

2.1 Muskeldystrophien (MD)



ÜBERSICHT

Hereditäre degenerative Erkrankungen des Skelettmuskels durch molekulargenetisch definierte Gendefekte. Die Kenntnis der verantwortlichen Genprodukte ermöglicht eine spezifische auch quantifizierende Analyse der resultierenden Stoffwechselstörung. Durch den Fortschritt auf dem Gebiet der Molekulargenetik ist die Klassifikation dieser Krankheitsbilder im Fluß. Merkmalsträger können durch DNA-Analyse – auch pränatal – erfaßt werden.

2.1.1 Beckengürteltyp (X-chromosomal)

Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie (DMD und BMD)



Definition. X-chromosomal vererbte Erkrankung der Skelettmuskulatur mit Dystrophindefekt. Betroffen sind ausschließlich Knaben. Manifestation im Kindesalter mit Beckengürtelparesen. Die Duchenne-Verlaufsform führt meist vor dem 20. Lebensjahr zum Tode.

Epidemiologie. Die DMD ist die häufigste X-chromosomal vererbte Erkrankung mit einer Inzidenz von 1 auf 3 500 Geburten.

Ätiopathogenese. DMD und BMD kommen durch Mutationen (in 60 % Deletionen) des Dystrophingens auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp21) zustande, wobei bei DMD kein oder nur sehr wenig Dystrophin im Muskel nachweisbar ist, während bei BMD Dystrophin veränderter Grösse oder Menge gefunden wird (Dystrophinopathien).

Die unterschiedlichen Verlaufsformen kommen also durch das Ausmaß der genetisch determinierten Störung zustande. Dystrophin kommt in Skelett-, glatter und Herzmuskulatur vor und hat einen muskelmembranstabilisierenden Effekt.

Verlauf. DMD und BMD manifestieren sich bereits im Kindesalter. Rollstuhlpflicht resultiert bei DMD im Alter von 12 Jahren, bei BMD zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr. DMD-erkrankte Jungen versterben meist vor dem 20. Lebensjahr an den Folgen der Ateminsuffizienz. BMD-Kranke haben eine verkürzte Lebenserwartung von 40–50 Jahren.

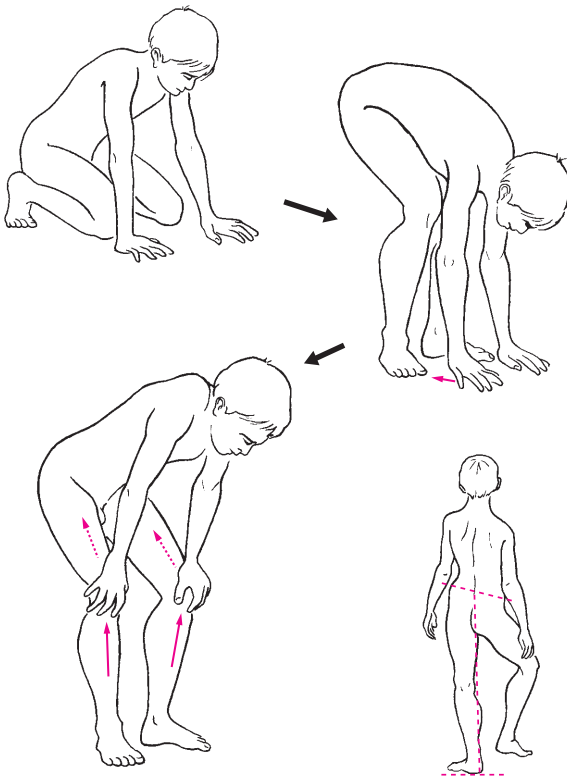


Abb. 2.1. Gowers-Zeichen bei Muskeldystrophie vom Beckengürteltyp

Klinik. Bei beiden Verlaufsformen ist der Beckengürtel schwerpunktmässig betroffen. Diese Kinder und Jugendlichen zeigen eine Schwäche der Hüftmuskeln mit Watschelgang und positivem Trendelenburg-Zeichen, der Rückenstrecker mit Hyperlordosierung, der Bauchdecken (Wespentaille) und der Beinstrecker (Probleme beim Treppensteigen). Der *M. gastrocnemius* erscheint durch Einlagerung von Fett und Bindegewebe hypertrophiert (Pseudohypertrophien, **Gnomenwaden**). Der Patient kann sich aus dem Liegen nur durch schrittweises Abstützen am eigenen Körper aufrichten: er klettert an sich selbst empor (**Gowers-Zeichen**, Abb. 2.1). Hormonelle Störungen und eine Beteiligung des Herzmuskels sind häufig, Intelligenzminderung bei 20 % aller DMD-Patienten. Zu beachten ist das erhöhte Narkoserisiko bei DMD und BMD (maligne Hyperthermie).

Diagnostik. Im *Serum* ist die Kreatinkinase (CK) deutlich erhöht, oft auch Aldolase, Laktatdehydrogenase (LDH), Transaminasen (GOT, GPT) und ggf. Myoglobinerhöhung im Urin. In der *EMG* myopathisches Muster mit vorzeitiger Rekrutierung kleiner kurzer polyphasischer Potentiale, pathologischer Spontanaktivität. Während die *DNA-Testung* nur in 70 % zur Diagnose führt, erlaubt die Dystrophinanalyse einer *Muskelbiopsie* die sichere Diagnosesstellung. Die Molekulargenetik ist entscheidend für die humangenetische Beratung, die pränatale Diagnostik und den Nachweis eines Carrierstatus. Ein Deletionscreening mittels mehrfacher Polymerase-chain-reaction (PCR) kann innerhalb eines Tages durchgeführt werden.

Therapie. Prednison (0,75 mg/kg und Tag) kann vorübergehend die Muskelleistung verbessern; darüber hinaus sind gezielte Krankengymnastik, psychotherapeutische und soziale Betreuung des Patienten und seiner Familie entscheidend. Gezielter Einsatz von kardial wirksamen Präparaten, um gefährlichen Herzrhythmusstörungen vorzubeugen. Ggf. orthopädische Hilfsapparate und Infekttherapie.

Emery-Dreifuss-Typ

Bei der Emery-Dreifuss MD (EDMD) handelt es sich auch um eine X-chromosomale rezessive MD mit Defekt bei Xq28 (Emerin-Gen). Die progressive Myopathie mit frühen Kontrakturen betrifft schwerpunktmässig humerale und peroneale Muskelgruppen, Erkrankungsbeginn in der späten Kindheit. Eine Kardiomyopathie und Reizleitungsstörungen treten assoziiert auf. Plötzliche Todesfälle treten auch bei Konduktorinnen gehäuft auf. Merkmalsträger(innen) können durch DNA-Sonde diagnostiziert werden.

2.1.2 Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp

Paresen und Atrophien der Becken- und Schultergürtelmuskulatur mit Manifestation in der Kindheit bestimmen das klinische Bild dieser heterogenen Krankheitsgruppe. 11 Formen mit autosomal-rezessivem oder -dominantem Erbgang sind bekannt. Folge des Gendefekts ist bei einem Teil der Fälle eine Sarkoglykanopathie (Membranprotein der Muskelfaser).

2.1.3 Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie

Beginnt im Gesicht (Mundpartie zuerst) und an der proximalen Schulter/Arm-Muskulatur. Der autosomal-dominant vererbte Gendefekt betrifft Chromosom 4q35, das Genprodukt ist nicht bekannt. Durch Atrophien von Trapezius, Pectoralis, Serratus und den anderen Schultermuskeln entstehen abnorm bewegliche „lose Schultern“, es imponieren Scapulae alatae. Beim Hochheben unter den Achseln kommt es zum Durchschlüpfphänomen.

2.1.4 Myotone Dystrophie Curschmann-Steinert

Ätiopathogenese. Die myotone Dystrophie wird autosomal-dominant vererbt durch einen Gendefekt am langen Arm des Chromosoms 19 mit abnorm häufiger Wiederholung einer CTG-Trinukleotidsequenz, deren Ausmaß Klinik und Verlauf bestimmt.

Epidemiologie. Sie ist die häufigste MD des Erwachsenenalters mit einer Inzidenz von 1 auf 8 000.

Klinik und Verlauf. Die Hauptsymptome sind: Myotonie (s. Kap. 2.2), eine Katarakt, eine Innenohrschwerhörigkeit und eine Gonadeninsuffizienz.

Ab der Pubertät treten myotone Symptome der Handmuskulatur und der Zunge auf. Im 20. bis 30. Lebensjahr Entwicklung der Muskeldystrophie mit Facies myopathica (beidseitige Ptosis, atrophische Kau- und Gesichtsmuskulatur, hängender Kiefer mit geöffnetem Mund), Schluckstörungen sowie Atrophien und Paresen der Nacken-

und distalen Extremitätenmuskulatur (Steppergang). Es entstehen Stirnglatze, Hodenatrophie bzw. Ovarialinsuffizienz, Katarakt (in 80 %), Innenohrschwerhörigkeit, Herzleitungsstörungen, Atemstörungen und intellektueller Abbau bei Hypersomnie. Hormonelle, Augen- und Ohrensymptome können den Muskelveränderungen vorausgehen. Fortschreiten der Erkrankung über > 20 Jahre.

Diagnostik. CK und γ GT sind oft erhöht. Die EMG zeigt neben einem myopathischen Muster spontane und durch Beklopfen auslösbare frequente Entladungsserien (myotone Entladungen). Die DNA-Diagnostik ermöglicht die sichere Diagnose; weibliche Merkmalsträger werden oft erst durch die Geburt eines Kindes mit kongenitaler myotoner Dystrophie diagnostiziert. Wichtigste Differentialdiagnose ist die autosomal-dominant vererbte *proximale myotone Myopathie (PROMM)* mit Myotonie, präseniler Katarakt und proximaler Beinschwäche. Der Gendefekt ist hier nicht bekannt.

Therapie. In der Therapie können Membranstabilisatoren (Phenytol, Procainamid) zur Besserung der myotonen Komponente eingesetzt werden. Krankengymnastik und orthopädische Maßnahmen wegen der Paresen (Peronäusschiene), Hormonbehandlung (Sexualhormone) und Kardiaka/Herzschrittmacher zur Behandlung der Begleitmanifestationen.

2.1.5 Maligne Hyperthermie

Bei der malignen Hyperthermie handelt es sich um die lebensgefährliche Kombination von Herzrhythmusstörung, Myoglobinurie und Hyperthermie bei Narkose mit Inhalations-Narkotika, Muskelrelaxantien oder durch Medikamente (Neuroleptika) ausgelöst. Zugrunde liegen bei familiärem Auftreten autosomal-dominant vererbte Defekte des Ryanodin-Rezeptors (Kalzium-Release-Kanal der Muskulatur) mit vermehrter Kalzium-Ausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bei Einwirkung von Triggersubstanzen. Diagnose durch den In-vitro-Muskelfaser-Kontrakturtest und die DNA-Analyse, Therapie mit *Dantrolen*.