

LGMD

Limb Girdle Muscular Dystrophy
Gliedergürtelmuskeldystrophie

*miteinander
füreinander*

DGM-Handbuch



DGM

Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.

Diagnosegruppe LGMD

INHALT

	Seite
Vorwort	3
Entwicklung von Gen- und Zelltherapien bei LGMD	4
Schema Muskelzelle I	7
Formen der LGMD	8
Diagnosegruppe LGMD	65
Die DGM	66
Webseiten-Verzeichnis	68
Autoren der Berichte	68

LGMD

Mit der Krankheit leben



Liebe Leserinnen und Leser,

der Begriff „LGMD“ wurde vor mehr als 60 Jahren von den Engländern John Walton und Frederick Natrass geprägt. LGMD steht für "limb girdle muscular dystrophy" und wird im Deutschen in "Gliedergürtel-Muskeldystrophie" übersetzt. Als Gliedergürtel bezeichnet man die rumpfnahere Muskulatur der Schultern und des Beckens. Gemeinsam ist bei allen LGMDs, dass die rumpfnahere Muskulatur früh betroffen ist und dass sie vererbbar sind. Es gibt internationale Diskussionen um die richtige Benennung der Krankheiten und manche sind in diesem Heft besprochen, die vielleicht nicht jeder im Kreis der LGMD richtig klassifiziert sieht. Aber das steht hier nicht im Vordergrund.

Um vornehmlich für Patientinnen und Patienten über die Vielzahl der unterschiedlichen Subformen bei der LGMD eine Übersicht zu schaffen, ist nun das hier vorliegende Booklet entstanden. In einem vorgegebenen, bewusst sehr begrenzten, strukturierten Rahmen wird dargestellt, welche Spezifika die einzelnen Formen aufweisen, um somit der Leserschaft die wesentlichen Merkmale der Diagnose aufzuzeigen. Auf je einer DinA-4-Doppelseite ist je eine Untergliederung der LGMD beschrieben.

Eine Hauptaufgabe der DGM ist die Informationsvermittlung für Betroffene und ihrer Familien. Daher ist dieses Booklet für Interessierte eine Hilfe, die komplexe Erkrankung besser zu verstehen und mögliche Therapieansätze nachzuvollziehen. Das Booklet trägt insbesondere dazu bei, die Gesundheitskompetenz der Betroffenen zu stärken.

Neben den umfassenden Erklärungen des Krankheitsbildes der LGMD widmen sich weitere Kapitel den allgemeinen Tätigkeitsfeldern der DGM sowie der Arbeit der Diagnosegruppe LGMD. Dadurch werden Patientinnen und Patienten auf die vielfältigen Unterstützungsmöglichkeiten der Selbsthilfe hingewiesen. Es gibt wertvolle Hinweise zu den Beratungs-, Informations- und Gesprächsangeboten, die den Alltag der Betroffenen erleichtern können.

Komplettiert wird das Booklet durch ein Kapitel über den aktuellen Stand der Stammzelltherapie und Möglichkeiten der Genkorrektur, wobei die aktuellen Entwicklungen in der Anwendung der sogenannten „Genschere“, eine Umschreibung für die CRISPR/Cas9 – Technik, auch berücksichtigt sind. Gerade diese Erforschung verspricht für die Behandlung der LGMD interessante Ansätze, die ggf. in der Zukunft zu therapeutischen Maßnahmen führen.

Ein besonderer Dank geht an die beteiligten Ärztinnen und Ärzte und Wissenschaftlerinnen/Wissenschaftler, die durch ihre Beiträge die Aufstellung der einzelnen Subformen der LGMD zu diesem Booklet beigetragen haben.

Berlin/Freiburg/Mormeland, Mai 2021

Prof. Dr. Simone Spuler (Sprecherin des Neuromuskulären Zentrums Berlin, Charité, Universitätsmedizin Berlin und Max Delbrück Center für Molekulare Medizin)

Hannelore Hoffmann (Vorsitzende der Diagnosegruppe LGMD)

Joachim Sproß (Bundesgeschäftsführer der DGM)

Entwicklung von Gen- und Zelltherapien bei LGMD

Es ist schon 50 Jahre her, dass das Konzept entwickelt wurde, mit von außen zugefügter DNA genetische Krankheiten zu heilen. 1990 wurde die erste Gentherapie in den USA durchgeführt. Ein kleines Mädchen mit einer schweren Störung des Immunsystems wurde erfolgreich behandelt, was zu rascher Zulassung weiterer Gentherapeutika geführt hat. Dann gab es allerdings mehrere Todesfälle, so dass 1999 alle Gentherapie-Studien gestoppt wurden. Seit ein paar Jahren ist die Gentherapie wieder in aller Munde – von der „Genschere“, CRISPR/Cas9, erhoffen sich Wissenschaftler, Ärzte und die Öffentlichkeit, dass der Traum der Genkorrektur nun wahr werden könnte.

Gentherapie ist nicht gleich Gentherapie – verschiedenste Verfahren verbergen sich unter diesem Begriff.

1. Die krankmachende Mutation wird übersprungen

Hier hilft ein Medikament, die Stelle im Gen, die eine Mutation trägt, beim Ablesen zu überspringen, und einfach wegzulassen. Dadurch wird ein leicht verkürztes Produkt gebildet, das aber theoretisch noch funktionieren könnte. Ein Beispiel dafür ist Ataluren (Translarna®), das zur Therapie der Muskeldystrophie Duchenne zugelassen ist. Die Idee ist sehr verlockend, die Ergebnisse der klinischen Studien sind aber enttäuschend. Translarna® ist nicht universell zur Gentherapie einsetzbar. Auf den gleichen Überlegungen beruhen auch sogenannte Exon-skipping Strategien. Hier werden die Genabschnitte, in denen die krankmachende Mutation liegen, stillgelegt. Exon skipping Strategien wurden bei LGMDs schon experimentell untersucht, werden aber nur bei MD Duchenne derzeit für die Anwendung am Patienten weiter geprüft.

2. Eine zusätzliche gesunde Kopie des Gens wird in die Muskelzelle geschleust

Die Idee ist simpel: Wenn das eigene Gen mutiert ist und das Genprodukt seine Aufgabe in der Muskelzelle nicht erfüllen kann, produziert man im Reagenzglas eine gesunde zusätzliche Genkopie und verpackt sie in ein geeignetes Trägermaterial. Dieses ist meist ein Virus (AAV). Wenn der Komplex in der Muskelzelle angekommen ist, dann beginnt die gesunde Genkopie sein Produkt (ein Eiweiß) herzustellen. Auf diesem Prinzip beruhen derzeit die meisten Gentherapien, die bereits in klinischen Studien erprobt werden (s. dazu Kapitel zu Sarcoglycanopathien, Dysferlinopathien, Calpainopathien). Wo liegen die Schwierigkeiten?

- a) Die Häufigkeit, mit der jedes Gen im Körper abgelesen wird, bestimmt auch die Menge des Genprodukts, das produziert wird. Das ist ganz genau im Körper kontrolliert und reguliert. Die zusätzliche Genkopie unterliegt aber keinen Kontrollmechanismen. Das kann möglicherweise zu sehr ungünstigen Effekten führen.
- b) Das kranke Gen produziert weiterhin ein funktionsloses Produkt, das mit dem gesunden konkurriert.
- c) Das zusätzliche Gen wird entweder im Zellkörper abgelegt und abgebaut oder aber irgendwo mitten hinein in vorhandene Gene integriert. Was geschieht ist nicht vorhersehbar. Wird die gesunde Kopie wieder abgebaut, dann müssen die Injektionen wiederholt werden. Bei einer Integrierung können andere, funktionierende Gene zerstört werden, was zu neuen, unerwarteten Krankheiten führen kann.
- d) Das Trägermaterial wird vom Immunsystem erkannt und attackiert. Daher kann es nur einmal verabreicht werden.

3. Korrektur des Mutationsstelle durch die Genschere

Das Potential des CRISPR/Cas9-System (das aus Bakterien stammt) für die Gentherapie ist etwa 2014 entdeckt worden. Nun ist es deutlich einfacher geworden, die krankheitsverursachenden Mutationen direkt zu korrigieren. Das Verfahren basiert darauf, dass ein der Mutation genau angepasstes Lotsen-Molekül (sgRNA) im Reagenzglas gebaut wird und dieses Molekül eine Schere (Cas9) an die Stelle transportiert, wo sich die Mutation befindet. Dort wird dann geschnitten. Ob das Gen selbst geschnitten wird oder „nur“ ein Zuckerrest, der am Gen angedockt ist, hängt von dem Cas9 ab, das verwendet wird. Da gibt es inzwischen sehr viele verschiedene Sorten – alle mit ihren eigenen Vorzügen und Nachteilen. Jede Mutation muss also individuell daraufhin untersucht werden, für welche Schere sie sich am besten eignet. Wenn erstmal geschnitten ist, dann ist es der Zelle im Moment noch selbst überlassen, den Schaden wieder zu reparieren. Das kann – wie etwa in der Autowerkstatt – mal rasch, billig und effizient geschehen, oder aber uneffektiv, teuer und fehlerhaft. Hier muss die Forschung noch viel leisten, bis ein gleichbleibend guter Reparaturstandard erreicht ist. Dennoch: Erste Therapiestudien bei Muskeldystrophie, die auf CRISPR/Cas9 beruhen, sind bald zu erwarten.

Was können Stammzellen leisten?

1. Muskel-eigene Stammzellen

Muskel ist mit eigenen Stammzellen ausgestattet. Diese heißen Satellitenzellen. Die Aufgabe der Satellitenzelle ist es, Muskel im Falle von Verletzungen wieder zu reparieren. Bei Muskeldystrophien gehen stetig einzelne Muskelzellen kaputt. Die Satellitenzellen müssen also viel Arbeit leisten. Bei einigen Muskeldystrophien sind sie daher nach einigen Jahren ganz erschöpft. Früh im Krankheitsverlauf sind die Satellitenzellen aber noch sehr aktiv und können dazu beitragen, kranken Muskel zu reparieren. Die Voraussetzung dafür ist aber, dass die Satellitenzellen gesund sind, also keine Mutation tragen. Wie will man das erreichen?

a) Man könnte Patienten mit LGMD Muskelstammzellen eines Gesunden spritzen. Das wurde mit viel Hoffnung vor 25 Jahren schon versucht und man musste erkennen, dass das nicht funktioniert. Die fremden Zellen sind im Empfängeremuskel einfach abgestorben. b) Man kann Satellitenzellen von Patientinnen oder Patienten mit LGMD isolieren und versuchen, die Mutation zu korrigieren. Dann können die Zellen dem eigentlichen „Besitzer“ zurückgegeben werden. Das Konzept ist nicht einfach und nicht für alle Muskeln geeignet. Erst die kommenden Jahre werden zeigen, ob sich kranke Muskeln so wiederaufbauen lassen.

2. Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) können alles! Der Begriff bedeutet, dass die vielfältigen (pluri) Fähigkeiten (Potenz) von außen zugefügt (induziert) werden. Durch die Zugabe von sogenannten Yamanaka-Faktoren kann jede Zelle des Körpers in diese Universalwerkzeuge verwandelt werden. Dafür wurde 2012 der Nobelpreis verliehen. Die Fragen der regenerativen Therapie erschienen gelöst. iPS-Zellen können sich unendlich oft teilen und sind in der Lage als unbegrenzter Pool für unterschiedlichste Gewebezellen zu dienen. Auch für Muskelzellen? Hier muss ein deutliches „jein“ stehen. Die Muskelzellen, die derzeit aus iPS Zellen gemacht („differenziert“) werden können, haben noch Tumorrisiken und sind für die Therapie noch ungeeignet.

3. Andere Zelltypen, die Muskelaufbau unterstützen könnten

Wir möchten noch zwei Zelltypen erwähnen, die zwar selbst nicht in Muskelzellen umgewandelt werden können, aber Signalstoffe aussenden, die Muskelaufbau unterstützen, die mesenchymalen Stammzellen und die Mesangioblasten. Auch das Potential dieser Zellen für die Therapie der LGMD wird in der Forschung intensiv untersucht.

Stufen der Arzneimittelentwicklung

Große Pharma-Firmen haben bei seltenen Krankheiten wie der LGMD lange das Risiko gescheut in Therapieentwicklung zu investieren. Das hat sich aber nun deutlich geändert. Dazu lesen Sie bitte auch Artikel Glykogenose Typ 2 auf Seite 48 (M. Pompe) und verfolgen Sie die mutmachenden Neuigkeiten zur Therapie der Spinalen Muskelatrophie (SMA). Dennoch kommen gerade im Bereich seltener Krankheiten Stiftungen und öffentlichen Fördermittelgebern bei der Finanzierung von Therapien eine zentrale Rolle zu.

Um Forschungserfolge in die klinische Anwendung zu bringen, sind viele Schritte notwendig, die sehr teuer sind und letztendlich in ihrem Ergebnis unsicher:

1. Die Herstellung des Therapeutikums muss an arzneimittelrechtliche Standards angepasst werden.
2. Der Wirkungsmechanismus und der zu erwartende Therapieeffekt müssen detailliert dargelegt werden. Potentiell vom Therapeutikum ausgehende Risiken müssen bestmöglich vor einer Anwendung im Menschen ausgeschlossen werden, d.h. es werden Tierversuche durchgeführt.

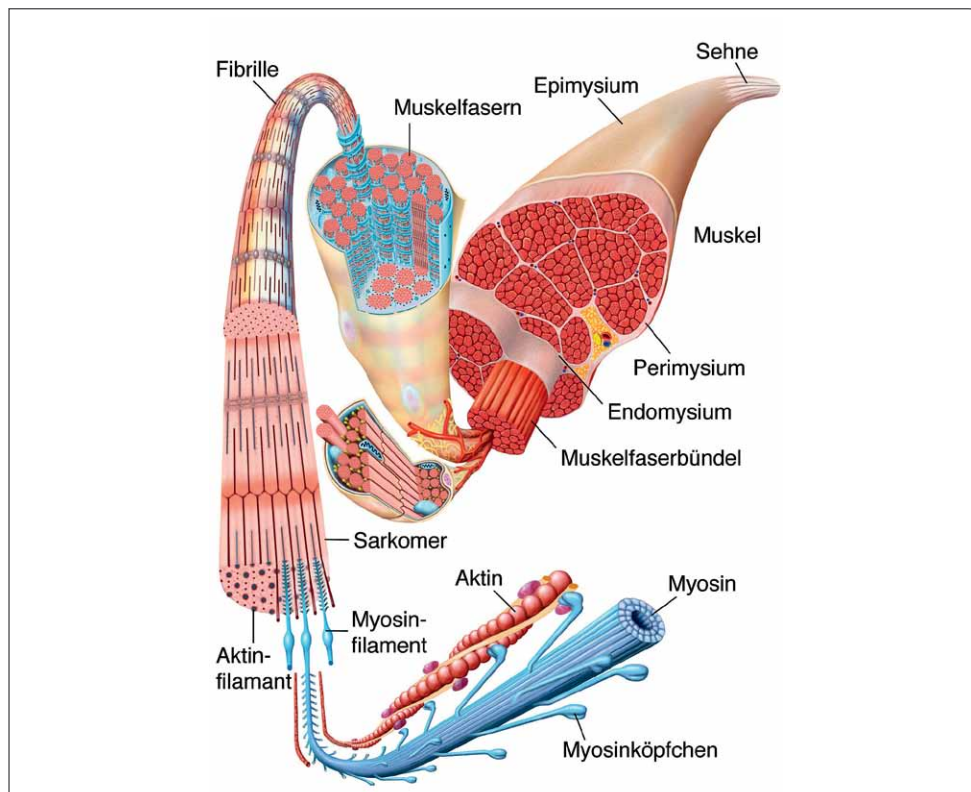
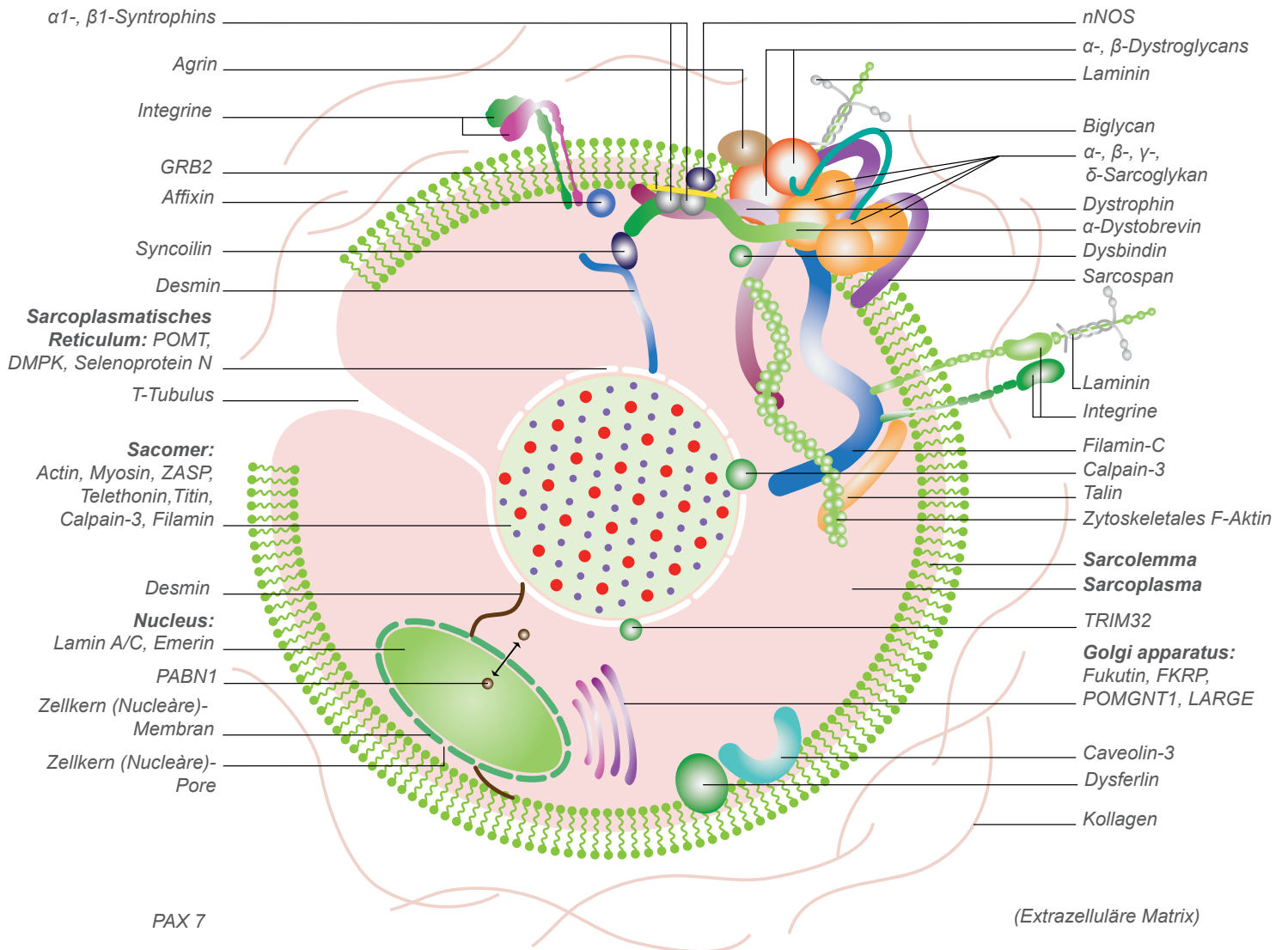
3. Klinischen Studien erfolgen nach strikten Vorschriften und sind unterschiedlichen Phasen unterzogen. Bundesbehörden und Ethikkommissionen müssen diese Studien genehmigen. Zunächst muss immer die Sicherheit des neuen Wirkstoffes in einer kleinen Gruppe von Menschen gezeigt werden, bevor größer angelegte Studien durchgeführt werden dürfen. Die Planung und Auswertung solcher Arzneimittelstudie wird deutlich gestärkt, wenn im Vorfeld gute Daten zum unbehandelten Krankheitsverlauf vorliegen, sogenannte „Natural History Trials“. Dazu bedarf es bei seltenen Krankheiten der internationalen Zusammenarbeit vieler Zentren sowie viel Geduld und Geld.

*Verena Schöwel,
Helena Escobar,
Andreas Marg,
Simone Spuler*



Besprechen Sie mit Ihren behandelnden Muskelspezialisten, dass eine Therapieentwicklung voraussetzt, dass Ihre Mutation bekannt ist. Eine LGMD ohne genauere Spezifikation sollte heutzutage keine akzeptierte Diagnose mehr sein.

Schema Muskelzelle I



Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1A

oder **LGMD 1A** oder **Myotilinopathie** oder

Myofibrilläre Myopathie 3

oder **Spheroid-Körper-Myopathie**

WICHTIGE FAKTEN

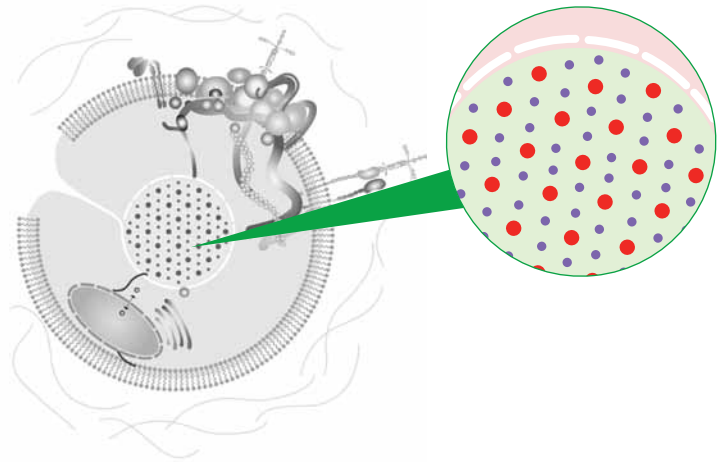
- Das Hauptsymptome der sich im mittleren bis späten Erwachsenenalter manifestierenden Gliedergürtel-Muskeldystrophie vom Typ 1A (LGMD 1A; Limb Girdle Muscular Dystrophy 1A) ist eine fortschreitende Schwäche der Oberschenkel- und Beckengürtelmuskulatur.
- Die Ursachen dieser seltenen, autosomal-dominant oder sporadisch auftretenden Erkrankung sind Mutationen im Myotilin-Gen (MYOT) des Menschen, was zur Bildung eines mutierten Myotilin Proteins und nachfolgend zu krankhaften Verklumpungen von Proteinen in den Skelettmuskelzellen führt.
- Derzeit besteht keine ursächliche oder wirklich lindernde Therapie für diese erbliche Erkrankung. Wichtige Aspekte der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind: regelmäßige Physiotherapie, rechtzeitige Verschreibung von körperlichen Hilfsmitteln (z.B. Orthesen), Logopädie bei Sprechstörungen, jährliche kardiologische Kontrolluntersuchungen, humangenetische Beratungen, Notfall-Pass für Muskelkranke.

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn ist sehr variabel. Bei den meisten Patienten tritt die Erkrankung vom 40. bis 60. Lebensjahr auf.
- Die fortschreitende Muskelschwäche befällt zu Beginn vorwiegend die Beckengürtel- und Oberschenkelmuskulatur; dies entspricht dann dem klinischen Bild einer Gliedergürtel-Muskeldystrophie. Bei einem anderen Teil der Patienten zeigt sich jedoch ein primärer Befall der Unterschenkel- und Unterarmmuskulatur; dies entspricht dann dem klinischen Bild einer sogenannten distalen Myopathie.
- Neben der Muskelschwäche können auch Muskelschmerzen, Steifigkeitsgefühle oder Sehnenverkürzungen an den Fersen auftreten. Weitere (eher seltene) Probleme sind eine Schwäche der Atemmuskulatur. Zusätzlich kann sich eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur sowie eine muskulär bedingte Sprechstörung (z.B. als verwaschene Aussprache) manifestieren.
- Eine Herzbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung kann bei älteren Patienten auftreten.
- Bei vereinzelten Patienten wurde auch eine Störung des peripheren Nervensystems mit Sensibilitätsstörungen berichtet.
- Die CK-Werte im Serum sind normal oder nur leicht (2 bis 3-mal) erhöht. Ausnahmen bestätigen hier die Regel!
- In Muskelbiopsien zeigt sich ein typisches, aber nicht spezifisches Muster von Veränderungen mit Myotilin- und Desmin-positiven Proteinablagerungen in den Skelettmuskelzellen.
- Die sichere Diagnose einer Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1A kann nur über eine genetische Analyse gestellt werden.

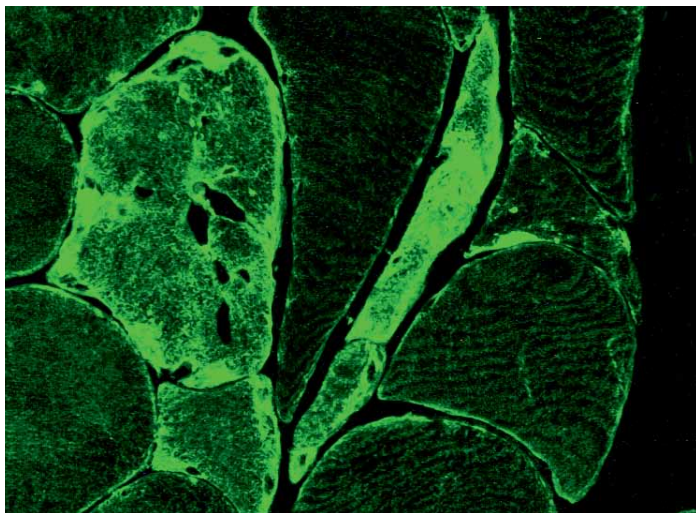
DIE URSACHE

- Die Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1A (oder Myotilinopathie) ist eine genetische Erkrankung, die durch Mutationen im Myotilin-Gen (MYOT) verursacht wird. In der Regel ist nur eins der zwei menschlichen MYOT-Gene verändert, was bei der Synthese der Proteine zu einer Bildung von fehlerhaften und normalen Myotilin Proteinen führt.
- Selten treten auch autosomal-rezessive Erkrankungsfälle auf, bei denen beide MYOT-Gene mutiert sind und somit ausschließlich fehlerhafte Myotilin-Proteine gebildet werden. Der Krankheits-



verlauf bei dieser Variante ist schwerer als bei den auto-somaldominanten oder sporadischen Erkrankungsfällen.

- Myotilin ist ein wichtiges Struktur- und Funktionsprotein der Skelettmuskelzellen, welches an den sog. Z-Banden der Myofibrillen lokalisiert ist. Die Myofibrillen sind die zentralen Elemente der Muskelzellen, die die Muskelkraft generieren. Im Zusammenspiel mit anderen Proteinen reguliert das Myotilin-Protein an den Z-Banden den Aufbau und die Erhaltung der Myofibrillen.
- Die durch die Mutation bedingte Bildung eines fehlerhaften Myotilin-Proteins stört diesen Prozess und schädigt die Myofibrillen und führt zu einer krankhaften Anreicherung von verschiedenen Proteinen in der Skelettmuskulatur (siehe Abbildung).



© Rolf Schröder

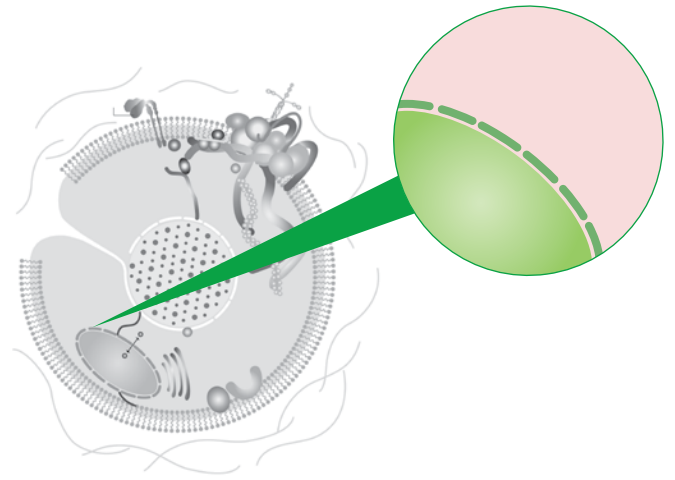
Darstellung von krankhaften, Myotilin-positiven Proteinaggregaten (hellgrün leuchtende Areale) mittels Immunfluoreszenz Mikroskopie in einer diagnostischen Muskelbiopsie von einem Patienten mit einer genetisch gesicherten Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1A.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine ursächliche oder wirklich lindernde Behandlung existiert für die Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1A derzeit noch nicht. Folgende therapeutische Aspekte sind dennoch von großer Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität der Patienten:

- **Physiotherapie:** Wichtig ist eine physiotherapeutische Beurteilung und Behandlung, die sich auf die individuellen Probleme der Patienten fokussiert. Die übergeordnete Zielsetzung ist hierbei der Erhalt der Gehfähigkeit und die Vermeidung von Sehnenverkürzungen. Dies gelingt aber nur, wenn die erlernten Übungen auch selbständig im eigenen häuslichen Umfeld regelmäßig durchgeführt werden.
- **Körperliche Hilfsmittel:** Ein weiterer Aspekt ist die rechtzeitige Verschreibung und Anpassung von körperlichen Hilfsmitteln (z.B. Orthesen).
- **Kardiologische Kontrollen:** Wegen einer möglichen Miterkrankung des Herzens muss zumindest 1-mal pro Jahr eine kardiologische Kontrolluntersuchung mit EKG, 24-Stunden-EKG, Lungenfunktionstest und Echokardiographie erfolgen.
- **Logopädie:** Bei Patienten mit einer muskulär bedingte Sprechstörung im Rahmen der Grunderkrankung empfiehlt sich eine logopädische Mitbehandlung.
- **Humangenetische Beratung:** Eine humangenetische Beratung der Patientin / des Patienten und der betroffenen Familie soll im Rahmen der genetischen Diagnostik und bei einer gesicherten Diagnosestellung erfolgen.
- **Notfallpass:** Jede Patientin / jeder Patient sollte einen Notfallpass für Muskelkranke bei sich tragen!

LGMD 1B oder Laminopathie oder Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie



WICHTIGE FAKTEN

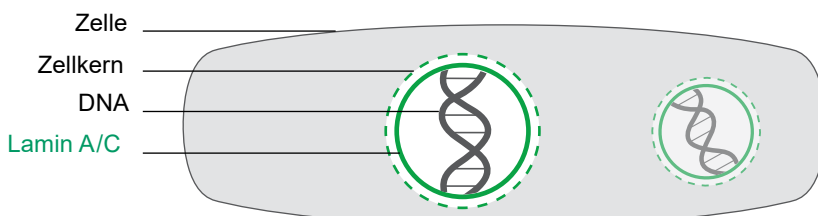
- Das LMNA Gen ist mutiert. Somit wird ein fehlerhaftes Lamin A / C Eiweiß gebildet
- Der Erbgang ist autosomal-dominant

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn variiert zwischen dem frühen Kindesalter und dem Erwachsenenalter
- Die Muskelschwäche kann im Schulter- und Beckenbereich, aber auch an Unterarmen und Unterschenkeln zuerst bemerkbar sein
- Sehnenverkürzungen an Ellenbogen, Achillessehnen und Rücken sind typisch
- Eine Herzbeteiligung mit Herzrhythmusstörungen oder Herzmuskelschwäche ist häufig
- Die CK ist nur wenig erhöht
- Zu den Laminopathien gehören auch Krankheiten, die mit dem Muskel zunächst nichts zu tun haben, wie die Stoffwechselkrankheit „Familiäre Partielle Lipodystrophie Dunnigan“ oder das vorzeitige Alterungssyndrom „Hutchinson-Gilford Progeria“.

DIE URSACHE

Das erkrankte oder mutierte Gen bei der LGMD 1B ist LMNA. Das LMNA Gen codiert Lamin A / C – ein Eiweiß von besonderer Wichtigkeit für jede Zelle.



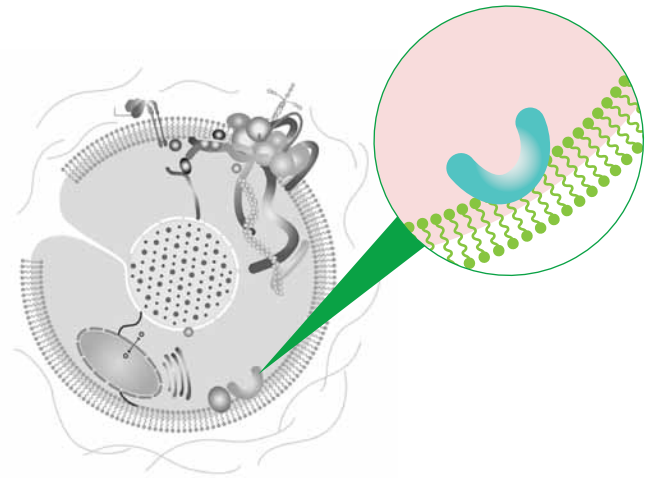
- Lamin A / C gehört zur Hülle des Zellkerns. In den Zellkernen ist die genetische Information platziert, die DNA. Damit aus der DNA brauchbare Werkstoffe gebildet werden können, müssen Abkömmlinge der DNA aus dem Zellkern in den Zellkörper transportiert werden – durch spezialisierte Poren der Zellkern-Hülle.
- Lamin A / C spielt eine wichtige Rolle dabei auszusuchen, welche Teile der DNA gerade bearbeitet werden können, also aktiv sind, und welche Moleküle durch die Poren überhaupt passieren dürfen.
- Wenn LMNA mutiert ist, wird ein fehlerhaftes Lamin A / C gebildet, und es kommt es zu Fehlern bei den Aktivierungs- und Passage-Vorgängen. Dadurch entstehen viele unterschiedliche Krankheitssymptomen.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine ursächliche Behandlung der Laminopathie gibt es noch nicht. Zwei Aspekte bei der derzeitigen Behandlung der LGMD 1B sind besonders wichtig:

- Physiotherapie. Hier muss ein besonderes Augenmerk auf die Prävention und Behandlung von Sehnenverkürzungen (Kontrakturen) gelegt werden. Um effektiv zu sein, sind die Behandlungen durch die Physiotherapie wichtig. Aber nur tägliche (!) selbstständige Übungen der Patientinnen und Patienten im häuslichen Umfeld ermöglichen einen Erfolg der Physiotherapie
- Engmaschige kardiologische Überwachung. Der/die behandelnde KardiologIn muss mit der Laminopathie vertraut sein. Regelmäßige, mindestens 1 -mal jährliche 24-Stunden EKGs und Herz-Echo müssen durchgeführt werden. Frühzeitig muss die Indikation einer Versorgung mit einem Herzschrittmacher regelmäßig geprüft werden. Medikamentöse Therapien sind ebenfalls frühzeitig einzuleiten.
- Blutzucker und Blutfette sollten regelmäßig kontrolliert und Abweichungen behandelt werden. Statine sollten vermieden werden.

LGMD 1C oder Caveolinopathie oder Rippling Muskelerkrankung



WICHTIGE FAKTEN

- Das CAV3 Gen ist mutiert. Somit wird ein fehlerhaftes Caveolin-3 Eiweiß gebildet
- Caveolinopathien sind mit sechs verschiedenen klinischen Phänotypen assoziiert

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn variiert zwischen dem späten Kindes- oder Erwachsenenalter (meist erste zwei Dekaden). Die Vererbung ist autosomal dominant.

Das Fehlen von Caveolin-3 kann sechs klinische Phänotypen verursachen:

- **Rippling Muskelerkrankung:**
Hauptsymptome sind Myalgien, Muskelkrämpfe vor allem nach Belastung. Die Patienten können eine abnormale Kontraktion der Muskeln nach Perkussion oder nach Muskeldehnung (Rippling Phänomen) zeigen.
- **LGMD:**
Muskelschwäche im Schulter- und Beckenbereich. Die CK kann bis auf das 20-fache erhöht sein. Schwäche beim Treppensteigen, beim Aufstehen vom Boden, beim längeren Laufen und beim Hochheben schwere Gegenstände sind typisch. Vergrößerung (Pseudohypertrophie) der Waden kann vorhanden sein.
- **Isolierte Hyperckämie:**
Ständige Erhöhung der CK Werte bis auf ca. das 10-fache ohne andere neuromuskuläre Beschwerden.
- **Distale Myopathie (seltener):**
Muskelschwäche der rumpffernen Muskeln (an Unterarmen, Händen, Unterschenkeln und Füßen).
- **Long-QT Syndrom (seltener):**
funktionelle Herzstörung mit einem verlängerten QT-Intervall im Elektrokardiogram, sowie Auftreten

bestimmter Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien) und einer hohen Prädisposition für kardiale Ereignisse.

- **Hypertrophische Kardiomyopathie (seltener):**
Muskelerkrankung des Herzens, bei der es zu einer asymmetrischen Verdickung des linken Ventrikels kommt.

Viele Patienten zeigen eine Überlappung dieser Symptome, und dieselbe CAV3 Mutation kann mit verschiedenen klinischen Phänotypen in Verbindung gebracht werden. Diese Variabilität kann auf zusätzliche genetische oder Umweltfaktoren zurückzuführen sein.

DIE URSACHE

Das erkrankte oder mutierte Gen bei der LGMD 1C ist CAV3. Das CAV3 Gen codiert Caveolin-3 – ein Eiweiß, das spezifisch nur für die Muskelzellen ist, wo es eine wichtige Rolle spielt.

- Die Caveolin-3 Moleküle assoziieren sich auf der Muskelplasmamembran und bilden dadurch die Caveolae, flaschenförmige Einbuchtungen, die auf der zytoplasmatischen Oberfläche des Sarkolems lokalisiert sind. Die Muskelplasmamembran enthält mehrere Caveolae, die wichtig für die strukturelle Integrität und Flexibilität der Membrane sind.
- Caveolae sind nicht nur strukturell essentiell, sondern sie sind ein Verankerungspunkt von mehreren zellulären Wachstumsfaktoren und Ion

LGMD 1C oder Caveolinopathie oder Rippling Muskelerkrankung

Kanälen, die die Exzitabilität der Muskelzellen im Muskel und Herzen regulieren. Schließlich kontrollieren Caveolae die Funktion des Insulinrezeptors und dadurch die Aufnahme des Zuckers Glukose von den Blutgefäßen ins Muskelgewebe.

- Wenn Caveolin-3 mutiert ist, sind Caveolin-3 Werte sehr reduziert oder sogar abwesend, und Caveolae können nicht aufgebaut werden. Die Plasmamembran wird instabil und strukturellen Schäden ausgesetzt. Häufig zeigen die Muskelzellen eine Hyperexzitabilität mit unebenen Kontraktion/Relaxation Zyklen. Eine unregelmäßige Aufnahme der Glukose kann auch vorhanden sein. Aus der Konstellation von diesen zellulären Veränderungen entstehen viele unterschiedliche Krankheitsyndromen.

- Blutzucker- und Blutfette-Kontrolle.
- Familiäre genetische Beratung.

Zu vermeiden sind:

- Statische Muskelkontraktionen (z.B. Handgriffsübungen).
- Übungen mit einer hohen Beteiligung von exzentrischen (verlängernden) Muskelkontraktionen (z.B. Sprüngen).
- Training oder Belastung bei kalten Temperaturen. Psychische Faktoren wie akuter oder chronischer Stress, Angst können die Symptome verschlimmern. In diesen Fällen sollte eine geeignete psychologische Unterstützung gefördert werden.

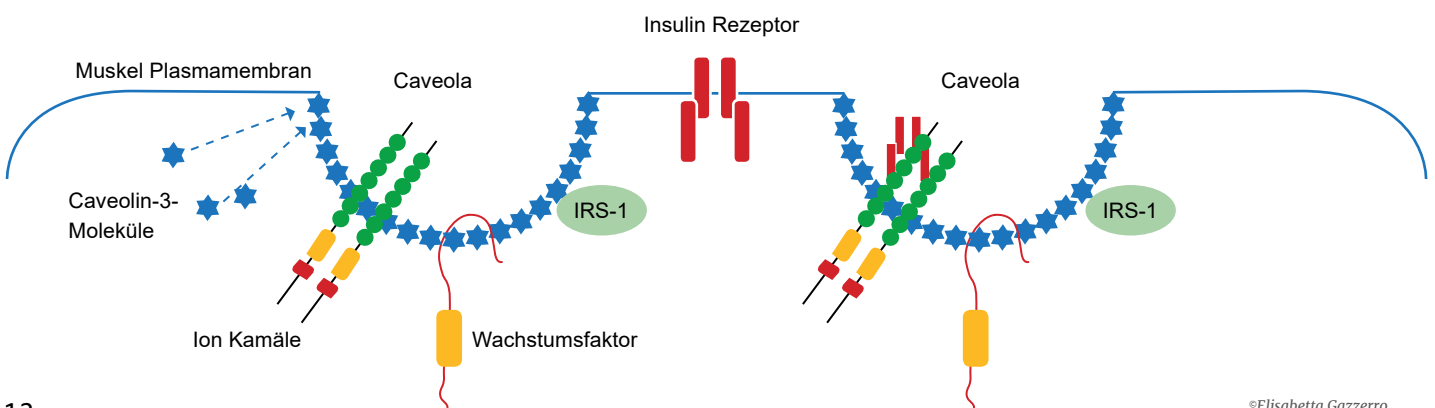
BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine ursächliche Behandlung der Caveolinopathien gibt es noch nicht. Die Prävention von Sekundärkomplikationen ist essentiell:

Zum Diagnosezeitpunkt:

- Der/die behandelnde Kardiologin muss mit der Caveolinopathie vertraut sein. Ein Long-QT Syndrom und eine hypertrophische Kardiomyopathie müssen sorgfältig ausgeschlossen werden.
- Orthopädische Evaluierung (Skoliose) vor allem bei Kindern.

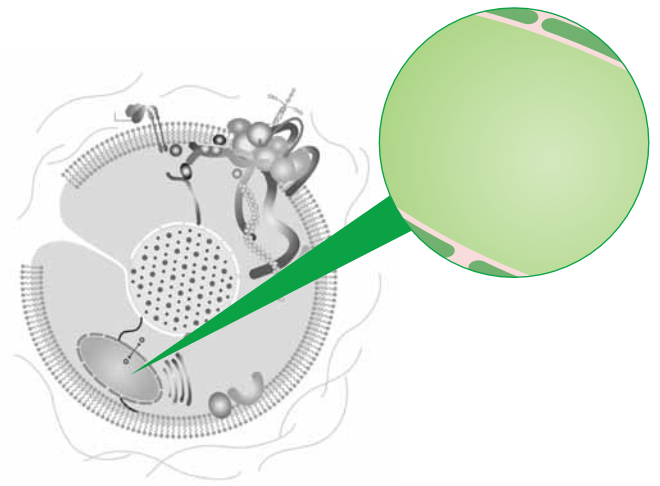
- Klinische Studie: Zurzeit findet keine neue klinische Studie für Caveolinopathie statt.



LGMD 1E OMIN oder LGMD D1 HUGO

oder LGMD D1 oder

Gliedergürtelmuskeldystrophie Typ D1



WICHTIGE FAKTEN

- Das DNAJB6 Gen ist mutiert
- Der Erbgang ist autosomal-dominant
- Die seltene Erkrankung manifestiert sich meist im Erwachsenenalter mit einer stammnahen Muskelschwäche

DAS KRANKHEITSBILD

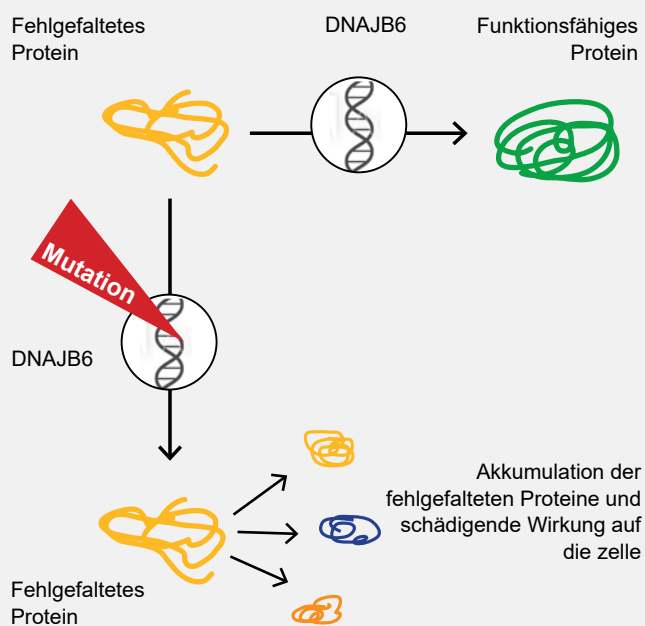
- Die Erkrankung manifestiert sich meist im Erwachsenenalter. Es gibt jedoch auch diverse Berichte über eine Krankheitsmanifestation in der Kindheit.
- Die LGMD 1D führt zu einer langsam voranschreitenden körperstammnahen (progredienten proximalen) Muskelschwäche und Atrophie. Patienten haben z.B. Schwierigkeiten, Treppen zu steigen und vom Stuhl aufzustehen. Selten kommt es auch zu einer initialen körperstammfernen (distalen) Muskelschwäche.
- Eine Herzmuskelschwäche (z. B. eine dilatative Kardiomyopathie) mit Herzrhythmusstörungen kann auftreten. Die Patienten können lange auch subklinisch unter einer Herzbeteiligung leiden.
- Schluckstörungen (Dysphagien) und eine Beteiligung der Atemmuskulatur sind beschrieben.
- Aufgrund der möglichen Herzbeteiligung kann die Lebenserwartung reduziert sein.
- Die Diagnose wird mithilfe einer genetischen Untersuchung gestellt. Andere Untersuchungsmethoden sind die Muskelbiopsie, die eine Verschmächtigung und einen fettigen Umbau der Muskeln zeigt und ein Muskel-MRT, welches auch eine unspezifische Verschmächtigung der Muskeln zeigt. Im Blut finden sich leicht erhöhte Werte für die Muskelenzyme.

DIE URSACHE

- Die LGMD 1D ist eine seltene Erkrankung aus der Gruppe der Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD).
- Die LGMD 1D ist in mehreren Familien in Europa, Asien und den USA beschrieben.
- Die krankheitsverursachende Mutation findet sich auf dem DNAJB6 Gen. Das DNAJB6 Protein ist ein Hitzeschockprotein und verfügt über drei einzelne Teilstrukturen. Alle bekannten krankheitsverursachenden Mutationen führen zu einer Änderung von der gleichen Teilstruktur (G/F-Domäne). Das Protein existiert in zwei Varianten (a und b), von denen die in der Zellflüssigkeit vorkommende Variante DNAJB6b bei LGMD 1D betroffen ist. Der Mechanismus wie das mutierte Protein die Muskelschwäche auslöst, ist komplex und noch nicht abschließend geklärt. DNAJB6 trägt als Hitzeschockprotein für die korrekte Faltung und Entwicklung von anderen Proteinen bei. Es wird vermutet, dass mutiertes DNAJB6b dieser Funktion nicht mehr nachkommt und dadurch mit anderen Proteinen verklumpt und Fehlfaltungen anderer Proteine nicht mehr erkennt. Dadurch kommt es zu schädlichen Proteinverklumpungen im Muskel (siehe Abb. 1).

LGMD 1E OMIN oder LGMD D1 HUGO
 oder LGMD D1 oder
 Gliedergürtelmuskeldystrophie
 Typ D1

Funktionsweise von DNAJB6 in der Zelle



© S. Glaubitz

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- Die Therapie besteht aus regelmäßiger Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung. Die physiotherapeutischen Übungen sollen auch zu Hause durchgeführt werden, um Kontrakturen und Fehlhaltungen zu vermeiden und die Muskelkraft zu erhalten.
- Frühe und regelmäßige kardiologische Untersuchungen (TTE und EKG) sind notwendig, um auch die Patienten mit einer Herzmuskelbeteiligung auffindig zu machen, die keine Symptome haben und bei betroffenen Patienten den Verlauf zu beurteilen.
- Regelmäßige Lungenfunktionsprüfungen (Vitalkapazität) sind erforderlich.
- Zur Verlaufskontrolle sollte die Muskelkraft durch den Arzt an definierten Muskeln bestimmt und dokumentiert werden.
- Derzeit laufen keine den Autoren bekannte Studien speziell zu der LGMD 1D, jedoch laufen eine Vielzahl an Studien, die die Muskelregeneration und die Mechanismen der Dystrophien erforschen. In den letzten Jahren konnten zunehmend erfolgreiche Gentherapien für andere Erkrankungen entwickelt werden.

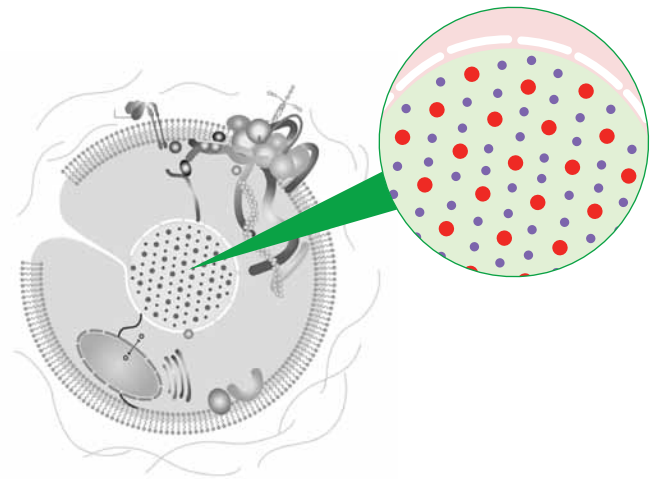
Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1E

oder LGMD 1E oder Desminopathie oder

Desmin-assoziierte Myopathie oder

Myofibrilläre Myopathie Typ 1

oder Kaeser Syndrom



WICHTIGE FAKTEN

- Das Hauptsymptom dieser sich im jungen bis späten Erwachsenenalter manifestierenden Gliedergürtel-Muskeldystrophie vom Typ 1E (LGMD1E; Limb Girdle Muscular Dystrophy 1E) ist eine fortschreitende Schwäche der Beckengürtel- und Schultergürtelmuskulatur allein oder in Kombination mit einem breiten Spektrum von Herzerkrankungen.
- Die Ursache dieser seltenen, autosomal – dominant oder sporadisch auftretenden Erkrankung sind Mutationen im Desmin-Gen (DES) des Menschen, was bei der Proteinsynthese zur Bildung eines mutierten Desmin-Proteins und nachfolgend zu krankhaften Verklumpungen von Proteinen in den Skelettmuskelzellen führt.
- Derzeit besteht keine ursächliche oder wirklich lindernde Therapie für diese erbliche Erkrankung. Wichtige Aspekte der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind: regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen, Physiotherapie, rechtzeitige Verschreibung von körperlichen Hilfsmitteln (z. B. Orthesen), humangenetische Beratungen, Notfallpass für Muskelkranke.

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn ist sehr variabel. Bei den meisten Patienten tritt die Erkrankung zwischen dem jungen (> 20 Jahre) und späten (< 60 Jahre) Erwachsenenalter auf.
- Die fortschreitende Muskelschwäche befällt zu Beginn vorwiegend die Beckengürtel- und Schultergürtelmuskulatur. Dies entspricht dem klinischen Bild einer Gliedergürtel-Muskeldystrophie. Bei einem anderen Teil der Patienten zeigt sich jedoch ein primärer Befall der Unterschenkel- und Unterarmmuskulatur; dies entspricht dann dem klinischen Bild einer sogenannten distalen Myopathie. Bei einer weiteren Gruppe von Patienten tritt die Muskelschwäche primär in der Schultergürtel- und in der äußeren Unterschenkelmuskulatur auf; dies wird unter dem Begriff „Skapuloperoneales Syndrom“ (oder auch Kaeser Syndrom) beschrieben.

- Das Vorliegen und die individuelle Form der Miterkrankung des Herzens bestimmt die Prognose der einzelnen Patienten.
- Neben Kardiomyopathien können auch verschiedene – und zum Teil lebensbedrohliche – Formen von Herzrhythmusstörungen auftreten. Es besteht eine erhöhte Gefahr für einen plötzlichen Herztod.
- Die CK-Werte im Serum sind normal oder nur leicht (2 bis 5-mal) erhöht. Ausnahmen bestätigen hier die Regel!
- In einer Muskelbiopsie zeigt sich ein typisches, aber nicht spezifisches Muster von Veränderungen mit Desmin-positiven Proteinablagerungen in den Skelett- und Herzmuskelzellen.
- Die sichere Diagnose einer Gliedergürtel-Muskeldystrophie kann nur über eine entsprechende genetische Analyse gestellt werden.
- Die Benennung / die Nomenklatur der Erkrankung wird sehr unterschiedlich gehandhabt und ist auch für die Fachleute verwirrend. In manchen Klassifikationen wird die Erkrankung z. B. als LGMD 1D aufgeführt.

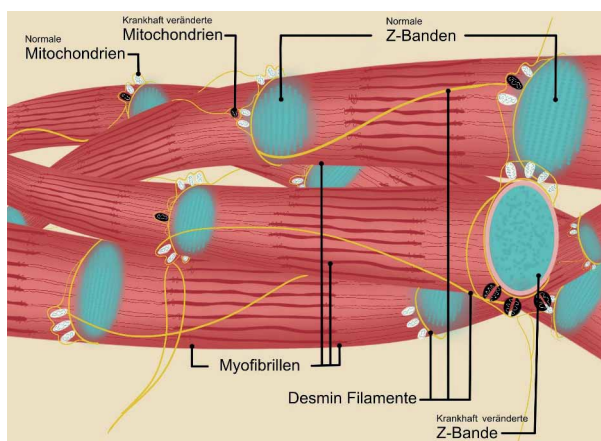
DIE URSACHE

- Die Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1E (oder Desminopathie) ist eine genetische Erkrankung, die durch Mutationen im Desmin-Gen (DES) verursacht wird. Bei dieser autosomal-dominanten Form ist nur eins der zwei menschlichen DES-Gene verändert, was bei der Proteinbiosynthese zur Bildung von mutierten und normalen Desmin-Proteinen führt.
- Selten treten auch autosomal-rezessive Erkrankungsfälle auf, bei denen beide DES-Gene mutiert sind und somit ausschließlich fehlerhafte Desmin-Proteine gebildet werden. Der Krankheitsverlauf bei diesen noch seltener auftretenden Krankheitsvarianten ist schwerer als bei den autosomal –

Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1E oder LGMD 1E oder Desminopathie oder Desmin-assoziierte Myopathie oder Myofibrilläre Myopathie Typ 1 oder Kaeser Syndrom

dominanten oder sporadischen Erkrankungsfällen. (siehe hierzu auch das Kapitel zur Gliedergürtel-Muskeldystrophie 2R).

- Desmin ist ein essentielles Struktur- und Funktionsprotein der Skelett- und Herzmuskelzellen, dem eine zentrale Rolle in der Aufhängung und Vernetzung der Myofibrillen und Mitochondrien innerhalb der Muskelzellen zukommt. Die Myofibrillen sind die zentralen Elemente der Muskelzellen, die die Muskelkraft generieren; die Mitochondrien sind kleine Zellorganellen, die wesentlich für die Energieproduktion der Zellen sind. Im Zusammenspiel mit anderen Proteinen bildet Desmin innerhalb der Muskelzellen ein fadenförmiges Netzwerk aus, welches die Myofibrillen miteinander an den Z-Banden verbindet (siehe die folgende Abbildung) und diese auch an der Zellmembran und an der Kernhülle verankert.



© Nicole Mack

Schematische Darstellung des Desmin-Filament-System innerhalb einer Skelettmuskelzelle (Zeichnung: Frau Nicole Mack, Erlangen)

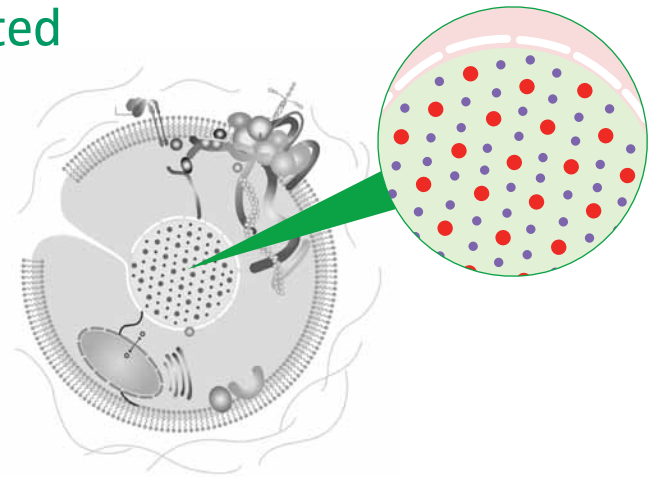
- Durch die Mutation bedingte Bildung von fehlerhaften Desmin-Proteinen wird die Positionierung, Verankerung und Funktion der Myofibrillen und Mitochondrien innerhalb der Muskelzellen gestört. Neben einer Schädigung der Myofibrillen und Mitochondrien führt dies auch einer krankhaften Anreicherung von verschiedenen Proteinen in der Skelettmuskulatur.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine ursächliche oder wirklich lindernde Behandlung für die Gliedergürtel-Muskeldystrophie 1E existiert derzeit noch nicht. Folgende therapeutische Aspekte sind dennoch von großer Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität der Patienten:

- **Kardiologische Kontrollen:**
Wegen der häufigen Miterkrankung des Herzens muss zumindest 1-mal pro Jahr eine kardiologische Kontrolluntersuchung mit EKG, 24-Stunden EKG, Lungenfunktionstest und Echokardiographie erfolgen. Bei akuten Herzbeschwerden muss eine notfallmäßige Vorstellung erfolgen. Neben medikamentösen Therapieansätzen kommen in der Behandlung von Desminopathien auch häufig die Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren zum Einsatz. In seltenen Fällen muss eine Herztransplantation erfolgen.
- **Physiotherapie:**
Wichtig ist eine physiotherapeutische Beurteilung und Behandlung, die sich auf die individuellen Probleme der Patientin/des Patienten fokussiert. Die übergeordnete Zielsetzung ist hierbei der Erhalt der Gehfähigkeit. Dies gelingt aber nur, wenn die erlernten Übungen auch selbständig im eigenen häuslichen Umfeld regelmäßig durchgeführt werden.
- **Körperliche Hilfsmittel:**
Ein weiterer Aspekt ist die rechtzeitige Verschreibung und Anpassung von körperlichen Hilfsmitteln (z. B. Orthesen).
- **Humangenetische Beratung:**
Eine humangenetische Beratung der Patientin / des Patienten und der betroffenen Familie soll im Rahmen der genetischen Diagnostik und bei einer definitiven Diagnosestellung erfolgen.
- **Notfallpass:** Jede Patientin / jeder Patient sollte einen Notfallpass für Muskelkranke bei sich tragen!

LGMD 1F oder LGMD D2 TNPO3-related



WICHTIGE FAKTEN

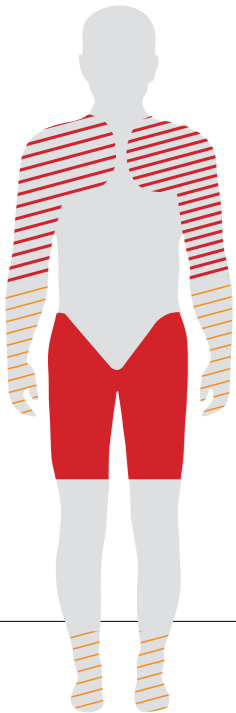
- Sehr seltene Erkrankung mit unterschiedlich schwerer Ausprägung bei Betroffenen auch innerhalb einer Familie.
- In einer Kopie des TNPO3 Gens findet sich eine Mutation, typischerweise der Verlust einer Base (Deletion), somit ist der Erbgang autosomal-dominant.

DIE URSACHE

- Das Eiweißprodukt des mutierten Gens TNPO3 sorgt für den Transport bestimmter Eiweiße in den Zellkern, wo diese vermutlich für die Bearbeitung von Gennachrichten (mRNA splicing) sorgen. Die Funktion bzw. Funktionsstörung des aus dem mutierten TNPO3 Gen entstehenden Proteins ist aber noch unklar.
- Es hat sich gezeigt, dass sich die TNPO3 und eines der transportierten Proteine, SRSF1, in den Zellen ablagern. Es haben sich aber auch eine Störung des Struktureiweißes alpha-Actinin sowie von wichtigen Eiweißen, die für das Zusammenziehen des Muskels sind, gezeigt.

DAS KRANKHEITSBILD

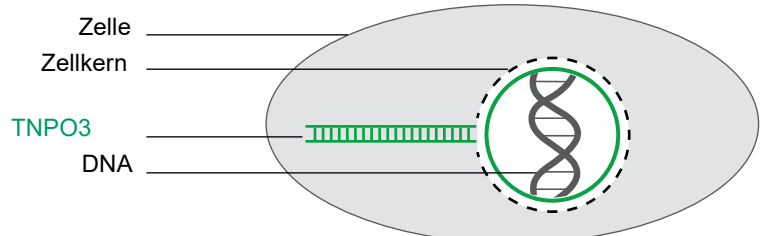
- Der Krankheitsbeginn variiert stark zwischen Kindes- und Erwachsenenalter, meist liegt der Beginn in der späten Jugend, dem frühen Erwachsenenalter.
- Je früher die Erkrankung in Erscheinung tritt, desto schwerer ist meist der Verlauf.
- Die Muskelschwäche macht sich zuerst im Bein- und Beckenbereich bemerkbar, typischerweise tritt danach eine Schwäche der Schultergürtelmuskulatur und noch später auch an den Extremitätenenden, insbesondere der Handmuskulatur, auf.
- Eine Beteiligung der Atemmuskulatur und Sehnenverkürzungen können in schweren Fällen vorkommen; Muskelschmerzen sind beschrieben.
- Die CK ist in mehr als der Hälfte der Fälle normal, kann aber erhöht sein, meist < 1.000 U/l.



BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

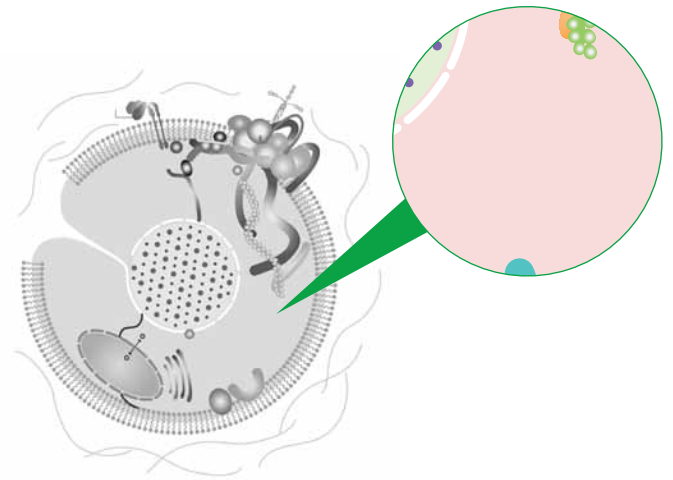
Eine ursächliche Behandlung der Erkrankung gibt es noch nicht. Für die Behandlung und Überwachung sind einige Punkte besonders wichtig:

- Physiotherapie. Neben der allgemeinen Erhaltung des Bewegungsapparates können im Verlauf auch Elemente der Atemtherapie wichtig werden.
- Die Atemleistung, zumindest Atemvolumen und Hustenstoß, müssen ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden. Atemtraining, Abhustenhilfe und erweiterte Schutzimpfungen sind beim Nachweis von entsprechenden Einschränkungen einzusetzen.



LGMD D3

oder 1G



WICHTIGE FAKTEN

- Das Gen HNRPD L ist mutiert.
- Die LGMD 1G wird autosomal dominant vererbt.

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn ist in der Regel im Erwachsenenalter
- Die Muskelschwäche beginnt häufig im Schulter- und Beckenbereich mit sich langsam, entwickelnder Beteiligung der Unterarm und Unterschenkelmuskulatur
- Muskelkrämpfe können auftreten
- Im Verlauf können besonders Schwierigkeiten die Finger und/oder die Zehen zu beugen auftreten
- Zusätzlich wurden in einigen Fällen einseitiger oder beidseitiger grauer Star vor dem 50. Lebensjahr berichtet
- Diabetes mellitus Typ 2 kann zusätzlich auftreten
- Die CK ist bei 80 % der Betroffenen stark erhöht (bis zu 9-fach)
- Keine Beteiligung des Herzens
- Jüngere Patienten können eine Skoliose aufweisen

DIE URSACHE

- Das Genprodukt von HNRPD L hat eine wichtige Funktion in der Bereitstellung und der Funktion von messenger RNA
- Alternative Splicing ist ein Vorgang, der dazu führt, dass ausreichend physiologisch aufgebaute Proteine zur Verfügung stehen
- Proteine, die im Muskelaufbau eine wichtige Rolle spielen, scheinen davon bei einer Mutation im HNRPD L-Gen betroffen zu sein, soweit es aus Tierversuchsdaten z. B. in Zebrafischen bekannt ist

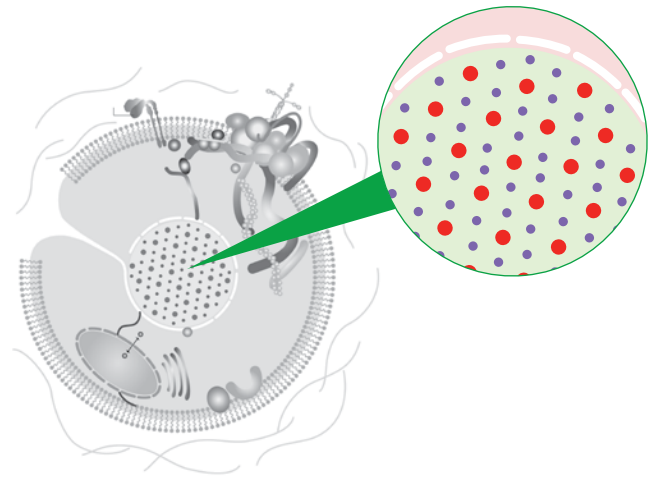
BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- Die LGMD 1G ist bislang ursächlich nicht behandelbar
- Wie für viel andere Formen der LGMD ist die wichtigste Therapiemaßnahme regelmäßige Physiotherapie und Ergotherapie
- Physiotherapeutisch empfiehlt sich anerobes Ausdauertraining und muskelstärkende Übungen um die Mobilität möglichst lange zu erhalten
- Ergotherapeutisch sind insbesondere bei den möglichen Schwierigkeiten der Fingerbeugung Übungen zur Verbesserung der Feinmotorik entscheidend
- Regelmäßige augenärztliche Untersuchungen dienen der frühzeitigen Diagnosestellung eines möglichen grauen Stars
- Bislang gibt es keine Daten zu erfolgreichen experimentellen Behandlungsansätzen

Calpainopathie oder LGMD 2A oder LGMD R1

WICHTIGE FAKTEN

- Die Calpainopathie ist die häufigste LGMD weltweit
- Herz- und Lungenbeteiligungen sind typischerweise nicht vorhanden



DAS KRANKHEITSBILD

Kinder mit LGMD 2A sind bei und nach der Geburt in der Regel klinisch unauffällig. Die ersten Krankheitszeichen zeigen sich durch einen Zehengang oder eine Spitzfußhaltung zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr. Bei den vorgeschriebenen Vorsorgeuntersuchungen wird man auf die Gehbesonderheit dann aufmerksam, so dass eine Bestimmung des Enzyms „Kreatinkinase“ (CK) erfolgen sollte. Bei starker Erhöhung werden weitere diagnostische Tests vorgenommen. Die Muskelschwäche betrifft die Schultermuskulatur

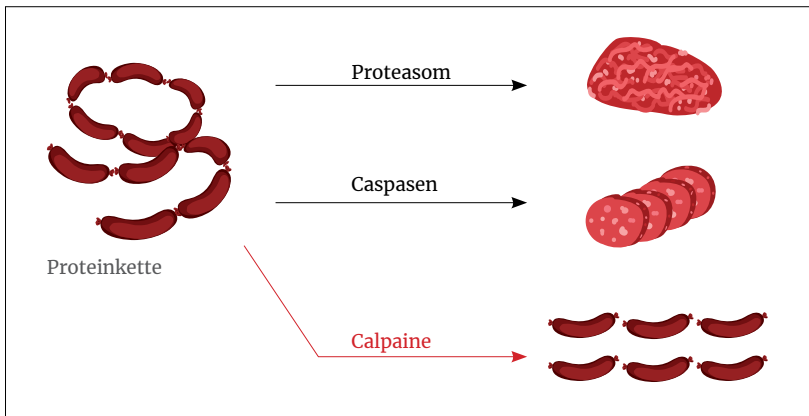
früh, und ein abstehendes Schulterblatt (Scapula alata) ist typisch. Das Fortschreiten der Muskelschwäche verläuft wie bei anderen Formen der LGMD sehr unterschiedlich. Muskelschmerzen sind gelegentlich vorhanden. Die Herz- und Atemmuskulatur sind typischerweise nicht betroffen.

DIE URSACHE

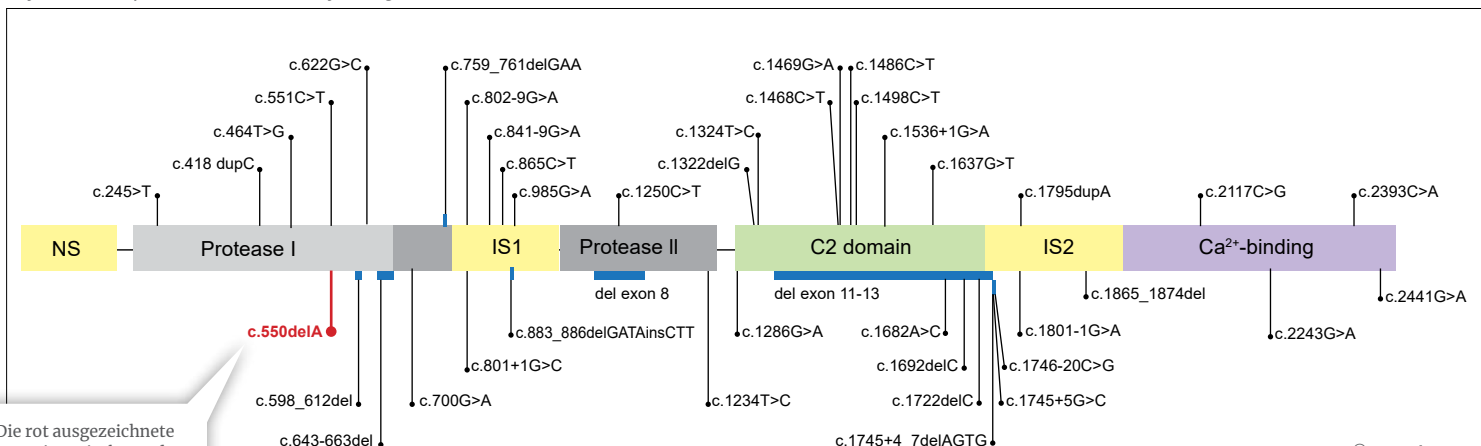
Calpain 3 ist ein rätselhaftes Eiweiß. Es wird im Skelettmuskel gebildet und baut sich rasch nach seiner Produktion wieder ab. Offensichtlich in weniger als 10 Minuten. Diese Tatsache hat es der Wissenschaft sehr schwer gemacht, die Funktion von Calpain 3 im Muskel zu verstehen. Ganz genau ist die Funktion also bis heute nicht bekannt, aber die folgende Abbildung illustriert, dass Calpaine eine besondere Form von Eiweiß-spaltenden Molekülen, sogenannten Proteasen, sind. Calpaine lassen vom gespaltenen Eiweiß die Untereinheiten intakt.

Calpain 3 wird spezifisch im Skelettmuskel gebildet. Das Gen, das die Produktion vom Calpain 3-Protein ermöglicht, hat den Namen CAPN3. Wenn in der CAPN3-Sequenz eine krankmachende Veränderung besteht,

Verschiedene Typen von Proteasen



Aufbau des Calpain 3 Proteins und Auflistung verschiedener Mutationen in CAPN3.



Die rot ausgezeichnete Mutation tritt besonders häufig auf.

spricht man von einer Mutation, und es kommt zu einer Muskelkrankheit, der LGMD 2A, nun auch LGMD R1, bzw. der Calpainopathie.

Die LGMD 2A wird autosomal rezessiv vererbt, d.h. Kranke haben ein mutiertes Gen von der Mutter und eines vom Vater geerbt. Wenn die gleiche Mutation von beiden Elternteilen vererbt wird, haben Erkrankte eine homozygote Mutation. Wenn Mutter und Vater unterschiedliche Mutationen vererben, spricht man von compound heterozygoter Mutation. Die meisten Kranken tragen compound heterozygote Mutationen. Menschen, die ein gesundes und ein krankes CAPN3 Gen haben, sind gesunde Überträger bzw. Überträgerinnen. Viele hundert verschiedene Mutationen in CAPN3 sind beschrieben worden, aber einige Mutationen kommen deutlich häufiger vor als andere. So haben z.B. 15% aller LGMD 2A Patienten die CAPN3c.550delA-Mutation, d.h. an Position 550 fehlt in der Gen-Sequenz ein Adenin (A).

Unter den Gliedergürtelmuskeldystrophien ist die LGMD 2A die häufigste. In einigen Ländern haben bis zu 80% der LGMD-Kranken CAPN3 Mutationen.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Zunächst sollte eine korrekte Diagnostik erfolgen. Diese beinhaltet heutzutage, dass ein genetischer Befund erbracht wird, in dem das veränderte Gen (hier CAPN3) bezeichnet ist, einschließlich der krankmachenden Mutation(en). Bewahren Sie eine Kopie dieses Befundes gut auf. Ein Muskelbiopsie ist zur Diagnostik einer LGMD2A nicht notwendig. Die Gen-diagnostik kann aus einer Blutentnahme erfolgen. Wenn die Diagnose einer LGMD 2A bestätigt ist, sollte eine umfassende Aufklärung über die Krankheit in einem neuromuskulären Zentrum erfolgen. Zusätzlich sollte auch eine humangenetische Beratung erfolgen, die über das Muskelzentrum vermittelt werden oder gleich dort durchgeführt werden kann.

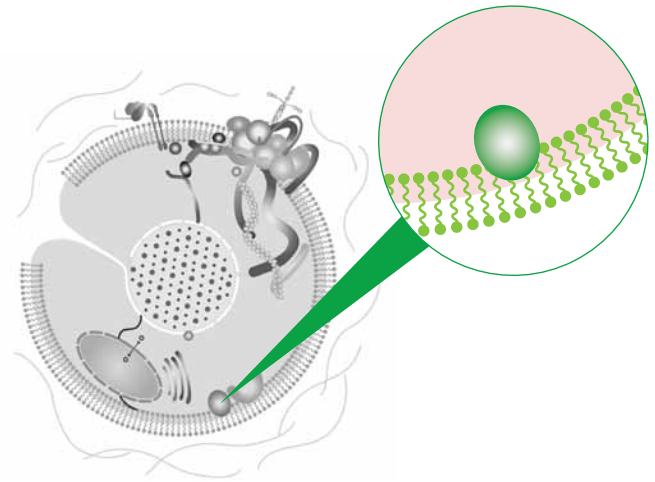
Eine kausale Therapie der LGMD 2A gibt es bislang nicht. Regelmäßige Kontrollen in einem spezialisierten Muskelzentrum sind dennoch unbedingt zu empfehlen, und zwar 6-monatlich in der Wachstumsphase des/r Patienten/in. In dieser Phase ist besonders auf Sehnenverkürzungen und deren Behandlung und Prävention zu achten. Hier ist eine professionelle, mit Muskelkrankheiten vertraute, physiotherapeutische Betreuung besonders wichtig. Außerdem ist in dieser Phase eine enge Zusammenarbeit mit der Schule zu wünschen, die in den Dialog, wie betroffenen Kindern und Jugendlichen der Schulalltag erleichtert werden kann, frühzeitig involviert sein sollte. Im Erwachsenenalter ist eine jährliche Untersuchung sinnvoll. Kardiologische und Lungenuntersuchungen sollten nur bei Beschwerden durchgeführt werden und sind präventiv nach heutiger Erkenntnis nur in größeren Abständen notwendig.



© S. Spuler

Weltweite Häufigkeit der LGMD 2A unter den Gliedergürtelmuskeldystrophien. „Weiss“ bedeutet, dass keine Zahlen vorliegen. Diese Karte zeigt, dass überall auf der Welt ein Interesse besteht, an dieser Form der LGMD zu forschen!

Dysferlinopathie oder LGMD 2B oder LGMD R2



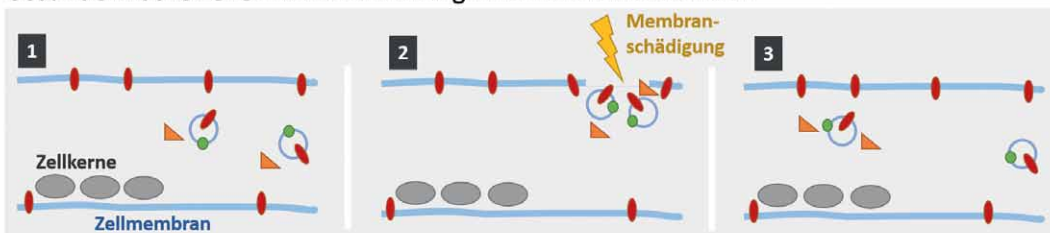
WICHTIGE FAKTEN

- Ursache für die Dysferlinopathien sind immer Genveränderungen (Mutationen) im DYSF-Gen, das für das Eiweiß Dysferlin kodiert. Die Genveränderung kommt entweder durch Vererbung eines defekten Gens von jedem Elternteil (rezessiver Erbgang) oder durch Neumutationen zustande. Die Erkrankung tritt erst auf, wenn zwei fehlerhafte Kopien des Dysferlin-Gens vorliegen: Das heißt aber auch: Eine gesunde Kopie des Dysferlins reicht aus, um die Krankheit zu verhindern.
- Die Krankheit verläuft unterschiedlich von Mensch zu Mensch, auch innerhalb von Familien mit identischer Genveränderung. Anders als bei anderen Gliedergürtelmuskeldystrophien berichten einige Patienten, dass sie vor dem Krankheitsbeginn sehr sportlich waren.

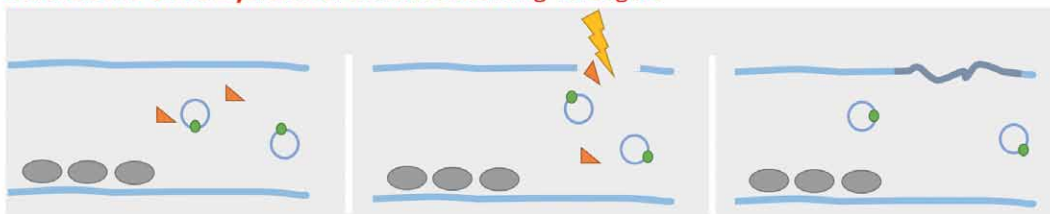
DAS KRANKHEITSBILD

- Bei Beginn der Erkrankung können zunächst ganz unterschiedliche Muskeln betroffen sein. Zu den häufigsten klinischen Erscheinungsbildern gehören die Gliedermuskeldystrophie 2B (LGMD2B, stammnahe Muskeln zuerst betroffen) und die Miyoshi-Myopathie (rumpferne Wadenmuskeln zuerst betroffen). In späteren Krankheitsstadien gleicht sich die klinische Symptomatik an.
- Die ersten Symptome (Muskelschwäche) treten meist um die Zeit der Pubertät herum auf.
- Das Serum Enzym Kreatinkinase ist immer stark erhöht.
- Sichere Hinweise auf eine Herzbeteiligung gibt es nicht. Die Atemmuskeln sind nicht betroffen.

Gesunde Muskelzelle: Membranheilung innerhalb von Sekunden



Muskelzelle ohne Dysferline: Membranheilung verzögert



Legende: ● Dysferlin ○ Vesikel ▲ Andere Reparaturproteine

© V. Schöwel

Wenn Dysferlin nicht gebildet wird oder funktionsunfähig ist, dann können kleinere Schäden der äußeren Begrenzung (Membran) von Muskelzellen nicht so schnell und vollständig geheilt werden. Schematisch vereinfacht dargestellt ist der Prozess der Membranheilung vor (1), direkt im Anschluss (2) und nach (3) einer Schädigung mit und ohne die Verankerung von Dysferlin in der Zellmembran und den membranösen Zellvesikeln.

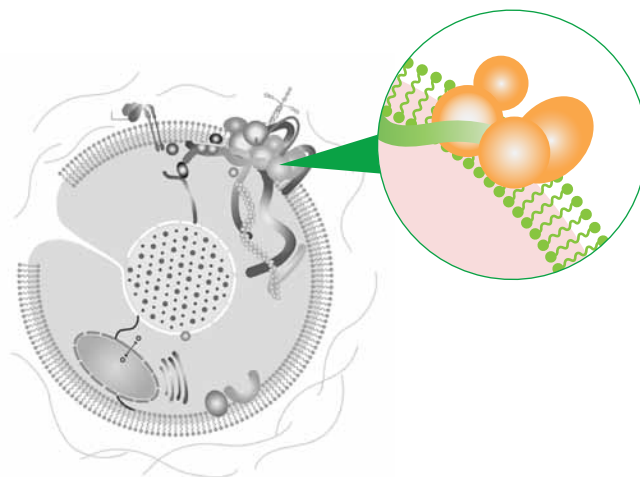
DIE URSACHE

- Die unterschiedlichsten genetischen Veränderungen (S. 21 Einführung) führen entweder zu einer fehlenden Bildung, einem zu schnellen Abbau oder einer Funktionsstörung des Dysferlins.
- Dysferlin ist ein relativ großes Protein. Es ist in sogenannten Membranen verankert. Das sind Zellstrukturen, die unter anderem die äußere Grenze von Zellen formieren oder kleinere Membranvesikel (Abbildung 1) innerhalb der Zellen bilden.
- Muskelfasern dehnen und kontrahieren sich. Durch die Beanspruchung können kleine Risse in ihrer äußeren Begrenzung entstehen. Diese müssen schnell gekittet werden, nicht intakte Membranen führen zum Zelltod. Dysferlin ist daran beteiligt kleinere Läsionen an der Zellmembran durch Verschmelzung der Vesikel mit der Außenbegrenzung zu reparieren. Dabei interagiert Dysferlin mit anderen wichtigen Proteinen wie Caveolin 3 oder Anoctamin (siehe auch Seite 11 und 34 bitte Querverweis zur Caveolinopathie, Anoctaminopathie). Einige Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass Dysferlin zudem noch andere Funktionen im Muskel übernimmt. Hier wird u. a. seine Rolle im Muskelstoffwechsel bei der Verwertung von Fett- und Zuckerbestandteilen diskutiert.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- Einmal jährlich sollte eine medizinische Untersuchung durch einen Myologen erfolgen. Gezielte, sehr regelmäßige physiotherapeutische Maßnahmen (zu Hause und unter Anleitung in der Praxis) wirken sich stabilisierend auf den Krankheitsverlauf aus. Eine genetische Beratung insbesondere bei Familienplanung ist angezeigt.
- Klinische Studien:
 - a) 2012-18, NCT01676077: Die weltweite "Clinical Outcome Study for Dysferlinopathy" hatte zum Ziel, den natürlichen Krankheitsverlauf zu charakterisieren und geeignete klinische Überwachungsparameter zu identifizieren. Dafür wurden Patienten 3 Jahre lang regelmäßig im Detail untersucht. Die Erkenntnisse sind sehr wertvoll in der Planung zukünftiger Therapiestudien.
 - b) 2003-08, NCT00527228: Eine Placebo-kontrollierte Studie mit einem Steroid wurde unter der Leitung des Friedrich-Baur-Instituts, Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die nebenwirkungsbehaftete Deflazacort-Behandlung führte eher zu einer Verschlechterung der Muskelkraft.
 - c) 2016-19, NCT02710500: Erstmals wurde ein Gentherapeutikum in einer Phase I Studie untersucht. Die gentherapeutische Strategie ist hier, den korrekten DNA Bauplan für Dysferlin in die Muskelzellen von außen einzubringen. Die genetische Information muss dafür in zwei Teilen in die Zelle eingeschleust werden, weil der Bauplan ansonsten zu groß wäre. Die Studie wurde von Wissenschaftlern des Nationwide Children's Hospital (USA) durchgeführt. Das Medikament wurde direkt in einen Muskel gespritzt, um zunächst die Sicherheit der Wirkstoffe zu prüfen und zu evaluieren, ob ausreichend Dysferlin gebildet wird. Die Resultate sind noch nicht veröffentlicht.

LGMD R3 / 4 / 5 / 6 oder Sarkoglycanopathien oder LGMD 2C / D / E / F



WICHTIGE FAKTEN

- Vier verschiedene Formen der LGMD. Da die Proteine zu einem einzelnen Komplex gehören, werden sie gemeinsam besprochen.
- Der Krankheitsverlauf kann von sehr schwer bis sehr leicht variieren.
- Es gibt bereits Gentherapie-Studien bei Sarkoglycanopathien

DIE URSACHE

Sarcoglycanopathien entstehen durch Mutationen in einem der Sarkoglycan-Gene.

Alpha-Sarkoglycan wird nur im Skelettmuskel und im Herz gebildet, die anderen Sarkoglycane kommen auch in Nervenzellen oder der Niere vor. Alpha, beta, gamma und delta Sarkoglycan bilden in der Muskelfaser-Membran einen Komplex. Wenn eine der Untereinheiten nicht produziert wird, ist der gesamte Komplex instabil. Der Sarkoglycan-Komplex ist an der Stabilisierung der Muskelfaser-Membran beteiligt sowie bei der Übermittlung von Signalen zwischen dem Äußeren und dem Inneren der Muskelfaser.

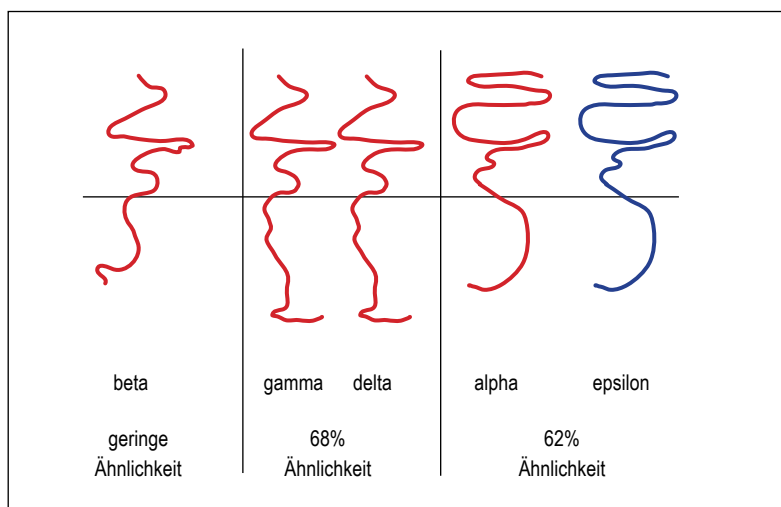
DAS KRANKHEITSBILD

Die Häufigkeit aller Sarcoglycanopathien zusammen ist 2 bis 3 Betroffene/100.000 Einwohner. Der Sarkoglycan-Komplex auf der Muskelfaser-Membran besteht aus vier Untereinheiten, die erst nach und nach entdeckt wurden. Somit gibt es für einzelne Unterformen der LGMD wie auch für die Untereinheiten des Einweißkomplexes verschiedene Bezeichnungen, was zu Verwirrung führen kann. Alpha-Sarkoglycan hieß zunächst Adhalin. Die LGMD 2C wurde erst als SCARM (Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy) bezeichnet. Alle Sarcoglycanopathien werden autosomal-rezessiv vererbt.

Der Krankheitsbeginn liegt zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr. Es entwickelt sich eine symmetrische, fortschreitende Muskelschwäche. Einige Patientinnen und Patienten haben vergrößerte Waden (Pseudohypertrophie). Muskelschwund der Rumpfmuskeln mit abstehenden Schulterblättern ist ebenfalls häufig.

Herzbeteiligung: Bei allen Sarkoglycanopathien kann eine Herzbeteiligung vorkommen. Bei alpha Sarkoglycan-Mutationen ist sie selten. Bei delta-Sarkoglycan Mutationen kommt eine (auch isolierte) Herzmuskelschwäche (dilatative Kardiomyopathie) vor. Die CK ist 4 bis 10fach erhöht.

Name des Gens	Abk. des Gens	LGMD Name (alt)	GMD Name (neu)
Alpha Sarkoglycan	SGCA	LGMD 2D	LGMD R3
Beta Sarkoglycan	SGCB	LGMD 2E	LGMD R4
Gamma Sarkoglycan	SGCG	LGMD 2C	LGMD R5
Delta Sarkoglycan	SGCD	LGMD 2F	LGMD R6



Sarkoglycan-Untereinheiten. Mutationen in den roten Untereinheiten führen zu LGMD. Epsilon-Mutationen führen zu einer neurologischen Bewegungsstörung (Dystonie).

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Bereits im Jahr 2009 hat die Arbeitsgruppe um Jerry R. Mendell im Nationwide Children's Hospital, in Columbus, OH, U.S.A. eine Behandlungsstudie bei LGMD 2D publiziert (doi: 10.1002/ana.21732), in der sechs Kindern zwischen 9 und 17 Jahren eine gesunde Kopie der SGCA cDNA, verpackt in einen Virus (AAV), in den Zehenstreckmuskel injiziert wurde. Diese Studie war die Basis für eine nächste Behandlungsstudie, die ebenfalls abgeschlossen ist und im Juli 2019 veröffentlicht wurde (doi: 10.1089/hum.2019.006.).

Diesmal wurde sechs Patienten der AAV-Vektor (AAVrh74) mit der zusätzlichen SGCA-Kopie in die Arterie eines Beines infundiert. In der ersten Zielgröße (6-Minuten Gehstest) kam es nicht zu einer Besserung, aber eine schwache Sarkoglycan-Produktion konnte bei vier Patienten in Muskelbiopsie-Proben gefunden werden. Es kam nicht zu schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Ebenfalls in Ohio im Nationwide Children's Hospital werden derzeit sechs Patienten mit LGMD 2E behandelt, die eine intravenöse Infusion mit dem LGMD 2E Vector SRP-9003 erhalten. Dieser Vektor enthält die SGCB cDNA im gleichen AAV Virus wie bei den SGCA Studien. Es wurden milde bis mittelschwere Nebenwirkungen gesehen.

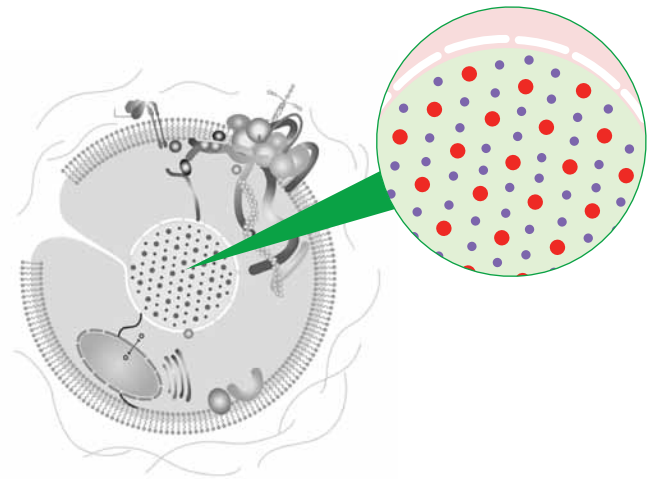
Die gleiche Strategie einer zusätzlichen Genkopie, verpackt in AAV Vektoren, wurde in Paris am Pitié Salpitière Universitätskrankenhaus bei LGMD 2C angewandt. Die Injektion erfolgte in einen Unterarm-Muskel. Der Studienzweck war zunächst die Sicherheit der Injektion. Die Studie wurde 2011 abgeschlossen. Zu klinische Besserungen kam es nicht.

Das Spektrum von Gentherapie-Ansätzen bei Sarkoglycanopathien wird sich in den kommenden Jahren vergrößern. Die Möglichkeiten der CRISPR/Cas9 – vermittelten Genkorrektur sind potentiell sehr groß. Für die symptomatische Therapie gilt, dass der Physiotherapie und der kardiologischen Überwachung besondere Bedeutung zukommt.

Bei der Physiotherapie ist auf die Prävention und Behandlung von Sehnenverkürzungen (Kontrakturen) zu achten. Ebenso sind Atemübungen besonders wichtig. Aber nur tägliche selbstständige Übungen der Patientinnen und Patienten im häuslichen Umfeld ermöglichen einen Erfolg der Physiotherapie.

Kardiologische Kontrolluntersuchungen sollten jährlich durchgeführt werden. Bei Sarkoglycanopathien kommen schwere Herzbeteiligungen vor, auch wenn diese selten sind. Der/die behandelnde Kardiologin muss mit Muskeldystrophien vertraut sein.

Telethoninopathie oder LGMD 2G oder LGMD R7



WICHTIGE FAKTEN

- Das Titin-Cap (Abk.: TCAP, dt. Titin-Kappe)- Gen ist mutiert
- Seltene Form der Gliedergürteldystrophien mit erstmaliger molekulargenetischer Charakterisierung im Jahr 2000
- Manifestiert sich am häufigsten in der 2. Lebensdekade mit einer Schwäche der Beine

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Erkrankungsbeginn variiert zwischen dem frühen Kindesalter und dem Jugendalter
- Häufiges Symptom zu Beginn der Erkrankung ist eine Schwäche in den Beinen, welche zu Schwierigkeiten beim Gehen und Treppensteigen führt. Sowohl rumpfnah (proximale) wie auch rumpferne (distale) Muskeln können bei der Erkrankung betroffen sein
- Weitere Symptome können eine ausgeprägte Wadenmuskulatur (Wadenhypertrophie), Muskelkrämpfe (insbesondere der Beine) und eine Herzmuskelschwäche sein.
- Der Krankheitsprogress ist insgesamt langsam und individuell unterschiedlich, kann jedoch zu einem Verlust des selbstständigen Gehens in der 3. bis 4. Lebensdekade führen.
- Die Serum-CK im Blut kann leicht bis deutlich erhöht sein. In einer Muskelbiopsie finden sich typische Zeichen einer Muskeldystrophie, gelegentlich Vakuolen und mittels Immunhistochemie der Nachweis eines Telethonin-Mangels. Die Diagnose wird primär mittels einer molekulargenetischen Testung gesichert.

DIE URSACHE

- Die Erkrankung wird durch eine Mutation im TCAP Gen auf dem Chromosom 17 verursacht.
- Das Gen kodiert in gesunden Menschen für das Protein Telethonin (anderer Name Titin-Cap Protein), welches in Skelett- und Herzmuskulatur sowie in der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts gebildet wird.
- Telethonin ist Teil der funktionellen Grundeinheit des Muskels, des Sarkomers, welches die aktive Verkürzung (Kontraktion) von Muskelzellen ermöglicht. Eine krankmachende Mutation im TCAP Gen führt zur Ausbildung eines fehlerhaften Telethonin-Proteins und beeinträchtigt damit die Funktion von Muskelzellen.
- Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt, d. h. Kranke haben ein mutiertes Gen von der Mutter und eines vom Vater geerbt. Wenn die gleiche Mu-

tation von beiden Elternteilen vererbt wird, haben Erkrankte eine homozygote Mutation. Wenn Mutter und Vater unterschiedliche Mutationen vererben, spricht man von compound heterozygoter Mutation. Für die LGMD 2G wurden bislang sowohl homozygote wie auch compound-heterozygote Mutationen im TCAP-Gen als Ursache beschrieben.

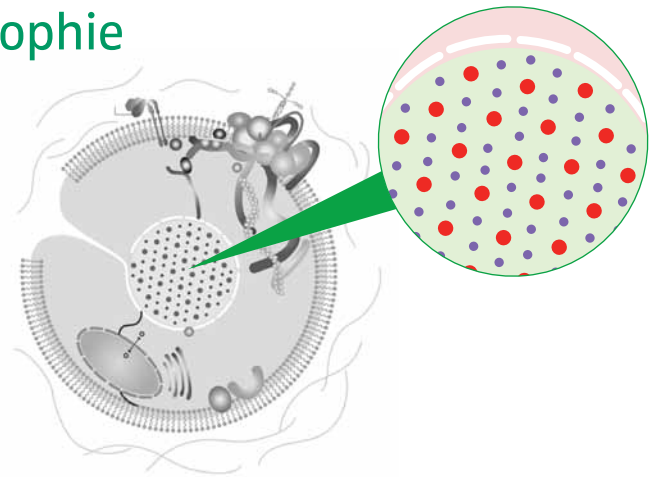
BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Wie bei vielen genetischen Erkrankungen existiert für die LGMD 2G zurzeit noch keine kausale Therapie. Dennoch gibt es wichtige Aspekte in der Behandlung der LGMD 2G:

- **Physiotherapie:** Im Vordergrund der Behandlung steht eine gute physiotherapeutische Behandlung und ein regelmäßiges Übungsprogramm für zu Hause um die Muskelkraft zu erhalten und um Fehlbelastungen und Kontrakturen zu vermeiden
- **Hilfsmitteln:** Versorgung mit geeigneten Hilfsmitteln für den Alltag. Wichtig kann dabei auch eine gute Sozialberatung sein.
- **Kardiologische Betreuung:** wichtig sind regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion mittels EKG und Herz-Echo und Einleitung einer entsprechenden Therapie bei Vorliegen einer Herzmuskelschwäche
- **Forschung:** Klinische Studien speziell für die LGMD 2G sind zum aktuellen Zeitpunkt den Autoren nicht bekannt, jedoch gibt es Entwicklungen in der Erforschung und Therapie anderer genetischen Erkrankungen, welche in Zukunft auch für die LGMD 2G anwendbar sein könnten

TRIM32 – assoziierte Muskeldystrophie

LGMD 2H und LGMD R8



WICHTIGE FAKTEN

- verursacht durch Mutationen der NHL Domäne des TRIM32-Gens auf Chromosom 9
- autosomal rezessiver Erbgang
- häufig in der Glaubensgemeinschaft der Hutterer, ansonsten sehr seltene Form der Gliedergürtel-Muskeldystrophie

DAS KRANKHEITSBILD

- Krankheitsbeginn zwischen 1. und 4. Lebensdekade
- Überwiegend milder Verlauf, die meisten Betroffenen sind mit 60 Jahren noch gehfähig, nur wenige sind rollstuhlpflichtig
- Proximale Muskelschwäche der Beckengürtel- und Schultergürtel-Muskulatur
- Am Bein sind überwiegend die Muskeln des hinteren Kompartiments des Oberschenkels und der M. tibialis anterior am Unterschenkel betroffen
- Watschelnder Gang, Aufstehen aus der Hocke erschwert
- Wadenhypertrophie und Kontrakturen der Achillessehne
- Nackenbeugemuskel-Schwäche und Scapula alata
- Gesichts- und Atemmuskulatur kann mitbetroffen sein
- Belastungsabhängige Muskelschmerzen
- Creatinkinase (CK) im Serum meist nur leichtgradig erhöht

URSACHE

- verursacht durch Mutationen der NHL Domäne des TRIM32-Gens auf Chromosom 9
- Hohe Prävalenz von 1:400 in der genetisch isolierten Glaubensgemeinschaft der Hutterer (täuferische Gemeinschaft, die auf Jakob Hutter zurückgeht und ihren Ursprung im südtiroler Pustertal hat, deren Mitglieder heute aber fast ausschließlich in Kanada oder in den Bundesstaaten North Dakota und in Montana der USA leben)
- Bei Hutterer Glaubensgemeinschaft: 1459 G>A (D487N) Mutation des TRIM32-Gens
- Außerhalb der Hutterer Glaubensgemeinschaft sind weitere seltene Mutationen in der NHL Domäne des TRIM32-Gens beschrieben
- Mutationen im TRIM32-Gen können auch zur sarkotubulären Myopathie (STM) führen
- LGMD 2H und STM sind wahrscheinlich unterschiedliche Schweregrade der gleichen Erkrankung
- Das Protein TRIM32 reguliert den Abbau degradierter Proteine durch die Proteasome der Muskelzellen
- Eine verminderte TRIM32 Aktivität führt zur Anreicherung degradierter Proteine in der Zelle und dadurch zu einer toxischen Schädigung der Zelle
- Die histologische Untersuchung zeigt Vakuolen durch fokale Erweiterungen des sarkoplasmatischen Retikulums der Muskelzellen

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- Keine kausale Behandlungsmöglichkeit
- Regelmäßige physiotherapeutische Behandlung

Gliedergürtelmuskeldystrophie mit FKRP-Defekt oder Muskeldystrophie-Dystroglykanopathie Typ C, 5 MDDGC5 oder LGMD R9 oder Muskeldystrophie-Dystroglykanopathie Typ C, 5

WICHTIGE FAKTEN

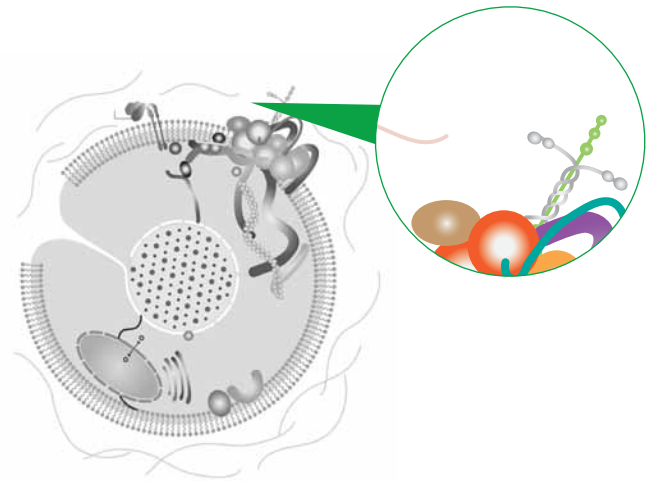
- Das Fukutin-related protein (FKRP) Gen ist mutiert
- Der Erbgang ist autosomal-rezessiv

DAS KRANKHEITSBILD

- Das phänotypische Spektrum der Betroffenen mit Mutationen im FKRP Gen ist breit.
- Der Krankheitsbeginn der LGMD 2I liegt zwischen dem frühen Kindes- und dem Erwachsenenalter.
- Der Krankheitsverlauf, die -schwere und die Symptome der LGMD 2I sind variabel. Das Spektrum reicht von asymptomatischen Fällen bis zu Duchenne-ähnlichen Verläufen mit Rollstuhlpflichtigkeit und der Notwendigkeit nächtlicher Beatmung.
- Die Muskelschwäche macht sich zu Beginn der Erkrankung häufig bei der Schulter- Hüftbewegung, Ellenbogen- und Kniebeugung bemerkbar. Die Zunge, Waden und der Armmuskel M. brachioradialis können vergrößert (hypertroph) sein.
- Eine Verkrümmung der Wirbelsäule (Skoliose) und Sehnenverkürzungen (Kontrakturen) treten selten und zumeist im späteren Erkrankungsverlauf auf.
- Ein Teil der Betroffenen berichtet von deutlichen Muskelschmerzen (Myalgien) und Muskelverkrampfungen. Die Betroffenen weisen eine unterschiedliche Ausprägung der erhöhten CK-Werte (HyperCKämie) auf.
- Eine Herz- und Lungenbeteiligung sind möglich.
- Die Diagnosesicherung erfolgt mittels molekular-genetischer Testung.

DIE URSACHE

- Die LGMD 2I wird durch eine Mutation verursacht, die das Fukutin-related Protein (FKRP) auf dem Genort 19q13.3 kodiert. Bisher wurden mehr als 100 verschiedene Mutationen in FKRP beschrieben, wobei 60 davon den LGMD Typ 2I hervorrufen. Weitere Mutationen im FKRP-Gen führen zu kongenitalen Muskeldystrophie-Dystroglykanopathien mit FKRP-Defekt.
- Die häufigste Mutation der LGMD 2I ist die FKRP-Mutation c.826C>A in Exon 4.
- Die LGMD 2I zählt zu einer der häufigsten Gliedergürteldystrophien in Europa.
- Das FKRP wird überall im Körper gebildet, insbesondere im Skelettmuskel und Herz.
- Das FKRP ist im Golgi-Apparat lokalisiert und fügt Zuckerreste an das Eiweiß α -Dystroglykan an. Durch die Zuckereinheiten kann das in die Muskelzellmembran eingebaute α -Dystroglykan an das Protein Laminin- α 2 binden und zu einer Stabilisierung der Zellmembran beitragen.

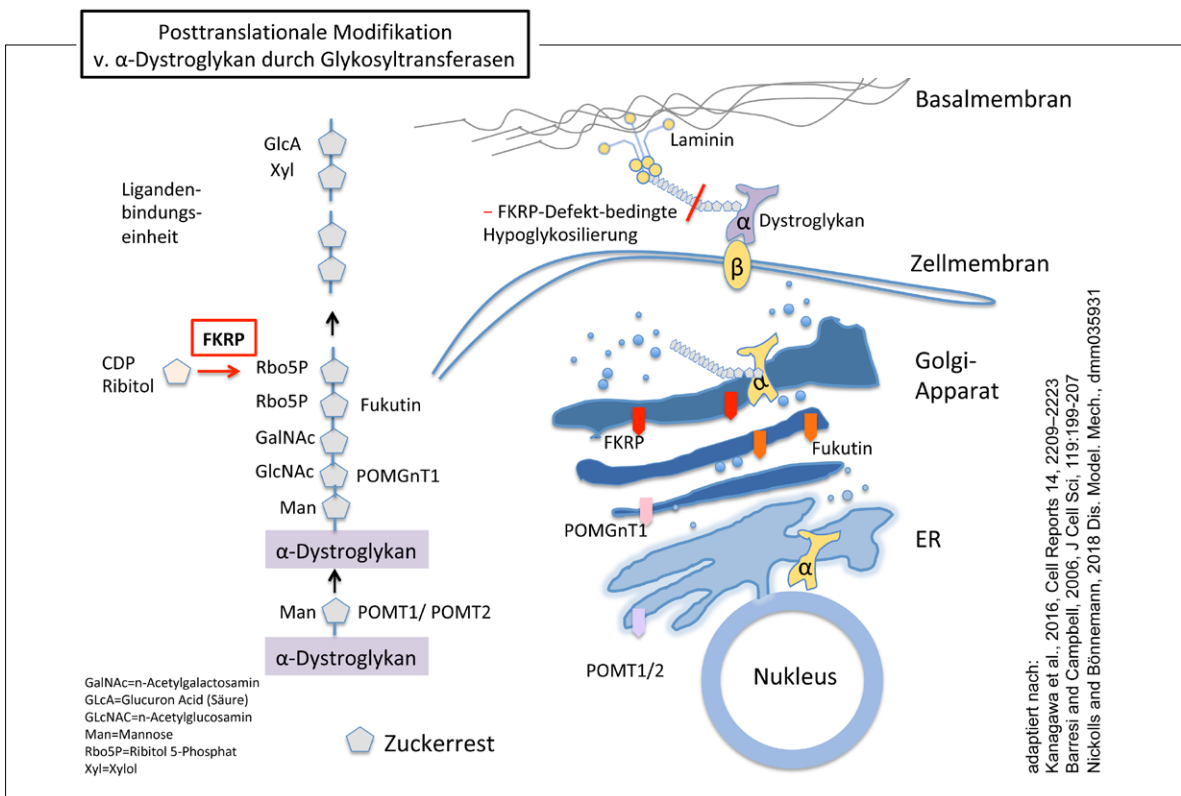


BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine spezifische Therapie steht für die LGMD 2I noch nicht zur Verfügung.

- Physiotherapie und ein Übungsprogramm für zu Hause sind regelmäßig notwendig und sollten insbesondere auf die Behandlung und Vermeidung von Kontrakturen ausgerichtet sein. Um den Verlauf der Erkrankung zu beurteilen, empfiehlt sich eine jährliche Dokumentation des 6-Minuten-Gehtests und der Dauer für 10-m Gehen.
- Medikamente: Eine Glukokortikosteroidgabe kann erwogen werden.

- Sofern Fußgelenkskontrakturen das Gehen beeinträchtigen oder eine Skoliose Beschwerden bereitet, sollte eine orthopädische Vorstellung erfolgen.
- Eine regelmäßige Kontrolle der Herz- und Lungenfunktion ist notwendig. Präventiv sollten die Betroffenen eine Pneumokokken- und eine saisonale Influenza-Impfung erhalten.
- Forschung: Es gibt ein internationales FKR-Register, dem alle LGMD 2I Betroffenen beitreten können. Durch die Registrierung können Betroffene über aktuelle Forschungsprojekte und laufende sowie anstehende klinische Studien informiert werden.



Die Muskelfasern werden von einer Basalmembran umhüllt, die über verschiedene Eiweiße wie das α -Dystroglykan (α -DG) mit dem kontraktilem Apparat der Zelle verbunden ist. Dadurch wird die Muskelfaser gestärkt und vor dem Kontraktions-induzierten Stress geschützt. Damit das α -DG richtig funktioniert, muss es mit Zuckerresten versehen werden. Diese Zuckerreste werden u.a. durch das FKR im Golgi-Apparat angefügt (Glykosylierung). Durch die Zuckerreste kann das in die Muskelzellmembran eingebaute α -DG an das Eiweiß Laminin- α 2 binden. Fehlen durch einen Defekt im FKR die Zuckerreste am α -DG, kommt es zu einem Verlust der Dystroglykan-Laminin-Bindung und einem Verlust der Zellstabilität

Titinopathie

oder LGMD 2J

WICHTIGE FAKTEN

- Ursächlich sind genetische Veränderungen (Mutationen) im TTN Gen. Keines oder ein fehlerhaftes Titin Eiweiß wird in der Folge gebildet.
- TTN ist das größte Gen in unserer DNA und ist mit verschiedenen Muskelkrankheiten assoziiert. LGMD2J ist dabei sehr selten <1:1.000.000.

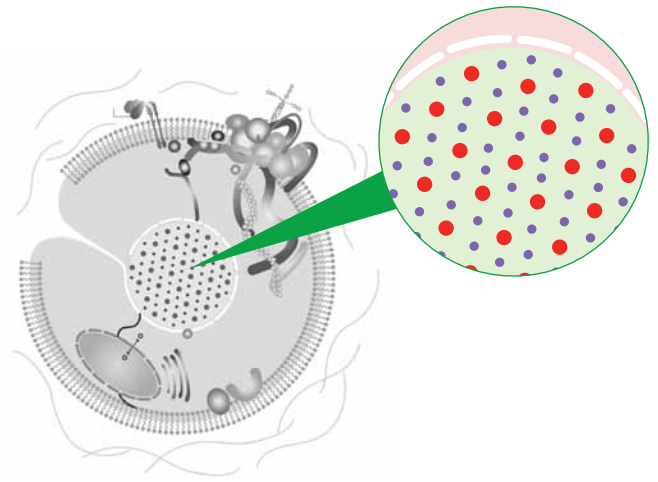
DAS KRANKHEITSBILD

- Die Krankheit beginnt im Kindes- oder Erwachsenenalter, meist vor dem 30. Lebensjahr.
- Die Vererbung ist autosomal-rezessiv.
- Die Muskelschwäche betrifft vornehmlich den Schulter- und Beckenbereich. Die CK kann bis auf das 20-fache erhöht sein. Schwierigkeiten beim Treppensteigen, beim Aufstehen vom Boden, bei längeren Laufen und Heben schwerer Gegenstände sind typisch. Innerhalb von 20 Jahren (drittes bis sechstes Lebensjahrzehnt) kann sich eine hochgradige Muskelschwäche mit dem Verlust der Beweglichkeit entwickeln. Bei einigen Patienten kommt später eine Schwäche der rumpffernen Muskeln hinzu (Unterarme, Unterschenkel).
- Eine frühe Beteiligung der Atemmuskulatur wurde nicht beschrieben. Eine Beteiligung der Gesichts- oder Herzmuskeln liegt nicht vor, muss aber überwacht werden: TTN Mutationen können auch eine distale Myopathie bei Erwachsenen (TMD), eine kongenitale Myopathie mit Kardiomyopathie und eine Myopathie mit schwerer respiratorischer Insuffizienz (HMERF) verursachen.
- Die neue Methode des Next-Generation-Sequencings (NGS) zur genetischen Diagnostik detektiert auch häufig Veränderungen (Varianten) in dem TTN-Gen. Meist sind diese Varianten nicht krankheitsauslösend. Trotzdem muss ihre Relevanz klinisch und histologisch sehr sorgfältig evaluiert werden.

DIE URSACHE

Das erkrankte oder mutierte Gen bei der LGMD 2J ist TTN. Das TTN Gen codiert Titin – ein Eiweiß von besonderer Wichtigkeit für Skelettmuskeln und Herzzellen.

- Titin ist ein gigantisches Strukturprotein des Sarkomers, der kontraktile Apparat der Muskelzellen. Titin bildet das dritte Fadensystem (Myofilament) im Muskel zusätzlich zu den dünnen und dicken Fäden, die aus Aktin und Myosin zusammengesetzt sind. Die Interaktion von Aktin und Myosin ermöglicht die Muskelkontraktion und damit Bewegung.
- Titin ist ein wichtiger Faktor für die Bildung von Sarkomeren und erhält die strukturelle Integrität des Sarkomers während der Entspannungs-Kontraktions-Zyklen.
- Titin ist nicht nur strukturell wichtig, sondern reguliert auch Stoffwechselprozesse.
- Mutationen, die den LGMD 2J Phänotyp verursachen, sind vornehmlich am Ende des Proteins (C-terminal) lokalisiert.
- Wenn TTN mutiert ist, wird kein oder nur wenig Titin in den Zellen gebildet und das myofilamentöse Netzwerk kann nicht richtig aufgebaut werden. Dies führt zu strukturellen Zell- und Gewebeschäden.



BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Die LGMD 2J kann bisher nicht ursächlich behandelt werden. Die Prävention von Sekundärkomplikationen ist essenziell:

Zum Diagnosezeitpunkt:

- Der/die behandelnde Kinderärztin/Kardiologin muss mit der Titinopathie vertraut sein. Eine Herzbeteiligung muss mittels Langzeit-EKG und Ultraschall ausgeschlossen werden.

- Orthopädische Überwachung (Skoliose)

- Familiäre genetische Beratung

- Sozialberatung

Lebenslang:

- Physiotherapie: Hier muss besonderes Augenmerk auf der Prävention von Muskelabbau durch Inaktivität oder von Sehnenverkürzungen (Kontrakturen) liegen. Die Behandlung in der Physiotherapiepraxis vor Ort ist wichtig, aber nur tägliche (!) selbstständige Übungen der Patienten im häuslichen Umfeld ermöglichen den bestmöglichen Therapieerfolg. Unterstützt durch einen erfahrenen Physiotherapeuten sollten die Patienten ihre individuelle Belastungsgrenze finden und innerhalb dieser trainieren. Immer zu vermeiden sind Übungen mit einem hohen Anteil von exzentrischen (verlängernden) Muskelkontraktionen (z. B. Sprünge).

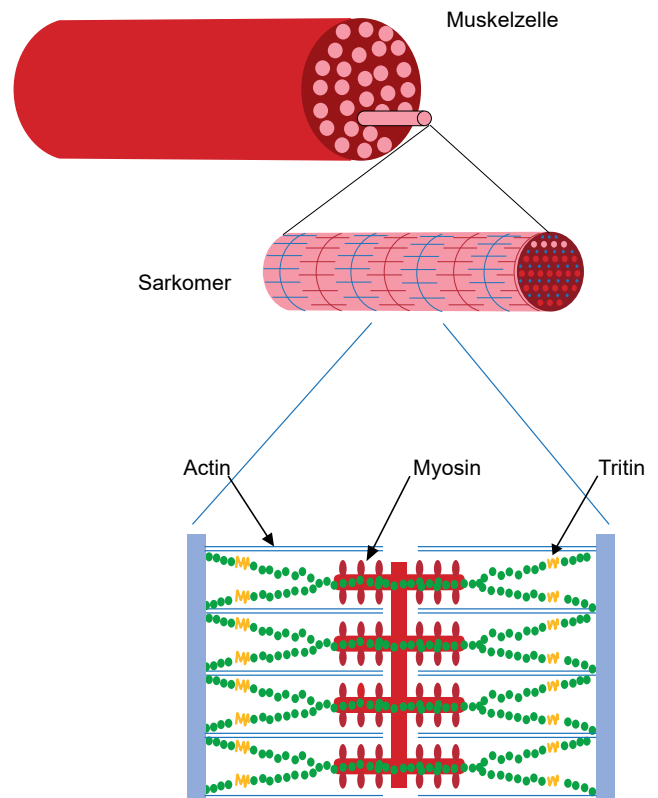
- Engmaschige kardiologische Überwachung.

- Regelmäßige orthopädische Kontrolle, vor allem bei Kindern.

- Regelmäßige Kontrolle der Atemfunktion in einem Lungenzentrum, das neuromuskuläre Patienten betreut (Spirometrie, Atemmuskelfunktionsdiagnostik, Polysomnographie).

- Statine/cholesterinsenkende Medikamente sollten nur nach Rücksprache mit dem behandelnden muskulären Zentrum eingenommen werden.

- Klinische Studie NCT03998540, 2020-2022: "Improvement of diagnostic and phenotype-genotype correlation studies in patients with myopathy suspected of titinopathy" durchgeführt durch University Hospital Montpellier, Frankreich. Untersucht wird, ob ein Zusammenhang zwischen der Art der krankheitsverursachenden Genveränderung und dem klinischen Erscheinungsbild bestehen.



©E. Gazzero

α -Dystroglycanopathie

LGMD 2K oder α -LGMD R 11

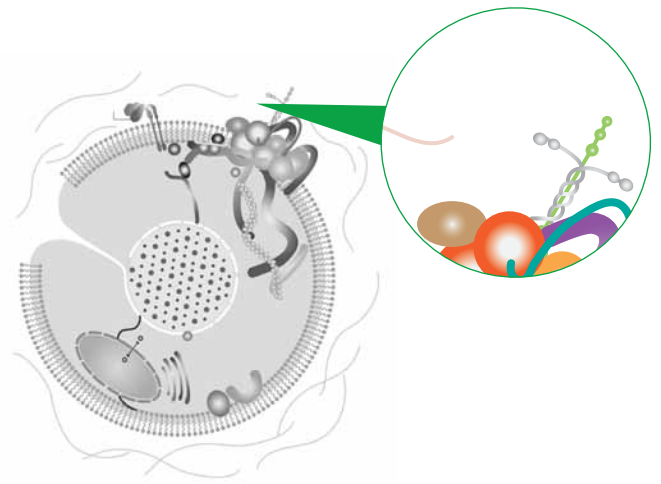
oder MDDG C1

WICHTIGE FAKTEN

- Das POMT1-Gen ist mutiert. Somit wird ein fehlerhafter Enzymkomplex namens O-Mannosyltransferase gebildet.
- Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.
- Mutationen im POMT1-Gen verursachen nicht nur LGMD 2K, aber auch andere Muskelekrankungen: Walker-Warburg-Syndrom oder Muskeldystrophie mit Hirn- und Augenanomalien deren klinischer Verlauf deutlich schwerer ist.

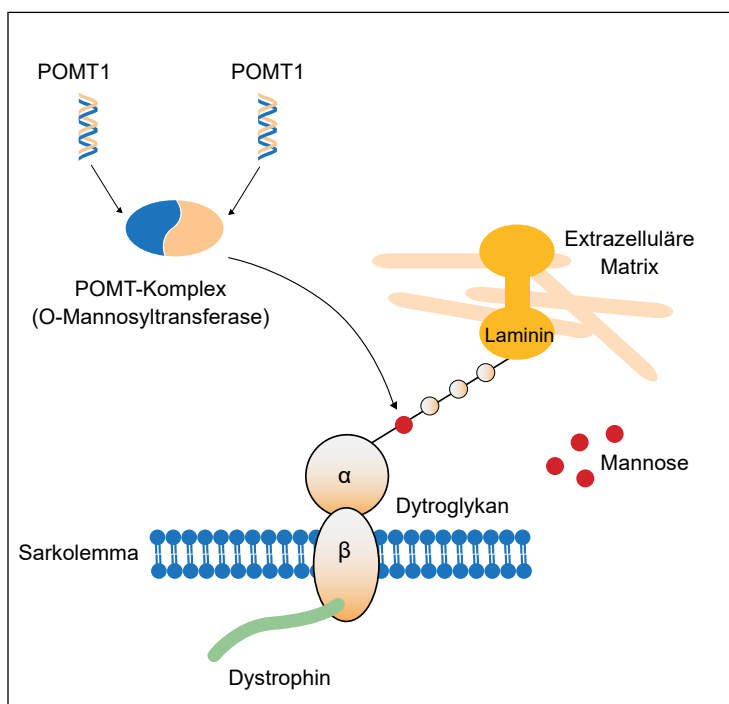
DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn variiert zwischen dem frühen Kindesalter und dem Erwachsenenalter (meistens in den ersten drei Dekaden).
- Die Muskelschwäche entwickelt sich meistens im Schulter- und Beckenbereich und schreitet langsam voran. Die distale Muskulatur kann ebenso betroffen sein.
- Bei der Manifestation im Kindesalter ist eine leicht verzögerte motorische Entwicklung zu verzeichnen.
- Bei den Betroffenen kann sich nach der Geburt eine Mikrozephalie entwickeln. Bisher wurden keine Hirnfehlbildungen beschrieben.
- LGMD 2K ist mit (meist leichten) kognitive Beeinträchtigung assoziiert.
- Die Herzmuskulatur kann bereits im Jugendalter betroffen sein. Herzrhythmusstörungen wurden bisher nicht beschrieben.
- Der CK Wert ist erhöht.
- Die Waden- und/oder Oberschenkelmuskeln können hypertroph sein.
- Betroffene berichten über Myalgien bei körperlicher Betätigung.
- In der Muskelbiopsie zeigen sich myopathische Veränderungen, eine verminderte Expression von α -Dystroglykan an der Muskelmembran und seltener entzündliche Infiltrate.



DIE URSACHE

- Ursächlich ist eine Mutation im POMT1-Gen, das Informationen für die Herstellung eines Teils des Enzymkomplexes O-Mannosyltransferase (POMT) liefert. Der andere Teil wird aus dem POMT2-Gen hergestellt. Dieser Enzymkomplex ist besonders reichlich im Muskel und im Gehirn des Fötus vorhanden.
- Der POMT-Komplex hilft bei der Modifizierung des Proteins alpha-Dystroglykan und fügt durch einen Prozess namens Glykosylierung das Zuckermolekül Mannose hinzu.
- Die Glykosylierung ist entscheidend für die normale Funktion von alpha-Dystroglykan und ermöglicht die Bindung mit Proteinen der extrazellulären Matrix (z. B. Laminin) und hilft die Muskelfasern zu stabilisieren und zu schützen. Im Gehirn hilft es, die Bewegung (Migration) von Nervenzellen (Neuronen) während der frühen Entwicklung zu steuern.
- Es sind nur wenige Menschen in der Welt an LGMD 2K erkrankt, mit Häufung in der türkischstämmigen Bevölkerung.



©Joanna Schneider

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Die Erkrankung ist nicht heilbar, die Behandlung ist symptomorientiert und fokussiert sich auf die Prävention von Sekundärkomplikationen. Die Behandlung umfasst:

- Physiotherapie. Im Fokus steht die Prävention von Inaktivitätsatrophie (Erhalt der Muskelkraft), Vorbeugung von Kontrakturen und Atemtherapie.
- Ergotherapie, zum Erlernen von Kompensationsmechanismen bei beeinträchtigten Fähigkeiten und Funktionen.
- Beim Auftreten von belastungsabhängigen Myalgien sollte die betreffende Übung möglichst schnell abgebrochen werden und erst nach Abklingen wieder aufgenommen werden. Auch Wärmerapie kann von Vorteil sein.
- Eine Kardiomyopathie kann medikamentös behandelt werden, in fortgeschrittenem Stadium stellt eine Herztransplantation eine therapeutische Option dar.
- Eine kognitive Untersuchung im Schulalter, um sonderpädagogische Förderschwerpunkte zu definieren und einen Bildungsabschluss zu ermöglichen.
- Genetische Beratung.
- Orthopädische Mitbetreuung (z. B. bei Kontrakturen oder Skoliose).

Zukünftig könnten gentherapeutische Behandlungsansätze eine Therapieoption für LGMD 2K darstellen. Die Entwicklung solcher Therapien ist jedoch aufwendig und langwierig. Aktuelle Therapiestudien auf diesem Gebiet sind nicht bekannt.

Anoctamiopathie

oder LGMD 2L

WICHTIGE FAKTEN

- Die Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt und wird durch eine Mutation ausgelöst, die zur Störung des Proteins Anoctamin 5 (ANO5) führt
- Das Krankheitsbild ist sehr variabel
- Eine häufige LGMD

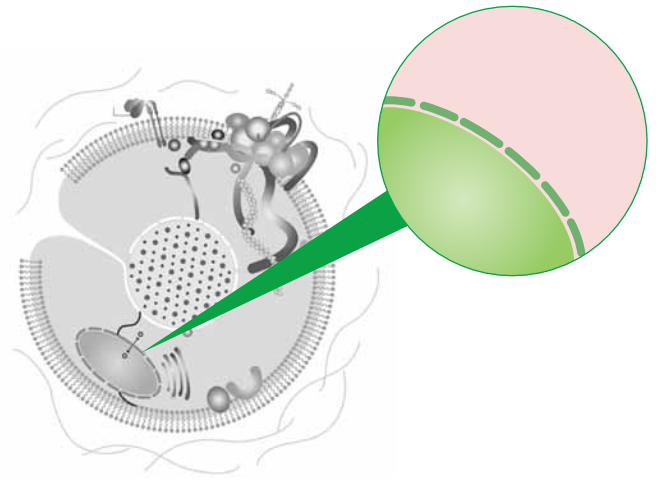
DAS KRANKHEITSBILD

Erste Symptome treten häufig erst im Erwachsenenalter auf. LGMD 2L äußert sich durch sehr variable Krankheitsbilder. In den meisten Fällen fällt eine Schwäche der Becken- und Schultermuskulatur auf, aber die ersten Schwächezeichen an den Unterschenkeln sind ebenfalls üblich. Andere Symptome sind Gliederschmerzen und begrenzter oder diffuser Muskelschmerz (=Myalgie). Weiterhin kann es auch zu ungewöhnlich starken Schmerzen nach dem Sport kommen oder zu Müdigkeit, und Übelkeit.

Die Creatinkinase- (CK)-Werte sind deutlich erhöht (800-5000 U/l). Es sind auch einige Fälle bekannt, die sich nur durch eine asymptomatische HyperCK-ämie auszeichnen und keine Muskelschwäche auch nach einer Beobachtung von 5 Jahren entwickeln. Dennoch ist eine sich noch später entwickelnde Muskelschwäche trotz jahrelanger Symptombefreiheit nicht ausgeschlossen.

LGMD 2L ähnelt in vielerlei Hinsicht dem Krankheitsbild der Gliedergürteldystrophie 2B (LGMD 2B/Dysferlinopathie) sowie mitochondrialer Myopathie.

ANO5 kommt sowohl in der Skelettmuskulatur als auch im Herzmuskel vor. Herzbeteiligungen sind beschrieben als Herzmuskelschwäche und auch als Rhythmusstörung. Sie sind selten, es sollte aber aktiv daraufhin untersucht werden.



DIE URSACHE

Der Auslöser der LGMD2L ist eine Mutation im Anoctamin 5 (ANO5) Gen, das auch TMEM16A genannt wird. Viele verschiedene Mutationen sind bekannt, wobei in den meisten Fällen eine Veränderung in Exon 5 des Gens stattfindet. Durch eine Mutation verliert das Protein Anoctamin 5 seine Funktionsfähigkeit.

Die Mutation, die zu LGMD2L führt, wird autosomal rezessiv vererbt. Dabei weisen Patienten entweder eine homozygote Mutation auf oder sind compound heterozygot, so dass trotz unterschiedlicher Mutationen im ANO5 zur LGMD2L auftritt. (vgl. Kap. "LGMD 2A" für Definition von Homozygotie und Compound Heterozygotie)

Bisher ist wenig über die Funktion des Proteins und seine Bedeutung für den Organismus bekannt. Es handelt sich dabei um einen Chlorid-Ionen Kanal innerhalb der Zelle, der durch Calcium-Ionen aktiviert wird. Dieser tunnelartige Kanal befindet sich am endoplasmatischen Retikulum, einer Art Verpackungsstation für Zellbestandteile. Durch die Bindung von intrazellulärem Calcium an ANO5 können also geladene Chlorid-Ionen über eine Membran transportiert werden.

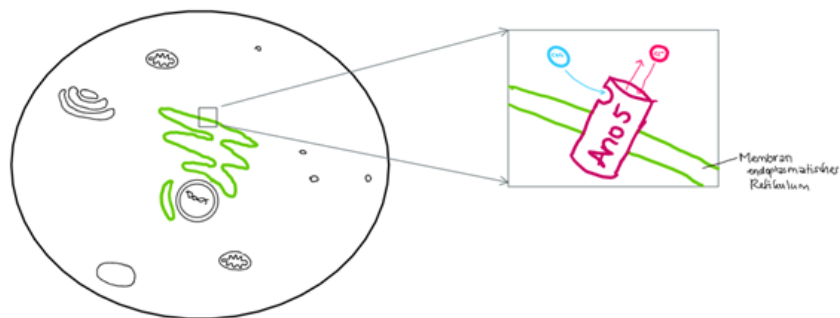
Eine von mehreren Hypothesen zur Funktionsweise von ANO5 beschreibt eine Ähnlichkeit des klinischen Bildes zur LGMD2B (Dysferlinopathie), welches ein für die Reparatur der Membran von Muskelzellen wichtiges Protein darstellt. Wie das Dysferlin kann auch die Anoctamin-Gen-Mutation von der Ablagerung eines fehlgefalteten Eiweiß begleitet sein (Amyloid).

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Die Diagnose wird durch die Krankengeschichte, die körperliche Untersuchung und durch eine genetische Analyse gestellt. Die Muskelbiopsie-Befundung ist hinweisend, kann aber die Diagnose nicht sichern, da es (im Jahre 2021) noch keinen diagnostischen Antikörper gibt.

- Physiotherapie unter erfahrener Anleitung In einer Studie aus Kopenhagen konnte ein positiver Effekt von Training auf die Muskelkraft gezeigt werden.
- Jährliche kardiologische Untersuchung
- Jährliche neurologische Untersuchung
- Eine kausale Therapie gibt es nicht.

Funktionsweise und Lokalität von Anoctamin 5



zelle
endoplasmatisches Retikulum

andere Zellorganellen und Zellbestandteile

© M. Bolsinger

LGMD R13 oder LGMD 2M oder MDDG C4

WICHTIGE FAKTEN

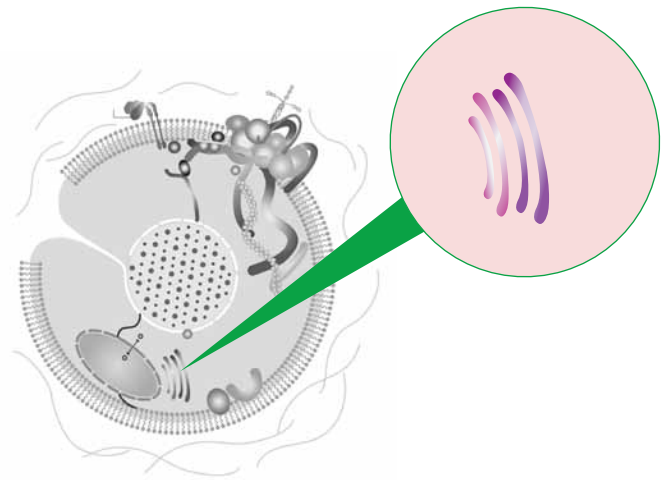
- Das FKTN Gen ist mutiert. Somit wird ein fehlerhaftes Eiweiß namens Fukutin gebildet.
- Mutationen im FKTN-Gen können verschiedene Muskelerkrankungen verursachen zum Beispiel eine schwere Muskeldystrophie mit Manifestation im Säuglingsalter (Fukuyama Muskeldystrophie oder Walker Warburg Syndrom) oder eine milder verlaufende LGMD 2M.
- Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn variiert zwischen dem frühen Kindesalter und Erwachsenenalter.

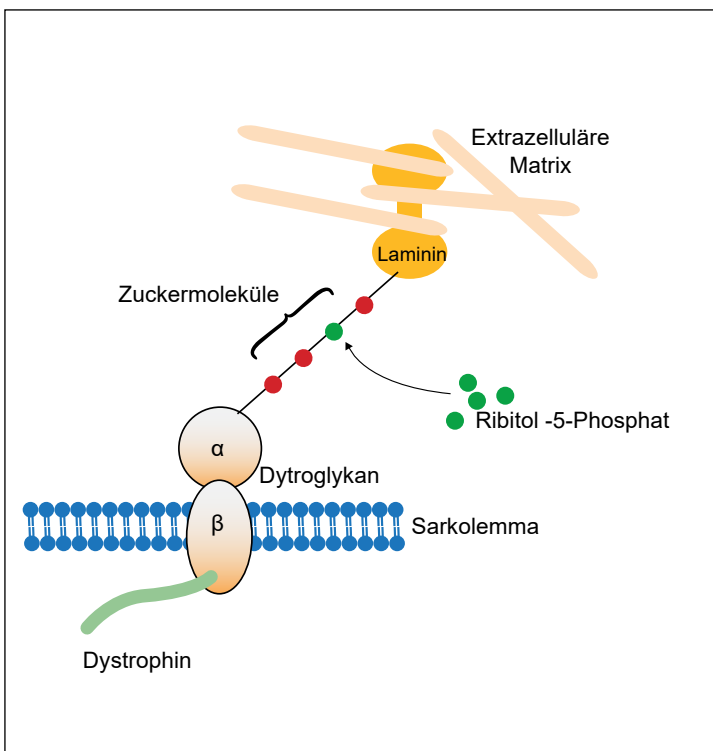
Es können mehrere, aber auch nur eines von den folgenden Symptomen auftreten:

- Die Muskelschwäche entwickelt sich zuerst im Schulter- und Beckenbereich und verstärkt sich mit fortschreitendem Alter.
- Die Muskelschwäche kann sich nach fieberhaften Erkrankungen verschlechtern.
- Einige Muskeln können vergrößert sein (meistens Waden-, aber auch Oberarmmuskulatur).
- Die Herzmuskulatur kann betroffen sein (Kardiomyopathie).
- Es gibt Hinweise auf eine Beteiligung der Atemmuskulatur.
- Wirbelsäulensteifigkeit und Kontrakturen können auftreten.
- Einige Betroffene berichten von belastungsabhängige Myalgien.
- Der CK Wert ist deutlich erhöht.
- Kognitive Beeinträchtigung bei LGMD 2M wurde bisher nicht beschrieben (im Gegensatz zu Fukuyama Muskeldystrophie).
- In der Muskelbiopsie können neben myopathischen Veränderungen entzündliche Infiltrate gefunden werden. Charakteristisch ist auch eine verminderte Expression von alpha-Dystroglykan an der Muskelmembran.



DIE URSACHE

- Ursächlich ist eine Mutation im FKTN-Gen. Das korrespondierende Eiweiß Fukutin ist in zahlreichen Zellen, vor allem im Muskel, im Herz und im Gehirn exprimiert.
- Das Fukutin-Protein ist an einem Protein-Modifikationsprozess beteiligt, der Glykosylierung genannt wird. Durch diesen Prozess werden bestimmten Proteinen Zuckermoleküle hinzugefügt. Das Fukutin-Protein fügt ein Molekül namens Ribitol-5-Phosphat der Kette von Zuckern hinzu, die an ein Protein namens Alpha(α)-Dystroglykan gebunden sind.



©Joanna Schneider

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Die Erkrankung ist nicht heilbar, die Behandlung ist symptomorientiert und fokussiert sich auf die Prävention von Sekundärkomplikationen. Die Behandlung umfasst:

- Physiotherapie: Im Fokus steht die Prävention von Inaktivitätsatrophie (Erhalt der Muskelkraft), Vorbeugung von Kontrakturen und Atemtherapie.
- Ergotherapie, zum Erlernen von Kompensationsmechanismen bei beeinträchtigten Fähigkeiten und Funktionen.
- Beim Auftreten von belastungsabhängigen Myalgien sollte die betreffende Übung möglichst schnell abgebrochen werden und erst nach Abklingen wieder aufgenommen werden. Auch Wärmetherapie kann hierfür von Vorteil sein.
- Einnahme von Steroiden (ähnlich wie bei Dystrophinopathien) kann zur Verbesserung der Muskelkraft führen.
- Eine Kardiomyopathie kann medikamentös behandelt werden, in fortgeschrittenem Stadium stellt eine Herztransplantation eine therapeutische Option dar.
- Eine Beteiligung der Atemmuskulatur kann durch Lungenfunktionsuntersuchungen (z.B. Bodyplethysmographie) festgestellt werden. Abhängig von der Beeinträchtigung der Atemfunktion kann eine maschinelle Beatmung notwendig sein.
- Genetische Beratung.
- Orthopädische Mitbetreuung (z. B. bei Kontrakturen oder Skoliose).

Eine phänotypische Studie wird von Dr. Katherine Mathews in Iowa, USA durchgeführt. Zukünftig könnten gentherapeutische Behandlungsansätze eine Therapieoption für LGMD 2M darstellen. Die Entwicklung solcher Therapien ist jedoch aufwendig und langwierig. Aktuelle Therapiestudien auf diesem Gebiet sind nicht bekannt (Stand Mai 2021).

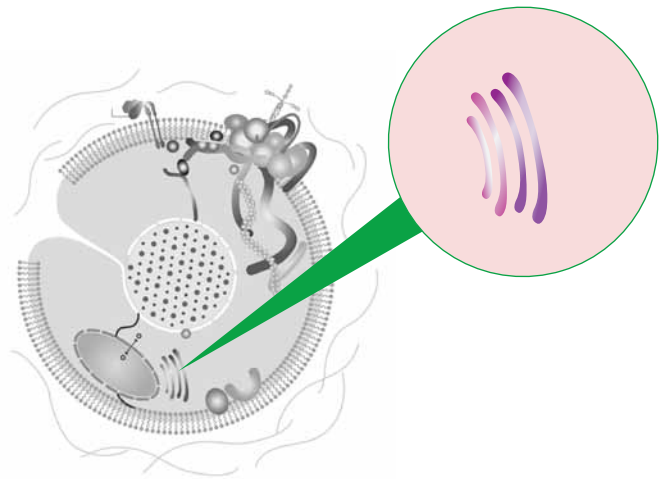
α -Dystroglykanopathie oder LGMD 2N oder new LGMD R14 oder MDDG C2

WICHTIGE FAKTEN

- Das POMT2-Gen ist mutiert. Somit wird ein fehlerhafter Enzymkomplex namens O-Mannosyltransferase gebildet.
- Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.
- Mutationen im POMT2-Gen verursachen drei verschiedene Formen einer Muskel-erkrankung: LGMD 2N, Walker-Warburg-Syndrom und Muskeldystrophie mit Hirn- und Augenanomalien.

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn variiert zwischen dem frühen Kindesalter und dem Erwachsenenalter.
- Muskelschwäche entwickelt sich überwiegend im Beckenbereich und schreitet langsam vor.
- Paraspinale Muskulatur (Rückenmuskulatur) kann ebenso betroffen werden.
- Motorische Meilensteine wie Sitzen, Gehen werden bei den Kindern mit Verzögerung erreicht.
- Hirnfehlbildungen wie: Vergrößerung der Ventrikel, periventrikuläre Hyperintensität und eine frontale Hirnatrophie wurden bei ca. 30 % aller Patienten beschrieben.
- Kognitive Beeinträchtigungen treten bei den meisten Betroffenen auf.
- Die Herzmuskulatur ist in den meisten Fällen nicht betroffen. Bei einem Patienten wurde eine Herzrhythmusstörung diagnostiziert.
- Der CK Wert ist erhöht.
- Die Wadenmuskeln können hypertroph sein.
- Betroffene berichten über Myalgien bei körperlicher Betätigung.
- In der Muskelbiopsie zeigen sich myopathische Veränderungen, eine verminderte Expression von Alpha(α)-Dystroglykan an der Muskelmembran und seltener entzündliche Infiltrate.



DIE URSACHE

- Ursächlich ist eine Mutation im POMT2-Gen, das Informationen für die Herstellung eines Teils des Enzymkomplexes O-Mannosyltransferase (POMT) liefert. Der andere Teil wird aus dem POMT1-Gen hergestellt. Dieser Enzymkomplex ist besonders reichlich im Muskel und im Gehirn des Fötus vorhanden.
- Die Folge ist eine gestörte Glykosylierung und dadurch eine fehlerhafte Funktion von α -Dystroglykan, weshalb die Erkrankung auch zu den Dystroglykanopathien gezählt wird. Eine schematische Darstellung und Erklärung der Funktion des POMT-Komplex ist in der Kapitel zu LGMD 2K dargestellt.
- Es sind nur wenige Menschen in der Welt an LGMD 2N erkrankt (weniger als 50 beschriebene Fälle).

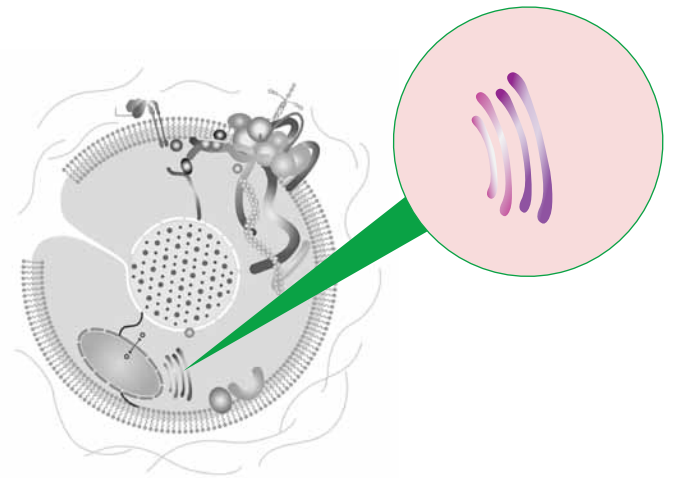
BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Die Erkrankung ist nicht heilbar, die Behandlung ist symptomorientiert und fokussiert sich auf die Prävention von Sekundärkomplikationen.

- Physiotherapie. Im Fokus steht die Prävention von Inaktivitätsatrophie (Erhalt der Muskelkraft, Stärkung der Rückenmuskulatur), Vorbeugung von Kontrakturen und Atemtherapie.
- Ergotherapie, um Kompensation der beeinträchtigten Fähigkeiten und Funktionen zu ermöglichen.
- Beim Auftreten von belastungsabhängigen Myalgien sollte die betreffende Übung möglichst schnell abgebrochen werden und erst nach Abklingen wieder aufgenommen werden. Auch Wärmetherapie kann Linderung bringen.
- Herzrhythmusstörungen können medikamentös behandelt werden, in fortgeschrittenem Stadium stellt einen Herzschrittmacher eine therapeutische Option dar.
- Eine kognitive Untersuchung im Schulalter, um sonderpädagogische Förderschwerpunkte zu definieren und einen Bildungsabschluss zu ermöglichen.
- Genetische Beratung.
- Orthopädische Mitbetreuung (z. B. bei Kontrakturen oder Skoliose)

Eine phänotypische Studie wird von Dr. Katherine Mathews in Iowa, USA durchgeführt (www.clinicaltrials.gov; Stand Mai 2021). Zukünftig könnten gentherapeutische Behandlungsansätze eine Therapieoption für LGMD 2N darstellen. Die Entwicklung solcher Therapien ist jedoch aufwendig und langwierig. Aktuelle Therapiestudien auf diesem Gebiet sind nicht bekannt (Stand Mai 2021).

LGMD R15 oder LGMD 20



WICHTIGE FAKTEN

- LGMD 20 wird auch den Dystroglykanopathien aus der Gruppe der kongenitalen Muskeldystrophien (CMD) zugerechnet.
- Bisher sind zwei Patienten in der Literatur beschrieben.
- autosomal-rezessiver Erbgang

DAS KRANKHEITSBILD

Bei den bisher bekannten Patienten wurde eine Manifestation im Kindesalter mit motorischer Entwicklungsverzögerung, unsicheren Stand, Problemen beim Treppensteigen und Schwierigkeiten beim Aufstehen aus einer sitzenden Position bei progredienter proximal betonter Muskelschwäche beschrieben. Besonders betroffen waren Nacken-, Schulter und Beckengürtelmuskel. Es wurden eine Pseudohypertrophie der Waden- und Quadrizepsmuskulatur, Kontrakturen des oberen Sprunggelenkes, positives Gowers-Zeichen und eine lumbale Hyperlordose beobachtet. An zusätzlicher Symptomatik wurde eine Myopie beschrieben. Die kognitive Entwicklung und Intelligenz waren normal. Eine kardiale oder pulmonale Beteiligung wurde bisher nicht berichtet.

DIE URSACHE

Gen: POMGNT1 Gen auf Chromosom 1p34.1

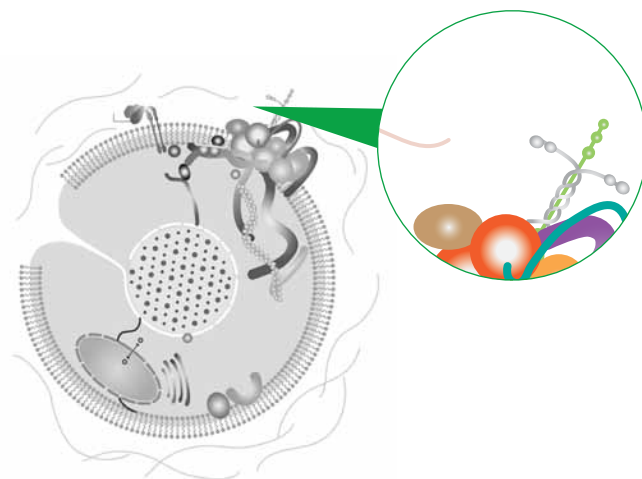
Protein: O-mannose beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase

Funktion: O-mannose beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase ist ein Transmembranprotein im Golgi-Apparat und wichtig für die O-Mannose Glykosylierung.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine Kausaltherapie dieser Erkrankungen ist bisher nicht bekannt. Die Behandlung beinhaltet hauptsächlich regelmäßige symptom- und defizitorientierte Physiotherapie, Ergotherapie, physikalische Maßnahmen und orthopädietechnische Versorgung. Regelmäßige neuropädiatrische, neurologische und orthopädische Kontrollen sind zu empfehlen. Zur möglichst langen Erhaltung der vorhandenen Fähigkeiten können ambulante oder stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sinnvoll sein.

LGMD R16 oder LGMD 2P



WICHTIGE FAKTEN

- LGMD 2P wird auch den Dystroglykanopathien aus der Gruppe der kongenitalen Muskeldystrophien (CMD) zugeordnet.
- Bisher sind zwei Patienten in der Literatur beschrieben.
- autosomal-rezessiver Erbgang

DAS KRANKHEITSBILD

Die Erkrankung manifestierte sich bei einer Patientin in der frühen Kindheit mit verzögerter psychomotorischer Entwicklung mit verzögertem Gehbeginn, Schwierigkeiten beim Gehen und Treppensteigen. Es wurde eine Pseudohypertrophie der Waden, positives Gowers-Zeichen, watschelndes Gangbild, lumbale Hyperlordose und Achillessehnenverkürzung beobachtet. Darüber hinaus wurde eine verzögerte Sprachentwicklung und eine Intelligenzminderung bei unauffälliger zerebraler Magnetresonanztomographie (MRT) beschrieben. Eine kardiale oder pulmonale Beteiligung wurde nicht berichtet. Bei einem 7-jährigen Patienten wurde dagegen eine milde asymptotische Form mit Pseudohypertrophie der Waden beschrieben.

DIE URSACHE

Gen: DAG1 Gen auf Chromosom 3p21.31

Protein: Alpha-Dystroglykan (dystrophin-associated glycoprotein 1)

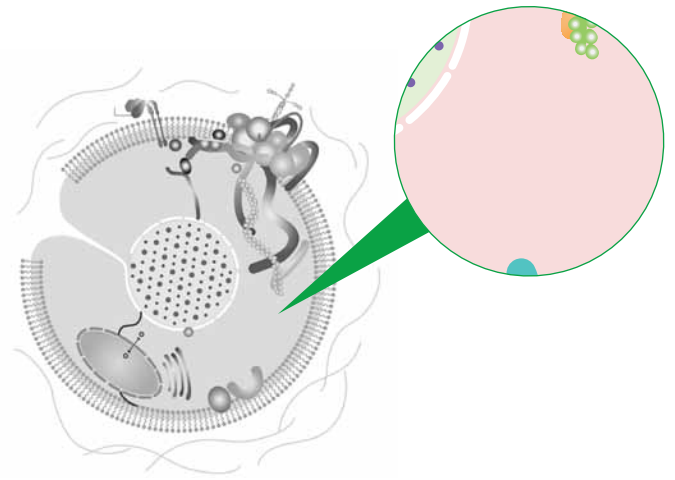
Funktion: Das Dystroglykan 1 besteht aus zwei Untereinheiten, dem Alpha- und dem Beta-Dystroglykan. In der Skelettmuskulatur ist es ein Bestandteil des Dystrophin-Glykoprotein-Komplexes und verbindet das subsarkolemmale Zytoskelett mit der extrazellulären Matrix und verleiht dem Muskelgewebe die nötige strukturelle Integrität.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine Kausaltherapie dieser Erkrankungen ist bisher nicht bekannt. Die Behandlung beinhaltet hauptsächlich regelmäßige symptom- und defizitorientierte Physiotherapie, Ergotherapie, physikalische Maßnahmen und orthopädietechnische Versorgung. Regelmäßige neuropädiatrische, neurologische und orthopädische Kontrollen sind zu empfehlen. Zur möglichst langen Erhaltung der vorhandenen Fähigkeiten können ambulante oder stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sinnvoll sein. Bei einer Beeinträchtigung der Sprache kann logopädische Behandlung indiziert sein.

LGMD R17

oder **LGMD 2Q**



WICHTIGE FAKTEN

- bisher in drei Familien beschrieben.
- autosomal-rezessiver Erbgang

DAS KRANKHEITSBILD

Die Erkrankung kann sich schon in früherer Kindheit mit proximal betonter generalisierter Muskelschwäche und verzögerter motorischer Entwicklung mit verzögertem Gehbeginn manifestieren. Beobachtet wurden Probleme beim Treppensteigen, häufige Stürze, ein positives Gowers-Zeichen, lumbale Hyperlordose und Kontrakturen. Der Verlauf sei zunächst bis in das späte jugendliche Alter relativ stabil und anschließend deutlich progredient. Verlust der Gehfähigkeit sei möglich. Eine kardiale oder pulmonale Beteiligung wurde bisher nicht berichtet.

DIE URSACHE

Gen: PLEC1 Gen auf Chromosom 8q24

Protein: Plectin 1f

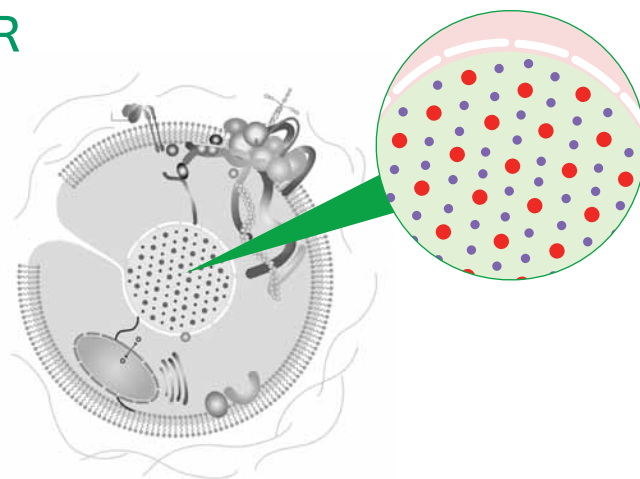
Funktion: Plectin gehört zu den Plakin Zytolinker, die verschiedenen Elemente des Zytoskeletts miteinander verbinden können. Im Skelettmuskel wird Plectin an der Z-Scheibe und am Sarkolemm exprimiert. Das Plectin 1f ist eines der Gerüstproteine von Costameren und wichtig für eine präzise Bildung der Muskelfaserstruktur.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine Kausaltherapie dieser Erkrankungen ist bisher nicht bekannt. Die Behandlung beinhaltet hauptsächlich regelmäßige symptom- und defizitorientierte Physiotherapie, Ergotherapie, physikalische Maßnahmen und orthopädietechnische Versorgung. Regelmäßige neuropädiatrische, neurologische und orthopädische Kontrollen sind zu empfehlen. Zur möglichst langen Erhaltung der vorhandenen Fähigkeiten können ambulante oder stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sinnvoll sein.

Gliedergürtel-Muskeldystrophie 2R

oder **Desminopathie** oder **LGMD 2R**



WICHTIGE FAKTEN

- Die Hauptsymptome dieser sich bereits bei Kindern und Jugendlichen manifestierenden Gliedergürtel-Muskeldystrophie vom Typ 2R (LGMD 2R; Limb Girdle Muscular Dystrophy 2R) ist eine fortschreitende Schwäche der Beckengürtel- und Schultergürtelmuskulatur bzw. eine generalisierte Muskelschwäche in Kombination mit einem breiten Spektrum von Herzerkrankungen. Bei einem Teil der Patienten besteht zusätzlich ein myasthenes Syndrom.
- Die Ursache dieser sehr selten auftretenden, autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungsgruppe sind Mutationen in beiden Desmin-Genen (DES) des Menschen, was bei der Proteinsynthese entweder zum vollständigen Fehlen von Desmin-Proteinen oder zur ausschließlichen Bildung von mutierten Desmin-Proteinen führt.
- Derzeit besteht keine ursächliche oder wirklich lindernde Therapie für diese erbliche Erkrankung, die insgesamt eine sehr ungünstige Prognose hat. Wichtige Aspekte der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind: regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen, medikamentöse und apparative Therapie der Herzerkrankung, medikamentöse Therapie des myasthenen Syndroms, Physiotherapie, rechtzeitige Verschreibung von körperlichen Hilfsmitteln (z. B. Orthesen), humangenetische Beratungen, Notfall-Pass für Muskelkranke.

DAS KRANKHEITSBILD

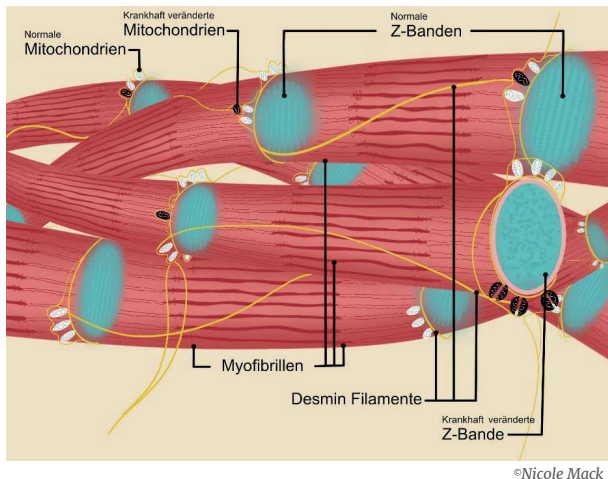
- Der Krankheitsbeginn liegt in der Regel bereits in der ersten bis zweiten Lebensdekade.
- Die Hauptproblematik der betroffenen Patienten ist die Herzerkrankung, die zumeist auch die Prognose bestimmt. Neben Kardiomyopathien können auch verschiedene – und zum Teil lebensbedrohliche – Formen von Herzrhythmusstörungen auftreten. Es besteht eine deutlich erhöhte Gefahr für einen plötzlichen Herztod.
- Die fortschreitende Muskelschwäche befällt primär die Beckengürtel- und Schultergürtelmuskulatur; bei anderen Patienten zeigt sich bereits bei Beginn der Erkrankung eine generalisierte Muskelschwäche. Bei Patienten mit einem kompletten Fehlen von Desmin-Proteinen wurde auch eine myasthene Symptomatik beschrieben, die sich durch die Gabe von Salbutamol leicht bessern ließ.
- Die CK-Werte im Serum sind normal oder nur leicht erhöht.
- In Muskelbiopsien zeigen sich – abhängig von den jeweiligen Mutationen in beiden DES-Genen – drei verschiedene Grundmuster: a) ein vollständiges Fehlen von Desmin-Proteinen; b) eine pathologische Verklumpung von Desmin-Proteinen; c) ein normales Anfärbemuster von Desmin-Proteinen.
- Die sichere Diagnose einer Gliedergürtel-Muskeldystrophie 2R kann nur über eine entsprechende genetische Analyse gestellt werden.

DIE URSACHE

- Die Gliedergürtel-Muskeldystrophie 2R (oder Desminopathie) ist eine genetische Erkrankung, die durch Mutationen in beiden Des-Genen (DES) verursacht wird.

Gliedergürtel-Muskeldystrophie 2R

oder Desminopathie oder LGMD 2R



©Nicole Mack

Schematische Darstellung des Desmin-Filament-System innerhalb einer Skelettmuskelzelle (Zeichnung: Frau Nicole Mack, Erlangen)

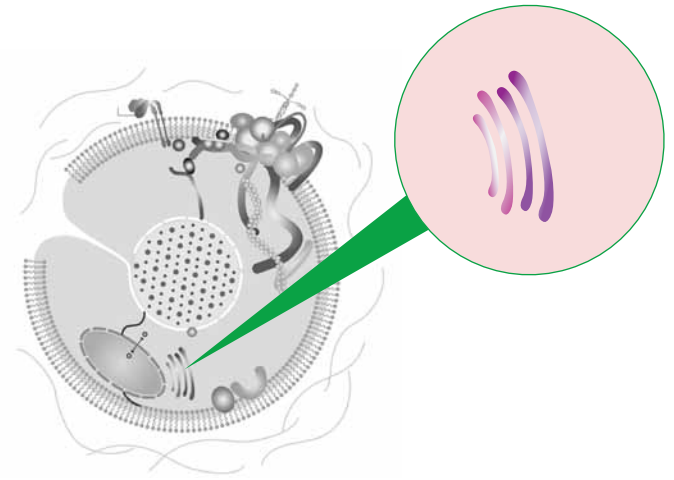
- Desmin ist ein essentielles Struktur- und Funktionsprotein der Skelett- und Herzmuskelzellen, dem eine zentrale Rolle in der Aufhängung und Vernetzung der Myofibrillen und Mitochondrien innerhalb der Muskelzellen zukommt. Die Myofibrillen sind die zentralen Elemente der Muskelzellen, die die Muskelkraft generieren; die Mitochondrien sind kleine Zellorganellen, die wesentlich für die Energieproduktion der Zellen sind. Im Zusammenspiel mit anderen Proteinen bildet Desmin innerhalb der Muskelzellen ein fadenförmiges Netzwerk aus, welches die Myofibrillen miteinander an den Z-Bänden verbindet (siehe die folgende Abbildung) und diese auch an der Zellmembran und an der Kernhülle verankert.
- Durch die DES-Mutationen werden in der Proteinsynthese der Muskelzellen entweder keine oder ausschließlich mutierte Desmin-Proteine gebildet. Als Konsequenz entstehen hierdurch Störungen in der Positionierung, Verankerung und Funktion der Myofibrillen und Mitochondrien innerhalb der Muskelzellen
- **Kardiologische Kontrollen:** Wegen der häufigen Miterkrankung des Herzens muss zumindest 1-mal pro Jahr eine kardiologische Kontrolluntersuchung mit EKG, 24-Stunden EKG, Lungenfunktionstest und Echokardiographie erfolgen. Bei akuten Herzbeschwerden muss eine notfallmäßige Vorstellung erfolgen. Neben medikamentösen Therapieansätzen kommen in der Behandlung von Desminopathien auch häufig die Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren zum Einsatz. In seltenen Fällen muss eine Herztransplantation erfolgen.
- **Neurologische Kontrollen:** Im Hinblick auf ein myasthenes Syndrom sollten regelmäßige klinische und elektrophysiologische Kontrolluntersuchungen erfolgen.
- **Physiotherapie:** Wichtig ist eine physiotherapeutische Beurteilung und Behandlung, die sich auf die individuellen Probleme der Patientin / des Patienten fokussiert. Die übergeordnete Zielsetzung ist hierbei der Erhalt der Gehfähigkeit. Dies gelingt aber nur, wenn die erlernten Übungen auch selbständig im eigenen häuslichen Umfeld regelmäßig durchgeführt werden.
- **Körperliche Hilfsmittel:** Ein weiterer Aspekt ist die rechtzeitige Verschreibung und Anpassung von körperlichen Hilfsmitteln (z.B. Orthesen).
- **Humangenetische Beratung:** Eine humangenetische Beratung der Patientin / des Patienten und der betroffenen Familie soll im Rahmen der genetischen Diagnostik und bei einer definitiven Diagnosesstellung erfolgen.
- **Notfallpass:** Jede Patientin / jeder Patient sollte einen Notfallpass für Muskelkranke bei sich tragen.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine ursächliche oder wirklich lindernde Behandlung für die Gliedergürtel-Muskeldystrophie 2R existiert derzeit noch nicht. Folgende therapeutische Aspekte sind dennoch von großer Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität der Patienten:

LGMDR 18

oder **LGMD 2S**



WICHTIGE FAKTEN

- Das Gen TRAPPC11 ist durch zwei Mutationen mutiert
- Die LGMD 2S wird autosomal rezessiv vererbt

DIE URSACHE

- Das Genprodukt von TRAPPC11 hat eine wichtige Funktion im Transport von Protein Bestandteilen vom Endoplasmatischen Reticulum (ER) in den Golgi-Apparat, in dem die Komplettierung des Proteinaufbaus stattfindet
- Unphysiologische Anhäufung von Proteinbestandteilen in der Zelle und damit Schädigung der Zelle

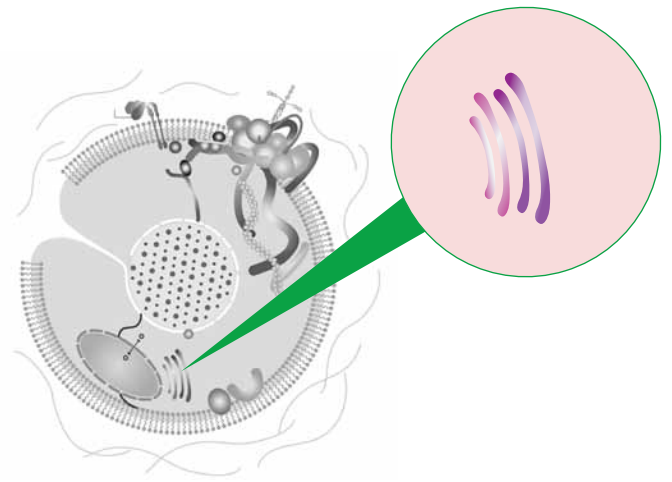
DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn im zum Teil frühen Kindesalter
- Bislang in kleinen Gruppen syrischer Hutterer beschrieben
- Die Schultergürtelmuskulatur und die Armmuskulatur sind immer betroffen und es zeigt sich früh ein Abflügeln der Schulterblätter (Scapula alata)
- Die Gesichtsmuskulatur ist betroffen (Facies Myopathica)
- Zusätzliche Symptome sind geistige Defizite und kognitive Störungen, Gleichgewichtsstörungen (Ataxie), unwillkürliche Überbeweglichkeit (Hyperkinesie) Ataxie, Hyperkinesie, epileptische Anfälle und Spastik der Beine, Skoliose und frühkindlicher grauer Star
- Muskelkrämpfe können auftreten
- Im Verlauf tritt Immobilität und Rollstuhlpflichtigkeit
- Die CK ist immer erhöht (leichte bis starke Erhöhung möglich)
- Keine Beteiligung des Herzens
- Typisch ist eine mild ausgeprägte Verschmächti-gung (Atrophie) des Kleinhirns in der Magnetreso-nanztomographie (MRT) des Gehirns

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- Die LGMD 2S ist bislang ursächlich nicht behandelbar
- Wie für viel andere Formen der LGMD sind möglichen Therapiemaßnahmen: Physiotherapie zur Reduktion der Spastik, Ergotherapie zur Reduktion der Ataxie und fortlaufende Anpassung der Hilfsmittelversorgung, Logopädie zur Therapie der Sprechstörungen und Förderung der Sprachentwicklung
- Engmaschige psycho-soziale Betreuung und Begleitung ist notwendig
- Regelmäßige augenärztliche Untersuchungen dienen der frühzeitigen Diagnosestellung eines möglichen frühkindlichen grauen Stars
- Spezifische Ernährungsempfehlungen gibt es nicht

LGMD R19 oder GMPPB – assoziierte Myopathien LGMD 2T oder LGMD 2U



WICHTIGE FAKTEN

- gehört zur Gruppe der Dystroglycanopathien und wird verursacht durch Mutationen des Gens der Guanosindiphosphat-Mannose-Pyrophosphorylase-B-(GMPPB)-Gen auf Chromosom 3
- autosomal rezessiver Erbgang
- hohe Variabilität des Krankheitsbildes: führt selten zur Gliedergürtelmuskeldystrophie, häufiger assoziiert mit kongenitalen Myopathien oder kongenitalen myasthenen Syndromen

DAS KRANKHEITSBILD

- Krankheitsbeginn bei Neugeborenen oder in früher Kindheit
- leichtgradige Muskelschwäche des Beckengürtels
- verzögertes Laufen lernen
- Schwierigkeiten beim Treppensteigen
- leichtgradige Intelligenzminderung und Epilepsie
- kann mit Microcephalie oder Kleinhirnatrophie kombiniert sein
- zusätzlich können auftreten: grauer Star (Katarakt), Nystagmus, Herzschwäche (Kardiomyopathie) und Ateminsuffizienz
- auch mildere Formen mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter und normaler kognitiver Funktion beschrieben
- Creatinkinase (CK) im Serum stark erhöht

URSACHE

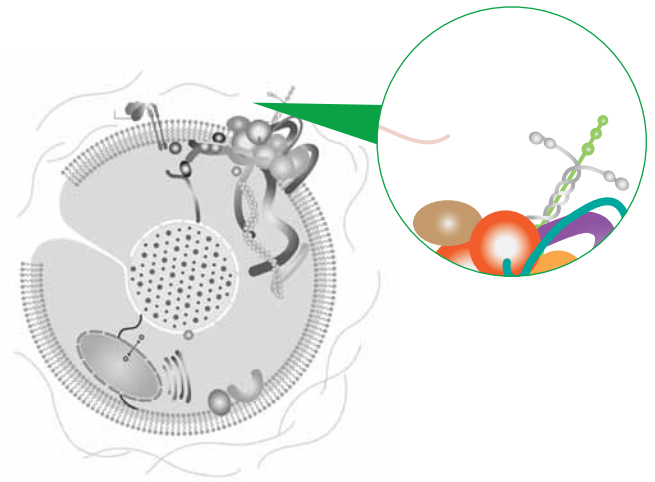
- gehört zur Gruppe der Dystroglycanopathien und wird verursacht durch Mutationen des Gens der Guanosindiphosphat-Mannose-Pyrophosphorylase-B-(GMPPB)-Gen auf Chromosom 3
- GMPPB-Mutationen führen zu einer verminderten Glycosylierung (= Anheften von Zuckerbausteinen an Proteine, um die Wasserlöslichkeit der Eiweiße zu verbessern) des α -Dystroglycans und somit zur verminderten Stabilität des Dystrophin-Glycoproteinkomplexes
- α - und β -Dystroglycan sind Glycoproteine der Zellmembran und Bausteine des Dystrophin-Glycoproteinkomplexes, der das Aktin-Zytoskelett mit der extrazellulären Matrix verbindet.
- dazu wird das α -Dystroglycan schrittweise glycosyliert durch eine Reihe fein aufeinander abgestimmter Enzyme (Glycosyltransferasen)
- Mutationen der Gene, die diese Enzyme codieren, bewirken eine fehlerhafte Glycosylierung und dadurch eine Funktionsstörung des Dystrophin-Glycoproteinkomplexes

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- keine kausale Behandlungsmöglichkeit
- regelmäßige physiotherapeutische Behandlung

ISPD – assoziierte Myopathien

oder LGMD 2U



WICHTIGE FAKTEN

- gehört zur Gruppe der Dystroglycanopathien und wird verursacht durch Mutationen des Gens der Isoprenoid Synthase Domäne (ISPD) auf Chromosom 7
- autosomal rezessiver Erbgang
- milde Mutationen führen zu einer Gliedergürtelmuskeldystrophie, sind aber selten, während schwerwiegendere Mutationen zu kongenitalen Myopathien mit zusätzlichen Fehlbildungen des Gehirns und der Augen führen

DAS KRANKHEITSBILD

- Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit
- Schultergürtel- und Beckengürtel-Muskelschwäche
- Verlust der Gehfähigkeit in der 2. Lebensdekade
- Gelenk- und Achilles-Sehnen-Kontrakturen
- Krankheitsverlauf ähnlich der Muskeldystrophie Duchenne
- Pseudohypertrophie der Waden und der Zunge
- Kardiomyopathie und respiratorische Insuffizienz
- Zusätzlich variable Fehlbildungen des Gehirns und des Auges
- Creatinkinase (CK) im Serum stark erhöht

URSACHE

- gehört zur Gruppe der Dystroglycanopathien und wird verursacht durch Mutationen des Gens der Isoprenoid Synthase Domäne (ISPD) auf Chromosom 7
- ISPD-Mutationen führen zur Unterbrechung der Glycosylierung (= Anheften von Zuckerbausteinen an Proteine, um die Wasserlöslichkeit der Eiweiße zu verbessern) des α -Dystroglycans und somit zur

verminderten Stabilität des Dystrophin-Glycoproteinkomplexes

- α - und β -Dystroglycan sind Glycoproteine der Zellmembran und Bausteine des Dystrophin-Glycoproteinkomplexes, der das Aktin-Zytoskelett mit der extrazellulären Matrix verbindet.
- dazu wird das α -Dystroglycan schrittweise glycosyliert durch eine Reihe fein aufeinander abgestimmter Enzyme (Glycosyltransferasen)
- Mutationen der Gene, die diese Enzyme codieren, bewirken eine fehlerhafte Glycosylierung und dadurch eine Funktionsstörung des Dystrophin-Glycoproteinkomplexes
- da mehrere Enzyme an dem Prozess der Glycosylierung beteiligt sind, können Mutationen unterschiedlicher Gene (GMPPB, POMT1, POMT2, POMK, ISPD, DPM3, FKR1 und Fukutin), die die Glycosyltransferasen codieren, sowie Mutationen des Gens, das das Dystroglycan als solches codiert (DAG1), zu Dystroglycanopathien führen
- Dystroglycanopathien sind ein Kontinuum von Erkrankungen des Gehirns, des Auges und der Muskulatur mit unterschiedlichen Schweregraden
- milde Mutationen führen zu einer Gliedergürtelmuskeldystrophie mit Beginn im Erwachsenenalter ohne Gehirn- und Augenbeteiligung
- schwerwiegende Mutationen führen zu kongenitalen Myopathien in Kombination mit Fehlbildungen des Gehirns (Pflasterstein-Lissencephalie) und der Augen (Walker-Warburg-Syndrom)
- bei ca. 20-50 % der Dystroglycanopathien ist die zugrundeliegende Genmutation noch nicht bekannt

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- keine kausale Behandlungsmöglichkeit
- regelmäßige physiotherapeutische Behandlung

Glykogenose Typ 2

oder **Morbus Pompe** oder **LGMD 2V**

WICHTIGE FAKTEN

- Morbus Pompe wird zu den metabolischen Muskelkrankheiten (Stoffwechselkrankheiten) gezählt. Das Enzym Saure α -Glykosidase ist in seiner Funktion beeinträchtigt. Ein Teil der Patienten zeigt jedoch typische Symptome wie bei einer Gliedergürtelmuskeldystrophie / LGMD. Daher muss der Morbus Pompe in der Differentialdiagnostik von LGMDs unbedingt berücksichtigt werden.
- Seit 2006 werden Patienten mit einer Enzymersatztherapie (EET) behandelt. Das ist ein großer Fortschritt in der Therapieentwicklung, die Krankheit ist aber nicht heilbar.

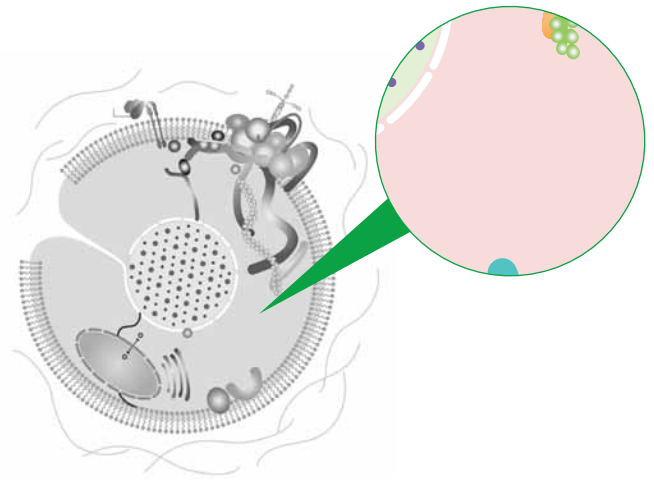
DAS KRANKHEITSBILD

- Je nach Alter bei Krankheitsbeginn werden die klassisch infantile (IOPD), die kindliche, die juvenile / jugendliche und adulte/erwachsene (LOPD, late onset Pompe disease) Form unterschieden. Je weniger das fehlerhafte Enzym seine Funktion ausüben kann (Grad der Enzymaktivität), desto früher und schwerer erkranken die Patienten. Zudem beeinflussen den klinischen Verlauf auch andere genetische und Umweltfaktoren, die wir aber noch völlig unzureichend verstehen.
- Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Die Inzidenz aller Formen ist ca. 1:40.000 Menschen.
- Die LGMD-Form ist typisch für LOPD Patienten. Schwierigkeiten beim Sport, beim Treppensteigen, beim Aufstehen vom Boden oder Sitzen, nach längerem Laufen und beim Heben schwerer Gegenstände sind typische Symptome. Zudem kann es zu einer Einschränkung der Belastbarkeit, zu Muskelkrämpfen und -schmerzen kommen. Der Laborwert CK (wird im Blut gemessen) kann bis auf das 20-fache erhöht sein.
- Die **Atemmuskulatur** ist häufig sehr früh betroffen. Manche Patienten leiden sogar vor den motorischen Beschwerden an häufigen Atemwegsinfekten, Luftnot bei Belastung oder an den Symptomen einer nächtlichen Ateminsuffizienz (z.B. Tagesmüdigkeit, ungewolltes Einschlafen, zunehmende Kopfschmerzen).
- Gelegentlich stellt sich LOPD als ein Rigid-Spine Syndrom vor. Rigid-Spine Syndrom ist eine Versteifung der Wirbelsäulen-Muskulatur mit eingeschränkter Rumpfbeugung.
- Auch eine isolierte Erhöhung der CK kann bei M. Pompe zunächst vorkommen.
- Die Herzbeteiligung ist selten.
- Die Krankheit führt bei der Mehrheit der erwachsenen Patienten zur Rollstuhl- und Beatmungspflicht. Ein verlaufsverändernder Effekt der Enzymersatztherapie bei Erwachsenen ist noch nicht bewiesen.

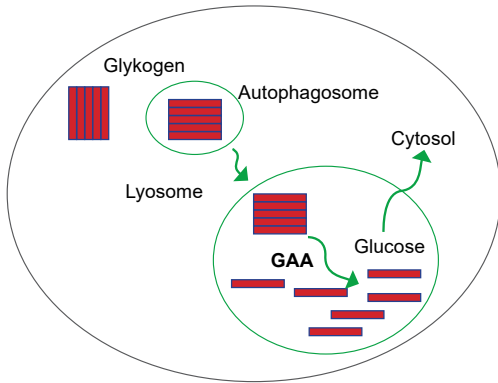
DIE URSACHE

Das erkrankte oder mutierte Gen bei der LGMD2V ist GAA. Das GAA Gen codiert für das Enzym saure α -Glykosidase.

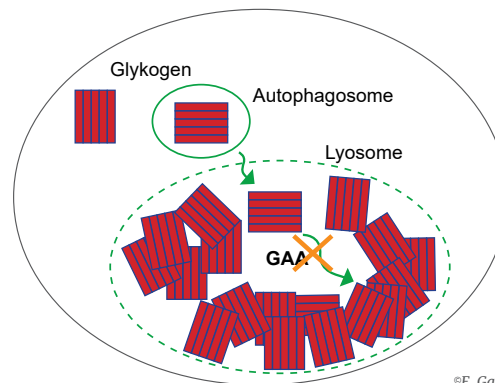
- Glykogen ist ein verzweigter Vielfachzucker (Polysaccharid), der aus einzelnen Glukose-Einheiten aufgebaut ist. Glykogen dient der kurz- bis mittelfristigen Speicherung und bedarfsgerechten Bereitstellung des Energieträgers Glukose in Zellen. α -Glykosidase ermöglicht dabei den Abbau von Glykogen zu Glukose in kleinen zellulären Untereinheiten, den Lysosomen.
- Wenn GAA mutiert ist, fehlt die α -Glykosidase, abhängig von der Art der Mutation, völlig oder nur teilweise. Glykogen reichert sich an. Die Lysosomen vermehren sich und verschmelzen zu größeren Strukturen (Vakuolen). Diese stören die Zellarchitektur und beeinträchtigen die Energieversorgung. Das führt langfristig zum Zelltod. (s. Abb.)



Gesunde Muskelzelle



Pompe Muskelzelle



©E. Gazzero

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- Die Enzymersatztherapie (EET) wurde 2006 für Patienten mit der Diagnose LOPD zugelassen. Das Enzym α -Glykosidase (Myozyme[®]) wird einmal alle zwei Wochen per Infusion verabreicht. Die Dosierung ist 20 mg/kg Körpergewicht. Nach den ersten Infusionen unter ärztlicher Aufsicht können die Patienten eine Verlagerung der Therapie nach Hause mit dem behandelnden Zentrum diskutieren.
- Manche Patienten bilden Antikörper (Abwehrproteine) gegen das Ersatzenzym. Dies kann die Wirksamkeit des Arzneimittels einschränken. Die motorische Funktion kann sich bei steigendem Antikörpertiter schnell verschlechtern. Darum muss eine sorgfältige Überwachung der Patienten unter der Therapie erfolgen.
- Jährlich muss eine ausführliche neurologische Untersuchung erfolgen. Mittels MRT der hinteren Oberschenkelmuskulatur kann zudem das Fortschreiten der Erkrankung gut überwacht werden.
- In einer 10-jährigen Studie zur EET in 30 Patienten wurde gezeigt, dass mehr als 90% der Erwachsenen mit Morbus Pompe von einer EET in den ersten 3 bis 5 Jahren profitierten. Danach kommt es allerdings bei vielen Patienten zu einer Verschlechterung der

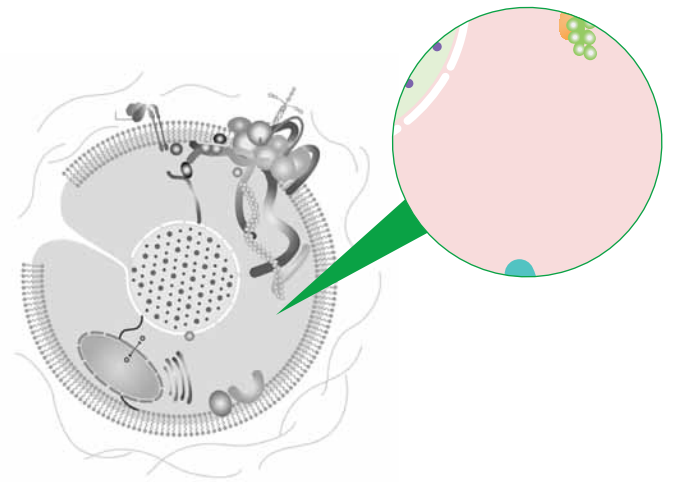
Muskelkraft und/oder Lungenfunktion (Harlaar L et al. Neurology 2019; 93:e1756-1767).

- 2017 wurden Europäische Richtlinien zur Anwendung der EET bei Erwachsenen veröffentlicht (European Journal of Neurology, <https://doi.org/10.1111/ene.13285>). Wichtig sind hier Kriterien zum Abbruch einer EET bei Erwachsenen. Unter anderem sollte die Indikation zur EET überprüft werden, wenn eine Verbesserung von Muskel- oder Atemfunktion über zwei Jahre ausbleibt.
- Die Prävention von Sekundärkomplikationen ist sehr wichtig. Bitte lesen Sie dazu die Einleitung zu den EU Richtlinien. Ab der Diagnosestellung muss eine mindestens jährliche Kontrolle der Atemfunktion in einem neuromuskulär ausgewiesenen Lungenzentrum erfolgen (Spirometrie, Atemmuskelfunktionsdiagnostik, Polysomnographie).
- An diversen neuen medikamentösen und gentherapeutischen Strategien wird weltweit geforscht.

Nur zwei der klinischen Studien, die eine neue Therapie testen, werden unabhängig und ohne Teilnahme eines Pharmaunternehmens durchgeführt.

LGMD 2W

erfüllt nicht mehr die neuen LGMD-Klassifikationskriterien; Muskeldystrophie mit Kardiomyopathie und dreieckiger Zunge



WICHTIGE FAKTEN

- dieser Muskeldystrophie liegen Mutationen im LIMS2-Gen zugrunde
- die ehemals als LGMD 2W bezeichnete Muskeldystrophie erfüllt nicht die Kriterien der aktuellen LGMD-Klassifikation
- diese Erkrankung ist durch eine schwer verlaufende Muskeldystrophie, eine dilatative Kardiomyopathie sowie eine auffällig dreieckig geformte Zunge gekennzeichnet

DIE URSACHE

Die ehemals als LGMD 2W bezeichnete Muskeldystrophie wird gemäß den Kriterien der aktuellen LGMD-Klassifikation nicht mehr als solche geführt, da diese bisher in nur einer einzigen Kanadischen Familie nordeuropäischer Abstammung beschrieben worden ist. Diese Muskeldystrophie wird autosomal-rezessiv vererbt und durch Mutationen im Gen namens Lim and senescent cell antigen-like domains 2 (LIMS2; alternativ wird das Gen auch PINCH2 genannt) auf Chromosom 2 verursacht.

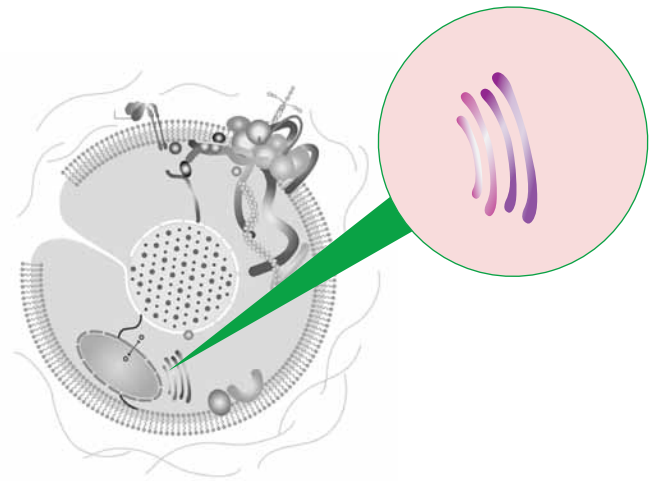
Das zugehörige Protein LIMS2 wird vor allem in Skelett- und Herzmuskelzellen gebildet. In der Muskelbiopsie eines betroffenen Patienten zeigte sich neben den typischen Veränderungen einer Muskeldystrophie ein deutlicher Verlust des LIMS2-Proteins, das bei Gesunden vor allem im Bereich der Z-Scheibe des Sarkomers nachweisbar ist. Die Ergebnisse aus der Forschung an Modellorganismen lassen annehmen, dass LIMS2 ein wichtiger Bestandteil für die Verbindung von Herz-/Muskelzellen mit dem umgebenden Bindegewebe sowie die Weiterleitung der Information mechanischer Belastung an zelluläre Signalwege ist. Deletion des bzw. Mutationen im LIMS2-Gen führten in Modellorganismen zu einer Ablösung der Muskulatur mit Muskelschwäche sowie zu einer dilatativen Kardiomyopathie.

DAS KRANKHEITSBILD

Bei den bisher einzigen beiden publizierten Patienten (Geschwister) manifestierte sich die Erkrankung im Kindesalter. Als Symptome der Beteiligung der Skelettmuskulatur wurden deutlich erhöhte CK-Werte (bis mehrere 1000 U/l) sowie eine fortschreitende schwere Schwäche vor allem der körpernahen Muskulatur beschrieben, die bereits im Teenageralter zu einem Verlust der Gehfähigkeit führte. Neben einer Wadenhypertrophie zeigte sich als Besonderheit eine vergrößerte Zunge (Makroglossie). Da die Zungenspitze im Vergleich weniger vergrößert ist, kommt es zu einer auffällig dreieckig imponierenden Zungenform. Als Symptome der Beteiligung des Herzens wurde bei beiden Patienten eine unterschiedlich ausgeprägte dilatative Kardiomyopathie ohne Nachweis von Herzrhythmusstörungen beschrieben.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Für die erst bei einer Familie beschriebene Muskeldystrophie existiert keine ursächliche Therapie. Hinsichtlich der Beteiligung der Skelettmuskulatur stehen daher Physiotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen sowie die Hilfsmittelversorgung im Vordergrund. Aufgrund der mit dieser Muskelerkrankung einhergehenden dilatativen Kardiomyopathie sind regelmäßige kardiologische Kontrollen und gegebenenfalls eine Herzinsuffizienztherapie notwendig.



WICHTIGE FAKTEN

- der LGMD R25 liegen Mutationen im POPDC1-Gen zugrunde
- diese Erkrankung ist sowohl durch eine Schädigung der Skelettmuskulatur als auch durch Herzreizleitungsstörungen (AV-Blockierungen) ohne Herzmuskelschwäche gekennzeichnet
- aufgrund des Auftretens von AV-Blockierungen, die z. B. zu Synkopen führen können, sind regelmäßige kardiologische Verlaufskontrolle essentiell und gegebenenfalls ist die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig

DIE URSACHE

Die LGMD R25 gehört zur Gruppe der autosomal rezessiv vererbten Gliedergürteldystrophien und wird durch Mutationen im Gen namens Popeye domain-containing 1 (POPDC1; alternativ wird das Gen auch BVES genannt) auf Chromosom 6 verursacht. Bisher sind nur wenige betroffene Familien bekannt, sodass das Wissen über die Funktion dieses Gens bzw. Proteins und die Auswirkungen von Mutationen in diesem Gen beim Menschen noch sehr begrenzt ist. Wissenschaftliche Erkenntnisse basieren daher vorwiegend auf Studien an Modellorganismen. Das zugehörige Protein POPDC1 wird vor allem im Skelett- und Herzmuskelzellen gebildet. In Skelettmuskelzellen von gesunden Menschen ist dieses Protein überwiegend in der Zellmembran lokalisiert und interagiert vermutlich mit anderen Proteinen, die für Funktion oder Aufbau der Muskelzelle wichtig sind (z. B. Caveolin-3, Dystrophin, Dysferlin).

In Modellorganismen wurde POPDC1 auch in der Zellmembran von Herzzellen nachgewiesen. Zudem wurde eine Wechselwirkung von POPDC1 mit TREK1 beschrieben. TREK1 ist ein Kalium-Kanal, der möglicherweise an der Herzreizleitung beteiligt ist. Die Auswirkungen von Mutationen im POPDC1-Gen sind im Weitesten noch unklar. In Modellorganismen konnte als Folge der beeinträchtigten Bildung ein gestörter Aufbau der extrazellulären Matrix, des myotendinösen Übergangs sowie der myofibrillären Ordnung gezeigt werden. Dies würde die Kraftüber-

tragung vom Muskel auf das umliegende Bindegewebe beeinträchtigen. Zudem könnte der Verlust bzw. der fehlerhafte Aufbau des POPDC1-Proteins einen Einfluss auf die Leitfähigkeit des Kalium-Kanals (TREK1) haben, der schließlich zu der bei der LGMD R25 auftretenden Störung der Herzreizleitung beitragen könnte.

DAS KRANKHEITSBILD

Die Erkrankung manifestiert sich im Jugend- bis Erwachsenenalter. Als Symptome der Beteiligung der Skelettmuskulatur wurden stets mäßig bis deutlich erhöhte CK-Werte (bis mehrere 1000 U/l) sowie Muskelschmerzen (Myalgien), Belastungsintoleranz oder eine Schwäche insbesondere der Becken- und Oberschenkelmuskulatur, die auch die Gehfähigkeit einschränken kann, beschrieben. Auch bei Patienten ohne relevante Muskelbeschwerden können im EMG oder in der Muskelbiopsie myopathische Veränderungen nachgewiesen werden. Als Symptome der Beteiligung des Herzens wurden Palpitationen, Schwächeepisoden und Synkopen beschrieben. Bei stets unauffälliger Echokardiographie und somit fehlendem Nachweis einer Herzmuskelschwäche konnten im 12-Kanal-EKG oder Langzeit-EKG (nächtliche) erst- und zweitgradige AV-Blockierungen (v. a. Mobitz Typ 2) auch bereits im Jugendalter gezeigt werden. Möglicherweise kann es auch zu einer Sinusknoten-Dysfunktion kommen. Wenn auch entweder die Beteiligung der Skelettmuskulatur oder die Herzrhythmusstörungen klinisch im Vordergrund stehen können, liegt in der Regel bei allen Patienten zumindest subklinisch eine Störung sowohl der Skelettmuskulatur als auch der Herzreizleitung vor.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Für die erst kürzlich entdeckte LGMD R25 existiert keine ursächliche Therapie. Hinsichtlich der Beteiligung der Skelettmuskulatur stehen daher Physiotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen sowie die Hilfsmittelversorgung im Vordergrund. Aufgrund der klinisch relevanten Herzreizleitungsstörungen sind regelmäßige kardiologische Kontrollen unbedingt notwendig. Zur symptomatischen Therapie gefährlicher AV-Blockierungen kann die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig sein.

TOR1AIP1-assoziierte Muskeldystrophie

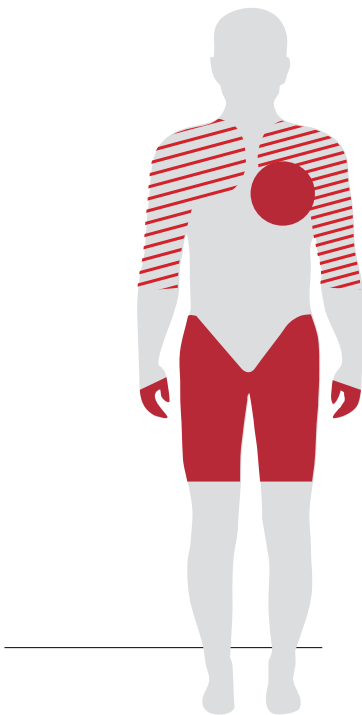
oder LGMD 2Y oder MRRSDC

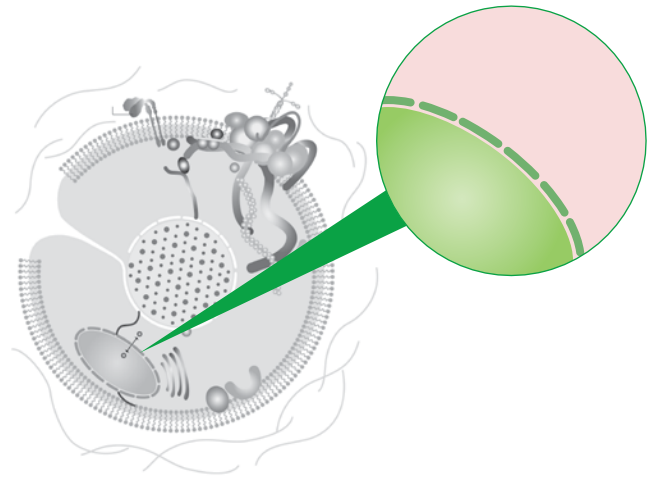
WICHTIGE FAKTEN

- Extrem seltene Erkrankung, die in der neuen Nomenklatur nicht mehr zu den LGMD gezählt wird
- Beide Kopien des TOR1AIP1 Gens sind mutiert, somit ist der Erbgang autosomal-rezessiv. Es wird mutmaßlich kein regelrechtes TOR1AIP1 Eiweiß mehr gebildet

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn variiert zwischen dem frühen Kindes- und dem Jugendalter
- Die Muskelschwäche macht sich zuerst im Bein- und Beckenbereich bemerkbar
- Sehnenverkürzungen an Fingergelenken und an der Wirbelsäule mit entsprechender Bewegungseinschränkung / Steifigkeit treten auf
- Eine Beteiligung der Atemmuskulatur ist bekannt, eine Herzmuskelbeteiligung kommt vor
- Die CK kann normal oder deutlich erhöht sein
- Es ist ein autosomal-rezessives Krankheitsbild durch Mutationen in demselben Gen mit Bewegungsstörung (Dystonie), Verschmächtigung des Kleinhirns und schwerer Herzmuskelerkrankung beschrieben.





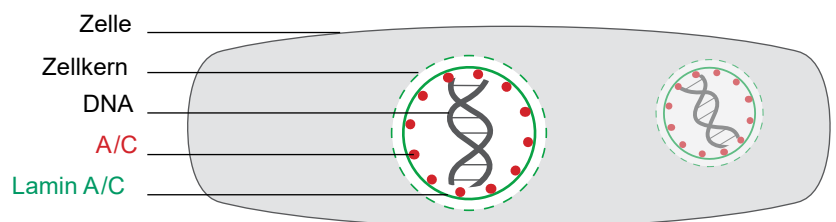
DIE URSACHE

- Das Eiweißprodukt LAP1B des mutierten Gens TOR1AIP1 bindet – unter anderem – normalerweise an Lamine in der inneren Schicht der Zellkernhülle. Also auch an Lamin A, ein Eiweiß des LMNA Gens, das für die LGMD 1B (s. dort) und eine Reihe andere Erkrankung verantwortlich ist.
- Vermutlich werden so die Regulierung von anderen Genen im Zellkern gestört.
- Passend hierzu sind Veränderungen der Zellkerne in Muskelbiopsien gesehen worden.
- Das Herz muss engmaschig überwacht werden. Mindestens einmal im Jahr sind ein Herzultraschall und EKG erforderlich. Nach Beurteilung des Herzspezialisten müssen ggf. auch andere Herzuntersuchungen (z.B. Kernspin) gemacht werden. Medikamente gegen Herzmuskelbeteiligung sollten beim Nachweis von Veränderungen frühzeitig eingenommen werden.
- Die Atemleistung, zumindest Atemvolumen und Hustenstoß, müssen ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden. Atemtraining, Abhustenhilfe und erweiterte Schutzimpfungen sind beim Nachweis von entsprechenden Einschränkungen einzusetzen.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine ursächliche Behandlung der Erkrankung gibt es noch nicht. Für die Behandlung und Überwachung sind einige Punkte besonders wichtig:

- Physiotherapie: Neben der allgemeinen Erhaltung des Bewegungsapparates ist die Vorbeugung und Behandlung der Sehnenverkürzungen besonders wichtig. In der Physiotherapie werden Patient und Betreuende zu täglichen selbstständigen Übungen – ohne Überlastung, die zu schmerzhaften Reaktionen führen kann – angeleitet. Außerdem sind auch Elemente der Atemtherapie wichtig.
- Wie bei allen im Kindes- und Jugendalter auftretenden, fortschreitenden Muskelerkrankungen sollte eine Beratung zu Hilfstechnik und Ausbildungsaspekten früh erfolgen.



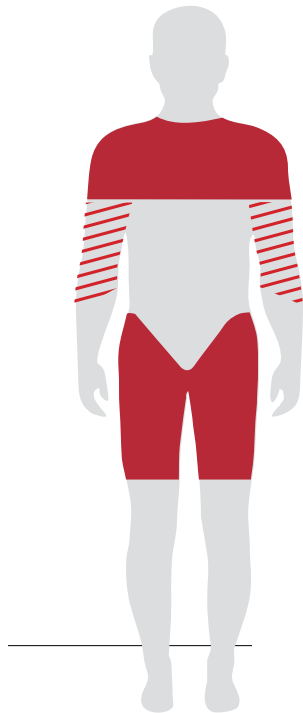
LGMD 2Z oder LGMD R21 POGLUT1-related

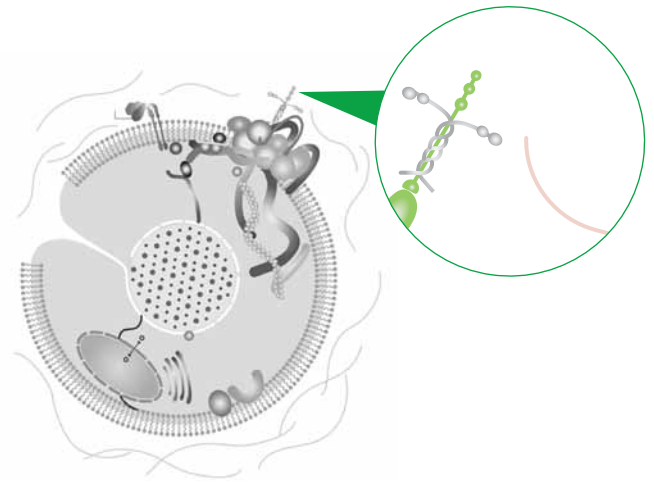
WICHTIGE FAKTEN

- Seltene Erkrankung aus der großen Gruppe der alpha-Dystroglykan-assoziierten Erkrankungen, aber mit sehr eigenem Krankheitsmechanismus
- Beide Kopien des POGLUT1 Gens sind mutiert, somit ist der Erbgang autosomalrezessiv.

DAS KRANKHEITSBILD

- Der Krankheitsbeginn variiert stark zwischen dem frühesten Kindes- und dem Erwachsenenalter
- Die Muskelschwäche macht sich zuerst im Bein- und Beckenbereich bemerkbar, typischerweise tritt im Verlauf eine Schwäche der Schultergürtelmuskulatur mit Abstehen der Schulterblätter (Scapula alata) auf.
- Eine Beteiligung der Atemmuskulatur kann im späteren Verlauf vorkommen
- Die CK ist normal oder gering erhöht
- Es ist eine autosomal-dominante Hauterkrankung durch Mutation in demselben Gen beschrieben.





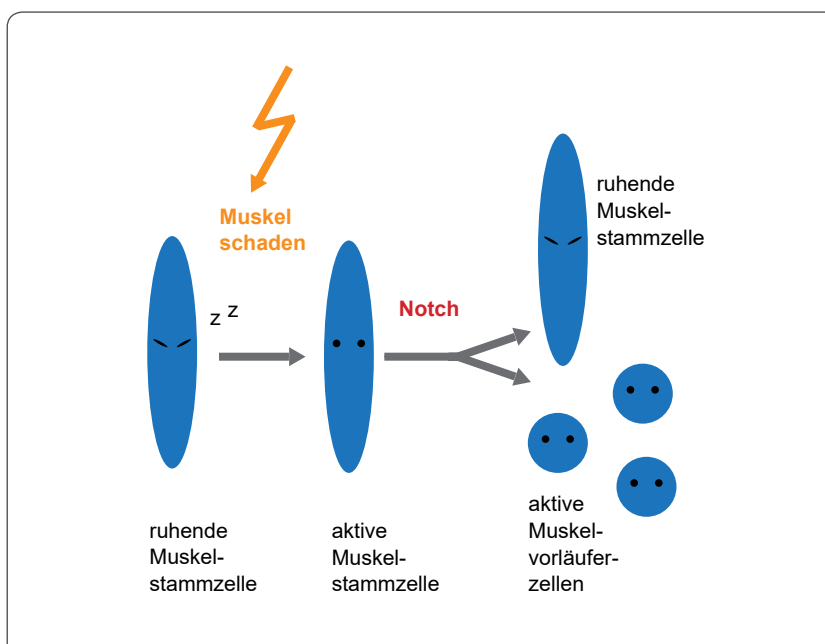
DIE URSACHE

- Das Eiweißprodukt des mutierten Gens POGlut1 sorgt für den Aufbau von Zuckerketten an der äußeren Zellmembran. Wie bei einer Reihe ähnlicher Eiweiße kommt es hierbei zu einer Störung dieser Zuckerstrukturen auf dem Eiweiß alpha-Dystroglykan, das für die Anheftung an Haltestrukturen, die die Zellmembran mit der Umgebung mechanisch verbinden (s. z.B. die LGMD 2I, 2K, 2M, 2N, 2O, 2P, 2T und 2U), wichtig ist.
- Entscheidend für die LGMD 2Z scheint aber der gleiche Vorgang auf dem Eiweiß Notch. Notch regelt die Teilung von Stammzellen in der Geweberegeneration.
- Die lokalen Stammzellen im Skelettmuskel, die Satellitenzellen, sind so in Zahl und Funktion reduziert. Damit werden Wachstum und Regeneration der Muskeln gestört.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Eine ursächliche Behandlung der Erkrankung gibt es noch nicht. Für die Behandlung und Überwachung sind einige Punkte besonders wichtig:

- Physiotherapie. Neben der allgemeinen Erhaltung des Bewegungsapparates können im Verlauf auch Elemente der Atemtherapie wichtig werden.
- Die Atemleistung, zumindest Atemvolumen und Hustenstoß, müssen regelmäßig kontrolliert werden. Atemtraining, Abhustenhilfe und erweiterte Schutzimpfungen sind beim Nachweis von entsprechenden Einschränkungen einzusetzen.
- In der experimentellen Forschung konnte die Muskelregeneration durch die Korrektur der Notch-Funktion wiederhergestellt werden. Ob ein solcher Eingriff in die grundlegende Stammzellkontrolle, falls verfügbar, aber sicher beim Menschen durchzuführen ist, ist aber eine ganz andere Frage.



Bethlem Myopathie

oder LGMD D5

WICHTIGE FAKTEN

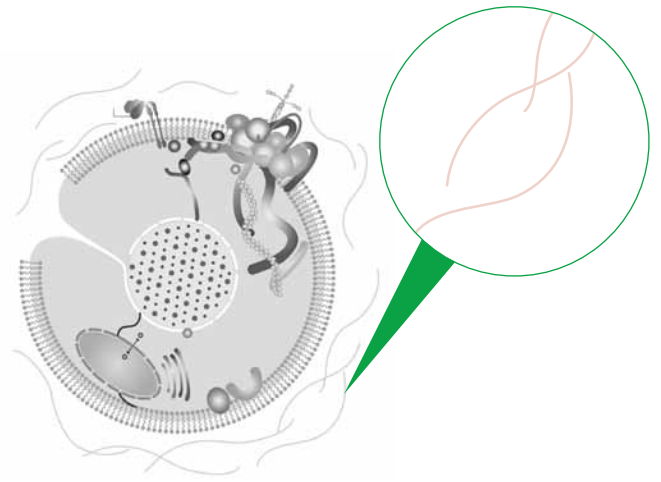
- Die Gene COL6A1, COL6A2 oder COL6A3 sind verändert.
- Der Erbgang ist autosomal-dominant.
- Die seltene Erkrankung manifestiert sich ähnlich wie die mildere Form der Kollagen VI Muskeldystrophie (auch als Bethlem Myopathie bekannt), aber mit deutlich weniger ausgeprägten Kontrakturen (ähnlich wie LGMD R22)

DAS KRANKHEITSBILD

- Gliedergürtel-Muskeldystrophien (LGMD) sind genetisch bedingte Erkrankungen, die durch eine Schwäche der vorwiegend proximalen Extremitäten- und Rumpfmuskulatur aufgrund eines fortschreitenden Verlusts von Muskelgewebe gekennzeichnet sind.
- Kollagen-VI-bedingte Muskeldystrophien zeigen gewöhnlich eine generalisierte Muskelbeteiligung in Kombination mit Kontrakturen und/oder überdehnbaren Fingergelenken, die bei der LGMD D5 aber in den Hintergrund treten können.
- Der LGMD-ähnliche Phänotyp der Kollagen-6 bedingten Muskeldystrophie ist bislang nur selten beschrieben worden, wohl auch, weil es deutliche Überschneidungen der Phänotypen gibt.
- Die Erkrankung kann sowohl im Kindesalter, als auch im Erwachsenenalter erstmals manifest werden.
- Die LGMD D5 führt zu einer langsam voranschreitenden Muskelschwäche. Patienten haben z.B. Schwierigkeiten, Treppen zu steigen und vom Stuhl aufzustehen.
- Eine Herzmuskelschwäche ist nicht bekannt.
- Eine Beteiligung der Atemmuskulatur ist beschrieben, was insbesondere die nächtliche Atmung betrifft.
- Insgesamt gilt, dass die Symptome der LGMD D5 von Person zu Person sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können. Auch bei Menschen mit derselben genetischen Veränderung kann die Schwere der Erkrankung variieren.

URSACHEN

- Die LGMD D5 ist eine seltene Erkrankung aus der Gruppe der LGMD. Sie wird auch dem Spektrum der Kollagen VI bedingten Muskeldystrophien zugeordnet (das von der kongenitalen Muskeldystrophie Typ Ullrich bis zur milderen Bethlem Myopathie reicht).
- Die krankheitsverursachenden Veränderungen (Mutationen) finden sich im COL6A1, COL6A2 oder COL6A3 Gen.
- Die Vererbung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, d.h. man braucht nur eine Kopie eines veränderten COL6A1, COL6A2 oder COL6A3 Gens zu erben, um betroffen zu sein. Die Erkrankung kann also von Generation zu Generation vererbt werden, mit jeweils 50%iger Wahrscheinlichkeit.
- Die Erkrankung kann auch durch eine spontan (de novo) entstandene Mutation beim Betroffenen verursacht werden.
- Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass auch rezessive Vererbung vorkommen kann (das heißt Veränderungen betreffen beide Kopien des Gens, wobei Träger nur einer der Kopien, wie z.B. die Eltern, unbetroffen sind)
- Die extrazelluläre Matrix (ECM) bildet die äußere Umgebung um die Muskelzelle herum. Die ECM erfüllt kritische Funktionen, indem es die Stabilität und Regeneration der Muskelzellen unterstützt und gleichzeitig der Muskelzelle ermöglicht, an der Matrix zu haften.



- Mutationen in den Typ-VI-Kollagengenomen führen zur Bildung von abnormalem Typ-VI-Kollagen oder reduzierten Mengen an Typ-VI-Kollagen. Diese Abnahme der Mengen an normalem Typ-VI-Kollagen führt zu einer Störung der extrazellulären Matrix, dies führt zu einer fortschreitenden Muskelschwäche und anderen Anzeichen und Symptomen der Kollagen-VI-bedingten Muskeldystrophien.

DIAGNOSE

- Die Diagnose hängt primär von den typischen klinischen Merkmalen ab, wobei auch auf die charakteristischen, nicht primär die Muskulatur betreffenden, Symptome geachtet werden muss, wie z.B. die Wulstnarben (Keloide).
- Die Serum-Kreatinkinase-Konzentration (CK) kann normal oder leicht bis mittelgradig erhöht sein.
- Die Muskel-Magnetresonanztomographie (MRT) zeigt häufig nur ein suggestives Muster das diagnostisch sehr hilfreich sein kann.
- Die definitive Diagnose wird heutzutage meist durch eine molekulargenetische Untersuchung der Gene COL6A1, COL6A2, COL6A3 in Zusammenarbeit mit Instituten für Humangenetik gestellt.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- Im Vordergrund steht die konservative Behandlung der gravierendsten Krankheitsausprägungen durch Physiotherapie
- Zudem sollte frühzeitig auf eine mögliche Schwäche der Atemmuskulatur und damit einhergehend einer nächtlichen Hypoventilation geachtet werden.
- Die nächtliche nicht-invasive Beatmung sollte rechtzeitig initiiert werden und auch auf eine Prophylaxe von Lungeninfektionen durch Impfung, Physiotherapie und gegebenenfalls einer aggressiven Behandlung von Infektionen geachtet werden.
- Die Ernährung ist generell abhängig vom Ernährungszustand und -wachstum, derzeit gibt es keine konkreten Ernährungsempfehlungen.

THERAPIE

- Bisher gibt es noch keine zugelassene Medikation für LGMD D5.
- Unterschiedliche Therapieansätze sind Gegenstand der heutigen Forschung, diese sind allerdings noch weit von der Anwendung entfernt.

Bethlem Myopathie, rezessiv

oder LGMD R22

WICHTIGE FAKTEN

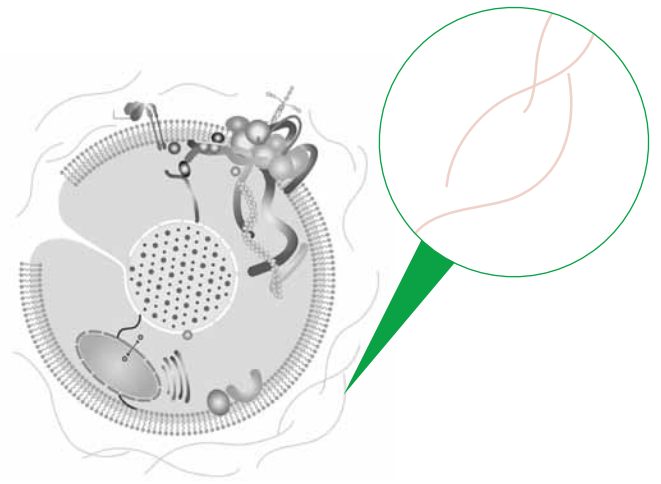
- Die Gene COL6A1, COL6A2 oder COL6A3 sind verändert.
- Der Erbgang ist rezessiv.
- Die seltene Erkrankung manifestiert sich ähnlich wie die Kollagen VI kongenitale Muskeldystrophie, aber mit deutlich weniger ausgeprägten Kontrakturen.

DAS KRANKHEITSBILD

- Gliedergürtel-Muskeldystrophien (LGMD) sind genetisch bedingte Erkrankungen, die durch eine Schwäche der vorwiegend proximalen Extremitäten- und Rumpfmuskulatur aufgrund eines fortschreitenden Verlusts von Muskelgewebe gekennzeichnet sind.
- Kollagen-VI-bedingte Muskeldystrophien zeigen gewöhnlich eine generalisierte Muskelbeteiligung in Kombination mit Kontrakturen und/oder überdehnbaren Fingergelenken, die bei der LGMD R22 aber in den Hintergrund treten können.
- Der LGMD-ähnliche Phänotyp der Kollagen-6 kongenitalen Muskeldystrophie ist bislang nur selten beschrieben worden, wohl auch weil es deutliche Überschneidungen der Phänotypen gibt.
- Die LGMD 22R führt zu einer langsam voranschreitenden Muskelschwäche. Patienten haben z.B. Schwierigkeiten, Treppen zu steigen und vom Stuhl aufzustehen.
- Eine Herzmuskelschwäche ist nicht bekannt.
- Eine Beteiligung der Atemmuskulatur ist beschrieben, was insbesondere die nächtliche Atmung betrifft.
- Insgesamt gilt, dass die Symptome der LGMD R22 von Person zu Person sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können. Auch bei Menschen mit derselben genetischen Veränderung kann die Schwere der Erkrankung variieren.

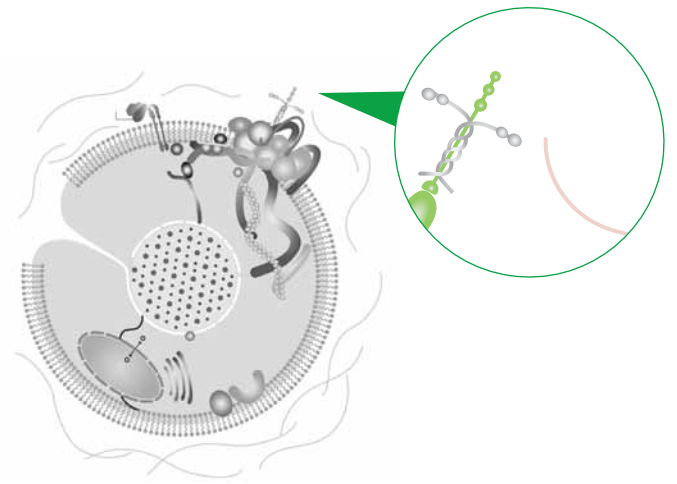
URSACHEN

- Die LGMD 22R ist eine seltene Erkrankung aus der Gruppe der LGMD. Sie wird auch dem Spektrum der Kollagen VI bedingten Muskeldystrophien zugeordnet (das von der kongenitalen Muskeldystrophie Typ Ullrich bis zur milderen Bethlem Myopathie reicht).
- Die krankheitsverursachenden Mutationen finden sich im COL6A1, COL6A2 oder COL6A3 Gen.
- Die Erkrankung wird rezessiv vererbt, d.h. es müssen bei der betroffenen Person zwei genetische Veränderungen vorliegen, die jeweils vom Vater und der Mutter weitergegeben wurden. Trägt man nur eine Kopie dieser Mutation, zeigt man gewöhnlich keine Symptome und gilt nur als Anlageträger, nicht als betroffen.
- Die extrazelluläre Matrix (ECM) bildet die äußere Umgebung um die Muskelzelle herum. Die ECM erfüllt kritische Funktionen, indem es die Stabilität und Regeneration der Muskelzellen unterstützt und gleichzeitig der Muskelzelle ermöglicht, an der Matrix zu haften.
- Mutationen in den Typ-VI-Kollagengen führen zur Bildung von abnormalem Typ-VI-Kollagen oder reduzierten Mengen an Typ-VI-Kollagen. Diese Abnahme der Mengen an normalem Typ-VI-Kollagen führt zu einer Störung der extrazellulären Matrix, dies führt zu einer fortschreitenden Muskelschwäche und anderen Anzeichen und Symptomen der Bethlem-Myopathie.



KRANKHEITSMANAGEMENT

- Die Diagnose hängt primär von den typischen klinischen Merkmalen ab, wobei auch auf die charakteristischen, nicht primär die Muskulatur betreffenden, Symptome geachtet werden muss, wie z. B. die Wulstnarben (Keloide).
- Die Serum-Kreatinkinase-Konzentration (CK) kann normal oder leicht bis mittelgradig erhöht sein.
- Die Muskel-Magnetresonanztomographie (MRT) zeigt häufig nur ein suggestives Muster, das diagnostisch sehr hilfreich sein kann.
- Die definitive Diagnose wird heutzutage meist durch eine molekulargenetische Untersuchung der Gene COL6A1, COL6A2, COL6A3 in Zusammenarbeit mit Instituten für Humangenetik gestellt.
- Im Vordergrund steht die konservative Behandlung der gravierendsten Krankheitsausprägungen durch Physiotherapie
- Zudem sollte frühzeitig auf eine mögliche Schwäche der Atemmuskulatur und damit einhergehend einer nächtlichen Hypoventilation geachtet werden.
- Die nächtliche nicht-invasive Beatmung sollte rechtzeitig initiiert werden und auch auf eine Prophylaxe von Lungeninfektionen durch Impfung, Physiotherapie und gegebenenfalls einer aggressiven Behandlung von Infektionen geachtet werden.
- Die Ernährung ist generell abhängig vom Ernährungszustand und -wachstum, derzeit gibt es keine konkreten Ernährungsempfehlungen.
- Bisher gibt es noch keine zugelassene Medikation für LGMD R22.
- Unterschiedliche Therapieansätze sind Gegenstand der heutigen Forschung, diese sind allerdings noch weit von der Anwendung entfernt.



WICHTIGE FAKTEN

- der LGMD R23 liegen Mutationen im LAMA2-Gen zugrunde
- diese Erkrankung ist durch erhöhte CK-Werte, eine Wadenhypertrophie und eine langsam progrediente beinbetonte Schwäche der körpernen Muskulatur gekennzeichnet
- da bei der LGMD R23 auch eine Beteiligung des Gehirns und der Nerven möglich ist, können epileptische Anfälle, intellektuelle Einschränkungen und eine Neuropathie auftreten

DIE URSACHE

Die LGMD R23 gehört zur Gruppe der autosomal-rezessiv vererbten Gliedergürteldystrophien und wird durch Mutationen im Gen namens Laminin $\alpha 2$ (LAMA2) auf Chromosom 6 verursacht.

Das zugehörige Protein Laminin $\alpha 2$ (Merosin) ist Bestandteil der Extrazellulärmatrix bzw. dem Bindegewebe um Skelettmuskel-, Haut-, Gehirn- und Nervenzellen. Durch Bindung an α -Dystroglykan und somit den Dystrophin-Glykoprotein-Komplex stellt Laminin $\alpha 2$ ein Verbindungselement zwischen der Extrazellulärmatrix und der Zelle dar. Während Mutationen, die einen Verlust von Laminin $\alpha 2$ verursachen, zu einer schwerer verlaufenden Merosin-negativen kongenitalen Muskeldystrophie führen, bedingen Mutationen, die nur einen partiellen Verlust von Laminin $\alpha 2$ verursachen, die milder verlaufende Gliedergürteldystrophie LGMD R23. In Muskelbiopsien kann neben den typischen Veränderungen einer Myopathie bzw. Muskeldystrophie der Laminin $\alpha 2$ -Mangel immunhistochemisch nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass Laminin $\alpha 2$ auch ein relevanter Bestandteil der Extrazellulärmatrix um Gehirn- und Nervenzellen ist, könnte die Beteiligung des Gehirns und der Nerven bei der LGMD R23 erklären.

DAS KRANKHEITSBILD

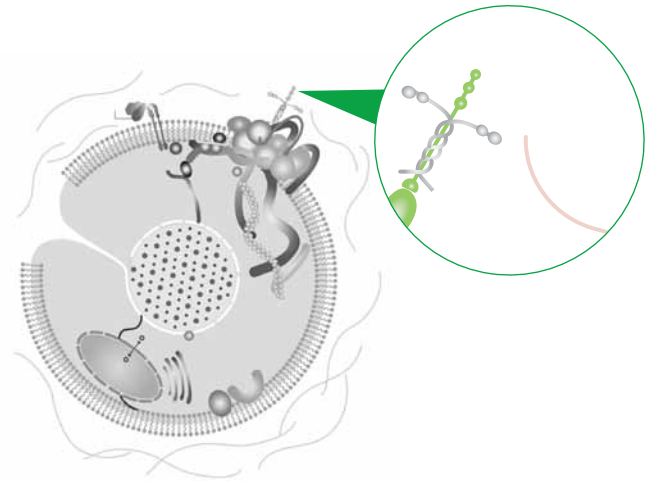
Die Erkrankung manifestiert sich zwischen dem Kindes- und mittleren bis höheren Erwachsenenalter. Als Symptome der Beteiligung der Skelettmuskulatur wurden deutlich erhöhte CK-Werte, teilweise eine Wadenhypertrophie sowie eine langsam progrediente beinbetonte Schwäche der körpernen Muskulatur beschrieben. Betroffene Patienten bleiben in der Regel gehfähig. Im Rahmen der Beteiligung des Gehirns, die sich bei den meisten Patienten im MRT durch eine sogenannte Leukenzephalopathie darstellt, können eine Epilepsie, exekutive Funktionsstörungen oder intellektuelle Einschränkungen auftreten. Durch die Beteiligung der Nerven kann sich eine demyelinsierende Polyneuropathie manifestieren. Gegebenenfalls können Kontrakturen von Gelenken und eine Skoliose der Wirbelsäule auftreten.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Für die LGMD R23 existiert keine ursächliche Therapie. Hinsichtlich der Beteiligung der Skelettmuskulatur stehen daher Physiotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen sowie die Hilfsmittelversorgung im Vordergrund. Bei Diagnose einer Epilepsie ist die Einleitung einer antikonvulsiven Therapie notwendig.

WICHTIGE FAKTEN:

- der LGMD R24 liegen Mutationen im POMGNT2-Gen zugrunde
- die Erkrankung ist durch deutlich erhöhte CK-Werte und eine Wadenhypertrophie sowie eine variierende Schwäche der Skelettmuskulatur gekennzeichnet
- teilweise können bei dieser Erkrankung Einschränkungen des Intellekts auftreten



DIE URSACHE

Die LGMD R24 (alternative Bezeichnung: Muskuläre Dystrophie-Dystroglykanopathie Typ C8 (MDDGC8)) gehört zur Gruppe der autosomal-rezessiv vererbten Gliedergürteldystrophien und wird durch Mutationen im Gen namens Protein O-Mannose beta-1,4-N-Acetylglucosaminyltransferase 2 (POMGNT2; alter Name GTDC2) auf Chromosom 3 verursacht.

Das zugehörige Protein POMGNT2 wird besonders im Hirn-, Muskel-, Herz- und Nierengewebe gebildet. Die LGMD R24 gehört zur Gruppe der Dystroglykanopathien. α -Dystroglykan (α -DG) ist ein Protein, das unter anderem in der Zellmembran von Skelettmuskelzellen lokalisiert ist und mit Dystrophin und β -Dystroglykan einen Komplex, den sogenannten Dystrophin-Glykoprotein-Komplex, bildet. Dieser dient unter anderem der mechanischen Verbindung des Zytoskeletts innerhalb der Muskelzelle mit der Extrazellulärmatrix bzw. dem Bindegewebe um die Muskelzelle. Für die Verbindung von α -DG mit der Extrazellulärmatrix sind Glykosylierungen von α -DG (= chemische Anheftung von Kohlenhydraten an α -DG) notwendig. Durch Mutationen in verschiedenen Genen, u.a. in POMGNT2, erfolgt dieser Glykosylierungsprozess nicht korrekt und die Verbindung zwischen Zelle und Extrazellulärmatrix ist unzureichend.

Bei der bisher nur bei wenigen japanischen Patienten beschriebenen LGMD R24 führen Mutationen im POMGNT2-Gen schließlich zu einer Schädigung der Skelettmuskelzellen. Studien an Modellorganismen zeigen, dass das POMGNT2-Protein trotz Mutationen gebildet und in der Zelle nachweisbar ist, es jedoch seine Fähigkeit α -DG zu glykosylieren nahezu verliert. Die Tatsache, dass der oben genannte Dystro-

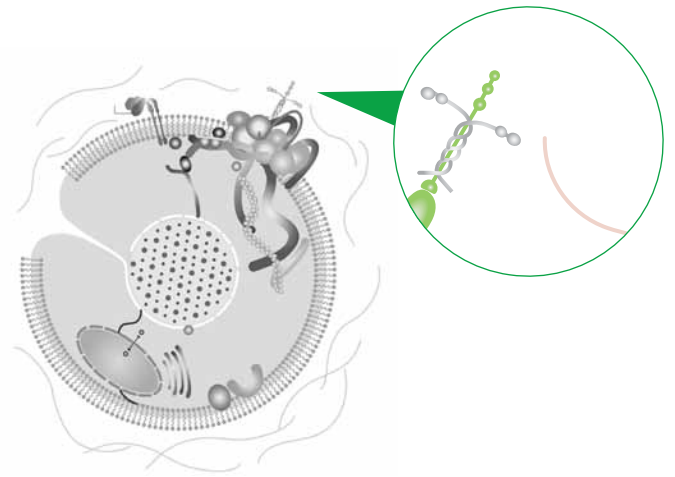
phin-Glykoprotein-Komplex sowie auch POMGNT2 in Zellen des Gehirns nachweisbar und notwendig sind, könnte die bei der LGMD R24 teilweise auftretenden intellektuellen Einschränkungen erklären.

DAS KRANKHEITSBILD

Die Erkrankung manifestiert sich im Kindes- bzw. frühen Jugendalter. Als Symptome der Beteiligung der Skelettmuskulatur wurden deutlich erhöhte CK-Werte (bis mehrere 1000 U/l) sowie eine Wadenhypertrophie mit oder ohne einer milde ausgeprägten Schwäche der stammnahen Muskulatur beschrieben. Teilweise scheint eine geistige Entwicklungsstörung aufzutreten, ohne dass im MRT strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns nachweisbar waren. Ebenso sind bisher weder Herzrhythmusstörungen, eine Herzmuskelschwäche oder eine Einschränkung der Lungenfunktion beobachtet worden. In der Muskelbiopsie konnte stets ein Verlust von glykosyliertem α -Dystroglykan sowie korrelierend mit der Muskelschwäche muskeldystrophische Veränderungen nachgewiesen werden.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Für die LGMD R24 existiert keine ursächliche Therapie. Hinsichtlich der Beteiligung der Skelettmuskulatur stehen daher Physiotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen sowie die Hilfsmittelversorgung im Vordergrund. Bei entsprechenden intellektuellen Auffälligkeiten sind entsprechende therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.



WICHTIGE FAKTEN

- der LGMD R26 liegen Mutationen im POPDC3-Gen zugrunde
- diese Erkrankung ist durch eine Schwäche der körpernen Muskulatur insbesondere der Beine gekennzeichnet
- bisher wurden weder eine Beteiligung der Herz-muskulatur noch eine Einschränkung der Lungenfunktion beschrieben

DIE URSACHE

Die LGMD R26 gehört zur Gruppe der autosomal-rezessiv vererbten Gliedergürteldystrophien und wird durch Mutationen im Gen namens Popeye domain-containing 3 (POPDC3) auf Chromosom 6 verursacht. Bisher sind nur wenige betroffene Familien bekannt, sodass das Wissen über die Funktion dieses Gens bzw. Proteins und die Auswirkungen von Mutationen in diesem Gen beim Menschen noch sehr begrenzt ist. Wissenschaftliche Erkenntnisse basieren daher vorwiegend auf Studien an Modellorganismen.

Das zugehörige Protein POPDC3 wird in Herz- insbesondere aber in Skelettmuskelzellen gebildet und ist in Membranen verschiedener Zellkompartimente lokalisiert. Durch die Mutationen kommt es zum einen vermutlich zu einer verminderten Bildung des POPDC3-Proteins. Zum anderen scheint fehlerhaft aufgebautes Protein seinen hemmenden Einfluss auf die Leitfähigkeit eines Kalium-Kanals (TREK1) zu verlieren, der unter anderem an der Regulierung der Entwicklung von Skelettmuskelzellen beteiligt ist. Während bei der von Mutationen im POPDC1-Gen verursachten LGMD R25 die Auswirkungen auf obigen Kalium-Kanal eine Erklärung für die dort beschriebenen Herzrhythmusstörungen darstellen könnten, wurden bei der hier beschriebenen LGMD R26 bisher keine kardialen Symptome nachgewiesen.

Wie auch in Modellorganismen konnte in Muskelbiopsien von Patienten muskeldystrophische Veränderungen ohne ultrastrukturelle Auffälligkeiten der Myofibrillen, Zellkerne oder Sarkomere nachgewiesen werden.

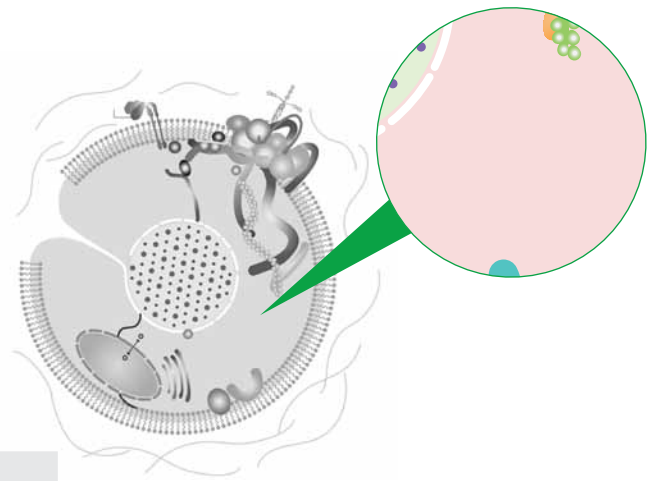
DAS KRANKHEITSBILD

Die Erkrankung manifestiert sich im (jungen) Erwachsenenalter. Als Symptome der Beteiligung der Skelettmuskulatur wurden deutlich erhöhte CK-Werte (bis mehrere 1000 U/l) sowie eine langsam fortschreitende Schwäche der körpernen Muskulatur vorwiegend der Beine beschrieben. Zudem kann eine Wadenhypertrophie bestehen. Bisher wurde bei Patienten mit LGMD R26 keine Beteiligung der Herzmuskulatur oder Einschränkungen der Lungenfunktion nachgewiesen.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

Für die erst kürzlich beschriebene LGMD R26 existiert bisher keine ursächliche Therapie, sodass Physiotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen sowie die Hilfsmittelversorgung im Vordergrund stehen.

Anti-HMGCR oder 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase – Myopathie



WICHTIGE FAKTEN

- Ältere Patienten zeigen einen akuten oder subakuten Krankheitsverlauf nach der Einnahme von Statinen. Der Nachweis von Anti-HMGCR-Autoantikörpern bestätigt die Erkrankung.
- Auch ohne Statin-Exposition können junge Erwachsene und Kinder eine Anti-HMGCR-Myopathie entwickeln, die bei einigen Patienten einen chronischen LGMD-ähnlichen Phänotyp aufweist.
- Bei Patienten mit Statin-Exposition ist die Absetzung des Statins der wichtigste Schritt in der Behandlung von Patienten mit Anti-HMGCR-Myopathie. Die Mehrheit der Patienten benötigt jedoch aufgrund der fortschreitenden Schwäche eine immunsuppressive Therapie.

DAS KRANKHEITSBILD

- Die Anti-HMGCR (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase)-Myopathie hat typischerweise einen akuten oder subakuten Krankheitsverlauf bei älteren Erwachsenen mit einer Vorgeschichte von Statin-Exposition und wird durch das Vorhandensein von Serum-Anti-HMGCR-Autoantikörpern definiert.
- Junge Erwachsene und Kinder ohne Statin-Exposition können jedoch auch eine Anti-HMGCR-Myopathie entwickeln, von denen einige einen chronischen (möglicherweise über Jahre) LGMD-ähnlichen Phänotyp aufweisen. Die Kreatin Kinase Werte im Blut sind erhöht ähnlich wie einer Muskeldystrophie.
- Müdigkeit und Myalgie werden bei 20 bis 60% der Patienten berichtet. Besonders bei Patienten ohne Statin-Exposition kann auch eine klinisch asymptotische Erhöhung der Kreatin Kinase Werte kommen, und dies über längere Zeit. Dysphagie wird bei ungefähr 16 bis 30% der Patienten berichtet, und andere Patienten zeigen eine Rumpfschwäche als einzigartiges klinisches Merkmal.

- Im Allgemeinen wirkt sich die Anti-HMGCR-Myopathie vorwiegend auf die Skelettmuskulatur aus. Unspezifische systemische und extramuskuläre Symptome (z. B. Hautausschlag, Arthritis, Raynaud-Phänomen) sind selten.
- Schwere restriktive Lungenerkrankungen und Kardiomyopathien sind keine typischen Merkmale, obwohl bei einigen wenigen Patienten Tachyarrhythmien beobachtet wurden.

URSACHEN

- Die Assoziation von Anti-HMGCR-Antikörpern mit der Einnahme von Statin und/oder spezifischen Klasse-HLA-Allelen impliziert das Processing von HMGCR durch das Wirtsimmunsystem als einen wichtigen Schritt in der Pathogenese. Statin-Einnahme und immunogenetische Allele sind Risikofaktoren, die in allen Populationen vorkommen und auf einen gemeinsamen pathogenen Mechanismus der Krankheit hindeuten, wobei, wie schon gesagt, eine Statin-Exposition nicht obligatorisch ist.

- **Anti-HMGCR-Autoantikörper**

Anti-HMGCR-Autoantikörper können heutzutage mit hoher Spezifität (von ~94 bis 100%) und einer Sensitivität von ~95 bis 99% nachgewiesen werden. Aus klinischer Sicht sind der Nachweis von Anti-HMGCR-Autoantikörper sehr gute Indikatoren für die Erkrankung bei Patienten mit hoher Prä-Testwahrscheinlichkeit (d.h. Patienten mit Muskelschwäche, erhöhter CK oder nekrotisierender Myopathie bei Biopsie).

- **Muskelbiopsie**

Die Muskelbiopsiefunde bei der Anti-HMGCR-Myopathie sind typisch für eine nekrotisierende Pauci-Immun-Myopathie, die eine Myofaserdegeneration und -nekrose mit einer variablen Dichte an regenerierenden Fasern zeigt. Bei wenig prominenten entzündlichen Infiltraten kann das Bild einer Muskeldystrophie sehr ähnlich sein.

Bei Patienten mit chronischer Erkrankung lassen sich eine Variabilität der Fasergröße, intern platzierte Kerne und eine erhöhte endomysiale Fibrose feststellen. Gelegentlich kann eine perivaskuläre chronische Entzündung beobachtet werden, aber eine lymphozytäre Invasion gesunder Myofasern, wie sie bei der Polymyositis auftritt, wird selten beobachtet.

- **Muskelbildgebung**

Die Muskelbildgebung zeigt im Allgemeinen ein heterogenes Muster der Muskelbeteiligung mit einer Präferenz für proximale Muskeln. Früh im Erkrankungsverlauf lässt sich Muskelödem mit der STIR Sequenz MRT darstellen, dies ist mit erfolgreicher Behandlung rückgängig.

Bei chronischem Verlauf kann die Bildgebung dann Bindegewebs- und Fettersatz im Muskel darstellen (wieder ähnlich wie bei einer Dystrophie); dann es ist unwahrscheinlich, dass diese Vorgänge durch eine immunsuppressive Therapie rückgängig gemacht werden kann.

BEHANDLUNG – HEUTE UND MORGEN

- Bei Patienten mit Statin-Exposition ist die Absetzung des Statins der erste und vielleicht der wichtigste Schritt in der Behandlung von Patienten mit Anti-HMGCR-Myopathie. Die Mehrheit der Patienten benötigt jedoch aufgrund der fortschreitenden Schwäche eine immunsuppressive Therapie.
- Aus Beobachtungsstudien geht hervor, dass die meisten Patienten mehr als ein immunsuppressives Mittel benötigen. Gerade bei jüngeren Patienten kann eine Behandlung mit IvIG zur Besserung oder sogar Remission führen, muss aber chronisch weitergeführt werden da es bei zu frühem Absetzen zu Rezidiven kommen kann. Zu den üblicherweise verwendeten anderen Medikamenten gehören tägliche Steroide, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-mofetil oder Rituximab.
- Der Behandlungserfolg kann klinisch durch Beurteilung der Muskelkraft, in der Bildgebung anhand der STIR Sequenzen und im Labor über die CK und die HMGCR Antikörper verfolgt werden.



LGMD ist die englische Abkürzung für Limb-Girdle Muscular Dystrophy, auf Deutsch „Gliedergürtel-Muskeldystrophie“. Betroffene dieser seltenen Erkrankungen engagieren sich zusammen mit anderen neuromuskulär Erkrankten in der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM).

Um die Betroffenen mit der Diagnose Gliedergürteldystrophie gezielter und fachgerechter unterstützen zu können wurde im September 2017 innerhalb der DGM die Diagnosegruppe LGMD gegründet. Derzeit sind fast 600 Mitglieder mit der Diagnose LGMD und die Anzahl wächst stetig.

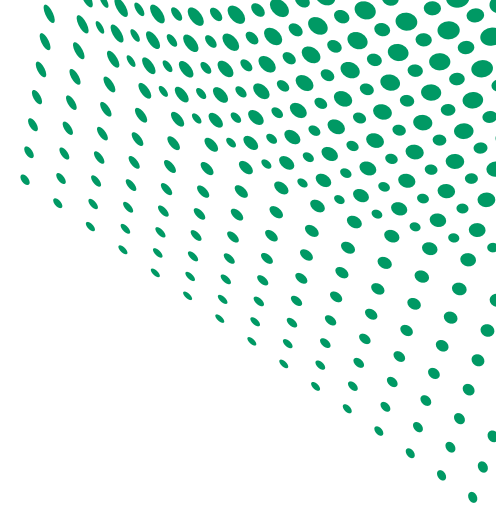
Mit Informationen und speziellen Angeboten zur LGMD möchte die Diagnosegruppe die schwierige Lebenssituation von Betroffenen und ihren Angehörigen erleichtern und die LGMD-bezogene Arbeit der DGM bündeln und weiter ausbauen.

Ziel der 2017 als Bestandteil der DGM gegründeten Diagnosegruppe ist es, Forschungsvorhaben zu unterstützen, das Patientenregister bekannter machen sowie ein Netzwerk von Betroffenen, Angehörigen, Therapeuten, Ärzten und Wissenschaftlern aufzubauen. Sie möchte Betroffene, Ärzte und Therapeuten aufklären und den Zugang zu Informationen verbessern. Weitere Anliegen sind, Betroffene beim Umgang mit der Diagnose und bei der Bewältigung der auftretenden Anforderungen im persönlichen und gesellschaftlichen Lebensraum zu helfen und das gesellschaftliche Bewusstsein für die Krankheit und ihre Folgen zu schärfen. Um ihre Ziele zu erreichen, betreibt die Gruppe Öffentlichkeitsarbeit und organisiert Veranstaltungen (z. B. jährliche Fachsymposien).

Ansprechpartner, Ziele, Aktivitäten, Aktuelles aus der Forschung, Veranstaltungshinweise und viele weitere Informationen finden Sie auf dem DGM-Webauftritt unter der Diagnosegruppe LGMD. In den einzelnen Bundesländern organisieren Ehrenamtliche regionale Gesprächskreise für Menschen mit einer Muskelerkrankung allgemein und auch Gruppen insbesondere für von LGMD betroffene Menschen.

Für Sie steht der Vorstand der Diagnosegruppe LGMD für Fragen zur Verfügung.

Die DGM – Schwache Muskeln brauchen starke Helfer



Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) mit Sitz in Freiburg ist mit über 9100 Mitgliedern (Stand 7/2021) die größte und älteste deutsche Selbsthilfeorganisation für Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen. Seit über 50 Jahren fördert die DGM die Erforschung der mehr als 800 verschiedenen heute bekannten, teilweise sehr seltenen Muskelerkrankungen. Der Volksmund bezeichnet diese als Muskelschwund und beschreibt damit ein wesentliches Krankheitszeichen, das bei den sehr unterschiedlich verlaufenden Erkrankungen auftritt. Dieses Symptom kann auf wenige Muskelgruppen begrenzt bleiben, oder auch – je nach Erkrankungsform – die gesamte Muskulatur erfassen.

Eine Muskelerkrankung ist für Betroffene verbunden mit einer wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Neben motorischen Einschränkungen ist die Abnahme der Gehfähigkeit ein typisches Krankheitssymptom, eine Lebensverkürzung ist nicht ausgeschlossen.

In allen Bundesländern unterhält die DGM Landesverbände (LV), die auf regionaler Ebene aktiv die Zielsetzungen des Vereins verfolgen. Durch Selbsthilfegruppen vor Ort und die Unterstützung von Kontaktpersonen finden Muskelkranke und ihre Angehörigen immer wieder Hilfe. Die Organisation und Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen, Freizeitaktivitäten für unterschiedliche Zielgruppen und vieles mehr fördern die Gesundheitskompetenz und ermöglichen gesellschaftliche Teilhabe im Alltag.

Neben regionalorientierten Landesverbänden ist die DGM in Diagnosegruppen (DG) strukturiert. Hier spiegeln sich die Anforderungen der diagnosespezifischen Aufgabenfelder wider. Die DG LGMD und zehn weitere bundesweite Diagnosegruppen decken den

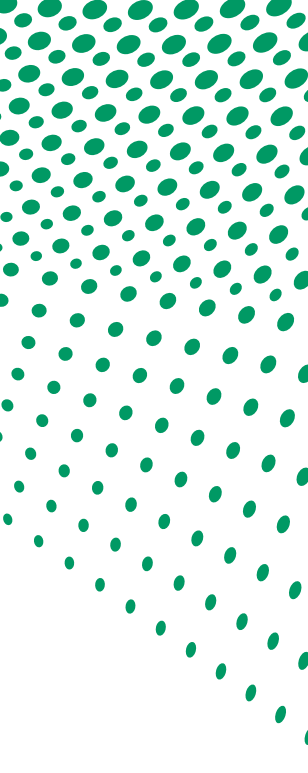
größten Teil der neuromuskulären Erkrankungen ab. Die Hauptaufgabe liegt in der diagnosespezifischen Beratung. Informationen zum Leben mit den unterschiedlichen neuromuskulären Erkrankungen erhalten Betroffene durch persönliche Kontakte aus erster Hand. Diagnosegruppen organisieren Symposien, beteiligen sich an nationalen und internationalen Netzwerken und unterstützen die Forschung.

SELBSTHILFEFÖRDERUNG

Bundesweit engagieren sich über 350 Kontaktpersonen in den ehrenamtlich geführten Landesverbänden und Diagnosegruppen. Sie stehen Betroffenen für Erfahrungsaustausch und Informationen zur Verfügung, leiten Selbsthilfegruppen und organisieren zahlreiche Selbsthilfeveranstaltungen. Somit wird der wesentliche Teil des DGM-Betätigungsfelds ehrenamtlich mit enormem Engagement getragen. Die Vorstandschaften der Landesverbände und Diagnosegruppen übernehmen für ihre Belange die organisatorischen, administrativen und repräsentativen Aufgaben und werden durch die hauptamtlich geführte Bundesgeschäftsstelle unterstützt.

SOZIAL- UND HILFSMITTELBERATUNG IN DER BUNDESGESCHÄFTSSTELLE

Die persönliche Unterstützung der Betroffenen von neuromuskulären Erkrankungen und ihre Angehörige erfolgt über die hauptamtlichen Sozialberater. Zu den vielfältigen Fragen gehören zum Beispiel Fragen zur Bewältigung der Erkrankung, zur Durchsetzung sozialrechtlicher Ansprüche, zu Möglichkeiten der Rehabilitation, zu Hilfsmitteln und zur Unterstützung im Alltag. Ratsuchende werden umfangreich



gefördert in ihren Gesundheitskompetenzen und Bewältigungsstrategien.

Eine lebenspraktische einzigartige Form der direkten Unterstützung sind die DGM-eigenen barrierefreien und komplett behindertengerechten Probewohnungen, in denen verschiedene bauliche, organisatorische und technische Speziallösungen ausprobiert werden können. Im Rahmen von mehrtägigen Besuchen haben Betroffene die Möglichkeit, individuelle Hilfsmittel, technische Steuerungssysteme sowie Mobilitätsunterstützungen zu testen.

INFORMATION UND AUFKLÄRUNG

Muskelkranke, ihre Angehörigen und Fachpersonen erhalten von der DGM eine breite Auswahl an Merkblättern, Broschüren und Informationsmaterial zu den unterschiedlichen Erkrankungen und den entsprechenden Behandlungs- und Unterstützungsmöglichkeiten. Zusätzlich stehen aktuelle Informationen auf der Website www.dgm.org und auf dem DGM-Facebook-Account bereit.

FORSCHUNG

Die DGM ist umfangreich tätig in der Forschungsförderung. Regelmäßig werden Studien oder Projekte finanziell gefördert, die vielversprechende wissenschaftliche Ansätze in der Erforschung von neuromuskulären Erkrankungen aufweisen. Hier handelt es sich hauptsächlich um Anschubfinanzierungen oder Anschaffungen von notwendigen Materialien. Zudem arbeitet die DGM aktiv in weitweiten sowie europäischen neuromuskulären Netzwerken mit. Über unterschiedliche Forschungspreise werden Forscher,

Wissenschaftler oder Kliniker gewürdigt, die im neuromuskulären Bereich in Diagnostik oder Therapie besondere Leistungen vollbracht haben.

NEUROMUSKULÄREN ZENTREN

Ein flächendeckendes Netz bilden die durch die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke zertifizierten Neuromuskulären Zentren in Deutschland. Die Verteilung ist so gewählt, dass eine wohnortnahe, qualifizierte Diagnostik und Therapie von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen sichergestellt werden kann. In den Muskelzentren arbeiten spezialisierte Ärzte auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen, in der Regel Neurologen oder Neuropädiater, die in einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Kardiologen, Pulmologen, Orthopäden, Rheumatologen, Physiotherapeuten und Sozialberatern die muskelkranken Patienten betreuen.

POLITISCHE VERTRETUNG

Die DGM setzt sich sowohl regional als auch bundesweit für die Gleichstellung und Inklusion muskelkranker Menschen ein und stellt sicher, dass ihre Anliegen in allen relevanten Gremien vertreten werden. Als regelmäßige Teilnehmer an Sitzungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind Mitglieder der DGM in den Diskussionen über Einsatz sowie Zulassungen von Hilfsmitteln oder Wirkstoffen beteiligt.

Webseiten-Verzeichnis

für weitere Informationen

www.dgm.org
www.orpha.net
www.tread-nmd.de
www.md-net.org
www.curecmd.org

www.mdc.berlin.de
www.lgmd1d.org
<https://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html>
www.curecalpain3.org

Autoren der Berichte

Adressen, Kontaktdaten und Beiträge der AutorInnen

Priv.-Doz. Dr. med. Albert Fujak
Stellvertreter des Klinikdirektors,
Oberarzt Orthopädische Universitätsklinik
Facharzt für Orthopädie. Kinderorthopädie
Orthopädische Universitätsklinik
albert.fujak@uk-erlangen.de
T 09131 822 3296
Kapitel: 20, 2P, 2Q

Prof. Dr. Carsten Bönnemann
Building 35, Room 2A-116
35 Convent Drive
Bethesda, MD 20892-3705
T 301 594 5496
carsten.bonnemann@nih.gov
Kapitel: R22, D5, HMGCR

Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann
Institut für Kardiogenetik
Maria-Goeppert-Str. 1 | MFC1 | 23562 Lübeck
Direktorin
T 0451 3101 8300
jeanette.erdmann@uni-luebeck.de
Kapitel: R22, D5, HMGCR

Dr. rer.nat. Helena Escobar
Muscle Research Unit
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Experimental and Clinical Research Center (ECRC)
Charité,
Universitätsmedizin Berlin und Max Delbrück Center
für Molekulare Medizin
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin
helena.escobar@mdc-berlin.de
T +49 30 450 540523
<https://www.mdc-berlin.de/de/spuler>
Kapitel: Gen- und Zelltherapie (mit Co-Autoren)

Dr. med. Elisabetta Gazzero
Muscle Research Unit
Oberärztin der Hochschulambulanz
für Muskelkrankheiten
Experimental and Clinical Research Center
(ECRC) Charité,
Universitätsmedizin Berlin und
Max Delbrück Center für Molekulare Medizin
Lindeanberger Weg 80, 13125 Berlin
elisabetta.gazzero@charite.de
T +49 30 450 540308
<https://www.mdc-berlin.de/de/spuler>
*Kapitel: CAV3 (LGMD1C), TTN (mit Co-AutorInnen),
GAA (M.Pompe)*

Dr. med. Stefanie Glaubitz
Georg-August-Universität Göttingen
Stiftung öffentlichen Rechts
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
T +49 551 39 62520
F +49 551 39 62517
stefanie.glaubitz@med.uni-goettingen.de
Kapitel 1D

Prof. Dr. med. Michael Gotthardt
Gruppenleiter
Max Delbrück Center für Molekulare Medizin in der
Helmholtz Gesellschaft
Robert Rössle Str. 10, 13125 Berlin
gotthardt@mdc-berlin.de
T +49 9406 2245
<https://www.mdc-berlin.de/de/gotthardt#t-profil>
Kapitel: 2J (R10) TTN (mit Co-AutorInnen)

Dr. rer. nat. Andreas Marg

Muscle Research Unit
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Experimental and Clinical Research Center
(ECRC) Charité,
Universitätsmedizin Berlin und
Max Delbrück Center für Molekulare Medizin
Lindenberger Weg 80
13125 Berlin
andreas.marg@charite.de
T +49 30 450 540523
<https://www.mdc-berlin.de/de/spuler>
Kapitel: Gen- und Zelltherapie
(mit Co-AutorInnen)

Stefanie Meyer

Georg-August-Universität Göttingen
Stiftung öffentlichen Rechts
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
T +49 551 39 62520
F +49 551 39 62517
stefanie.meyer@med.uni-goettingen.de
Kapitel 2F

Dr. Stefanie Müthel

Muscle Research Unit
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Experimental and Clinical Research Center
(ECRC)
Charité, Universitätsmedizin Berlin und
Max Delbrück Center für Molekulare Medizin
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin
stefanie.muethel@mdc-berlin.de
T +49 30 450 540506
<https://www.mdc-berlin.de/de/spuler>
Kapitel: LGMD2A, R1 (mit Co-AutorInnen)

Dr. med. Jens Reimann

Klinik und Poliklinik f. Neurologie Bonn
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
Deutschland
T 0228 287 14451
T 0228 287 11490
jens.reimann@ukb.uni-bonn.de
Kapitel 1F,2Y,2Z

Dr. med. Joanna Schneider

Sozialpädiatrisches Zentrum Charité
Klinik für Neuropädiatrie
Campus Virchow Klinikum, 13125 Berlin
joanna.schneider@charite.de
T +49 30 450 566408
https://spz.charite.de/leistungsangebot_abteilungen/neuropaediatric_und_neonatologie/behandlungsfelder_und_krankheitsbilder/
Kapitel: POMT1, POMT2, MDDGC1 (mit Co-AutorInnen)

Prof. Dr. med. Ulf Schminke

Professor für Klinische Neurophysiologie
Leitender Oberarzt und Stellvertreter der
Klinikdirektorin der Klinik und Poliklinik für
Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald
Vorsitzender der Ultraschallkommission
der Deutschen Gesellschaft für klinische
Neurophysiologie
Sprecher des Neuromuskulären Zentrums
Vorpommern der Deutschen Gesellschaft
für Muskelerkrankte (DGM)
Mitglied des Vorstands des Forschungsverbundes
Community Medicine der Universitätsmedizin
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
ulf.schminke@med.uni-greifswald.de
T 03834 86 6819
Kapitel 2T,2U

Prof. Dr. med. Rolf Schröder

Institut für Neuropathologie Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
T 09131 85 26031
rolf.schroeder@uk-erlangen.de
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Kapitel: MYOT,2R,1E

Dr. med. Verena Schöwel, MBA

Muscle Research Unit
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Experimental and Clinical Research Center
(ECRC) Charité,
Universitätsmedizin Berlin und Max Delbrück
Center für Molekulare Medizin
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin
verena.schoewel@charite.de
T +49 30 450 540518
<https://www.mdc-berlin.de/de/spuler>
Kapitel: DYSF (LGMD2B, R2), Gen- und Zelltherapie
(mit Co-AutorInnen)

Prof. Dr. med. Simone Spuler

Muscle Research Unit
Abteilungsleiterin
Experimental and Clinical Research Center
(ECRC) Charité,
Universitätsmedizin Berlin und Max Delbrück
Center für Molekulare Medizin
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin
simone.spuler@charite.de
T +49 30 450 540501
<https://www.mdc-berlin.de/de/spuler>
*Kapitel: 1B LMNA, Sarcoglycan, Gen- und Zelltherapie
(mit Co-AutorInnen), Mitherausgeberin*

Dr. med. Matthias Türk

Facharzt für Neurologie, Intensivmedizin
Sprecher Neuromuskuläres Zentrum Bayern-Mitte
Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
T +49 9131 853 3001
F +49 9131 853 6596
matthias.tuerk@uk-erlangen.de
<https://www.neurologie.uk-erlangen.de/>
Kapitel: 2W, R23, R24, R25, R26

PD Dr. med. Katja von Au

Kinder- und Jugendmedizin des Vivantes Klinikum
im Friedrichshain
Oberärztin
Landsberger Allee 49, 10249 Berlin
katja.vonau@vivantes.de
T +49 30 130 231572
[https://www.vivantes.de/klinikum-im-friedrichshain/
fachbereiche/kliniken/kinder-und-jugendmedizin/
kontakt-sprechstunden/](https://www.vivantes.de/klinikum-im-friedrichshain/fachbereiche/kliniken/kinder-und-jugendmedizin/kontakt-sprechstunden/)
Kapitel: FKRP

PD Dr. med. Arpad von Moers

Kinder- und Jugendmedizin, DRK Kliniken Westend
Chefarzt
Spandauer Damm 130, 14050 Berlin
a.moers@drk-kliniken-berlin.de
T +49 30 3035 4455
[https://www.drk-kliniken-berlin.de/kinder-
jugendmedizin-westend](https://www.drk-kliniken-berlin.de/kinder-jugendmedizin-westend)
*Kapitel: POMT1, POMT2, MDDGC1
(mit Co-AutorInnen)*

Prof. Dr. med. Peter Young

Ärztlicher Direktor
Chefarzt der Klinik für Neurologie
T +49 8066 18 6902
p.young@medicalpark.de
Kapitel 1G, 2S

Dr. med. Rachel Zeng

Georg-August-Universität Göttingen
Stiftung öffentlichen Rechts
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
T+49 551 39 62520
F +49 551 39 62517
rachel.zeng@med.uni-goettingen.de
Kapitel 2G

Dr. med. Jana Zschüntzsch

Georg-August-Universität Göttingen
Stiftung öffentlichen Rechts
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
j.zschuentzsch@med.uni-goettingen.de
Kapitel :2I,1D,2F,2G

Ich spende einmalig der DGM einen Betrag von _____ Euro.

Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied zur DGM als:

Betroffene(r) / Angehörige(r) / Förderer (jew. Mindestbeitrag: 50 Euro pro Jahr)

16-25 Jährige(r) mit "Junge-Leute-Bonus" (reduzierter Mitgliedsbeitrag: 25 Euro)

Körperschaft: Unternehmen oder Verein (Mindestbeitrag: 200 Euro pro Jahr)

Name, Vorname

Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

PLZ, Wohnort / Firmensitz

Telefon

E-Mail

Ich beantrage zusätzlich eine Partnermitgliedschaft (30 Euro jährlich):

Name, Vorname

Geburtsdatum

E-Mail

Ich beantrage/genehmige zu meiner Mitgliedschaft die Kindermitgliedschaft (bis 16. Geburtstag kostenfrei) für:

Name Kind 1

Name Kind 2

ggf. Kurzdiagnose

ggf. Kurzdiagnose

Geburtsdatum

Geburtsdatum

Unterschrift Kind, ab 7. Lebensjahr

Unterschrift Kind, ab 7. Lebensjahr

Ich habe weitere Kinder

Zum Mitgliedsbeitrag möchte ich gerne einen jährlichen Zusatzbeitrag von _____ Euro leisten.

Ja, ich will
die DGM
unter-
stützen!

Ich bezahle per Lastschrift* / Überweisung

*Sie helfen uns, Verwaltungskosten zu sparen, wenn Sie den Lastschrifteinzug wählen.

IBAN

Datum, Unterschrift Antragsteller/in und ggf. Partner/in

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
T 07665 9447-0 · F 07665 9447-20
info@dgm.org · www.dgm.org

Gläubiger-IdentNr.: DE10ZZZ00000041596
Bank für Sozialwirtschaft Karlsruhe
IBAN: DE38 6602 0500 0007 7722 00

SEPA-Lastschriftmandat: Ich ermächtige die DGM, Zahlungen von meinem Konto mittels Lastschrift einzuziehen. Zugleich weise ich mein Kreditinstitut an, die von der DGM auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen.
HINWEIS: Ich kann innerhalb von acht Wochen, beginnend mit dem Belastungsdatum, die Erstattung des belasteten Betrages verlangen. Es gelten die mit meinem Kreditinstitut vereinbarten Bedingungen.
HINWEIS ZUM DATENSCHUTZ: Ihre Daten werden gespeichert. Sie werden ausschließlich für satzungsgemäße Zwecke verwendet und nicht an Dritte weitergegeben. Der Nutzung Ihrer Daten können Sie jederzeit per E-Mail widersprechen. Mehr zum Datenschutz finden Sie unter www.dgm.org/datenschutzerklaerung.

LGMD

Mit der Krankheit leben



DGM

Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.

Im Moos 4 · 79112 Freiburg
T 07665 9447-0 · F 07665 9447-20
info@dgm.org · www.dgm.org

DGM-Handbuch

Mit der freundlichen Unterstützung der Knappschaft



KNAPPSCHAFT
für meine Gesundheit!