

Muskelkrankheiten des Erwachsenenalters

Symptomatik, moderne Diagnostik und Therapie

Von Karl Christian Knop, Thorsten Rosenkranz und Peter Vogel

Erkrankungen der Skelettmuskulatur sind keine alltägliche Erscheinung in der ärztlichen Praxis. Dieser Eindruck wird noch dadurch vertieft, dass zu selten an die Möglichkeit einer Myopathie gedacht wird. Vermutlich werden Muskelkrankheiten zu sehr mit einer Manifestation im Kindesalter assoziiert, als dass man an sie denkt, wenn die Krankheit erst im mittleren oder höheren Lebensalter in Erscheinung tritt. Dabei stellen die Symptome einer Muskelkrankheit eine besondere diagnostische Herausforderung dar. Kernsymptom ist meist die Muskelschwäche (Parese). Metabolische Myopathien präsentieren sich vorrangig mit spontan oder erst unter Belastung auftretenden Myalgien und/oder Krampi.

Vorfelddiagnostik 1: Anamnese und klinischer Befund

Hinter der Klage eines Patienten über eine „allgemeine Schwäche“ können sich die verschiedensten Erkrankungen verbergen, bis hin zu einer Depression. Der Arzt muss klären, ob wirklich eine signifikante Schwäche im Sinne einer Parese vorliegt. Dazu kann die Präzisierung der Anamnese dienen: Kommt der Patient morgens einfach nicht aus dem Bett oder hat er Mühe beim Treppensteigen? Muss er sich am Geländer hochziehen? Kann er nur mühsam vom Stuhl aufstehen? Hat die Patientin neuerdings Mühe, ihre Wäsche aufzuhängen?

Bei der Untersuchung sollte man gezielt die Kraft proximaler Muskelgruppen testen, da sich hier die meisten Myopathien manifestieren. Beurteilen Sie nicht nur den Händedruck, sondern auch die Kraft bei der Vorwärts- und Seitwärtselevation der Arme; bitten Sie den Patienten, sich aus tiefer Hocke zu erheben. Und prüfen Sie am liegenden Patienten, ob er den Kopf gegen kräftigen Widerstand von der Unterlage anheben kann, denn die Kopfbeugemuskel sind bei vielen Myopathien frühzeitig beteiligt.

Die Autoren arbeiten im Muskellabor der Neurologischen Abteilung des AK St. Georg

Diagnostisch schwieriger zu bewerten als eine Muskelschwäche ist die Klage über Myalgien. Es beginnt damit, dass ein Patient oft schwer zwischen polytopen Gelenkschmerzen und eigentlichen Muskelschmerzen unterscheiden kann. Hier hilft die klinische Untersuchung: Ist die Muskulatur druckdolent oder sind die „passiven“ (vom Untersucher ausgeführten) Gelenkbewegungen schmerzhaft? Myalgien können in Ruhe bestehen, so bei der bekannten *Polymyalgia rheumatica*: dumpfer Muskel-Spontanschmerz, oft Nachtschweiß; keine Paresen, EMG o. B., meist hohe BSG; pathogenetische Beziehung zur (Riesenzell-)Arteriitis temporalis; gute Kortison-Responsivität. Bei anderen Patienten zeigen die Myalgien eine Belastungsabhängigkeit, gehen gelegentlich sogar in – oft wenig schmerzhaft – *Krampi* über: Hier besteht Verdacht auf eine *metabolische Myopathie* (s. u.). Einzuräumen bleibt, dass die Ursache von Myalgien auch nach Einsatz aller diagnostischen Methoden einschließlich der Muskelbiopsie nicht selten ungeklärt bleibt; ob man dann gleich den psychosomatischen Fächer entfalten sollte ist umstritten.

Vorfelddiagnostik 2: Kreatinkinase (CK)

Bei einem erhöhten CK-Wert wird in aller Regel vom Labor die myokardiale CK (CK-MB) mitbestimmt. Ist die CK-MB erhöht

ohne Hinweise auf eine Myokard-Erkrankung muss unter Verdacht auf eine „Makro-CK“ eine Untersuchung der CK-Isoenzyme erfolgen. Ist eine Makro-CK ausgeschlossen, kann man davon ausgehen, dass der hohe CK-Wert der Skelettmuskulatur entstammt (CK-MM). Eine solche „Hyper-CK-Ämie“ hat eine große Bedeutung in der Vorfelddiagnostik von Myopathien, sie muss allerdings differenziert betrachtet werden:

1. Leichte CK-Erhöhung (bis etwa zum Doppelten der Normgrenze) sieht man nicht selten auch bei „Gesunden“, bei Menschen, die über Jahre erhöhte CK-Werte bieten, aber keine Muskelkrankheit entwickeln.
2. Schwere Muskelarbeit kann die CK deutlich erhöhen; so weiß man, dass ein Muskelgesunder in den ersten Tagen nach einem Grand-mal-Anfall CK-Werte von mehreren 1000 U/l bieten kann.
3. Neurogene Erkrankungen zeigen nicht selten eine leichte Erhöhung des CK-Wertes.
4. Eine normale CK schließt eine Myopathie keinesfalls aus. So kann die CK bei chronischen Myositiden normal sein, wenn sich die Erkrankung in einem Latenzstadium befindet; ebenso bei metabolischer Myopathie, wenn eine provozierende Muskelbelastung nicht vorangegangen ist.
5. CK-Werte deutlich über 500 U/l sind dagegen – sofern keine Maximalbelastung der Muskulatur (siehe unter 2.) vorangegangen ist – stets verdächtig auf Myopathie.
6. Extrem hohe CK-Werte (mehrere 10 000 U/l) sind das Charakteristikum der *Rhabdomyolyse*, einer großvolumigen Schädigung vom Muskelfasern. Ein Patient mit Rhabdomyolyse ist in aller Regel sehr krank, die betroffenen Muskelgruppen zeigen eine teigige Schwellung. Da neben der CK auch große Mengen von Myoglobin aus den Muskelzellen freigesetzt werden, besteht die Gefahr einer Verstopfung der Nierentubuli mit konsekutivem akutem Nierenversagen. Die

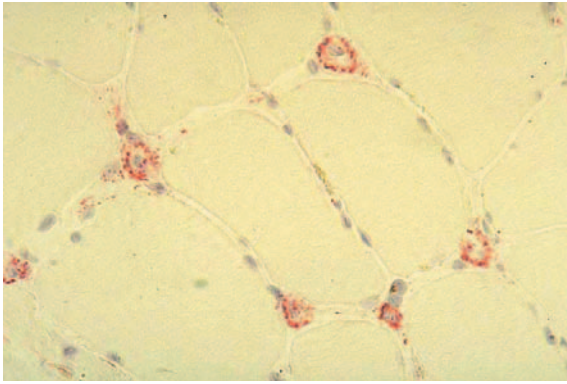


Abb. 1: Dermatomyositis, MAC-positive Kapillaren (Komplement C5b-9 Immunohistochemie)

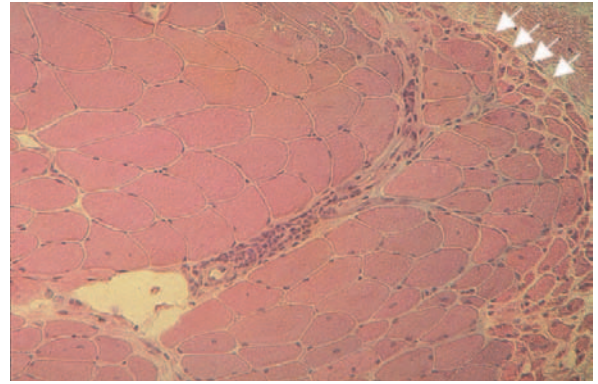


Abb. 2: Dermatomyositis, perivaskuläres Infiltrat und perifaszikuläre Atrophie [Pfeile] (HE)

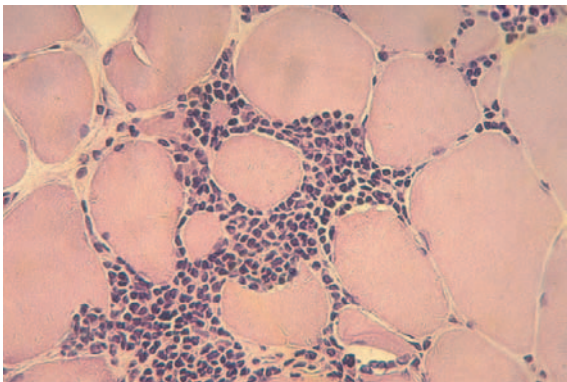


Abb. 3: Polymyositis, endomyosiales Infiltrat mit Faserinvasion (HE)

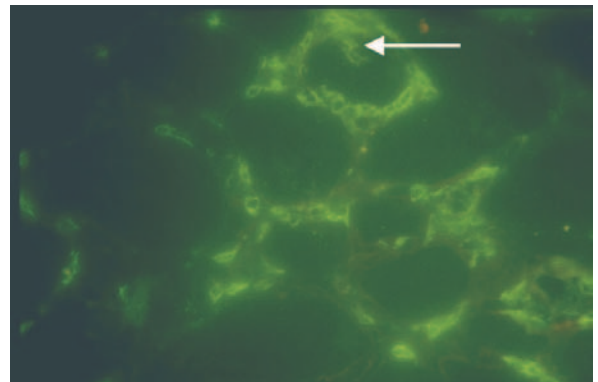


Abb. 4: Polymyositis, CD8+ T-Zellen mit Faserinvasion [Pfeil] (CD8-Immunfluoreszenz)

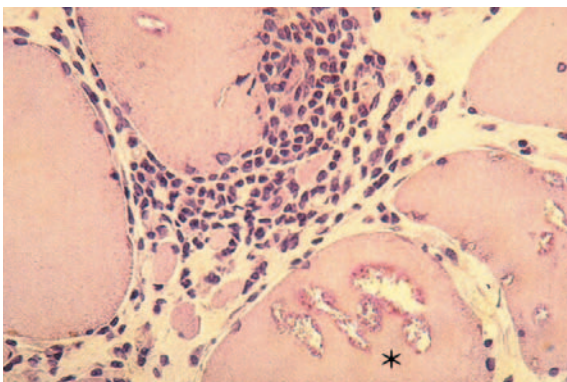


Abb. 5: Inclusionbody Myositis, endomyosiales Infiltrat, rimmed-vacuoles* (HE)

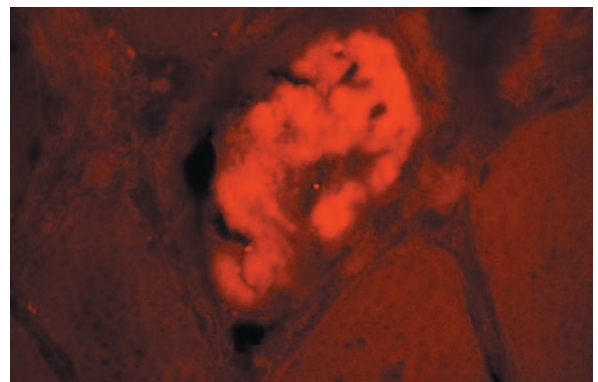


Abb. 6: Inclusionbody Myositis, Amyloidablagerung (Kongo-rot-Immunfluoreszenz)

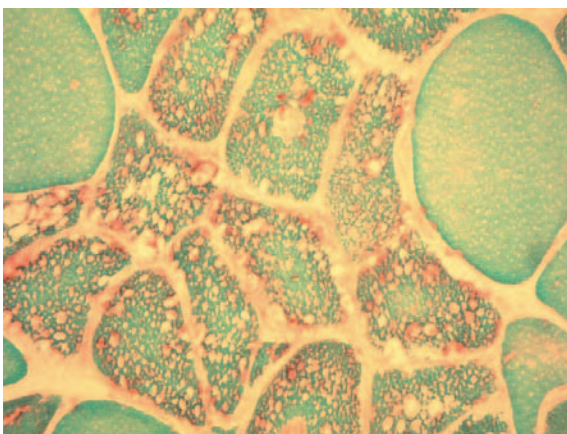


Abb. 7: Saure-Maltase-Mangel, vakuoläre Myopathie, saure Phosphatase - positive lysosomale Vakuolen (Saurer Phosphatase)

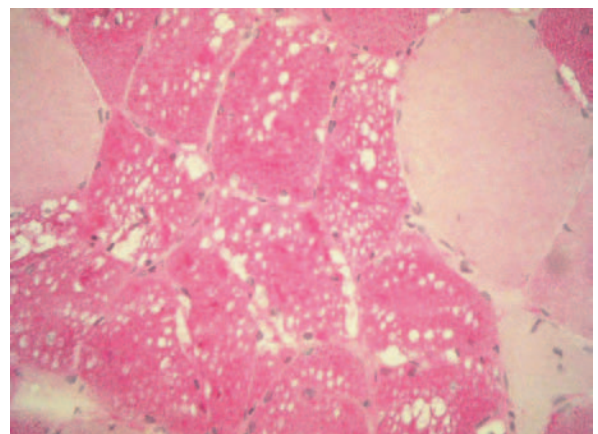


Abb. 8: Saure-Maltase-Mangel, Glykogenspeicherung, aus größeren Vakuolen ist das Glykogen teils herausgelöst (PAS)

Ursachen einer Rhabdomyolyse sind vielfältig (metabolisch, toxisch: siehe unten). Die noch geübte Bestimmung der Aldolase ist u. E. obsolet, da dieses Enzym weniger spezifisch ist als die CK und keine zusätzliche Information liefert.

Spezifische Diagnostik 1: Elektromyographie

Ergibt sich aus der oben genannten Konstellation der Verdacht auf Muskelerkrankung, ist der (entscheidende) nächste Schritt die *elektromyographische* Untersuchung. Diese sollte Neurologen mit besonderer Erfahrung vorbehalten bleiben, da das Spektrum elektromyographischer Veränderungen bei Myopathien außerordentlich breit ist. Es reicht von unauffälligen über „klassisch-myogene“ Befunde bis zu Veränderungen, die schwer gegen „neurogene“ abzugrenzen sind.

Spezifische Diagnostik 2: Myopathologie

Mittels Anamnese, klinischem und elektromyographischem Befund ist nur bei wenigen Patienten eine endgültige Diagnose zu stellen; so bei

- eindeutiger Familienanamnese, vor allem bei den Muskeldystrophien
- typischer Symptomkonstellation wie Myopathie plus Myotonie = Dystrophia myotonica.

In allen anderen Fällen konvergieren Anamnese, Klinik und EMG-Befund günstigstenfalls auf die Syndrom-Diagnose „Myopathie“. Entscheidender Baustein für weitere artdiagnostische Zuordnung ist oft der *myopathologische Befund*. Es muss eine *Muskelbiopsie* erfolgen. Dazu mit Hinblick auf die im eigenen myopathologischen Labor gemachten Erfahrungen folgende Bemerkungen:

- Von großer Bedeutung ist die Auswahl des richtigen *Biopsie-Muskels*; er sollte klinisch und elektromyographisch nicht zu leicht und nicht zu schwer betroffen sein, weil man sonst entweder einen schwer zu bewertenden Grenzbefund zum Normalen zu erwarten hat oder eine terminale Gewebestruktur, die keine weiteren diagnostischen Aufschlüsse zulässt. Zu wählen ist am besten ein mittelschwer paretsischer Muskel. Wenn symmetrischer Befall vorliegt; kann man den Muskel der einen Seite elektromyographisch untersuchen, den der anderen Seite biopsieren; die Biopsie eines zuvor elektromyographisch untersuchten Muskels sollte wegen der Ge-

fahr einer „Nadel-Myositis“ unterbleiben. Als hilfreich bei der Auswahl des Biopsie-Muskels hat sich das MRT erwiesen, das in der T1-Wichtung Atrophie individueller Muskeln und in der fettunterdrückten TIRM-Sequenz am Ort des pathologischen Geschehens Muskelödem aufzeigen kann.

- Die Biopsie, die – außer bei kleinen Kindern – stets in Lokalanästhesie erfolgen kann, sollte spezialisierten Chirurgen vorbehalten bleiben, die eine exakt an der Faszikelstruktur des Muskels orientierte Entnahme ohne – für den Myopathologen störende – Quetschung des Muskelgewebes garantieren.
- Das Gewebe muss schnell nach der Entnahme (Transportwege bis ca. eine Stunde sind tolerabel) aufgeblickt und in Stickstoff gekühltem Methylbutan tiefgefroren werden. Direkt danach können Kryostat-Schnitte angefertigt werden.

DIE WICHTIGEN MUSKELKRANKHEITEN DES ERWACHSENENALTERS 1. ENTZÜNDLICHE MUSKELERKRANKUNGEN (Myositiden)

Da durch Bakterien (Borrelien u. a.), Viren (HIV, Coxsackie, Influenza) oder Parasiten (Trichinen, Toxoplasmen, Zystizerken) hervorgerufene Muskelentzündungen in unseren Breiten selten sind, sollen im Folgenden die nichterregerbedingten Myositiden dargestellt werden.

Idiopathische dysimmunogene Myositiden (Tab. 1) stellen die größte Gruppe der erworbenen Myopathien im Erwachsenenalter dar: *Dermatomyositis* (DM), *Polymyositis* (PM) und *sporadische Einschlusskörperchen-Myositis* (englisch: sporadic inclusion body myositis = sIBM). Letztere ist dem Nicht-Spezialisten sicher am wenigsten bekannt, stellt aber die häufigste Myositis der zweiten Lebenshälfte dar.

Davon abzugrenzen sind entzündliche Myopathien bei Vaskulitiden, Overlap-Syndromen wie dem Anti-Synthetase-Syndrom (Jo-1-Antikörper positive Myositis-Synovitis-Alveolitis), bei rheumatoider Polyarthrit, Lupus Erythematodes oder Sklerodermie sowie beim hypereosinophilen Syndrom, aber auch die granulomatöse Myositis im Rahmen einer Sarkoidose.

Pathogenetisch sind die herausgestellten drei Myositiden heterogen. Während bei der Polymyositis eine direkte Attacke von T-Lymphozyten gegen Muskelfasern gerichtet ist, handelt es sich bei der Dermatomyositis eigentlich um eine Vaskulitis kleiner Muskel- (und Haut-)Gefäße. Bei der sIBM wird in letzter Zeit zunehmend sogar an einer primär entzündlichen Genese gezweifelt.

Klinisches Leitsymptom aller Myositiden sind Paresen und Atrophien, während zusätzliche, nennenswerte Schmerzen nur bei der Dermatomyositis zu verzeichnen sind. Ein Patient, der über Muskelschmerzen klagt, aber keine Paresen oder Atrophien aufweist, hat mit großer Wahrscheinlichkeit keine dieser Myositiden sondern eine metabolische Myopathie (s. u.).

Bei der *Dermatomyositis* (DM) handelt es sich um eine Muskelerkrankung, die sich meist subakut, über Wochen mit gelegentlich schmerzhaften Paresen der proximalen Extremitäten und des Gliedergürtels manifestiert. Die Kreatinkinase kann normal, aber auch bis zu 50fach erhöht sein. Darüber hinaus können heliotrope Hautveränderungen um die Lider und auf den Wangen, UV-Licht-sensitive Erytheme im Decolletee und Nagelwallveränderungen mit Teleangiektasien vorliegen. Einzig pathognomisch sind jedoch nur die selten zu findenden Gottron'schen Knötchen über den kleinen Fingergelenken. Eine Assoziation im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms mit zum Teil noch okkulten Tumorerkrankungen kommt bei acht bis dreißig Prozent der Patienten vor.

	DM (Dermatomyositis)	PM (Polymyositis)	IBM (Einschlusskörperchen-Myositis)
Alter	Kinder / Erwachsene	Erwachsene	> 50 Jahre
Dynamik	akut → subakut	akut → subakut	chronisch → Jahre
Paresen	proximal > distal	proximal > distal	Fingerbeuger, Quadriceps
Myalgien	+	(+)	selten
CK	N → 100fach ↑	N → 100fach ↑	N → 10fach ↑
EMG	Spontanaktivität, myogen	Spontanaktivität, myogen	Spontanakt., myogen, neurogen
Haut	+	nein	nein
Herz	+	+	nein
paraneoplastisch	gelegentlich	sehr selten	nein

Histologisch zeigen sich perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate, die sich im Perimysium ausbreiten, in denen sich zahlreiche CD 4+ T-Zellen und B-Lymphozyten nachweisen lassen. Die Wände der kleinen Muskelgefäße können verdickt, die Lumina gelegentlich auch thrombosiert sein, in den Muskelkapillaren gelingt immunhistochemisch der Nachweis des Komplement-vermittelten *membrane-attack-complex* (Abb. 1). Eindrücklichster Befund ist eine perifaszikuläre Atrophie, eine Degeneration der in der Faszikelperipherie gelegenen Muskelfasern; diese ist Folge der Ischämie bzw. Hypoxie der so genannten letzten Wiese des Muskelfaszikels (Abb. 2). Diese Veränderungen machen deutlich, dass es sich bei der DM eigentlich um eine Vaskulitis mit einem gegen die kleinen Gefäße des Muskels und der Haut gerichteten überwiegend humoralen entzündlichen Effektormechanismus handelt.

Die *Polymyositis* (PM) weist meist einen langsameren Verlauf und seltener Schmerzen auf, bietet jedoch ein ähnliches klinisch-neurologisch Bild wie die Dermatomyositis ohne Hautveränderungen, unterscheidet sich aber histologisch eindrucklich von der DM: Es imponieren endomysiale lymphozytäre Infiltrate, die nichtnekrotische Muskelfasern invadieren (Abb. 3). Dieses Charakteristikum definiert die Myositis und grenzt sie von anderen, mit Infiltraten einhergehenden Myopathien wie Muskeldystrophien oder nekrotisierenden Myopathien ab. Die Muskelfaserzerstörung erfolgt durch einen direkt zellvermittelten, entzündlichen Effektormechanismus. Hierbei werden zytotoxische CD8+ T-Lymphozyten (Abb. 4) durch eine über den HLA-Hauptkompatibilitäts-Komplex 1 vermittelte Antigenpräsentation der Muskelzelle ange lockt und durch weitere co-stimulierende Signale aktiviert. Die Zytolyse wird unter anderem über „Perforin“ bewerkstelligt, welches die Muskelzellmembran perforiert. Der Einstrom von Calcium und kolloid-osmotischen Substanzen bewirkt die Nekrose der Muskelfaser.

Die *sporadische Einschlusskörperchen-Myositis* (sIBM) unterscheidet sich klinisch deutlich von der Dermato- und Polymyositis. Die Patienten sind in der Regel über 50 Jahre alt, und der Verlauf der Muskelschwäche ist schleichend, zum Teil über Jahre. Augenfällig ist die initiale Prädilektion der Paresen, die vor allem die langen Finger- und Handgelenksbeuger sowie die Quadricepsmuskulatur betrifft. Im Verlauf entwickelt sich bei vielen Patienten eine Dysphagie. Histologisch zeigt sich auf den ersten Blick das Bild einer Polymyositis mit endomysialen lymphozytären Infiltraten, die intakte,

nichtnekrotische Muskelfasern invadieren. Charakteristischerweise finden sich allerdings in zahlreichen Muskelfasern basophil gesäumte Vakuolen, so genannte *rimmed vacuoles* (Abb. 5), die eine sIBM von einer PM abgrenzen. Da diese aber nicht spezifisch für eine sIBM sind, sondern auch bei anderen Myopathien vorkommen, ist ein weiteres der folgenden Kriterien für die histologische Diagnose der sIBM zu fordern: Der Nachweis von Amyloid (Abb. 6), von hyperphosphorylierten Proteinen oder der elektronenoptische Nachweis intranukleärer oder intrazytoplasmatischer Einschlüsse von 15–18 nm Tubulofilamenten.

Während Dermato- und Polymyositis meist auf eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden, Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid) oder intravenöse Immunglobuline ansprechen, sind die Behandlungserfolge bei der sIBM enttäuschend. Aufgrund der Ähnlichkeit der entzündlichen Reaktion zur PM wird die sIBM zwar zu den dysimmunogenen Myositiden gezählt, diskutiert wird aber zunehmend ein primär degenerativer Pathomechanismus wie bei den hereditären Einschlusskörper-Myopathien. Hierfür spricht der Nachweis bestimmter alterierter intrazellulärer Proteine (β -Amyloid, β -Amyloid-Precursor-Protein, hyperphosphoryliertes Tau, Ubiquitin), die möglicherweise zytotoxische Prozesse auslösen. Die Rolle dieser Proteine in der Pathogenese der sIBM ist jedoch noch unklar.

Das praktische Vorgehen in der Behandlung der DM und PM beinhaltet eine initiale Therapie mit Prednison (etwa 1 mg/kg KG) über mindestens drei bis vier Wochen, bis es entweder zu einer klinischen Besserung (kein weiterer Progress oder sogar Rückbildung der Paresen) oder einem Rückgang der CK kommt. Dann kann eine vorsichtige wöchentliche Reduktion der Prednisonosis über etwa zehn Wochen unter Monitoring des Befundes und der CK bis an oder unter die Cushing-Schwelle erfolgen. Erneute klinische Verschlechterung bzw. schwere Verläufe mit kardialer oder extramuskulärer Beteiligung machen eine Therapieeskalation i. S. eines Einsatzes von Immunsuppressiva erforderlich, wobei Imurek und Methotrexat dabei Mittel der ersten Wahl darstellen (*nota bene*: bei Imurek mehrmo-

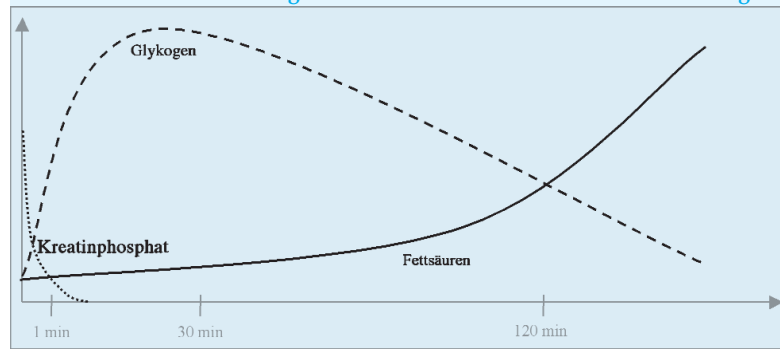
serve-Medikament bei therapierefraktären oder rasch rezidivierenden Verläufen eingesetzt. Alternativ kann bei der DM ein Behandlungsversuch mit intravenösen Immunglobulinen unternommen werden. Bei der sIBM kann eine zeitlich begrenzte Therapie mit Glukokortikoiden oder intravenösen Immunglobulinen versucht werden, da einzelne Pat. hiervon profitieren können, ein Progress des langfristigen Krankheitsverlauf meist allerdings nicht aufzuhalten ist. Zudem lehnen die Krankenkassen unter Hinweis auf die „Off-label-Konstellation“ heute meist die Kostenübernahme für derartige kostspielige Therapien ab.

2. Metabolische Myopathien

Als „metabolische Myopathien“ werden die *Glykogenosen* (Störungen der Glykolyse sowie des hydrolytischen und lysosomalen Glykogenabbaus), die *Lipidstoffwechselstörungen* der Muskulatur (Fettsäuretransport in die Mitochondrien und Fettsäure-Oxidation) und die *Störungen der oxidativen Phosphorylierung in der Atmungskette* zusammengefasst.

Die wichtigsten Energieträger der Muskelzelle sind Glukose bzw. dessen Speicherstoff Glykogen und Fettsäuren. Defekte im Metabolismus dieser Substrate sowie deren gemeinsamer Endstrecke, der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien führen unter Umständen zu einer pathologischen Speicherung von Glykogen und Lipiden in den Muskelfasern, vor allem aber zu einer reduzierten ATP-Synthese, der daraus resultierende Energiemangel zu den Symptomen der Muskelkrankheit. Werden bei motorischer Ruhe in der Resorptionsphase vorwiegend freie Glukose und in der Postresorptionsphase überwiegend Fettsäuren oxidiert, so wird bei kurzzeitiger, intensiver, maximaler muskulärer Belastung zunächst rasch verfügbares Kreatinphosphat und vor allem Glykogen verstoffwechselt. In Abhängigkeit von der Intensität der Muskelarbeit kommt es bald zur Erschöpfung der Glykogenspeicher in den Muskelzellen, während bei fortgesetzter submaximaler Belastung zunehmend Fettsäuren aus extramuskulären Fettdepots zur Energiegewinnung herangezogen werden, die schließlich die Hauptenergiequelle darstellen (Grafik 1).

Grafik 1: Substrate des Energiestoffwechsels der Muskulatur bei Belastung



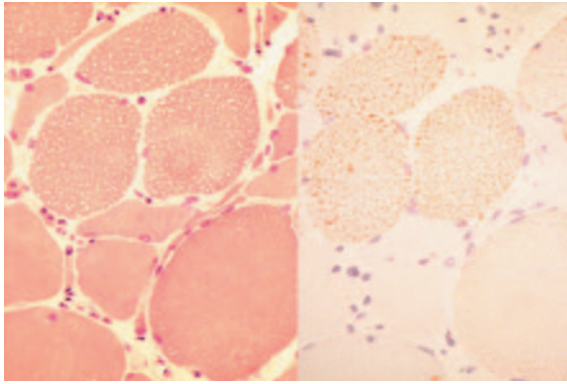


Abb. 9: Carnitin-Mangel, feintropfige Lipidspeicherung (HE/Oil-red-O)

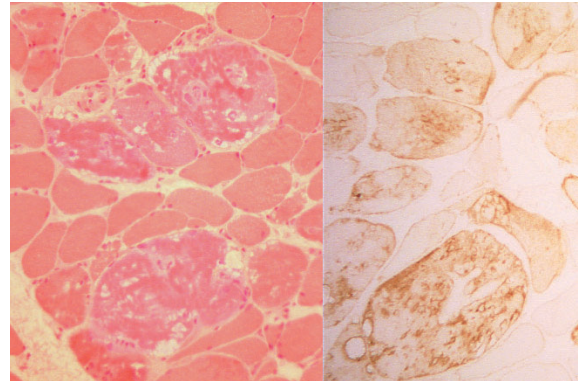


Abb. 10: CPT-Mangel, Rhabdomyolyse, nekrotische Muskelfasern, NCAM-positive Fasern, als Ausdruck der Regeneration (HE/NCAM-Immunhistochemie)

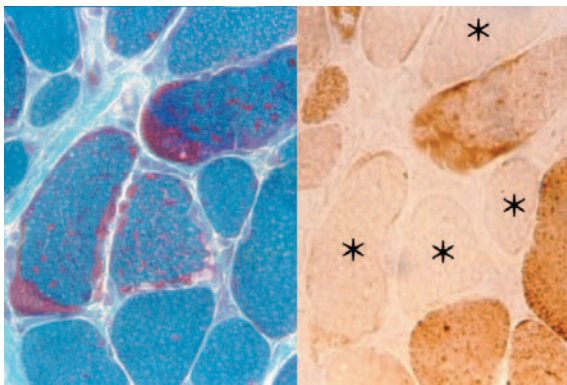


Abb. 11: Mitochondriale Myopathie, ragged-red-fibers und Cytochrom-C-Oxidase negative Muskelfasern* (Gomori-Trichrom/Cytochrom-C-Oxidase)

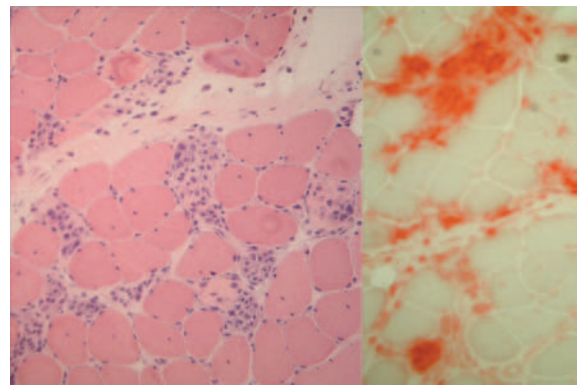


Abb. 12: nekrotisierende Myopathie, Fasernekrosen (HE/Saure-Phosphatase) Mitochondriale Myopathie, ragged-red-fibers und Cytochrom-C-Oxidase negative Muskelfasern* (Gomori-Trichrom/Cytochrom-C-Oxidase)

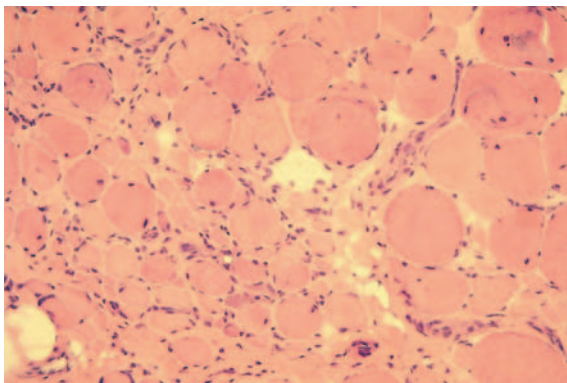


Abb. 13: Muskeldystrophie Becker-Kiener (HE)

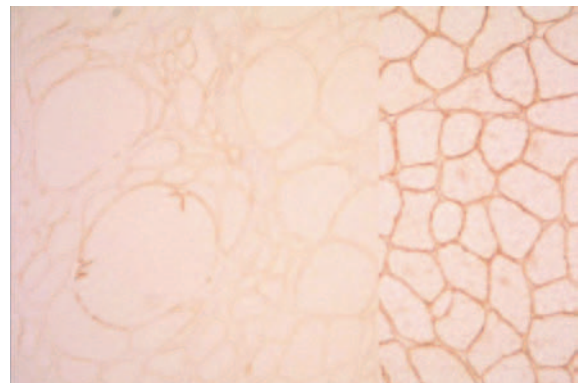


Abb. 14: Muskeldystrophie Becker-Kiener: Stark reduzierte Dystrophin-Expression [links] und normale Kontrolle [rechts]. (Dystrophin-Immunhistochemie)

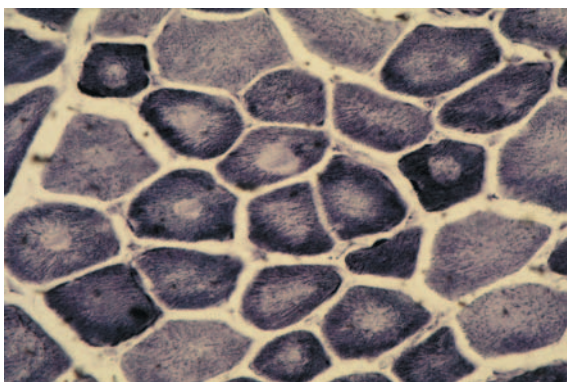


Abb. 15: Central-core-Myopathie (NADH)

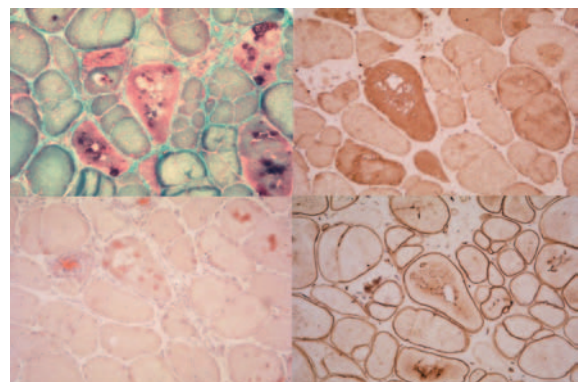


Abb. 16: Myofibrilläre Myopathie mit Speicherung von Desmin, Spectrin und Amyloid. (Gomori-Trichrom/Desmin-Immunhistochemie/Spectrin-Immunhistoch./Kongo-rot, korrespondierende Färbungen im Uhrzeigersinn)

Hieraus wird ersichtlich, dass muskuläre *Glykogenosen* wie ein Phosphorylase-mangel (McArdle) in Ruhe häufig keine Beschwerden verursachen, während sich schon in der Frühphase muskulärer Arbeit eine Belastungsintoleranz mit Myalgien, Muskelsteifigkeit, Krampi oder Muskelschwäche entwickelt, deren Symptome nach körperlicher Schonung, meist nach Minuten oder wenigen Stunden, abklingen. Insbesondere Patienten mit einem Phosphorylase-mangel beschreiben ein „Secondwind“-Phänomen bei fortgesetzter leichterer muskulärer Belastung mit Besserung der Beschwerden, da dann zunehmend Fettsäuren oxidiert werden, deren Stoffwechselweg nicht gestört ist. Demgegenüber deuten muskuläre Beschwerden, die erst nach mehrstündigen Dauerbelastungen auftreten auf eine Störung im muskulären *Lipidstoffwechsel* wie bei einem Defekt der Carnitin-Palmityl-Transferase II.

Rezidivierende Rhabdomyolysen mit Entwicklung von Myoglobinurien und konsekutiver akuter tubulärer Niereninsuffizienz kommen sowohl bei Störungen des Lipid- als auch des Kohlenhydratstoffwechsels vor und können durch körperliche Belastung oder bei Lipidstoffwechselstörungen auch durch Fasten ausgelöst werden.

Der bei Verdacht auf metabolische Myopathie oft eingesetzte Laktat-Ischämie-Test birgt die Gefahr der Provokation einer Rhabdomyolyse, und seine Resultate sind – auch in der nichtischämischen Variante – nicht selten schwer interpretierbar. Letztlich kommt ihm bei der Entscheidung, ob eine Indikation zur Muskelbiopsie besteht, keine Bedeutung zu.

Während sich einige *Glykogenosen* bereits in der frühen Kindheit, meist in Form einer Multisystemerkrankung mit Beteiligung der Leber, der Skelettmuskulatur, teilweise des Herzmuskels, der Niere, der Erythrozyten (Anämie) und des ZNS manifestieren, können sich adulte Formen durchaus erst im späteren Erwachsenenalter bemerkbar machen. Dabei handelt es sich meist um Verlaufsformen mit vorwiegender Skelettmuskulaturbeteiligung (Tab. 2). Hierbei lassen sich

Formen mit muskulärer Belastungsintoleranz (Phosphorylase-mangel, s. u.) von denen mit einer langsam progredienten Myopathie mit fixierten atrophischen proximalen Paresen (Saure-Maltase-Mangel, s. u.) unterscheiden, wobei die letztere *Glykogenose* in ca. einem Drittel der Fälle eine Beteiligung der Atemhilfsmuskulatur mit früher respiratorischer Insuffizienz aufweist.

Histologisch zeigen die *Glykogenosen* das Bild einer vakuolären Myopathie mit pathologischer Glykogenspeicherung. Diese Veränderungen sind am deutlichsten beim *Saure-Maltase-Mangel*, einer Störung des lysosomalen Glykogenabbaus. Hier finden sich neben den Veränderungen eines chronischen myopathischen Prozesses vor allem eine über die gesamte Faser verteilte vakuoläre lysosomale Glykogenspeicherung (Abb. 7, 8). Beim *Phosphorylase-mangel* (McArdle) und *Phosphofruktokinase-mangel* sind myopathische Veränderungen in der Regel gering ausgeprägt, es findet sich eine eher subsarkolemmale Glykogenspeicherung. Diese beiden *Glykogenspeichermyopathien* lassen sich bereits enzymhistochemisch durch die fehlende Färbereaktion am Kryostatschnitt identifizieren, während die übrigen *Glykogenosen* nur mittels biochemischer und molekulargenetischer Untersuchungen weiter einzuordnen sind.

Die Therapie von *Glykogenspeichererkrankungen* ist zurzeit unbefriedigend, eine proteinreiche Diät kann in fast allen Fällen empfohlen werden. Beim *Phosphorylase-mangel* (McArdle) kann die Zufuhr von Glukose, Fruktose oder Saccharose die Belastungsintoleranz bessern und die Gefahr von Rhabdomyolysen senken. Therapieversuche mit Vitamin B₆ und Kreatin-Monophosphat können in Einzelfällen zu einer Besserung der Belastungsintoleranz beitragen, eine im Hinblick auf die Pathogenese sinnvoll erscheinende Erhöhung des Fettsäurespiegels ist als Langzeittherapie nicht praktikabel.

Myopathien durch *Störungen im muskulären Lipidstoffwechsel* entstehen bei Defekten des Fettsäuretransports vom Zytoplasma in die Mitochondrien, hervorgerufen durch

einen muskulären oder systemischen Carnitinmangel (Carnitin ist ein Transportmolekül, das Fettsäuren durch die Mitochondrienmembran transportiert), durch einen Mangel der Carnitin-Palmityl-Transferase-II (ein Enzym, welches zusammen mit anderen Enzymen den Transport von Fettsäure-Carnitin-Estern in die Mitochondrien katalysiert) und durch Defekte der Fettsäure Beta-Oxidation in den Mitochondrien.

Patienten mit *muskulärem Carnitinmangel* bieten das Bild einer langsam progredienten Myopathie mit vorwiegend proximalen Paresen, gelegentlicher Belastungsintoleranz sowie in etwa 25 Prozent der Fälle auch eine Kardiomyopathie. Wegweisend ist die Bestimmung des Carnitins im Muskelgewebe und Serum, Letzteres zur Abgrenzung eines systemischen Carnitinmangels. In der Muskelbiopsie imponiert das Bild einer vakuolären Myopathie mit starker über die gesamte Muskelfaser verteilter Neutralfett-speicherung vor allem in Typ-I-Fasern (Abb. 9). Das Ausmaß der sonstigen myopathischen Veränderungen kann stark variieren. Therapeutisch wird eine fettarme und kohlenhydratreiche Diät mit häufigen kleinen Mahlzeiten sowie die Substitution von L-Carnitin empfohlen.

Patienten mit *Carnitin-Palmityl-Transferase-II (CPT-II)-Mangel* leiden unter rezidivierenden Rhabdomyolysen, teilweise induziert durch Fasten, körperliche Anstrengung, Kälte oder Infekte; weiterhin unter Myalgien, Muskelsteifigkeit und Muskelschwäche nach lang anhaltender körperlicher Belastung. Im Gegensatz zum Carnitinmangel weisen Muskelbiopsien beim CPT-II-Mangel in der Regel keine nennenswerten Lipidspeicherung auf, die myopathologischen Veränderungen sind meist gering ausgeprägt und diagnostisch unspezifisch. Nach Rhabdomyolyse finden sich nekrotische und geschwollene Fasern (Abb. 10). Die Diagnosestellung erfolgt durch biochemische Analyse der CPT-II-Aktivität im Muskel. Eine spezifische Therapie existiert nicht, muskuläre Beschwerden können durch kohlenhydratreiche Diät reduziert, provozierende Situationen (s. o.) müssen vermieden werden.

Eine dritte Gruppe von Störungen im muskulären Lipidstoffwechsel sind Defekte der *Beta-Oxidation der Fettsäuren* in den Mitochondrien. Hier werden Fettsäuren durch verschiedene, substratspezifische Aycl-CoA-Dehydrogenasen schrittweise zu Acetyl-CoA dehydriert, welches in den Zitratzyklus eingeschleust wird, die entstehenden Reduktions-Äquivalente (FADH₂, NADH) werden in der Atmungskette zur Energiegewinnung herangezogen. Pathogenetisch wer-

Tab. 2: Muskuläre Leitsymptome der häufigeren Glykogenosen im Erwachsenenalter

	Belastungs-intoleranz	Myalgien	Krampi	Rhabdomyolysen	Progrediente Paresen
Saure-Maltase-Mangel (II, Pompe)					+
Debranching-Enzyme-Mangel (III, Forbes)	+				+
Brancher-Enzyme-Mangel (IV, Andersen)	+	(+)			+
Phosphorylase-Mangel (V, McArdle)	+	+	+	+	
Phosphofruktokinase-Mangel (VII, Tarui)	+	+	+	+	
Phosphorylase-B-Kinase-Mangel (VIII)	+	+	+	+	

den ein Mangel an Kurzketten-, Mittelketten-, Langketten und multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenasen unterschieden, am häufigsten ist in Europa ein Defekt der Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase (Inzidenz 1:10.000). Die klinischen Symptome adulter Verlaufsformen ähneln denen des CPT-II-Mangels, frühkindliche Manifestationen weisen schwere Verläufe mit Leber, Herz und ZNS-Beteiligung auf. Histologisch findet sich meist eine unterschiedlich ausgeprägte Lipidspeicherung in Muskelfasern, biochemisch ist der muskuläre und Lebercarnitingehalt sekundär vermindert, die Diagnose eines Beta-Oxidationsdefektes gelingt durch Bestimmung der Metabolite im Serum in der Tandem-Massenspektrometrie. Therapeutisch ist kohlenhydratreiche, fettarme Diät mit häufigen Mahlzeiten zu empfehlen, die Substitution mit Carnitin kann versucht werden.

Mitochondriale Myopathien im engeren Sinne werden verursacht durch Defekte der fünf Komplexe der Atmungskette und führen zu gravierenden Funktionsstörungen der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS). Ursache ist eine Vielzahl verschiedener Mutationen der mitochondrialen DNA (mtDNA), die sehr viel häufiger mutiert als nukleäre DNA. Neben einem maternalen gibt es auch autosomale Erbgänge, da eine Vielzahl von Untereinheiten der Atmungskette nukleär kodiert wird. Mutierte und nichtmutierte mtDNA können nebeneinander in einem Mitochondrium oder in einer Zelle vorkommen (Heteroplasmie). Erst wenn der Gehalt mutierter mtDNA einen organspezifischen Schwellenwert überschreitet, kommt es zu Funktionsstörungen der Zelle und damit zu Krankheitssymptomen. Durch eine Vermehrung von Mitochondrien in der Zelle können Funktionsstörungen zunächst kompensiert werden.

Das klinische Bild mitochondrialer Erkrankungen ist heterogen. Überlappungen mitochondrialer Syndrome sind häufig. Darüber hinaus weisen ähnliche Phänotypen häufig unterschiedliche Mutationen (Deletionen, Punktmutationen) der mtDNA oder nukleärer DNA auf. Typisches Beispiel einer mitochondrialen Enzephalomyopathie ist die *chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie (CPEO)*. Zu dieser können weitere muskuläre und extramuskuläre Symptome hinzutreten (Tab. 3, 4).

Die Diagnostik richtet sich nach den klinischen Leitsymptomen, sollte aber eine Bestimmung des Serumlaktats (bei ca. der Hälfte der Patienten erhöht), ggf. auch des Liquorlaktats (bei etwa einem Drittel der Patienten erhöht) mit einschließen. Bei Hinweisen auf Belastungsintoleranz oder Myo-

pathie kann der standardisierte Laktat-Schwellenwert-Belastungstest mit Bestimmung von Laktat und Pyruvat hilfreich sein. Die Muskelbiopsie kann auch bei Pat. mit vorwiegend extramuskulärer Manifestation mitochondriale Auffälligkeiten zeigen. Charakteristisches Merkmal einer mitochondrialen Myopathie sind so genannte *ragged red fibers*, degenerierende Muskelfasern mit deutlich vermehrten Mitochondrienkonglomeraten und zerrissen oder fragmentiert erscheinender myofibrillärer Binnenstruktur. In den enzymhistochemischen Färbungen weisen „ragged red fibers“ sowie nicht degenerierte Muskelfasern häufig eine Verminderung der mitochondrialen Cytochrom-C-Oxidase auf (Abb. 11). Elektronenoptisch finden sich abnorme Mitochondrien mit Crista-Proliferationen oder parakristallinen Einschlüssen. Die Diagnostik des tiefgefrorenen Muskelgewebes beinhaltet die biochemische Untersuchung der Aktivität der verschiedenen Enzymkomplexe der OXPHOS sowie die molekulargenetische Untersuchung in speziell erfahrenen Labors zur Einordnung des mitochondrialen Genotyps. Molekulargenetische Untersuchung aus Leukozyten ist möglich, aufgrund der Heteroplasmie kann in diesen Zellen aber nur ein geringer Anteil mutierter mtDNA vorliegen, sodass mtDNA aus klinisch betroffenen Organen wie z. B. Muskelgewebe untersucht werden muss.

Eine kausale Therapie ist bislang nicht bekannt, je nach vorliegendem Defekt der OXPHOS kann eine Substitution mit Coen-

zym Q, Vitamin C und K oder Riboflavin versucht werden. Bei sekundärem Carnitinmangel kann eine Substitution mit L-Carnitin erfolgen. Supplementation mit Kreatin-Monophosphat kann in Einzelfällen die Belastungsintoleranz bessern.

3. Endokrine und exogen-toxische Myopathien

Der Muskelstoffwechsel, insbesondere der Kohlenhydratstoffwechsel, die Synthese und Degradation von Proteinen sowie die Elektrolytkonzentrationen werden wesentlich durch Hormone reguliert, sodass *endokrine Erkrankungen* zu Myopathien führen können. Diese finden sich bei Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenfunktionsstörungen, bei hypophysärer Akromegalie und Hypopituitarismus, beim primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom), beim M. Addison sowie beim Hyperkortizismus. Klinisch bestehen meist proximale Paresen oder generalisierte Muskelschwäche sowie rasche Ermüdbarkeit. Die Therapie der endokrinen Störung ist zugleich die Therapie der Myopathie. Wegen ihrer Häufigkeit werden Myopathien bei Hyper- und Hypothyreose und die Steroidmyopathie besonders hervorgehoben.

Bei der *thyreotoxischen Myopathie* finden sich klinisch proximale Paresen, teilweise mit Atrophien und Myalgien. Während die CK meist in der Norm liegt, weist das EMG häufig myogene Veränderungen auf. Ur-

Tab. 3: Manifestationen mitochondrialer Enzephalomyopathien

Organ / Erkrankung	Symptome
Chronisch Externe Ophthalmoplegie (CPEO)	Ptosis, Bulbusmotilitätsstörung
Myopathie	Paresen, Atrophien, Myalgien, Belastungsintoleranz
Neuropathie	Paresen, Atrophien, sensible Störungen, abgeschwächte Reflexe
Enzephalopathie	fokale + extrapyramidale Symptome, Ataxie, Anfälle, Demenz
Retinitis pigmentosa, Optikusatrophy	Visusminderung
Gehör	sensorische Schwerhörigkeit
Kardiomyopathie	Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz
Endokrine Organe	Diabetes mellitus, Hypogonadismus

Tab. 4: Mitochondriale Syndrome mit Muskelbeteiligung (Auswahl)

Syndrom	Zusätzliche Symptome
CPEO Kearns- Sayre- Syndrom	Belastungsintoleranz, Myopathie, Kleinwuchs, Laktatazidose, Ataxie, Demenz, Hypakusis, Retinopathie, Neuropathie, Reizleitungsstörungen, endokrine Störungen, sideroblastische Anämie.
MELAS Mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose, „stroke-like-episodes“	CPEO, Myopathie, Kardiomyopathie, Ataxie, Demenz, Hypakusis, endokrine Störungen.
MERRF Myoklonus Epilepsie, Ragged-Red-Fibers	Ataxie, Demenz, Pyramidenbahnzeichen, Myopathie, Neuropathie, Hypakusis
MNGIE Myo-,Neuro-,Gastrointestinale Enzephalopathie	CPEO, Myopathie, Neuropathie

sächlich ist eine diffuse Alteration des Kreatin-, Kohlenhydrat-, und mitochondrialen Energiestoffwechsel mit Abnahme von ATP und intrazellulärem Kalium sowie Steigerung der Proteolyse. Myopathologische Veränderungen fehlen in der Hälfte der Fälle und sind unspezifisch, geprägt durch Atrophien beider Fasertypen, Faserdegenerate, fokalen Akkumulationen von PAS-positivem Material sowie Aktivitätssteigerung oxidativer Enzyme. *Episodische Lähmungen*, die phänomänologisch denen der hypokaliämischen Lähmungen gleichen und durch starke körperliche Anstrengung, kohlenhydrat- und salzreiche Mahlzeiten ausgelöst werden können, sind weitere Manifestation im Rahmen einer Hyperthyreose.

Bei der *Myopathie bei Hypothyreose* im Erwachsenenalter finden sich ebenfalls vorwiegend proximale Paresen, häufig verbunden mit Myalgien und Krampi als Folge einer verzögerten Kontraktion und Relaxation. Eine kardiale und Zwerchfellbeteiligung kommt vor. Die CK ist häufig leicht erhöht. Wie bei der hyperthyreoten Myopathie können histologische Veränderungen in der Muskelbiopsie fehlen oder nur gering ausgeprägt sein. Gelegentlich finden sich Vakuolen oder vermehrt zentralständige Kerne.

Die *Steroidmyopathie*, als Folge einer gesteigerten endogenen Cortisolsekretion oder durch die länger andauernde Behandlung mit Glukokortikoiden (> 4 Wochen) manifestiert sich vor allem mit Paresen in Beckengürtelmuskeln und ist verbunden mit einer raschen Ermüdbarkeit und gelegentlichen Myalgien. Ursächlich ist eine gesteigerte Proteindegradation und verminderte Proteinbiosynthese als Folge der katabolen Wirkung der Glukokortikoide. Der charakteristische myopathologische Befund ist vor allem eine überwiegend selektive Atrophie von Typ-II-Fasern, während myopathische Veränderungen in der Regel nur gering ausgeprägt sind oder ganz fehlen.

Exogen-toxische Myopathien können durch eine Vielzahl myotoxischer Substanzen (Medikamente, Alkohol, Drogen) ausgelöst werden. Das Erscheinungsbild ist heterogen und reicht von der akuten Rhabdomyolyse (Myoglobinurie) über subakute oder chronisch verlaufende proximale Myopathien, isolierte Myalgien oder Krampi bis zu asymptomatischen CK-Erhöhungen. Auch myotone und myasthene Syndrome kommen vor. Bei entsprechender Disposition des Patienten kann durch Inhalationsnarkotika und depolarisierende Muskelrelaxantien eine lebensbedrohliche maligne Hyperthermie ausgelöst werden.

Histologische Befunde sind sehr variabel. So kann sich durch D-Penicillamin oder Procainamid eine *entzündliche Myopathie* und durch Ziduvudin (AZT) eine *mitochondriale Myopathie mit „ragged red fibers“* entwickeln. Eine Vielzahl von Medikamenten (insbesondere Cholesterin-Synthese-Hemmer und Fibrat, aber auch Drogen und Alkoholexzesse) führt zur einer *nekrotisierenden Myopathie*, welche die häufigste Manifestation einer exogen-toxischen Myopathie darstellt. Der histologische Befund ist durch zahlreiche nekrotische Muskelfasern mit und ohne Abräumreaktion und de- und regenerierende Muskelfasern geprägt (Abb.12). *Vakuoläre Myopathien* finden sich unter Behandlungen mit Colchicin, Vincristin, Chloroquin oder Amiodaron.

4. Muskeldystrophien

Hierbei handelt es sich um hereditär bedingte, degenerative Muskelerkrankungen. Klinisch sind sie durch chronisch voranschreitende, meist symmetrische Paresen gekennzeichnet. Neben einer Atrophie der betroffenen Muskelgruppen finden sich auch häufig „Pseudohypertrophien“ von Muskeln, z. B. der Waden. Entscheidend für die Zuordnung einer Erkrankung zur Gruppe der Dystrophien ist der myopathologische Nachweis eines „dystrophen Gewebssyndroms“: Viele Muskelfasern sind atroph oder weisen Zeichen der Degeneration auf wie Spalt- und Vakuolenbildung, Vermehrung zentraler Kerne, Auflösung der myofibrillären Strukturen bis zu Nekrosen einzelner Muskelfasern. Daneben finden sich auch hypertrophe Muskelfasern (Abb. 13), und es kommt zu zunehmender Vermehrung des interstitiellen Binde- und Fettgewebes. Diese ist es, die schließlich für den klinischen Eindruck einer Pseudohypertrophie paretischer Muskeln verantwortlich ist.

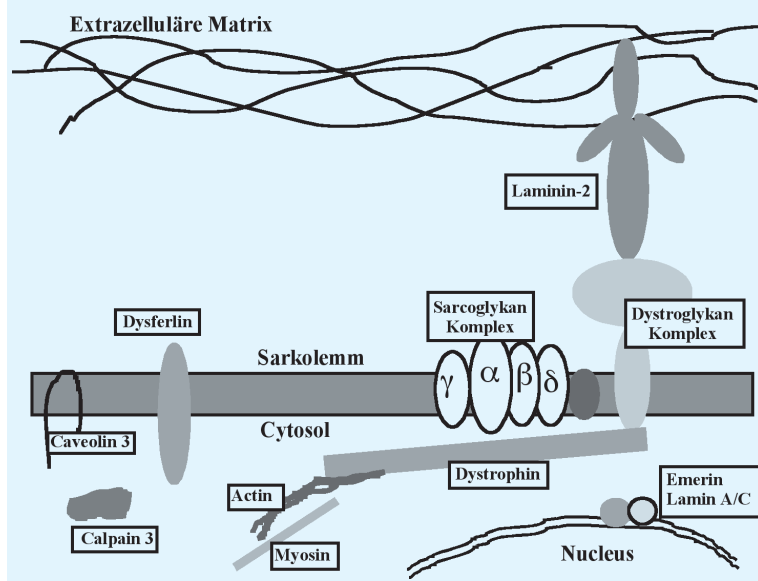
Bisher war es üblich, die einzelnen Formen der Muskeldystrophien nach Manifestationsalter, Erbgang und klinischem Befallsmuster zu klassifizieren. Insbesondere die metho-

dischen Fortschritte auf dem Gebiet der Immunhistochemie, Proteinanalytik und Molekulargenetik haben in den letzten 15 bis 20 Jahren dazu geführt, dass bei vielen Krankheiten die zu Grunde liegenden Gendefekte aufgeklärt wurden. Die von den mutierten Genen kodierten Proteine sind meist wesentliche Bestandteile der Membran oder des Zytoskeletts der Muskelzellen oder bedeutsam für das Funktionieren ihres kontraktile Apparats (Grafik 2). Diese neueren Erkenntnisse haben zu einer zunehmend ätiopathogenetischen Ausrichtung der Klassifikation geführt. Einige der früher als eigenständige Erkrankungen aufgefasste Formen mit ganz unterschiedlichem Befallsmuster und Verlauf konnten als allele Erkrankungen erkannt und auf Veränderungen im gleichen Gen zurückgeführt werden. Wenn es sich um Proteine handelt, die auch von Herzmuskelzellen exprimiert und benötigt werden, sind kardiale Symptome im Verlauf der Erkrankung möglich.

4 a. Dystrophinopathien (x-chromosomal vererbte Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp)

Diesen Erkrankungen liegt eine Veränderung im Dystrophin-Gen auf dem kurzen Arm des x-Chromosoms zu Grunde. Das Dystrophin ist ein zentraler Bestandteil des Dystrophin-Glykoprotein-Komplexes in der Membran der Muskelzellen (Graphik 2). Führt die Mutation zu einem kompletten oder sehr hochgradigen Ausfall des Dystro-

Grafik 2: Der Dystrophin-Glykoprotein-Komplex an der Membran der Muskelfaser (Sarkolemm) verbindet die extrazelluläre Matrix mit dem Zytoskelett und den Myofilamenten (Actin, Myosin). Ein Mangel einzelner Komponenten des DGC oder anderer aufgezeigter Proteine liegt vielen Formen der Muskeldystrophien zu Grunde.



phins, entwickelt sich die in frühem Kindesalter manifest werdende und schwer verlaufende Muskeldystrophie vom *Typ Duchenne*. Wenn die Veränderung im Dystrophin-Gen zu einem nur teilweise in seiner Funktion beeinträchtigtem Dystrophin führt, verläuft die Erkrankung als Muskeldystrophie vom *Typ Becker-Kiener* viel langsamer. Das Manifestationsalter liegt um das 10. Lebensjahr und die meisten Patienten bleiben bis weit ins Erwachsenenalter hinein gehfähig.

Inzwischen sind Veränderungen im Dystrophin-Gen bekannt, die sich klinisch nur in belastungsabhängigen Myalgien und Krampi, in asymptomatischen CK-Erhöhungen oder isolierten Kardiomyopathien manifestieren. Auch ca. zehn Prozent der weiblichen Konduktorinnen einer Mutation im Dystrophin-Gen weisen meist mildere und erst im Erwachsenenalter auftretende Symptome einer Muskeldystrophie auf.

Die Diagnose einer Dystrophinopathie basiert auf dem myopathologischen Befund eines dystrophen Gewebssyndroms mit Fehlen oder Reduktion des Dystrophins (Abb. 14) und dem Nachweis einer Dystrophin-Verminderung und -Verkürzung im Western-Blot. Im Zweifelsfalle ist die Diagnose zu sichern durch den Nachweis einer Mutation im Dystrophin-Gen, wozu allerdings eine sehr aufwändige Sequenzierung größerer Teile des Gens erforderlich ist.

4b. Autosomal vererbte Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp (limb girdle muscular dystrophy, LGMD)

Hierbei handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Wie bei den Dystrophinopathien sind auch bei den LGMD proximale Paresen das führende Symptom. Es kommt zu Ganginstabilität, Schwierigkeiten beim Treppensteigen und Aufrichten aus der Hocke und zu Hyperlordose. Manifestationsalter, Progredienz und mögliche kardiale Mitbeteiligung variieren stark unter den einzelnen Erkrankungen.

Die neue Klassifikation bezeichnet mit LGMD1 die autosomal-dominant und mit LGMD2 die autosomal-rezessiv erblichen Formen (Tab. 5). Die autosomal-dominanten Erkrankungen sind viel seltener und verlaufen meist gutartiger als die autosomal-rezessiven Formen. Herzbeteiligung ist bei LGMD1B, 1D und 2G und bei Sarkoglykanopathien (LGMD2C-F) möglich. Insbesondere bei LGMD1C und LGMD2B existieren milde Verlaufsformen, die sich nur in Myalgien oder einer asymptomatischen CK-Erhöhung manifestieren können. Daher

werden bei uns Muskelbiopsien zur Abklärung von Myalgien oder Hyper-CK-ämien auch auf einen Mangel an Dysferlin und Caveolin-3 untersucht.

Während bei einigen Formen bisher nur der Genort durch Kopplungsanalysen in größeren betroffenen Familien eingegrenzt werden konnte, sind für andere Gen und Genprodukt bereits genau definiert. Für die häufigsten Erkrankungen existieren monoklonale Antikörper für Immunhistochemie oder Western-Blot (Caveolin-3, Calpain 3, Dysferlin, Sarkoglykane, Telethonin, Lamin A/C: s. Tab. 5). So kann bei Vorliegen eines dystrophen Gewebssyndroms in der Muskelbiopsie bei einigen Patienten der genaue Typ der LGMD bestimmt werden. Häufig gelingt aber eine genaue Zuordnung des LGMD-Typs noch nicht. Für klinisch-diagnostische Fragestellungen routinemäßig einsetzbare molekulargenetische Untersuchungsverfahren zur Klassifizierung sind noch nicht verfügbar, bei gezieltem Verdacht ist aber eine Diagnose über Sequenzierung der entsprechenden Gene möglich.

4c. Distale Muskeldystrophien

Selten beginnt der dystrophe Prozess in distalen Muskeln. Diese Erkrankungen wurden klinisch von den Gliedergürtelformen abgegrenzt. Auch sie bilden eine heterogene Gruppe; die Formen werden zurzeit noch nach Verlauf und klinischem Bild definiert (Tab. 6). Bei den meisten konnte der Genort durch Kopplungsanalysen in großen Familien bestimmt werden. Das betroffene Protein kennt man jedoch erst bei drei Formen. Dabei ist interessant, dass Mutationen im Dysferlin-Gen sowohl zu einer Gliedergürtelerkrankung führen können (LGMD2B) als auch zu zwei unterschiedlichen Formen einer distalen Muskeldystrophie. Dabei können diese klinisch unterschiedlichen Erkrankungen sogar in derselben Familie auf-

treten. Wie diese unterschiedlichen Phänotypen entstehen ist noch unklar.

Die Prognose der distalen Muskeldystrophien ist besser als die der Gliedergürtelformen, da Gehfähigkeit meistens lange erhalten bleibt und Herzbeteiligung selten ist.

4d. Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)

Hierbei handelt es sich um eine häufige, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, deren Prävalenz für Deutschland auf 1 : 20 000 geschätzt wird. Das klinische Bild kann sogar innerhalb einer Familie sehr variabel sein. Erste Symptome können vom Kleinkind- bis zum Erwachsenenalter auftreten. Meist beginnt die Erkrankung aber in der zweiten Lebensdekade. Neben einer Facies myopathica durch Schwäche der mimischen Muskulatur bilden sich atrophe Pa-

Tab. 5: Aktuelle Klassifikation der Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp (limb girdle muscular dystrophies, LGDM)

Autosomal-dominanter Erbgang		
	Genort	Protein
LGMD1A	5q31	Myotilin
LGMD1B	1q11-21	Lamin A/C
LGMD1C	3p25	Caveolin-3
LGMD1D	6q23	unbekannt
LGMD1E	7q	unbekannt
LGMD1F	7q32.1-2	unbekannt
Autosomal-rezessiver Erbgang		
	Genort	Protein
LGMD2A	15q15.1	Calpain-3
LGMD2B	2p13.3	Dysferlin
LGMD2C	13q12	g-Sarkoglykan
LGMD2D	17q12-21	a-Sarkoglykan
LGMD2E	4q12	b-Sarkoglykan
LGMD2F	5q33-34	d-Sarkoglykan
LGMD2G	17q11-12	Telethonin
LGMD2H	9q31-33	E3 Ubiquitin-Ligase
LGMD2I	19q13	Fukutin-assoziiertes Protein
LGMD2J	2q31	Titin

Tab. 6: Übersicht der wichtigsten distalen Muskeldystrophien (AD = autosomal dominant, AR = autosomal-rezessiv)

Name	Erbgang	Genort (Genprodukt)	Manifestationsalter	Initiale Paresen	CK-Erhöhung	rimmed vacuoles in der Biopsie
Welander	AD	2p13 (?)	Erwachsene	Finger-, Handgelenksstecker	0 / +	++
Markesberry-Griggs/Udd	AD	2q31-33 (Titin)	Erwachsene	Fußheber	0 / +	++
Nonaka	AR	9p1-q1 (?)	junge Erwachsene	Fußheber	0 / +	+++
Miyoshi	AR	2p13.3 (Dysferlin)	junge Erwachsene	Fußsenker	+++	0
Laing	AD	14q (?)	junge Erwachsene	Fußheber	0 / +	0

resen der Schultergürtel- und Oberarmmuskeln meist mit Scapula alata heraus, die vor allem zu Beginn asymmetrisch sein können. Erst deutlich später im Verlauf können Paresen der Beckengürtel- und distaler Arm- und Beinmuskeln hinzutreten.

In Kopplungsanalysen konnte als Genort eine Region auf dem kurzen Arm des Chromosom 4 (4q35-qter) erkannt werden. Wird diese Region amplifiziert und mit spezifischen Enzymen gespalten, entstehen DNA-Fragmente, die bei Gesunden 30 – 300 kb lang sind. Bei Patienten mit FSHD finden sich nur Fragmente, die kleiner als 35 kb sind. Obwohl das der Erkrankung zu Grunde liegende Gen noch nicht bekannt ist, kann die Diagnose FSHD meist über einen einfachen Test molekulargenetisch gesichert werden. Diese Blutuntersuchung sollte bei entsprechendem klinischem Verdacht zunächst durchgeführt werden. Bei positivem Ergebnis kann auf eine Muskelbiopsie verzichtet werden. Diese zeigt ohnehin keine spezifischen Befunde, sondern nur das dystrophe Gewebssyndrom und in einigen Fällen auffällige, rundzellige, endomyxiale Infiltrate. Die Abgrenzung zu einer Myositis kann schwierig sein. Sie ist aber dadurch möglich, dass eine Invasion intakt erscheinender Muskelfasern durch die Lymphozyten bei der FSHD nicht auftritt.

4 e. Muskeldystrophie Emery-Dreifuss (EDMD)

Diese seltene x-chromosomal vererbte Muskeldystrophie ist klinisch durch Kontrakturen gekennzeichnet, die sich während der ersten 10 bis 20 Lebensjahre und oft noch vor Auftreten der ersten Paresen herausbilden. In der Regel treten Beugekontrakturen der Ellengelenke und seltener Kontrakturen der Sprunggelenke in Spitzfußstellung auf. Erst später entwickeln sich langsam progrediente Paresen der Muskeln des Schultergürtels und der Unterschenkel. Gehfähigkeit bleibt meist lange erhalten. Bedroht sind die Patienten durch eine regelhaft auftretende Herzbeteiligung. Im Vordergrund stehen Herzrhythmusstörungen wie Sinusbradykardie und AV-Block. Nach einer Untersuchung aus den 80er-Jahren sterben die Hälfte der Patienten bis zum 50. Lebensjahr an plötzlichem Herztod. Regelmäßige EKG-Untersuchungen sind angezeigt, um rechtzeitig einen Schrittmacher zu implantieren.

Der Krankheit liegt eine Veränderung des Emerin-Gens zu Grunde. Emerin ist ein Protein, das in der Kernmembran vor allem von Skelett- und Herzmuskelzellen lokalisiert ist

und dessen genaue Funktion noch unbekannt ist. Durch den fehlenden immunhistochemischen Nachweis dieses Proteins in der Muskelbiopsie lässt sich die Diagnose sichern.

Die autosomal-dominant vererbte Form der EDMD wird in Deutschland auch als Hauptmann-Thannhauser-Muskeldystrophie bezeichnet. Das klinische Bild mit frühen Kontrakturen, Paresen der Schultergürtelmuskeln und Herzrhythmusstörungen gleicht der x-chromosomalen Form. Allerdings sind Manifestationsalter und Ausprägung der einzelnen Symptome viel variabler. Es liegt eine Mutation im Lamin A/C-Gen als Ursache vor. Lamin A und C sind wie das Emerin in der Kernmembran lokalisiert. Bei einem Teil der Patienten ist das Protein immunhistochemisch trotz Erkrankung gut darzustellen. Für die Diagnosesicherung ist bei klinischem Verdacht oft die Sequenzierung des Gens notwendig. Veränderungen im Lamin A/C-Gen können auch zum klinischen Bild der Gliedergürteldystrophie (LGMD1B), der familiären Kardiomyopathie, der hereditären sensomotorischen Neuropathie oder der hereditären, partiellen Lipodystrophie führen.

4 f. Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OCPMD)

Diese autosomal-dominante Muskeldystrophie ist eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte. Sie beginnt meist mit beidseitiger Ptosis und stellt eine wichtige Differenzialdiagnose der Myasthenie und der senilen Ptosis dar. Erst im Verlauf treten Dysphagie und Dysphonie und später gelegentlich auch Paresen der äußeren Augenmuskeln, des Schulter- und Beckengürtels auf. Da die Penetranz bei nahezu 100 Prozent liegt, ist die Familienanamnese regelhaft positiv. Die Diagnosesicherung geschieht molekulargenetisch durch Nachweis der pathologischen Expansion einer GCG-Sequenz im Gen des poly(A)-bindenden Protein-2. Muskelbiopsie ist den meisten Fällen nicht notwendig.

4 g. Dystrophe Myotonien (DM)

Die autosomal-dominant erbliche Dystrophia myotonica, (*Curschmann-Steinert*; *DM1*) ist die häufigste Myopathie des Erwachsenenalters.

Mit Beginn in der zweiten oder dritten Dekade treten langsam progrediente Paresen der distalen, mimischen, der Hals- und Kaumuskeln auf. Zusätzlich kommt es zu myotonen Symptomen (s. Abschnitt 6) und einer präsenilen Katarakt. Im Verlauf treten

häufig Herzrhythmusstörungen, endokrine Störungen und kognitive Defekte bei ZNS-Beteiligung hinzu. Schwere Verläufe mit Beginn in früher Kindheit kommen ebenso vor wie ausgesprochen milde mit Manifestation im späteren Erwachsenenalter. Ursache ist eine pathologische Expansion einer Trinukleotid-Sequenz im Gen einer Proteinkinase auf Chromosom 17. Die Länge dieser pathologischen Expansion korreliert mit der Schwere des klinischen Bildes und nimmt in der folgenden Generation meist zu, sodass Kinder früher und schwerer erkranken als die Eltern. Bei entsprechendem Verdacht ist die Diagnose durch molekulargenetische Untersuchung des Blutes zu sichern. Muskelbiopsie ist in der Regel nicht notwendig. Eine kausale Therapie existiert nicht. Die myotone Symptomatik ist meist milde und symptomatische Therapie nicht erforderlich, zumal die in Frage kommenden Substanzen (s. u.) wegen kardialer Nebenwirkungen problematisch sind. Wichtig sind regelmäßige EKG-Kontrollen, um die Behandlung gefährlicher Herzrhythmusstörungen rechtzeitig einzuleiten. Bei Operationen sollte die Überwachung auch postoperativ intensiv und verlängert sein. Die Patienten sprechen oft empfindlicher auf Narkotika an. Depolarisierende Muskelrelaxantien können zu einem „Myotoniesturm“ führen und sind kontraindiziert, nichtdepolarisierende Substanzen haben eine verstärkte und länger anhaltende Wirkung.

Die *proximale myotone Myopathie* (*PROMM*, *DM2*) wurde in den letzten Jahren als eigenständige Erkrankung gegen die *DM1* abgegrenzt. Sie ist gekennzeichnet durch klinisch milde Myotonie. Paresen betreffen vorwiegend proximale Muskeln des Becken- und geringer auch des Schultergürtels. Wesentliches Symptom, das oft Anlass ist, sich in Behandlung zu begeben, sind Myalgien, die bei der Curschmann-Steinert-Erkrankung selten im Vordergrund stehen. Die *PROMM* ist eine Multisystemerkrankung, und es können Katarakt, Herzrhythmusstörungen oder endokrine Erkrankungen wie Diabetes mellitus hinzukommen. Ursächlich ist die pathologische Expansion eines Tetranukleotids im Zinc-Finger-Protein-9-Gen auf dem Chromosom 3q, und seit Kurzem steht für klinische Fragestellungen ein molekulargenetischer Test zur Verfügung. Die Notwendigkeit einer Muskelbiopsie zur Diagnosestellung entfällt so meistens. Erste Schätzungen, dass *PROMM* die gleiche Häufigkeit wie die Curschmann-Steinert-Erkrankung besitzt, scheinen sich zu bestätigen, auch die Behandlungsmöglichkeiten sind gleich.

5. Kongenitale Myopathien

Muskeldystrophien können bereits in der Neugeborenen-Phase zu schweren Paresen führen. Bei den *kongenitalen Myopathien* kommt es hingegen nicht zu einem fortschreitenden Untergang von Muskelgewebe, sondern die Paresen bleiben im Verlauf unverändert oder sind nur langsam und gering progredient. Entsprechend ist die Serum-CK nicht oder nur leicht erhöht. In manchen Fällen manifestiert sich die Erkrankung klinisch erst im Erwachsenenalter. Es handelt sich um eine ausgesprochen heterogene Gruppe von Myopathien mit unterschiedlichen Erbgängen und Verläufen mit und ohne Befall anderer Organe. Histologisch sind einzelne Formen durch charakteristische Strukturanomalien gekennzeichnet, die der jeweiligen Erkrankung den Namen geben: *Central core* Myopathie (Abb. 15), *Nemaline* oder *Rod-* (Stäbchen-) Myopathie, zentronukleäre (myotubuläre) Myopathie, Myopathie mit Faserdysproportion, Myopathie mit tubulären Aggregaten, *Reducing-Body*-Myopathie u. a.

In letzter Zeit konnte eine Untergruppe definiert werden, die sich durch pathologisch vermehrte Speicherung von Desmin auszeichnet. Desmin ist ein Protein des Zytoskeletts und zählt zu den Intermediärfilamenten. Man bezeichnet diese Erkrankungen auch als Desminopathien oder myofibrilläre Myopathien. Es kommen autosomal-rezessive und dominante Erbgänge vor, und der Verlauf ist sogar innerhalb einer Familie sehr variabel. Manifestationsalter kann frühe Kindheit oder Erwachsenenalter sein, bei einigen Formen stehen distale, bei anderen proximale Paresen im Vordergrund. Herzbeteiligung ist nicht selten. Die Aktivität der Serum-CK ist meist normal oder gering erhöht. Anders als bei den übrigen kongenitalen Myopathien ist bei den Desminopathien eine deutlichere Tendenz zur Progression der Paresen festzustellen. Immunhistochemisch lässt sich in der Muskelbiopsie die Anreicherung von Desmin darstellen, aber auch weitere Proteine des Zytoskeletts oder des Sarkolemmes finden sich in den Fasern pathologisch angehäuft als granulofilamentöses Material oder so genannte zytoplasmatische Körperchen (Abb. 16). Bisher konnten Mutationen im Gen des Desmin und des alpha-B-CrySTALLINS als genetische Ursachen von Desminspeichermyopathien nachgewiesen werden.

6. Myotonien und periodische Lähmungen: „Kanalkrankheiten“

Die Myotonie ist eine Relaxationsstörung des Muskels. Der jeweils antagonistische Muskel kann nicht rasch erschlaffen, wodurch schnelle Bewegungsabläufe erschwert sind. Meist führen fortgesetzte Bewegungen zur Besserung („warming-up“). Im EMG lassen sich charakteristische myotone Entladungen nachweisen. Der Myotonie liegt eine hereditär bedingte Übererregbarkeit von Ionenkanälen der Muskelfasern zu Grunde. Mutationen mit vorwiegender Untererregbarkeit der Rezeptoren führen zu von bestimmten Triggerfaktoren abhängigen, transitorischen Paresen.

Erkrankungen, bei denen die Myotonie einziges Symptom darstellt, müssen unterschieden werden von Multisystemerkrankungen, bei denen die Myotonie nur Teil eines Syndroms ist (dystrophe Myotonien, s. Abschnitt 4g).

6 a. Myotonia congenita

Bei diesen Erkrankungen ist die Myotonie das einzige wesentliche Symptom. Sie ist meist in der ersten Dekade auffällig und bleibt im Verlauf konstant. Die Patienten fallen meist durch einen besonders athletischen Körperbau auf. Den klassischen *autosomal-dominanten (Thomsen)* und *-rezessiven (Becker) Myotonien* liegen Mutationen im Chloridkanal der Muskeln zu Grunde.

Mutationen im Natriumkanal können zum Krankheitsbild der *Paramyotonia congenita* führen. Hier ist die myotone Reaktion in besonderem Maße durch Kälte induzierbar. Bei entsprechender Witterung kommt es zu einer Erstarrung der mimischen Muskulatur, die sich bei Wärme rasch wieder löst. Ferner können Veränderungen im Natriumkanal zu einer kaliumsensitiven Myotonie (*Myotonia fluctuans*) führen. Bei dieser Form induziert körperliche Arbeit die Relaxationsstörung, während sie bei den klassischen Formen zu einer Besserung führt. Die Diagnose geschieht klinisch und mit Hilfe des EMG. Da den Erkrankungen meist Punktmutationen auf entsprechenden Genen zu Grunde liegen, erfordert die molekulargenetische Diagnostik oft die Sequenzierung des Gens und ist aufwändig.

Eine Behandlung ist selten notwendig. Eine Linderung der Relaxationsstörung lässt sich durch Mexiletin, Phenytoin oder Carbamazepin erreichen.

6 b. Periodische Lähmungen

Ursache der Lähmungsattacken ist eine Untererregbarkeit von muskulären Ionenkanälen. Die Attacken treten in der Ruhephase nach körperlicher Anstrengung auf und sind oft durch Kälte provozierbar. Bei der häufigeren, *hypokaliämischen Form* kann kohlenhydratreiche Mahlzeit ebenfalls zur Anfallsauslösung führen. Hier sind Mutationen im Gen der Kalzium- und seltener denen der Natrium- oder Kaliumkanäle ursächlich. Es handelt sich um autosomal-dominante Leiden mit hoher Penetranz, sodass die Familienanamnese in der Regel positiv ist. Die Attacken betreffen bevorzugt proximale Muskelgruppen und nur bei schweren Anfällen auch distale oder stammnahe Muskeln und können Stunden bis Tage anhalten.

Für die Diagnosestellung ist neben der Anamnese die Bestimmung des Kaliums im Anfall bedeutsam. Wenn dies bei seltenen Attacken nicht möglich und die Anamnese uneindeutig ist, kann eine Attacke am überwachten Patienten durch die Gabe von Glukose und Insulin provoziert werden. Muskelbiopsie ist meist nicht indiziert, da sich höchstens eine vakuoläre Myopathie als unspezifischer Befund zeigt. Wichtig ist es, sekundäre hypokaliämische periodische Paralyse im Rahmen einer Schilddrüsenfunktionsstörung nicht zu übersehen.

Hyperkaliämische periodische Lähmungen sind seltener und werden durch Mutationen im Gen des muskulären Natriumkanals verursacht. Attacken sind deutlich kürzer als bei der hypokaliämischen Form und können durch Fasten ausgelöst werden. Diagnostisch ist die Kaliumbestimmung während der Attacke wichtig, eine Attackenprovokation ist durch Kaliumgaben beim überwachten Patienten möglich.

Leichtes Ausdauertraining führt meist zur Besserung der Attackenfrequenz und -intensität bei beiden Formen. Bei der hypokaliämischen Form kann oral Kalium substituiert werden, während bei der hyperkaliämischen Erkrankung längere Phasen des Hungerns vermieden werden sollten. In schwierigen Fällen kann die vorsichtige Gabe eines Thiazid-Diuretikums versucht werden.