVIĆ, *Naša prezimena: porijeklo, značenje, rasprostranjenost*, Zagreb: Nakladni zavod Matice hrvatske, 1985.
14. E. DE FELICE, *Studi sui cognomi*, Roma: Sarin – Marsilio, 1992.

S U M M A R Y

GENEALOGICAL RECONSTRUCTION OF MYOTONIC DYSTROPHY IN ISTRIA: FOUNDER EFFECT IN SVETVINČENAT PARISH

Historic and medical science are closely related through a specific medical branch – the history of medicine. Recent development of medical and population genetics has provided history with new methodologies, meanwhile historic methodology is successfully used in explanation of genetic phenomena.

In this study the genealogical reconstruction of Istrian families affected by myotonic dystrophy was performed using mainly historic sciences methodology.

High prevalence of myotonic dystrophy of 18.1 per 100,000 has been found in Croatian region Istria, a region where a great mixture of nations occurred over the last centuries. The objective of this study was to test the hypothesis of common ancestry in Istrian myotonic dystrophy families. Pedigrees were constructed on the basis of extensive family history obtained from the patients in all Istrian myotonic dystrophy families. Church records were consulted in order to improve genealogical reconstruction. A common ancestor couple for three of seven Istrian nucleus families (nine families identified, two of them moved to Istria in the last decades) was found eight generations backward in the first half of 18th century: they were living in a village Bokordići, Savičenta parish. In spite of finding an explanation of the high DM prevalence in Istria, we argue that this phenomenon is not sufficient to prove the evidence of founder effect in Istria. Genealogical reconstruction supported by church records has provided invaluable information in demonstration of myotonic dystrophy origins in Istria.

R I A S S U N T O

LA RICOSTRUZIONE GENEALOGICA DELLA DISTROFIA MIOTONICA IN ISTRIA: EFFETTO PRIMORDIALE PORTATORE DEL MORBO NELLA PARROCCHIA DI SANVINCENTI

Il legame fra la scienza storica e la scienza medica, in genere, si realizza, di solito, mediante una particolare disciplina scientifica – la storia della medicina. Il recente sviluppo della genetica medica, ovvero della genetica popolazionale, ha

offerto alla scienza storica nuovi mezzi metodologici. Allo stesso tempo la metodologia delle scienze storiche viene usata nella spiegazione dei fenomeni genetici.

Nel presente lavoro, usando in primo luogo la metodologia delle scienze storiche, è stata eseguita la ricostruzione genealogica delle famiglie dell'Istria i cui membri sono affetti di distrofia miotonica. È stata convalidata l'ipotesi della comune origine delle odierne famiglie istriane affette di distrofia miotonica, come causa di alta prevalenza. Gli alberi genealogici delle singole famiglie sono stati fatti sulla base di ampie anamnesi familiari e con l'aiuto delle matricole parrocchiali. Così è stata fatta la ricostruzione di sette famiglie istriane affette di distrofia miotonica, risalendo fino al 18 secolo. La coppia ancestrale comune è stata identificata, per tre famiglie, otto generazioni indietro, nella coppia vissuta nel villaggio di Bokordići, parrocchia di Sanvincenti, nella prima metà del 18 secolo. Questo risultato può spiegare l'alta prevalenza della distrofia miotonica in Istria, però il totale effetto primordiale portatore del morbo, non è stato provato.

La ricostruzione genealogica e il chiarimento circa l'origine della distrofia miotonica, è stata possibile sulla base dei dati desunti dalle matricole parrocchiali.