

WISSENSWERTES

***Die angeborene
Kollagen-VI
Muskeldystrophie***



DGM · Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.



DGM · Bundesgeschäftsstelle · Im Moos 4 · 79112 Freiburg

Telefon 07665/9447-0

E-Mail: info@dgm.org

Telefax 07665/9447-20

Internet: www.dgm.org

Spendenkonto Bank für Sozialwirtschaft

IBAN: DE38 6602 0500 0007 7722 00 · BIC: BFSWDE33KRL

Unsere Arbeit ist von den obersten Finanzbehörden als besonders förderungswürdig und gemeinnützig anerkannt. Ihre Spende und Ihr Förderbeitrag sind deshalb steuerlich abzugsfähig.

Die angeborene Kollagen-VI Muskeldystrophie

Die angeborene Kollagen-VI Muskeldystrophie

Die angeborene Kollagen-VI Muskeldystrophie, früher auch als Ullrich- oder Bethlem-Myopathie bekannt, wird durch Mutationen in den drei Kollagen-VI-Genen *COL6A1*, *COL6A2* und *COL6A3* verursacht, sehr viel seltener auch durch Mutationen in *COL12A1*. Die Krankheit ist eine der mehr als 8.000 seltenen Krankheiten mit einer geschätzten Häufigkeit von 5/1.000.000. In Deutschland leben geschätzt somit vermutlich nicht mehr als 500 Patienten mit einer Kollagen-VI Muskeldystrophie.

Basierend auf dem Erscheinungsbild ist die Kollagen-VI Muskeldystrophie eine so genannte Spektrumsstörung und stellt ein Kontinuum von Symptomen dar, die von frühem Beginn mit schwerwiegenden Symptomen bis zu spätem Auftreten mit eher milden Symptomen reichen. Die Forschung hat auch zur Identifizierung eines Krankheitsbildes innerhalb des klinischen Spektrums geführt, bei dem die Symptome in ihrer Schwere moderat sind (*Abbildung 1, S. 5*).

Betroffene Personen am schwerwiegenderen Ende des Spektrums (auch bekannt als Ullrich-Myopathie) sind typischerweise mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Muskelschwäche mit frühzeitigem Verlust der Gehfähigkeit, Hüftluxation bei der Geburt, Kyphoskoliose, Keloiden (Wulstnarben), Ellbogenkontrakturen und überdehnbaren Fingergelenken behaftet. Diese Symptome können bei der Geburt oder in den ersten zwei Lebensjahren auftreten. Da Kollagen-VI nicht im Gehirn gefunden wird, haben die betroffenen Personen typischerweise eine normale Intelligenz. Zudem ist bislang nicht davon auszugehen, dass der Herzmuskel geschädigt wird. Ein Haupttreiber für Sterblichkeit und Lebensqualität ist die Ateminsuffizienz durch eine zunehmende Schwächung des Zwerchfells (Diaphragma). Die Zwerchfellschwäche führt dazu, dass im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt eine nächtliche nicht-invasive Beatmung (NIV) erforderlich wird.

Betroffene Personen am milderen Ende des Spektrums (auch bekannt als Bethlem-Myopathie) zeigen Symptome, die weniger schwerwiegend sind und sich vor allem deutlich langsamer verschlechtern. So bewahren viele Patienten ihre Gehfähigkeit bis ins späte Erwachsenenalter und brauchen auch erst später im Leben die nicht-invasive Beatmung.

Der Hauptunterschied zwischen Ullrich/Bethlem und der Zwischenform der Erkrankung besteht in der deutlich langsameren Progression und der Erhaltung der Gehfähigkeit bis zum 5. oder 6. Lebensjahrzehnt, dabei aber eine sehr frühe Beteiligung der Atemmuskulatur mit Bedarf der nicht-invasiven Beatmung bereits ab dem 2. oder 3. Lebensjahrzehnt (*Abbildung 1, S. 5*).

Vererbung

Die Bethlem-Myopathie war die erste Krankheit, die 1996 mit Kollagen-VI in Verbindung gebracht wurde. In dieser Studie wurden erstmalig Mutationen in den Genen für COL6A1 und COL6A2 in drei Familien identifiziert. Später wurden auch Mutationen in COL6A3 nachgewiesen, die Bethlem- sowie die Ullrich-Myopathie verursachen. Genetisch lassen sich die Erkrankungen nicht trennen, denn dominant-negative und rezessive Mutationen liegen dem gesamten Krankheitsspektrum zugrunde. Das resultierende Krankheitsbild wird durch die Art und Weise beeinflusst, wie stark die Mutationen die Kollagen-VI-Anordnung beeinflussen. Häufig wird beobachtet, dass sich die Erkrankung innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich ausgeprägt zeigt. Diese sogenannte intrafamiliäre Variabilität deutet daraufhin, dass neben den Mutationen in den Kollagen-VI Genen weitere genetische Veränderungen bei der Schwere der Erkrankung eine entscheidende Rolle spielen. Bislang kann man kaum verlässliche Aussagen über den Verlauf der Erkrankung aus den identifizierten Mutationen tätigen.

Funktion

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. Das ECM enthält unter anderem Kollagen-VI, das aus drei Strängen, abgekürzt COL6A1, COL6A2 und COL6A3, besteht. Die Kollagen-VI Muskeldystrophie wird somit auch als Störung der sogenannten „Myomatrix“ – der extrazellulären Matrix des Muskels, bezeichnet.

Spektrum der Kollagen-VI Muskeldystrophie

Ullrich-Myopathie schwer	Intermediäre Form der Krankheit	Bethlem-Myopathie mild
Eintreten der Symptome sehr früh im Leben	Kontraktionen	Kontraktionen (Finger, Achillessehnen)
Hüftluxation	Skoliose, Kyphose	unterschiedlich ausgeprägte Muskelschwäche, welche vor allem die Beine betrifft, und in geringerem Ausmaße auch die Arme, langsame Progression der Erkrankung
Torticollis, Kyphose	Keloide	
Kontraktionen	Die Hälfte der betroffenen Personen bleiben ambulant bis zum 6. Jahrzehnt ihres Lebens	Betroffene Personen bleiben ambulant bis zum 5. Lebensjahrzehnt und darüber hinaus
Skoliose (im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt)	Die Atmungsmuskulatur ist schwer betroffen	
Trockene, weiche Haut, folliculäre Hyperkeratose, Keloide	Ateminsuffizienz ist häufig	Die Atmungsmuskulatur ist weniger stark betroffen, eine Ateminsuffizienz ist sehr selten und auf spätere Erwachsenenjahre beschränkt
Frühe Beeinträchtigung der Atem- muskulatur (NIV)	nächtliche, nicht-invasive Beatmung wird häufig ab dem 2. oder 3. Lebens- jahrzehnt benötigt	
Gefähigkeit verliert sich in der Regel vor der Pubertät		

Abbildung 1| Spektrum der angeborenen Kollagen-VI Muskeldystrophie

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) und die charakteristischen Kontrakturen. Die Serum-Kreatinkinase-Konzentration (CK) ist meist normal oder nur leicht erhöht. Die Magnetresonanztomographie (MRT) zeigt häufig nur ein suggestives Muster. Die definitive Diagnose wird heutzutage meist durch eine molekulargenetische Untersuchung der Gene *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* und *COL12A1* in Zusammenarbeit mit Instituten für Humangenetik gestellt.

Krankheitsmanagement

Im Vordergrund steht die konservative Behandlung der gravierendsten Krankheitsausprägungen wie z. B. Physiotherapie zur Lockerung der Kontrakturen, Schienen und Mobilitätshilfen. Seit neuestem wird auch leichtes aerobes Bewegungstraining in Absprache mit einem Arzt und/oder erfahrenem Physiotherapeuten empfohlen, da die bisherige Vorstellung, dass abnormales Kollagen-VI die Muskeln in Ullrich/Bethlem für kontraktionsbedingte Schäden anfällig machen würde, überholt ist. Über die Langzeiteffekte ist aber noch nicht viel bekannt.

Wichtig ist die orthopädische Beurteilung, ob eine Operation der Achillessehnenkontrakturen in Betracht gezogen werden sollte und die Therapie der Skoliose. Zudem sollte frühzeitig auf eine mögliche Zwerchfellschwäche 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.

Therapieansätze

Bisher gibt es leider noch keine zugelassene Medikation für Kollagen-VI Muskeldystrophie. Unterschiedliche Therapieansätze sind Gegenstand der heutigen Forschung, diese sind allerdings noch weit von der Anwendung entfernt. Die einzige Ausnahme ist das Medikament Omigapil, welches von Santhera Pharmaceuticals entwickelt wurde. Es hat bereits die erste klinische Phase (2015-2018) erfolgreich absolviert, in der die Sicherheit und die Verstoffwechslung in betroffenen Kindern und Jugendlichen untersucht wurden. Die Wirksamkeit des Medikamentes wird in den nächsten Jahren an weiteren Patienten erforscht werden.

Internationales Register

Das internationale Register für angeborene Muskelkrankheiten (Congenital Muscle Disease International Registry, CMDIR) wurde 2009 eingerichtet, um die weltweite Häufigkeit von angeborenen Muskelkrankheiten zu ermitteln, um das Bewusstsein für diese Krankheiten zu schärfen, die Pflegestandards zu erhöhen, bei der Einschreibung in klinische Studien zu helfen und in Zukunft Behandlungen oder Therapien zu finden. Bis heute haben sich über 2.600 Patienten aus 80 Ländern registriert. Die Registrierung ist auch für Betroffene aus Deutschland möglich (www.cmdir.org).

Kontaktmöglichkeiten für Eltern und Betroffene

Als eine erste Anlaufstelle für Eltern und Betroffene bietet sich die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. an (www.dgm.org). Ferner gibt es die Möglichkeit an geschlossenen nationalen als auch internationalen Facebook-Gruppen für Bethlem/Ullrich Patienten teilzunehmen. Da die Erkrankung relativ selten ist und auch bei Ärztinnen und Ärzten dementsprechend unbekannt, möchte der vorliegende Flyer Eltern und Betroffene informieren, aber auch die Möglichkeiten der Vernetzung anbieten.

Glossar

aerobes Training	Trainingsform, bei der die Energie für die Muskelarbeit aus Sauerstoff gewonnen wird. Dies geschieht bei niedriger Trainingsbelastung wie langsamem Radfahren, Schwimmen oder Dauerlauf. Aerobes Training verbessert vor allem die Ausdauer.
Ateminsuffizienz	Unzureichende Atemmechanik führt zu einer Störung des Gasaustausches in der Lunge und zwangsläufig zu einer unzureichenden Sauerstoffsättigung
Diaphragma	Das Zwerchfell, eine Muskelplatte, trennt den Brustkorb vom Unterleib und ist der wichtigste Atemmuskel.
dominant-negativ	Ein dominant-negativer Effekt tritt auf, wenn eine Genveränderung die Wirkung der gesunden Genkopie unterdrückt
extrazelluläre Matrix	Teil des Gewebes, der zwischen den Zellen liegt und sie geflechtartig umgibt

Facebook-Gruppen	Facebook-Gruppen können von Privatpersonen zu allen möglichen Themen erstellt werden und dienen dem Austausch. Facebook-Gruppen können öffentlich, geschlossen oder geheim sein.
Hüftluxation	Ausrenkung bzw. Verrenkung des Hüftgelenks
Hypoventilation	krankhafte Verminderung der normalen Lungenbelüftung
intrafamiliäre Variabilität	Unterschiedliche Ausprägung einer Erkrankung innerhalb von Familien
Keloide	übermäßige Gewebewucherung bei der Narbenbildung
Kyphoskoliose	Verkrümmung und Verdrehung der Wirbelsäule
molekulargenetische Untersuchung	Untersuchungen, die das Ziel haben, Veränderungen des Erbguts festzustellen bzw. auszuschließen
Magnetresonanztomographie	computergestütztes Schnittbildverfahren das mittels magnetischer Felder, das heißt ohne Röntgenstrahlung, besonders gut geeignet ist zur Darstellung von Weichteilgewebe
Mutation	Veränderung des Erbgutes
nicht-invasive Beatmung	Atemunterstützung oder Beatmung ohne Verwendung eines invasiven Beatmungszugangs, d.h. ohne Intubation
rezessiv	Merkmale, die nur wirksam werden, wenn von Vater und Mutter dasselbe Merkmal vererbt wurde
Serum-Kreatinkinase	Die Serum-Kreatinkinase (CK) ist ein Enzym, das in allen Muskelzellen des Körpers und im Gehirn vorkommt und Energie zur Verfügung stellt

Wer wir sind und was wir wollen

Mit über 8800 Mitgliedern ist die DGM die größte und älteste Selbsthilfeorganisation für Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in Deutschland. Seit der Vereinsgründung im Jahre 1965 sind ihre wichtigsten Anliegen, Forschung zu fördern, Betroffene und Angehörige in ihrem Alltag mit einer Muskelerkrankung zu unterstützen und ihre Interessen gesundheitspolitisch zu vertreten. Weitere Ziele liegen in der Verwirklichung von Selbstbestimmung und Teilhabe von Menschen mit Muskelerkrankung sowie in der Förderung ihrer Gesundheitskompetenz. In Deutschland sind mehr als 100.000 Menschen von einer neuromuskulären Erkrankung betroffen. Derzeit sind rund 800 verschiedene Erkrankungen bekannt.

Was wir tun

Selbsthilfeförderung

Bundesweit engagieren sich über 300 Kontaktpersonen in den ehrenamtlich geführten Landesverbänden und Diagnosegruppen. Sie stehen Betroffenen für Erfahrungsaustausch und Informationen zur Verfügung, leiten Selbsthilfegruppen und organisieren zahlreiche Selbsthilfeveranstaltungen.

Sozial- und Hilfsmittelberatung

Das hauptamtliche Team der Bundesgeschäftsstelle berät zu den vielfältigen Fragen, die sich muskelkranken Menschen und ihren Angehörigen stellen. Dies können zum Beispiel Fragen zur Bewältigung der Erkrankung, zur Durchsetzung sozialrechtlicher Ansprüche, zu Möglichkeiten der Rehabilitation, zu Hilfsmitteln und zur Unterstützung im Alltag sein. In den DGM-eigenen barrierefreien Probewohnungen können verschiedene bauliche und technische Speziallösungen ausprobiert werden.

Information und Aufklärung

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

Forschung

Muskelerkrankungen sind in der Regel zu selten, als dass ihre Erforschung für die Pharmaindustrie interessant wäre. Darum spielt die Forschungsförderung für die DGM eine bedeutende Rolle: Sie vergibt

Forschungsgelder an ausgesuchte Projekte, verleiht Forschungspreise an engagierte Wissenschaftler und arbeitet aktiv in weltweiten sowie europäischen neuromuskulären Netzwerken mit.

Kooperation mit Neuromuskulären Zentren

In den auf Initiative der DGM gegründeten Neuromuskulären Zentren (NMZ) findet die fachgerechte Diagnose und Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen statt. Außerdem werden hier Forschungsarbeiten umgesetzt. Die Qualität der NMZ wird regelmäßig von der DGM überprüft und durch ein Gütesiegel ausgezeichnet.

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.

Warum wir Sie brauchen

Die DGM unterstützt Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen durch die Bereitstellung eines vielfältigen Angebots. Der Erhalt und die Weiterentwicklung dieser Arbeit kosten Geld. Die DGM ist ausdrücklich als sehr förderungswürdig anerkannt, wird aber nicht durch öffentliche Gelder unterstützt. Die Finanzierung gelingt vornehmlich über Spenden und Mitgliedsbeiträge sowie über Erbschaften und Vermächtnisse. Für einzelne Veranstaltungen und Projekte stehen zudem Zuschussmittel beispielsweise von Krankenkassen zur Verfügung.

Um ihre Ziele verwirklichen zu können, ist die DGM deshalb auf Ihre finanzielle Unterstützung und tatkräftige ehrenamtliche Mitarbeit angewiesen.

Werden auch Sie Mitglied bei der DGM!

**Helfen Sie mit Ihrer Spende
und Ihrem Engagement.**

Vielen Dank

Ja, ich will die DGM unterstützen!



- Ich spende einen einmaligen Betrag von _____, - €.
- Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
- Ich bin Betroffene(r) Junge-Leute-Bonus
- Ich bin Angehörige(r) *Im Alter von 16 bis einschließlich 25 Jahren*
- Ich bin Förderer *reduziert sich der Mitgliedsbeitrag auf 25,- €.*
- Der jährliche Mindestbeitrag beträgt 50,- €.*
- Körperschaft (Unternehmen, Verein)
- Der jährliche Mindestbeitrag beträgt 200,- €.*
- Zum Mitgliedsbeitrag möchte ich gerne einen jährlichen Zusatzbeitrag von _____, - € leisten.

Name, Vorname

Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

PLZ, Wohnort / Firmensitz

Telefon

E-Mail

Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

Ich bezahle per

- Lastschrift *
- Überweisung

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
Gläubiger-IdentNr.: DE10ZZZ00000041596
Mandatsreferenz (wird separat mitgeteilt)
Bank für Sozialwirtschaft Karlsruhe
IBAN: DE38 6602 0500 0007 7722 00
BIC: BFSWDE33KRL

SEPA-Lastschriftmandat

Ich ermächtige die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Zahlungen von meinem Konto mittels Lastschrift einzuziehen. Zugleich weise ich mein Kreditinstitut an, die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. 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.

IBAN

Kreditinstitut

BIC

Datum

Unterschrift

* Sie helfen uns, Verwaltungskosten zu sparen, wenn Sie den Lastschrifteinzug wählen. Damit kommt ein noch höherer Anteil der Mittel direkt den Muskelkranken zugute.



Unsere Selbsthilfeorganisation wird gefördert durch die DAK-Gesundheit. Für die Inhalte dieser Veröffentlichung ist die Selbsthilfeorganisation verantwortlich. Etwaige Leistungsansprüche gegenüber den Krankenkassen sind hieraus nicht ableitbar.

*Prof. Dr. Jeanette Erdmann, Lübeck
Franziska Haarich, MSc
Stand: 07/2020*

Der Inhalt des Flyers wurde sorgfältig erarbeitet. Autorinnen und DGM übernehmen keine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Informationen. Insbesondere wird keine Haftung für sachliche Fehler oder deren Folgen übernommen. Dieser Flyer ersetzt nicht die ärztliche Konsultation.