

# Aktuelle Aspekte zur Klinik, Diagnose und Therapie von Muskelerkrankungen

Neurol Rehabil 2011; 18 (1): 3–18  
© Hippocampus Verlag 2012

A. Schüller, B. Schoser

## Zusammenfassung

Myopathien stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen der quergestreiften Skelettmuskulatur dar. Sie umfassen sowohl angeborene als auch erworbene Erkrankungen der Muskulatur. Mehr als 800 zum Teil recht unscharf definierte Erkrankungsentitäten sowie deren ganz unterschiedliche Phänotypen machen das klinische Erkennen und auch die diagnostische Abklärung oft schwierig. Trotz enormer Fortschritte bei der Aufdeckung der pathogenetischen Basis vieler Myopathien und damit einer stetig wachsenden Anzahl exakt klassifizierter Myopathien ist die Bedeutung vieler veränderter Proteine für den Skelettmuskel immer noch weitgehend unbekannt und unerforscht. Aufgrund der zunehmenden Therapieoptionen einzelner erworbener und angeborener Muskelerkrankungen stellt die differenzierende Diagnostik aber eine besondere klinische Herausforderung dar. In der differentialdiagnostischen Abklärung der hereditären Myopathien ist die offene Muskelbiopsie trotz der steigenden Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik weiterhin ein zentraler Bestandteil. Für die Diagnose einer erworbenen Myopathie ist sie ohnehin unerlässlich. Diese Übersicht stellt den aktuellen Stand in Bezug auf Klinik, Diagnostik und Therapie der wichtigsten Muskelerkrankungen dar.

**Schlüsselwörter:** erworbene Myopathien, erbliche Myopathien, Muskelbiopsie, aktuelle Therapieoptionen

*Friedrich-Baur Institut,  
Neurologische Klinik  
Interdisziplinäres Zentrum für  
Neuromuskuläre Erkrankungen der  
Ludwig-Maximilians Universität  
München*

## Einleitung

Myopathien sind Erkrankungen, bei denen quergestreifte Muskulatur direkt von einem Krankheitsprozess befallen ist. Bis heute sind über 800 verschiedene Subtypen beschrieben. Prinzipiell muss man zwischen den hereditären und erworbenen Myopathien unterscheiden (Tabelle 1).

Ätiologisch können die hereditären Formen wiederum in dystrophische, metabolische und myotone Myopathien untergliedert werden, die erworbenen in entzündliche, endokrine und toxische Myopathien.

Die klassischen Leitsymptome einer Myopathie sind Muskelschwäche, Atrophien, Pseudohypertrophien, häufig abgeschwächte Muskeldehnungsreflexe ohne Sensibilitätsstörungen, muskuläre Hypotonien, manchmal Kontrakturen, Myalgien, Muskelkrämpfe und myotone Reaktionen (Tabelle 2).

Zur Diagnosestellung einer Myopathie gehören regelhaft die Bestimmung der muskulären Kreatinkinase und anderer Serumenzyme, eine Elektromyographie und -neurographie und häufig eine Muskelbiopsie. Hilfreich sind zusätzlich bildgebende Verfahren wie die Myosonographie und die Kernspintomographie. Durch die steigende Bedeutung molekulargenetischer Untersuchungen sind Muskelbiopsien u.a. bei einem Teil der autosomal-dominant erblichen Myopathien heute seltener indiziert.

Im letzten Jahrhundert wurde eine Vielzahl von familiären myopathischen Syndromen beschrieben, und

stetig werden heute neue Typen und Subtypen ätiopathogenetisch aufgeklärt und zusammengefasst. Hier sind die modernen molekulargenetische Methoden für die Entschlüsselung solcher Syndrome sehr hilfreich, so dass die genaue Kennzeichnung fehlerhafter Genprodukte immer häufiger erfolgen kann. Die aktuelle diagnostische Aufklärungsquote für erbliche Myopathien bei Nutzung aller vorhandenen Möglichkeiten liegt im Bereich von 75 %.

Im Folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten Muskelerkrankungen, ihre klinischen Bilder, ihre Pathogenese, die diagnostisch wegweisenden Maßnahmen und therapeutische Ansätze geliefert werden.

Endokrine Myopathien	Myopathien bei Hyper-/Hypocortisolismus, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hyper-/Hypoparathyreoidismus, Akromegalie, periodische Hypokaliämische Lähmung
Entzündliche Myopathien	Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörpermyositis, Okuläre Myositis, Myositiden bei Kollagenosen, Infektiöse Myositiden
Toxische Myopathien	Statinmyopathie, Äthyl-toxische Myopathie
Hereditäre Myopathien	Gliedergürteldystrophien, Myotone Dystrophie Courschmann-Steinert DM1, Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2/PROMM), Myofibrilläre Myopathie, Mitochondriale Myopathien, Glykogenosen, Lipidmyopathien
Hereditäre Kanalopathien	Hyperkaliämische oder hypokaliämische periodische Paralysen, Kongenitale Myotonien

**Tab.1:** Einteilung erworbener und hereditärer Myopathien

**Current concepts of clinics, diagnostics and management of muscle diseases**

A. Schüller, B. Schoser

**Abstract**

Myopathies represent a heterogeneous group of diseases of the skeletal muscle. This group includes hereditary as well as acquired diseases of the muscle. The spectrum of over 800 partly not well defined diseases as well as the different phenotypes of single entities makes it rather difficult to always find the correct diagnosis. Despite major advances with respect to the discovery of pathogenetic abnormalities in many myopathies and a continuously growing number of defined myopathy classes, the function and especially their dysfunction of many of the altered proteins for the skeletal muscle is still unknown and barely investigated. Due to increasing therapeutic options of acquired and some hereditary myopathies the exact diagnosis is a most relevant clinical challenge. An open muscle biopsy still plays a central role within the background of hereditary myopathies while acquired myopathies necessarily require an open biopsy in most cases. This review will cover recent advances concerning clinical and diagnostic issues as well as therapeutic strategies of myopathies.

**Key words:** acquired myopathy, hereditary myopathy, muscle biopsy, therapeutic options

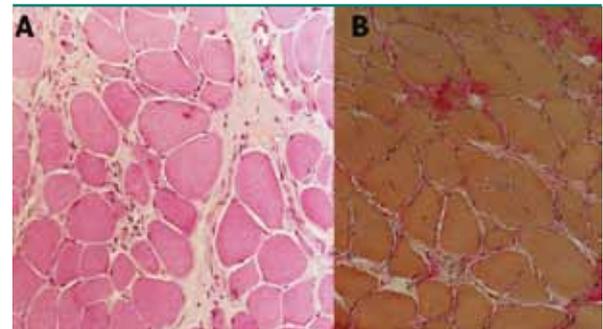
Neurol Rehabil 2012; 18 (1): 3 – 18  
© Hippocampus Verlag 2012

**HEREDITÄRE MYOPATHIEN**

**Muskeldystrophien**

Muskeldystrophien sind klinisch wie molekulargenetisch betrachtet eine sehr heterogene Gruppe von Erbkrankheiten. Sie beruhen auf Mutationen von für den Muskel relevanten Genen, die entweder zu einem Mangel oder veränderten Strukturproteinen oder Enzymen der Muskulatur führen. Klinisch folgt aus diesen Veränderungen eine progressive Schwäche, ein Schwund der betroffenen Muskeln mit meist einer Kreatinkinase-Erhöhung (CK) im Serum. Histopathologisch zeigt sich ein wiederkehrendes, charakteristisches morpholo-

gisches Bild der Muskeldystrophie: Kalibervariation mit Einzelfaseratrophien und -hypertrophien, Muskelfasernekrosen mit Phagozytose und regenerierenden Fasern, Zentralverlagerung des Zellkerns sowie eine progressive Fibrose und Lipomatose bis hin zum weitgehenden Umbau der Muskulatur in Bindegewebe in Spätstadien [27] (Abb. 1).



**Abb. 1:** Myopathologie einer Muskeldystrophie

A) H&E Färbung mit typischen Zeichen der degenerativen Myopathie: Zentrale Zellkernvermehrung, Faserabrundungen, Fasersplittungen, erhöhte Faserkalibervariabilität und Bindegewebsvermehrung

B) Van Gieson-Färbung mit Darstellung der peri- und endomysialen Muskelfaserfibrose (rot)

Aufgrund des klinischen Bildes, der paraklinischen Befunde, des familiären Erbgangs, der Histopathologie und letztendlich dann der genetischen Analyse können verschiedenste Formen der Gliedergürteldystrophien unterschieden werden. Hier kann nur eine Auswahl vorgestellt werden. Die aktuelle Klassifikation degenerativer Muskeldystrophien umfasst X-chromosomale, dominante und rezessive Gliedergürteldystrophien, myofibrilläre Myopathien und dominante Repeat-assoziierte Dystrophien. Zusätzlich sind kongenitale Muskeldystrophien

Erkrankung	Diagnostik	DD
<i>Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMD)</i>	<i>Labor:</i> normale CK bis 100-fache CK-Erhöhung <i>EMG:</i> myopathisch, in Spätstadien auch mit Fibrillationen und pathologischer Spontanaktivität; z. T. Kombination aus myogen + »neurogen« <i>Biopsie:</i> degenerativ myopathisch, Fibrose <i>Bildgebung:</i> Muskel-MRT: Muskeldegeneration proximal und distal	Metabolische Myopathien Mitochondriale Myopathien Motoneuronerkrankungen Myofibrilläre Myopathie
<i>M. Pompe (α -Glucosidase-Mangel)</i>	<i>Labor:</i> Aktivität der α -Glucosidase (Screening-Test: Dried-Blood-Spot-Test) <i>EMG:</i> myopathisch, komplex-repitive Entladungen <i>Biopsie:</i> Vakuoläre Myopathie mit PAS positivem Material	Myotone Dystrophie Typ 2 Gliedergürteldystrophien Myasthenia gravis
<i>Dermato-/Polymyositis (DM/PM)</i>	<i>Labor:</i> CK-Erhöhung bis 50-fach <i>EMG:</i> myopathisch, pSA <i>Bildgebung:</i> Muskel-MRT: generalisierte oder fokale Hyperintensität /Ödem Entzündungsherde	sIBM/ hIBM endokrine/metabolische/ mitochondriale Myopathie Dysferlinopathie Andere degenerative Myopathien
<i>Sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM)</i>	<i>Labor:</i> normale CK bis mäßige CK-Erhöhung; fehlender Nachweis von Myositis-spezifischen Antikörpern <i>EMG:</i> myopathisch, in 30% Fibrillationen; z. T. neurogen oder Kombination aus myogen + neurogen <i>Biopsie:</i> CD8-positive Infiltrate, rimmed vacuoles, Filamente <i>Bildgebung:</i> Muskel-MRT: Muskeldegeneration distal und proximal; wenig Ödem/Hyperintensitäten	Myofibrilläre Myopathie Hereditäre IBMs Motoneuronerkrankung

**Tab. 2:** Krankheit – Diagnostik und Differentialdiagnose

Krankheit	Vererbungsmodus	Genprodukt/Protein	Genort
Muskeldystrophie Duchenne (DMD)	X-chromosomal-rezessiv	Verlust von Dystrophin	Xp21
Muskeldystrophie Becker-Kiener (BMD)	X-chromosomal-rezessiv	Verlust von Dystrophin (Molekulargewicht)	Xp21
LGMD1A	autosomal-dominant	Myotilin	5q31
LGMD1B	autosomal-dominant	Lamin A/C	1q11
LGMD1C	autosomal-dominant	Caveolin-3	3q25
LGMD1D	autosomal-dominant	unbekannt	7q
LGMD1E	autosomal-dominant	unbekannt	6q23
LGMD1F	autosomal-dominant	unbekannt	7q32
LGMD1G	autosomal-dominant	unbekannt	4q21
LGMD2A	autosomal-rezessiv	Calpain 3	15q15
LGMD2B	autosomal-rezessiv	Dysferlin	2q13
LGMD2C	autosomal-rezessiv	$\gamma$ -Sarkoglykan	13q12
LGMD2D	autosomal-rezessiv	$\alpha$ -Sarkoglykan	17q12
LGMD2E	autosomal-rezessiv	$\beta$ -Sarkoglykan	4q12
LGMD2F	autosomal-rezessiv	$\delta$ -Sarkoglykan	5q33
LGMD2G	autosomal-rezessiv	Telethonin	17q11
LGMD2H	autosomal-rezessiv	TRIM32	9q31
LGMD2I	autosomal-rezessiv	Fukutin-related protein	19q13
LGMD2J	autosomal-rezessiv	Titin	2q31
LGMD2K	autosomal-rezessiv	POMT1	9q34
LGMD2L	autosomal-rezessiv	ANO5	11q13
LGMD2M	autosomal-rezessiv	Fukutin	9q31
LGMD2N	autosomal-rezessiv	POMT2	14q24
LGMD2O	autosomal-rezessiv	POMGNT1	1q34

Extracellular Matrix

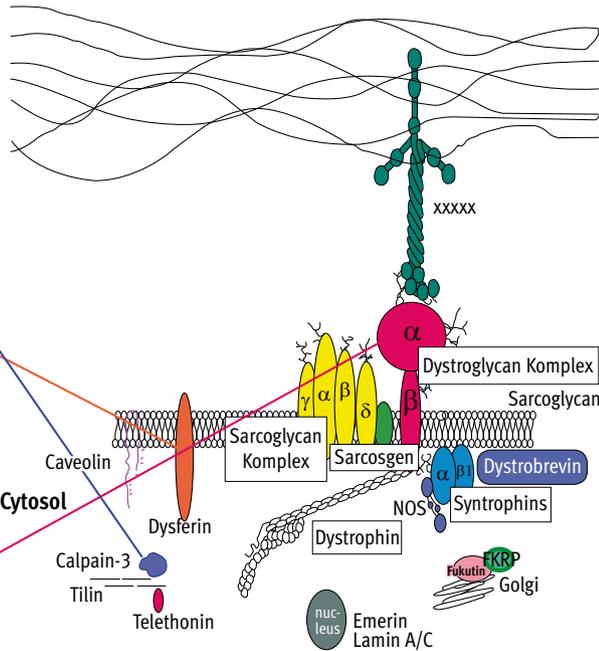


Abb. 2: Einteilung der Gliedergürteldystrophien mit graphischer Darstellung der Zytoskelettproteine der quergestreiften Muskulatur. Die markierten LGMD2A, 2B, und 2I stellen die in Deutschland am häufigsten molekulargenetisch diagnostizierten Formen dar.

abzugrenzen [33]. Wir beschränken uns – ausgewählt entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens – auf die Gruppe der Gliedergürteldystrophien und auf die häufigsten Formen der Muskeldystrophie im Erwachsenenalter: die myotone Dystrophie DM1 und DM2, zwei Vertreter der dominanten Repeat-assoziierten Dystrophien.

Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie und LGMDs

Die Gliedergürteldystrophien (LGMD = Limb-girdle muscular dystrophy) beschreiben eine heterogene Gruppe von Muskeldystrophien, deren Leitsymptom die Muskelschwäche und Atrophie im Bereich des Beckengürtels und/oder des Schultergürtels ist. Neben den zwei X-chromosomalen Dystrophinopathien Typ Duchenne und Becker-Kiener sind sieben dominante (LGMD1A–G) und 15 rezessive Formen (LGMD2A–O) der Gruppe zuzuordnen (Abb. 2).

Die Inzidenz der Duchenne-Muskeldystrophie beträgt 1:3.500 männliche Geburten, die der Becker-Kiener Muskeldystrophie 1:17.000. Die Inzidenz der LGMDs wird mit 1–2:50.000 Geburten angegeben [43]. Die genaue Prävalenz einzelner LGMDs ist weitgehend unbekannt. Es ist von einer recht unterschiedlichen Verteilung in verschiedenen Bevölkerungen auszugehen. Sicher ist, dass die rezessiven LGMDs deutlich häufiger sind als die dominanten Formen [29]. In Deutschland sind nach

aktuellem Kenntnisstand die LGMD2A, LGMD2I und LGMD2B die häufigsten Formen [33].

Während die DMD bei einer Lebenserwartung von nur 25–45 Jahren durch einen schleichenden Beginn in den ersten Lebensjahren gekennzeichnet ist und die Gehfähigkeit meist schon zwischen dem 9. und 13. Lebensjahr verlorengeht, verläuft die BMD deutlich verzögerter bei ansonsten gleichen Symptomen. Der Gehverlust erfolgt erst nach dem 16. Lebensjahr, ansonsten ist der Verlauf und das klinische Bild bei der BMD sehr viel variabler (Abb. 3).

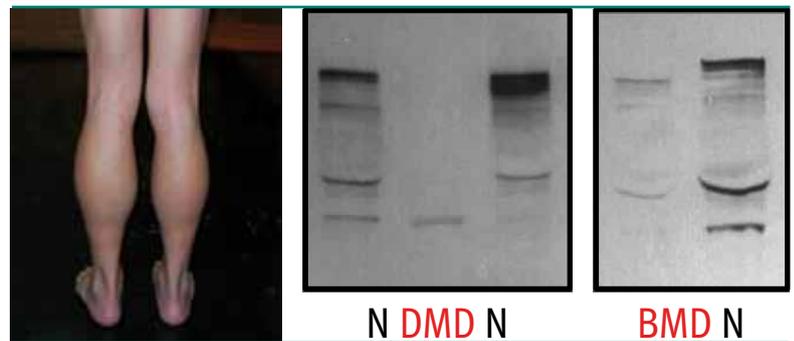


Abb. 3: 18-jähriger Patient mit Dystrophinopathie Typ Becker-Kiener mit typischer Wadenhypertrophie (links). Daneben Dystrophin Western blot mit Nachweis des kompletten Dystrophinproteinverlustes bei Duchenne'scher Muskeldystrophie (Mitte) bzw. verändertem Molekulargewicht des Dystrophinproteins bei der Beckerschen Dystrophinopathie (rechts)

Bei den LGMDs liegt der Beginn der Symptomatik meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr mit einem in der Regel progredienten Verlauf, so dass nach 20 Jahren häufig die Gehfähigkeit verloren geht. Vereinzelt gibt es aber auch deutlich mildere klinische Verläufe [33]. Es kann eine hohe phänotypische Variabilität innerhalb einer Familie bestehen. Die meisten rezessiven LGMDs manifestieren sich früher und schreiten schneller voran als die autosomal dominanten Formen [29]. Häufig liegt der Beginn der progredienten Muskelschwäche und der Atrophien im Bereich des Beckengürtels. Erst später erscheint die Symptomatik auch im Bereich des Schultergürtels. Die Gesichts- und Atemmuskeln sowie die bulbäre und distale Muskulatur sind selten und meist erst spät betroffen. Ausnahmen stellen dabei die LGMD2A und 2B dar. Hier ist die distale Muskulatur von Anfang an betroffen.

Bei einigen Subtypen können die Patienten, wenn auch nur transient, eine Hypertrophie der Wadenmuskulatur aufweisen. Es können Kontrakturen entstehen. Besonders häufig und früh entstehen sie bei der DMD.

Während die kognitiven Fähigkeiten bei der DMD häufig, bei der BMD seltener eingeschränkt sind, sind sie bei den LGMDs meist nicht beeinträchtigt.

Eine nächtliche Hypoventilation tritt bei vielen DMD-Patienten jenseits des 15. Lebensjahres, bei anderen Dystrophieformen allerdings erst in fortgeschrittenen Stadien auf [43]. Eine Herzbeteiligung in Form einer Kardiomyopathie ist bei allen Formen möglich, doch die Häufigkeit der Herzbeteiligung variiert unter den einzelnen Formen stark. Bei der DMD und BMD ist die Herzbeteiligung die Regel. Ein gehäuftes Auftreten einer Kardiomyopathie findet man bei allen rezessiven LGMD-Formen der Sarkoglykandefizienz (2C–2F), bei Patienten mit Mutationen im *Fukutin-related-protein-Gen (2I)* [43] sowie bei den dominanten LGMD-Formen 1A–1E [29].

### Diagnose

Die Diagnostik setzt sich aus mehreren Einzelschritten zusammen. Nach einer ausführlichen Anamnese mit Familienanamnese und der körperlichen Untersuchung in der insbesondere Schweregrad und Verteilungsmuster der Paresen beurteilt werden (sog. syndromales Paresemuster), folgt die Laboruntersuchung mit Bestimmung der CK. Dieser Muskelenzymwert ist bei den Dystrophinopathien und der LGMD erhöht. Bei der DMD ist die CK schon im präklinischen Stadium deutlich erhöht. Im 3. Lebensjahr können schon Werte um das 50–100-Fache der Norm erreicht werden. Erst in späten Stadien bei starkem Verlust an Muskelmasse und ggf. Immobilisation mit Rollstuhlspflichtigkeit fällt die CK wieder ab und kann sogar normale Werte erreichen. Auch bei der BMD können bis zu 100-fach erhöhte CK-Werte auftreten. Innerhalb der LGMD-Gruppe variiert die CK, so sind z.B. sehr hohe Werte eher typisch für die autosomal rezessiven Formen. Die Elektromyographie zeigt für die Myopathie typische Veränderungen mit niedrigamplitudigen, verkürzten und vermehrt polyphasischen Einzel-

potentialen. Myosonographie und Kernspintomographie sind hilfreich, um bei fortgeschrittener Erkrankung einen zur Muskelbiopsie geeigneten Muskel zu finden, der nicht zu ausgeprägt atrophiert ist. Je chronischer die Erkrankung ist, desto eher müssen bildgebende Verfahren eingesetzt werden.

Trotz des Fortschritts auf dem Gebiet der genetischen Diagnostik sollte nur bei Verdacht auf eine Duchenne'sche Muskeldystrophie die direkte Gendiagnostik angestrebt werden, ansonsten ist in dieser Gruppe aufgrund der Vielzahl der unterschiedlichen genetischen Formen die Muskelbiopsie weiterhin primär indiziert [33]. Über die Histologie und verschiedenen immunhistochemischen Untersuchungen kann meist schon auf eine Unterform geschlossen werden. Eine genetische Untersuchung kann dann in 75% der Fälle zu einer klaren Diagnose, d.h. zu einer präzisen Benennung der LGMD führen [6].

### Differentialdiagnose

Glykogenspeicherkrankheiten, Fettspeichermypopathien oder Strukturmyopathien können histopathologisch ausgeschlossen werden. Spinale Muskelatrophien vom Typ Kugelberg-Welander (SMA Typ 3) sind teilweise phänotypisch schwer abgrenzbar. Das EMG und die Molekulargenetik sowie in seltenen Fällen die Muskelbiopsie sind dann wegweisend für den Nachweis einer neurogenen Muskelatrophie.

### Pathogenese

Die vielfältigen Genmutationen bei den beschriebenen Muskeldystrophien führen zu einem Mangel oder veränderten Strukturproteinen oder Enzymen, mit ganz unterschiedlicher Lokalisation in der Muskelfaser (Abb. 2). Auch wenn der primäre Defekt vieler LGMDs und der Dystrophinopathien bekannt ist, ist die exakte Funktion sämtlicher betroffener Proteine noch nicht durchgehend verstanden und aufgeklärt. Die Proteindefekte beeinträchtigen in vielfältiger Art und Weise die Funktion der Skelett- und/oder Herzmuskulatur. Es können z.B. Proteine des Dystrophin-Glykoprotein Komplexes mit entscheidender Bedeutung für die mechanische Stabilität der Muskelfaser bei Kontraktion und Relaxation, Proteine der Kernmembran oder der Sarkomerstruktur, Proteine mit Bedeutung in unterschiedlichen Signaltransduktionswegen und verschiedene Enzyme betroffen sein. Eine Mutation jedes Gens, das für eines dieser Proteine oder Enzyme kodiert, kann prinzipiell eine Muskeldystrophie verursachen. Infolge der komplexen Bindungen der Proteine untereinander sind auch Verluste anderer Proteine möglich, so dass immunhistochemisch mehrere Proteine fehlen können, obwohl die Mutation nur ein Protein direkt betrifft [27].

### Therapie

Kausale Therapieoptionen in Form von Gentherapien befinden sich noch in experimentellen Stadien. Das vielversprechendste Verfahren ist hier das Exon-Skippling

bei der DMD. Erste klinische Studien sind hier bereits mit Erfolg durchgeführt worden. Die Behandlung von Patienten mit Muskeldystrophien bleibt aber bislang rein symptomatisch und zielt damit aber auf eine Verbesserung der Lebensqualität ab [19]. Eine regelmäßige Physiotherapie zur Kräftigung der nicht betroffenen Muskeln bzw. zum Funktionserhalt noch vorhandener Muskulatur, zur Kontrakturprophylaxe, zur Vermeidung von Fehlstellungen und in Spätstadien zur Unterstützung der Atmung ist regelmäßig notwendig. Es können operative orthopädische Eingriffe zur Lösung von Kontrakturen und zur Stabilisation der Wirbelsäule notwendig werden. Schließlich kann die Verwendung von Schienen, Orthesen, Gehhilfen, Rollstühlen und anderen Hilfsmitteln die Mobilität und Selbstständigkeit des Patienten bessern. Aufgrund der möglichen Herzbeteiligung ist eine regelmäßige kardiologische Überwachung notwendig. Bei linksventrikulärer Dysfunktion sollten ACE-Hemmer und ggf. zusätzlich frühzeitig Betablocker eingesetzt werden. Auf nächtliche Hypoventilation in fortgeschrittenen Krankheitsstadien sollte mit der nächtlichen Maskenbeatmung durch ein BIPAP (Bilevel-intermittent-positiv-airway pressure)-Beatmungsgerät prompt reagiert werden, um so lange wie möglich eine invasive Beatmung des Patienten zu verhindern. Während der Einsatz von Kortikosteroiden wie Prednison und Deflazacort bei der DMD im Stadium der Gehfähigkeit als pharmakotherapeutischer Standard gilt (tgl. 0,75 mg/kg KG), und man davon ausgeht, dass hiermit die Gehfähigkeit um durchschnittlich ein Jahr verlängert wird [5, 39], ist möglicherweise auch ein positiver Effekt bei einigen Formen der LGMD (LGMD 2I, L, D) vorhanden [29].

### Myotone Dystrophien

Die autosomal dominant vererbten Myotonen Dystrophien stellen in Deutschland die häufigsten Muskelerkrankungen im Erwachsenenalter dar. In Deutschland rechnet man mit einer Inzidenz von 1:15.000 Neugeborene für beide Formen [31].

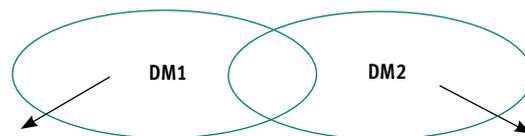
Man unterscheidet die myotone Dystrophie Typ 1 (DM1, Curschmann-Steinert) von der myotonen Dystrophie Typ 2 bzw. der proximalen myotonen Myopathie (DM2/PROMM, Ricker).

Beide Formen sind als Multisystemerkrankungen zu verstehen. Sie können den klinisch wegweisenden Symptomenkomplex aus Myotonie, progredienter Muskelschwäche, Muskelatrophien, Linsentrübung, Herzrhythmusstörungen und endokrinologischen Störungen aufweisen.

Die myotone Symptomatik, die bei der DM2 häufig klinisch geringer ausgeprägt ist, wird vor allem im Bereich der Hände und Beine als Muskelsteife und Dekontraktionshemmung oder aber auch als Schweregefühl empfunden.

Die dystrophen Veränderungen am Muskel zeigen unterschiedliche Verteilungsmuster. Bei der DM1 sind

### KLINISCHE SYNOPSIS MYOTONER DYSTROPHIEN



DM1 spezifisch	gemeinsam	DM2 spezifisch
<i>zu Beginn:</i> Prominente distale Schwäche Distale Muskelatrophie	Myotonie Muskelschwäche und Atrophie Gesicht, Nacken, Finger, axial Katarakt Herzrhythmusstörungen	<i>zu Beginn:</i> Prominente proximale Schwäche Proximale Muskelatrophie
<i>Kongenitale DM1:</i> –Retardierung –Hypotonie –Faziale Diplegie –»Zelt«-Mund	Kardiomyopathie Kognitive Dysfunktion Hypersomnie Hyper-GGT Hyper-CK Insulin-Resistenz	Wadenhypertrophie
Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt	Testikuläre Atrophie Frontaler Haarverlust Hypogammaglobulinämie Muskelschmerzen	

Abb. 4: Synopsis klinischer Symptome bei den myotonen Dystrophien

typischerweise zunächst die Gesichtsmuskeln (Lidheber, Kaumuskulatur), die Mm. sternocleidomastoidei und die distalen Extremitätenmuskeln betroffen. Eine Beteiligung der proximalen Extremitätenmuskeln tritt häufig erst in fortgeschrittenen Stadien hinzu. Dagegen zeigt sich die Muskelschwäche bei der DM2 initial häufig in der proximalen Beinmuskulatur und seltener in den Schultern und an den Oberarmen. Oft berichten die Patienten von Myalgien (Abb. 4).

Die extramuskulären Symptome sind bei der DM1 und DM2 vergleichbar. Als Kernsymptom beider Formen gilt die Kataraktbildung der hinteren Linsenkapsel. Eine kardiale Mitbeteiligung in Form einer dilatativen Kardiomyopathie und von Reizleitungsstörungen, die in Einzelfällen zum plötzlichen Herztod führen können, liegt bei etwa 20% der DM Patienten vor, häufiger und schwerwiegender findet man sie bei der DM1. Häufige endokrine Symptome sind ein auf einer Insulinresistenz basierender Diabetes mellitus und vor allem bei Männern ein Hypogonadismus aufgrund eines Geschlechtshormonmangels.

Eine zerebrale Manifestation, die sich kernspintomographisch als Hirnatrophie und als Veränderung der weißen Substanz darstellen lässt, ist bei DM2 Patienten deutlich seltener. Sie kann sich in einer dementiellen Entwicklung, in Form affektiver Störungen, einer Antriebsstörung, einer Apathie und einer Hypersomnie äußern. Eine Erhöhung der gGT deutet auf Veränderungen der Gallengangsepithelien hin. Eine Hypogammaglobulinämie sowie ein erhöhtes Auftreten von Autoimmunerkrankungen bei DM1 und DM2 Patienten spricht für eine Mitbeteiligung des Immunsystems. Eine Wadenhypertrophie und eine Hyperhidrosis treten nur bei der DM2 auf.

Die Erstmanifestation bei der DM2 liegt häufig um das 40.–50. Lebensjahr. Nur wenige Patienten sind ab dem 60. Lebensjahr schwerbehindert. Zu schweren respiratorischen Problemen kommt es normalerweise nicht, d. h. die Lebenserwartung ist nicht eingeschränkt.

Die DM1 gibt es neben der adulten Form mit Erstmanifestation in der Jugend oder im Erwachsenenalter auch als schwer verlaufende kongenitale Form, die fast ausschließlich maternal vererbt wird.

Sowohl die DM1 als auch die DM2 sind durch eine variable Penetranz und erhebliche intrafamiliäre Variabilität gekennzeichnet. Nur bei der DM1 korreliert die Anzahl der Repeats negativ mit dem Erstmanifestationsalter und positiv mit der Schwere der Erkrankung. Das Phänomen der Antizipation trifft nur für die DM1 zu.

### Diagnose

Beide Formen können molekulargenetisch diagnostiziert werden. Bei der Durchführung eines EMGs werden neben myopathischen Veränderungen myotone Entladungsserien sichtbar. Eine laborchemische Untersuchung sollte folgende Werte beinhalten: Muskelenzyme wie CK, Transaminasen einschließlich der gGT, Blutzucker, HBA<sub>1c</sub>, sowie Schilddrüsenwerte. Weiterhin umfasst die Diagnostik eine augenärztliche Untersuchung auf eine Katarakt und regelmäßige kardiologische Untersuchungen mit EKG inklusive Langzeit-EKG.

### Differentialdiagnose

Als Differentialdiagnose beider DM-Formen müssen u. a. die Einschlusskörpermyopathien und die myofibrillären Myopathien bedacht werden. Zudem können eine Polymyositis, die adulte Form des Morbus Pompe und einige Formen der LGMD der DM2 phänotypisch ähneln.

### Pathogenese

Beide Formen der Myotonen Dystrophie beruhen auf einer instabilen Verlängerung von DNA-Repeats. Bei der DM1 findet man auf Chromosom 19q13 ein verlängertes Triplet-Repeat (CTG) in der 3' Region des *Myotonin-Protein-Kinase (DMPK)-Gens*. Die CTG Verlängerung variiert zwischen 50 und mehr als 4.000 Repeats. Es ist möglich, dass sich die Repeat-Anzahl pro Jahr um 50–80 Repeats verlängert. Bei der DM2 liegt ein abnorm expandiertes Tetranukleotid CCTG im Intron 1 des *Zinkfinger-9-Gens (ZNF-9)* auf Chromosom 3q vor. Man findet bei den Patienten zwischen 75 und mehr als 11.000 CCTG-Kopien.

Durch diese abnormen Repeat-Expansionen akkumuliert im Zellkern und im Zytoplasma RNA. Die langen CUG- oder CCUG-Repeat-Expansionsstränge können Sekundärstrukturen bilden und Proteine des Zellkerns binden oder beeinflussen. Hierdurch kommt es zu aberranten Spleißvorgängen, was zu den organspezifischen Auswirkungen einer DM-Erkrankung führen kann [32, 37].

### Therapie

Bisher steht lediglich eine rein symptomatische Therapie der muskeldystrophischen Symptome zur Verfügung.

Sinnvoll sind eine regelmäßige physiotherapeutische Behandlung und eine tägliche Ausdauerbelastung. Häufig werden Peroneusschienen und andere Hilfsmittel erforderlich [30]. Gegen die myotonen Symptome können Mexiletin (3 x 100–3 x 200 mg/Tag) und alternativ Flecainid (2 x 50–2 x 100 mg/Tag), Phenytoin (3 x 100 mg/Tag), Propafenon (2 x 150–2 x 300 mg/Tag) und Carbamazepin (max. 1.200 mg/Tag) eingesetzt werden. Aufgrund häufig vorliegender kardialer Erregungsleitungsstörungen im Rahmen der Grunderkrankung ist diese medikamentöse Behandlung nur unter strenger EKG- und Spiegelkontrolle vertretbar. Die insbesondere bei der DM2 auftretenden Myalgien sind oft therapierefraktär. Eine Behandlung mit Tolperison, Methocarbamol, Gabapentin, Pregabalin, L-Dopa, Acetazolamid, Amitriptylin, Mirtazapin oder Cipramil kann Erfolg zeigen. Gegen die Tagesmüdigkeit kann Modafinil und alternativ Amitriptylin oder Ritalin versucht werden.

Aufgrund der möglichen kardialen Mitbeteiligung sollten alle DM-Patienten sich mindestens alle zwei Jahre einer kardiologischen Untersuchung mit Echokardiographie, EKG inklusive Langzeit-EKG unterziehen. Bei entsprechender Indikation ist früh die Implantation eines Herzschrittmachers bzw. Defibrillators anzuraten. Mögliche hormonelle Funktionsstörungen sollten medikamentös ausgeglichen werden. Häufig müssen die Patienten sich schon in frühen Jahren Kataraktoperationen aussetzen [42].

### Metabolische Myopathien

Bei der Gruppe der metabolischen Myopathien sind vererbte Defekte entweder der mitochondrialen Atmungskette oder im Lipid-, bzw. Purin- oder Glykogenstoffwechsel ursächlich für eine gestörte Energieproduktion der Skelettmuskulatur. Die Hauptquelle für ATP der Zellen stellen Glukose, Glykogen und die freien Fettsäuren dar. Glykogen wird im Zytoplasma zu Pyruvat metabolisiert, das zu Lactat umgewandelt wird oder aber in die Mitochondrien eindringen kann. Die kurzen Fettsäuren können die Mitochondrienmembran durchdringen, lange Fettsäuren müssen für den Transport durch die Mitochondrienmembran an Carnitin gebunden werden. Für diesen Vorgang werden die Acylcarnitin Translokase und Carnitin Palmitoyl Transferase (CPT) benötigt. Einmal in den Mitochondrien angelangt, werden alle diese Energielieferanten zu Acetyl Coenzym A (CoA) umgewandelt, das in den Krebszyklus einfließt. Dieser liefert Elektronen für die Atmungskette mit der oxidativen Phosphorylierung von ADP zu ATP. Bei Defekten in einem eben dieser Abläufe ist der Muskel mit seinem hohen Energieumsatz ein häufig betroffenes Organ.

Das klinische Spektrum der metabolischen Myopathien ist sehr weit gefächert. Es kann von einer ernsten, in der Kindheit beginnenden Multisystemerkrankung bis zu einer erst im Erwachsenenalter manifest werdenden isolierten Muskelsymptomatik reichen. Vom klinischen Standpunkt aus könnte man die metabolischen Myopa-

thien in zwei verschiedene Gruppen unterteilen: 1. Formen, die lediglich Symptome wie Belastungsintoleranz, Krämpfe, Myalgien und Myoglobinurie bei Muskelbeanspruchung zeigen, und 2. Formen mit andauernden Symptomen wie Muskelschwäche, die sich über die Zeit hin verschlechtern können und oft durch eine systemische Beteiligung begleitet sind (wie z.B. Enzephalopathien, Endokrinopathien) [2].

#### Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel (Glykogenosen)

Die seltenen Glykogenosen mit einer Inzidenz von 1:200.000–250.000 Geburten in Europa [36] beruhen auf unterschiedlichen Enzymdefekten der Glykogensynthese, des Glykogenabbaus oder der Glykolyse. Die Vererbung erfolgt bei allen Glykogenose-Typen autosomal rezessiv mit Ausnahme des Typs IX und der Leberform Typ IXa, die X-chromosomal rezessiv vererbt werden.

Elf Defekte im Glykogenmetabolismus betreffen die Skelettmuskulatur entweder separiert oder mit Beteiligung weiterer Organe und sind daher auch als Muskelglykogenosen bekannt.

Das klinische Bild der Muskelglykogenosen kann sich von einer bereits in früher Kindheit manifesten schweren Multisystemerkrankung bis hin zu einer erst im Erwachsenenalter manifesten Belastungsintoleranz der Skelettmuskulatur oder einer isolierten progressiven Muskelschwäche erstrecken.

Hier werden exemplarisch zwei Typen der Muskelglykogenosen herausgegriffen und genauer dargestellt. Der Typ II, auch als M. Pompe bezeichnet, ist eine als statisch zu bezeichnende Glykogenspeichererkrankung mit dem klinischen Bild einer permanenten, progredienten, proximal betonten Muskelschwäche beruhend auf der Muskelschädigung durch die Glykogenspeicherung. Der Typ V, die McArdle Myopathie, ist eine sogenannte dynamische Glykogenspeichererkrankung, bei der klinisch eine belastungsabhängige Muskelschwäche, -schmerzen und -steifheit aufgrund mangelnder Energiebereitstellung im Vordergrund steht.

Der Morbus Pompe stellt mit 15% die häufigste der elf bekannten Muskelglykogenosen dar, der McArdle ist die häufigste Form der Muskelglykogenosen im Erwachsenenalter.

Der Morbus Pompe entsteht durch Mutationen im *GAA-Gen (Acid-alpha-Glukosidase-Gen)* auf dem distalen Ende des Chromosoms 17q23. Solche Mutationen führen zu einer fehlenden oder deutlich verminderten Aktivität des lysosomalen Enzyms saure Maltase ( $\alpha$ -1,4-Glukosidase) und somit zu einer überwiegend intralysosomalen Glykogenspeicherung im Skelettmuskel, im Herz, in der Leber und im zentralen sowie peripheren Nervensystem.

Abhängig von Manifestationsalter und Restenzymaktivität der sauren Maltase sind drei klinische Formen abzugrenzen.

Die schwerste Form stellt die **infantile Form** dar, sie manifestiert sich innerhalb der ersten zwei Lebensmonate und führt in der Regel noch im ersten Lebensjahr

zum Tod. Sie ist durch eine ausgeprägte, rasch progrediente Hypotonie, Makroglossie, sich rasch entwickelnde respiratorische Insuffizienz und progrediente hypertrophische Kardiomegalie gekennzeichnet. Beim häufigsten **juvenilen-adulten Typ** steht eine progrediente axiale und proximale Myopathie des Beckengürtels mit Skoliose im Vordergrund. Später entwickelt sich eine respiratorische Insuffizienz und Schlafapnoe, der Herzmuskel ist aber nicht betroffen. Der **adulte Typ** manifestiert sich erst später und umfasst alle mildereren, sehr variablen Verlaufstypen. Häufig tritt eine langsam progrediente, proximale Myopathie mit z.T. ausgeprägter Schwäche der autochthonen Rückenmuskulatur auf. Es kann aber auch eine isolierte respiratorische Insuffizienz vorliegen [36].

Die McArdle Myopathie ist eine reine Myopathie, da der Mangel des Muskelisoenzyms, der Muskelphosphorylase, das auch im Herz und Gehirn exprimiert wird, in diesen Geweben durch eine verstärkte Expression des Gehirnisozyms ausgeglichen wird [16]. Die Patienten zeigen eine belastungsinduzierte episodische Muskelschwäche, Steifigkeit mit Myalgien und bei stärkerer Ausprägung Rhabdomyolysen und Myoglobinurien, die bei 50% dieser Patienten sogar zum Nierenversagen führen können. Typisch für die McArdle Myopathie ist das sogenannte »Second-wind-Phänomen«, d.h. die Besserung der Belastungsintoleranz nach einer kurzen Ruhepause, die sich durch eine Umschaltung des Muskels von der Glykogenverwertung auf die Verbrennung freier Fettsäuren und durch eine gesteigerte Verwertung der Blutzucker erklären lässt. Zudem können die Patienten von einer Saccharose-Einnahme vor der Muskelbelastung profitieren, weil der enzymatische Defekt nur die Glykogen-, nicht aber die Glukoseverwertung einschränkt [16].

#### Mitochondriale Erkrankungen

Die mitochondrialen Myopathien sind eine klinisch sehr heterogene Gruppe, die auf Defekten in der mitochondrialen Atmungskette, der oxidativen Phosphorylierung und damit der Generierung von ATP beruhen. Dieser biochemische Vorgang erfordert fünf Enzymkomplexe, die in der Innenmembran der Mitochondrien gelagert sind und zwei mobile Elektronenträger (Coenzym Q10 und Cytochrom C), die die Elektronen zwischen den Enzymkomplexen transportieren. Die genetische Information für die Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe sowie für die mitochondriale Proteinsynthese liegt nicht nur auf der nukleären DNA (1.000–2.000 Gene auf der nukleären DNA kodieren für mitochondriale Funktionen), sondern auch auf der mitochondrialen DNA (mtDNA). Dies ist die Erklärung für die unterschiedlichen Vererbungsmodi mitochondrialer Erkrankungen. Mutationen der nukleären DNA werden nach den Mendelschen Gesetzen vererbt, die der mitochondrialen DNA werden nur maternal vererbt. Als eine Erklärung für die Variabilität der klinischen Symptomatologie und Phänotypen mitochondrialer Erkrankungen kann die Heteroplasmie der mtDNA, d.h. das Nebeneinander von normaler und

Erkrankung	Symptomatik
MELAS (mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose, »Stroke-like episodes«)	Migräne, Hypakusis, Ataxie, Minderwuchs, Schlaganfälle, Epilepsie, Demenz, Hemiparesen, Hemianopsie, Laktatazidose
MERRF (Myoklonus-Epilepsie mit »ragged red fibres«)	Myoklonien, Epilepsie, Ataxie, Minderwuchs, Myopathie, Hypakusis, Optikusatrophy, »ragged red fibres«
CPEO (chronisch progressive externe Ophthalmoplegie)	Externe Ophthalmoplegie, bilaterale Ptosis, proximale Myopathie
KSS (Kearns-Sayre-Syndrom)	Progressive Ophthalmoplegie, Retinitis pigmentosa, Kardiomyopathie, Arrhythmien
M. Leigh (nekrotisierende Enzephalomyopathie)	Ataxie, Hirnnervenaffektionen, Atemregulationsstörungen, Entwicklungsverzögerung
Isolierte Myopathie – Myopathie – Fatale infantile Myopathie – Benigne infantile Myopathie	Proximale Myopathie

Tab. 3: Mitochondriale Erkrankungen mit Muskelbeteiligung (modifiziert nach Lammens & Schoser 2009)

mutierter mtDNA in unterschiedlichen Verhältnissen, gelten.

Für diese Erkrankungsgruppe schätzt man eine Prävalenz von 10–15 Fällen pro 100.000 Einwohner [17]. Als gemeinsames Kennzeichen können die mitochondrialen Myopathien im Muskelbiopsat lichtmikroskopisch sogenannte »ragged red fibers« und/oder Cytochrom-C-Oxidase-negative Muskelfasern aufweisen. Das klinische Erscheinungsbild der mitochondrialen Erkrankungen variiert wie bereits erwähnt sehr stark, so variiert auch die Muskelbeteiligung. Dennoch gibt es einige immer wiederkehrende Auffälligkeiten. So ist zum Beispiel typisch, dass die Patienten bei Muskelbelastung schnell Muskelschmerzen und eine frühe Ermüdbarkeit der Muskulatur aufweisen. Nach einer kurzen Erholung kann der Patient die Aktivität wieder aufnehmen, doch die Symptome kehren schnell zurück. Diese Belastungsintoleranz kann isoliert bestehen oder mit Muskelschwäche und einer Vielfalt von multisystemischen Symptomen kombiniert sein [2]. Es kann fast jedes Organ in unterschiedlicher Kombination betroffen sein, und die Erkrankung kann sich auch in jedem Lebensalter manifestieren [26]. Skelettmuskel, Nervensystem, Herz, Ohr und Auge sind besonders häufig betroffene Organe [24]. Immer wieder auftretende Phänotypen mit einer typischen Kombination der Organbeteiligung werden als mitochondriale Syndrome bezeichnet. Ihnen können unterschiedliche Gendefekte zugrunde liegen (Tabelle 3).

Innerhalb der Syndrome besteht eine erhebliche Variabilität der Symptome. Es gibt auch mono- oder oligosymptomatische Formen, wie z. B. die isolierte Myopathie oder Kardiomyopathie.

Der **primäre Coenzym Q10 Mangel** soll unter den mitochondrialen Erkrankungen hier noch gesondert herausgegriffen werden, weil dieser durch die Möglichkeit der exogenen Zufuhr von Coenzym Q10 eine potentiell behandelbare Form darstellt. Coenzym Q10 (CoQ oder auch Ubichinon) ist ein Molekül der inneren Mitochondrienmembran und dient als Elektronenüberträger zwischen den Komplexen 1–3 der mitochondrialen Atmungskette. Man kennt 16 Gene, die an der komple-

xen Biosynthese von CoQ beteiligt sind. Es konnten autosomal rezessiv vererbte Mutationen in bislang fünf dieser Gene benannt werden, die zu einem primären CoQ-Mangel führen [18]. Der Mangel an CoQ betrifft vor allem die Skelettmuskulatur und das Gehirn und somit die Gewebe, die in hohem Maße von oxidativer Energiegewinnung abhängig sind. Klinisch können fünf Formen des primären CoQ-Mangels unterschieden werden:

1. Enzephalomyopathie mit der Trias rezurrenente Myoglobinurie, Enzephalopathie und mitochondriale Myopathie;
2. schwere infantile multisystemische Erkrankung mit Enzephalopathie, Kardiomyopathie, Ataxie, Optikusatrophy, Taubheit, nephrotischem Syndrom;
3. zerebelläre Ataxie und zerebelläre Atrophie;
4. Leigh-Syndrom mit Wachstumsretardierung, Ataxie, Taubheit und
5. isolierter Myopathie mit subakut einsetzender Muskelschwäche v. a. der Hüft- und Schultergürtelmuskulatur.

Während die Typen 1–4 vorrangig Säuglinge und Kinder bis 15 Jahre betreffen, kann sich der 5. Typ auch erst im Erwachsenenalter manifestieren [38].

### Lipidspeichermyopathien

Auch die Lipidspeichermyopathien sind eine sowohl klinisch wie genetisch heterogene Erkrankungsgruppe. Ihr gemeinsames histopathologisches Merkmal ist die Akkumulation von Lipidtropfen im Zytoplasma der Muskelfasern. Sie können u. a. durch einen Carnitinmangel, einen Carnitin-Palmityl-Transferase-Mangel und durch Defekte der  $\beta$ -Oxidation verursacht sein. Alle diese Erkrankungen sind selten und in der Regel autosomal rezessiv vererbt.

Durch den **primären Carnitinmangel** können die langkettigen Fettsäuren der  $\beta$ -Oxidation nicht zugeführt werden. Außerdem kommt es zu einer Störung der Ketonkörperbildung, wodurch die Energieversorgung des Gehirns beeinträchtigt ist. Ursächlich sind Mutationen im *SCL22A5 Gen*, das für den Natrium-abhängigen

Plasmamembran-Carnitintransporter (OCTN2) kodiert [3]. Der häufigste Phänotyp ist charakterisiert durch eine generalisierte Muskelschwäche, progressive dilatative oder hypertrophische Kardiomyopathie, die zum Herzversagen führen kann, und immer wieder auftretende Hypoglykämien. Dieser Typ wird meist schon in den ersten zehn Lebensjahren manifest [23].

Der **Carnitin-Palmityl-Transferase II (CPT II)-Mangel**, durch zahlreiche Mutationen im CPT2 Gen verursacht, wird klinisch meist vor dem 30. Lebensjahr manifest [4]. Bei der myopathischen Form des CPT II-Mangels sind immer wiederkehrende Attacken mit Myalgien, Muskelsteifheit oder Muskelschwäche häufig mit Myoglobinurie, die zum akuten Nierenversagen führen kann, assoziiert [2]. Der CPT II Mangel stellt die häufigste hereditäre Ursache rezidivierender Myoglobinurien dar. Die Symptomattacken werden gewöhnlich durch ausgedehnte Muskelbelastung oder seltener auch durch längeres Fasten, Stress, fieberhafte Infekte, Kälteexposition oder Medikamente wie Diazepam und Ibuprofen ausgelöst [2].

Der **multiple Acyl-Co-Enzym-A-Dehydrogenase-Mangel** führt zur Behinderung der  $\beta$ -Oxidation und zu einem gestörten Aminosäure und Cholinmetabolismus durch Beeinträchtigung der Acyl-CoA-Dehydrogenasen. Ursächlich sind Mutationen im *Elektronen-Transporter-Flavoprotein-Gen* oder im *ETF-Dehydrogenase-Gen*. Man unterscheidet klinisch drei verschiedene Formen: Die zwei neonatalen Formen, erstere mit kongenitalen Anomalien (v.a. faziale Dysmorphien und Nierenzysten), Manifestation bereits in den ersten 48 Lebensstunden und ungünstiger Prognose, und die zweite neonatale Form ohne kongenitale Anomalien mit meist späterer Erstmanifestation und milderem Verlauf. Die Kinder weisen eine muskuläre Hypotonie, eine Hepatomegalie, eine milde Hyperammonämie, schwere nichtketotische Hypoglykämien und eine schwere metabolische Azidose auf. Die dritte klinisch variable Form ist die sogenannte Late-onset-Form häufig mit einer progredienten proximalen Muskelschwäche und -schmerzen, daneben möglicherweise eine Hepatomegalie, rezidivierende Pankreatitiden, metabolische Azidosen, Hypoglykämien, Hyperammonämien und Enzephalopathien [38].

Die **Neutrallipidspeichererkrankungen (NLS)** sind gekennzeichnet durch eine systemische Akkumulation von Triglyceriden durch Störungen des Abbaus zytoplasmatischer Triglyceridtropfen und damit fehlende Freistellung von freien Fettsäuren, die ganz wesentliche Energieträger ruhender und daueraktiver Skelettmuskeln darstellen. Man unterscheidet zwei Erkrankungen: die Neutrallipidspeichererkrankung mit Myopathie (NLSM) und eine extrem seltene, autosomal rezessiv vererbte, vorrangig im Mittelmeerraum vorkommende Multisystemerkrankung, die sog. Neutrallipidspeichererkrankung mit Ichthyosis (NLSI), welche auch als Chanarin-Dorfman-Syndrom bekannt ist. Die NLSM ist durch autosomal rezessiv vererbte Mutationen in für die adipöse-Triglycerid-Lipase kodierenden *PNPLA2-Gen*

verursacht. Der NLSI liegen Mutationen im *ABDH5-Gen* zugrunde, das für das Protein CGI-58, ein Koaktivator der adipösen-Triglycerid-Lipase, kodiert [23]. Bei der NLSM zeigt sich klinisch eine langsam progrediente proximale Muskelschwäche. In 50% der Fälle ist diese mit einer dilatativen Kardiomyopathie kombiniert [38]. Patienten mit einer NLSI zeigen eine kongenitale ichthyosiforme nicht bullöse Erythrodermie und in 60% der Fälle auch eine langsam progrediente, proximale Muskelschwäche, Hepatomegalie, sowie eventuell zahlreiche zusätzliche Symptome wie Katarakt, Nystagmus, Hörverlust, mentale Retardierung und Mikrozephalie [23]. Sowohl bei der NLSI als auch der NLSM findet man in der Histopathologie neben den deutlichen Lipidablagerungen im Zytoplasma der Muskelzellen auch lipidhaltige Vakuolen innerhalb von Leukozyten [28].

#### Störungen im Purinstoffwechsel

Etwa 2% der Gesamtbevölkerung sind homozygote Träger der C34T-nonsens-Mutation des *AMPD1 (Adenosinmonophosphat-Deaminase)-Gens*, die zu einem Mangel von AMPD in der Skelettmuskulatur führt [4]. Weitere Mutationen sind bekannt. AMPD metabolisiert AMP zu Inosin-Monophosphat und Ammoniak während körperlicher Arbeit. Ein ganz überwiegender Teil der Anlageträger ist asymptomatisch, nur wenige Patienten entwickeln belastungsabhängige Myalgien bis hin zur Myoglobinurie. Eine andere Ursache sollte aber immer ausgeschlossen werden [20].

#### Diagnose der metabolischen Myopathien

Neben der Messung der Muskelenzyme sind bei Verdacht auf einige metabolische Myopathien spezielle Laborwerte zu bestimmen, wie zum Beispiel Carnitin, die Tandem-Massenspektrometrie bei den Lipidstoffwechselstörungen und verschiedene Enzymaktivitäten. Bei der Diagnostik einer Muskelglykogenose und des Myoadenylat-Deaminase-Mangels kann der ischämische oder nicht-ischämische Vorderarmtest als Belastungstest herangezogen werden. Bei Störungen der Glykogenolyse und Glykolyse fehlt hier der Lactatanstieg und beim Myoadenylat-Deaminase-Mangel der Ammoniakanstieg. Ist dagegen der Lactatpiegel auch schon in Ruhe erhöht, oder steigt er schon bei geringer Arbeitsleistung überproportional an, spricht dies für eine mitochondriale Störung. Das EMG zeigt meist unspezifische myopathische Veränderungen, es kann aber zwischen den episodischen Muskelsymptomen auch unauffällig sein. V.a. beim Morbus Pompe kann das EMG pathologische Spontanaktivität zum Teil mit myotonen und komplex-repetitiven Entladungen aufweisen [4]. Ein Muskel-MRT kann das Ausmaß der Muskelatrophie und des fettgewebigen Umbaus wiedergeben. Bei Verdacht auf eine metabolische Myopathie ist die Muskelbiopsie obligat indiziert. Lichtmikroskopisch lassen sich Glykogen- oder Fettspeicherungen oder die für die mitochondrialen Erkrankungen kennzeichnenden »ragged red fibers« und ggf.

Cytochrom-C-Oxidase-negative Muskelfasern darstellen. Histochemische Färbungen können einen Enzymmangel z.B. für die Phosphorylase zeigen, der anschließend biochemisch quantifiziert werden kann. Mit den gesammelten klinischen wie diagnostischen Informationen kann dann möglicherweise eine molekulargenetische Untersuchung gezielt durchgeführt werden.

#### Therapie der metabolischen Myopathien

Kausale Therapiemöglichkeiten bestehen auch bei dieser Erkrankungsgruppe nicht. Gentherapeutische Ansätze sind angedacht, zumal entsprechende Mausmodelle zur Glykogenose Typ II und Typ V bereits erfolgversprechend waren. Von einer klinischen Anwendung ist man jedoch noch weit entfernt. Die effektivste symptomatische Behandlung stellt die Enzymersatztherapie dar. Seit 2006 ist sie beim Morbus Pompe etabliert und zugelassen. Die intravenöse Gabe von rekombinanter saurer Glukosidase (Alglucosidase alpha) kann den Krankheitsprozess sowohl bei der infantilen Form [35] als auch bei der adulten Form [40] signifikant verlangsamen. Die Substitution von Coenzym-Q10 bei dem primären Coenzym-Q10-Mangel, von L-Carnitin beim primären Carnitinmangel oder von L-Carnitin und Riboflavin beim multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel führen ebenfalls zur signifikanten Verbesserung des Patientenstatus [38].

Unterschiedliche Diätformen bei einzelnen metabolischen Myopathien bringen widersprüchliche Ergebnisse bei Untersuchungen. Eine Einnahme von Saccharose kurz vor der Muskelbelastung bei McArdle Patienten kann jedoch zu einer Verbesserung der Belastungstoleranz führen. Ansonsten sind physikalische Therapiemaßnahmen indiziert. Hier sollte ein Schwerpunkt auf Ausdauertraining gelegt werden. Grundsätzlich gilt, dass Symptomtriggernde Aktivitäten und Medikamente vermieden werden sollten.

## ERWORBENE MYOPATHIEN

### Myositiden

Die Krankheitsgruppe der Myositiden ist eine Gruppe von Erkrankungen, denen die entzündliche Infiltration des Muskelgewebes gemeinsam ist. Es muss grundsätzlich zwischen der Gruppe der autoimmunen und Erregerassozierten/infektiösen Myositiden unterschieden werden. Zudem kann die Muskulatur im Rahmen einiger rheumatischer Systemerkrankungen mitbeteiligt sein.

#### Autoimmune inflammatorische Myopathien

Immunogene entzündliche Muskelerkrankungen sind selten. Schätzungsweise sind es ca fünf Neuerkrankungen auf 1 Mio. Einwohner pro Jahr. Die **Dermatomyositis (DM)**, die **Polymyositis (PM)** und die **sporadische Einschlusskörpermyositis (»sporadic inclusion body myositis«, sIBM)** stellen die bedeutendsten Subtypen dar. Unter ihnen ist die DM die häufigste Form. Sie kann in allen Altersgruppen vorkommen. Die PM ist die seltenste Form, die IBM die häufigste jenseits des 50. Lebensjahres. Allen Formen ist eine stammnahe Muskelschwäche und eine sich erst im Verlauf der Erkrankung entwickelnde Muskelatrophie gemeinsam. Die IBM kann hierbei ein asymmetrisches Muskelbefallmuster aufweisen, und typischerweise ist die Fingerbeugermuskulatur früh betroffen. Häufig ist die Muskulatur des Pharynx und der Kopfheber mitbeteiligt, was zur Dysphagie und Kopfhalteschwierigkeiten führen kann.

Bei der akut einsetzenden DM sind zudem Muskelschmerzen, ein schweres Allgemeinsyndrom und häufig zusätzliche Hautsymptome vorhanden. Hierzu gehören ein heliotropfarbenedes Erythem besonders im Bereich der Augenlider, der Wangen und des vorderen Halsdreiecks mit möglicher Ausbreitung auf den Streckseiten der Extremitäten, Nacken und Brust; Kolloidumflecke (Gottron-Zeichen) über der Knöchelhaut und druckschmerzhafte Kapillarerweiterungen am Nagelfalz (Kernig-Zeichen) sowie aufgeraute und aufgesprungene Hautpartien an den Handinnenflächen und Fingern und bei kindlicher und jugendlicher DM sehr schmerzhafte subkutane Kalzifikationen (Abb. 5).

Die Möglichkeit des Befalls innerer Organe muss bei der DM immer mitbedacht werden. So kann es zu EKG-Veränderungen, Perikarditis, dilatativer Kardiomyopathie, pulmonalen Symptomen kommen. Die pulmonalen Symptome können durch interstitielle Lungenerkrankungen oder durch Aspirationspneumonien aufgrund von Schluckstörungen verursacht sein. Schließlich kann bei DM-Patienten jenseits des 50. Lebensjahres eine eindeutig erhöhte Inzidenz für maligne Tumoren beobachtet werden [8].

Die Polymyositis (PM) entwickelt sich meist subakut. Bei ihr stehen die Schwäche der proximalen Muskeln von Armen und Beinen im Vordergrund [34]. Sie hat keine ganz eigenständigen und typischen Merkmale, und sollte

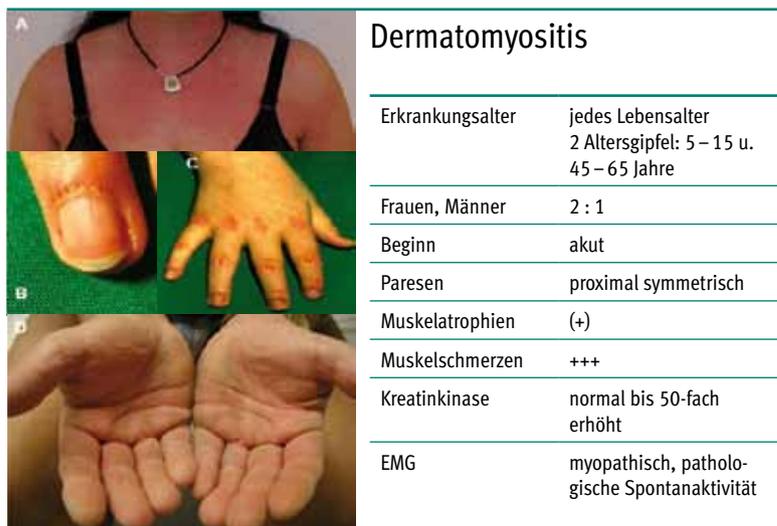


Abb. 5: Klinik der Dermatomyositis

letztlich eine Ausschlussdiagnose bei Erwachsenen darstellen, die nicht die zusätzlichen typischen Merkmale der anderen idiopathischen Myopathien oder hereditärer Myopathien oder einer muskulären Amyloidose aufweisen [9] (Abb. 6).

Klinische Charakteristika der IBM sind der primär chronische Verlauf sowie die Mitbeteiligung distaler Muskeln, speziell der Fußextensoren und der tiefen Fingerflexoren, und das Nicht-Ansprechen auf die Immuntherapie [9, 34]. Dysphagie weisen etwa 60% der IBM Patienten auf, eine Gesichtsmuskelschwäche ohne Beteiligung der extraokulären Muskeln ist sehr häufig [12] (Abb. 7).

**Diagnose**

Die klinische Diagnose einer Myositis wird durch drei Untersuchungen gestellt: Muskelenzym-Serumkonzentrationen, Elektromyographie und Muskelbiopsie [13]. Bei der DM korreliert die Erhöhung der CK meist recht gut mit der Krankheitsaktivität. Der Wert kann in der Akutphase bis auf das 50-fache der Norm ansteigen, er kann aber in seltenen Fällen auch normal sein, so auch bei der IBM, bei der der CK-Wert meist um das 2- bis 5-fache der Norm erhöht ist. Die Höhe der CK sollte bei einer Myositis niemals allein therapieausschlaggebend sein, entscheidend ist die Klinik mit z.B. Parese- und Muskelatrophiegrad [34]. Bei der Elektromyographie gibt es zwar kein Myositis-spezifisches Muster, aber die Untersuchung kann eine aktive Myopathie durch folgende Auffälligkeiten bestätigen: kurzdauernde, niedrig-amplitudige und polyphasische Aktionspotentiale und eine erhöhte Spontanaktivität mit Fibrillationen, komplexen repetitiven Entladungen und positiven scharfen Wellen [13, 34]. Die offene Muskelbiopsie ist bei Vorliegen der klinischen Symptomatik und den entsprechenden CK- und EMG-Befunden schließlich der wegweisende diagnostische Schritt und Voraussetzung für die Indikation der häufig langfristigen immunsuppressiven Therapie [34]. Sie sollte möglichst aus einem klinisch mittelgradig betroffenen Muskel entnommen werden. Ein der Muskelbiopsie vorangegangenes MRT kann die Auswahl des geeigneten Biopsieortes erleichtern, denn mit dieser bildgebenden Diagnostik lässt sich in den T2- und STIR-Sequenzen die Entzündung mit dem begleitenden Muskelödem gut darstellen. In der T1-Wichtung wird der liposklerotische Umbau gut sichtbar.

Bei vielen Myositis Patienten lassen sich Autoantikörper gegen nukleäre und zytoplasmatische Antigene nachweisen. Die meisten dieser Autoantikörper sind nicht Myositis spezifisch, aber insbesondere die Myositis-spezifischen Antikörper, die gegen die tRNA-Synthetasen gerichtet sind, sind klinisch sehr wichtig, weil bei ihrem Vorliegen zusätzlich eine interstitielle Lungenerkrankung vorliegen kann [15]. So kennzeichnen zum Beispiel Antikörper gegen die Histidyl-tRNA Synthetase (Anti-Jo-1), die die höchste Prävalenz der Antikörper bei Myositis Patienten zeigen, das sog. »Anti-Synthetase-Syndrom«, bei dem neben einer Myositis

**Polymyositis**

Erkrankungsalter	> 18 Jahre
Frauen Männer	2 : 1
Paresen	proximal symmetrisch
Muskelatrophien	++
Muskelschmerzen	(+)
Kreatinkinase	bis 20 erhöht
EMG	myopathisch, pathologische Spontanaktivität

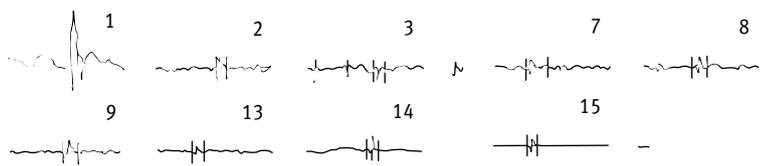
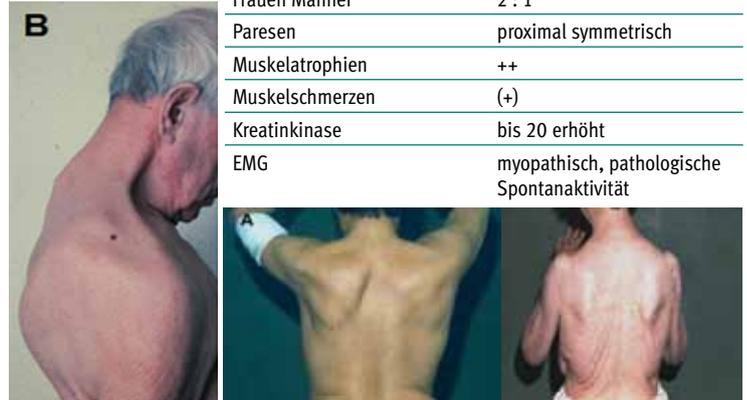


Abb. 6: Klinik der Polymyositis

**Sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM)**

Erkrankungsalter	> 50 Jahre
Frauen Männer	1 : 3
Paresen	distal und proximal, asymmetrisch
Muskelatrophien	++
Muskelschmerzen	-
Kreatinkinase	normal bis 10fach erhöht
EMG	myopathisch und neurogen, pathologische Spontanaktivität



Pathognomonisch: Fingerbeugerparesen und Atrophie der ulnaren Unterarmmuskulatur sowie der distalen Oberschenkelmuskulatur

Abb. 7: Klinik der sporadischen Einschlusskörpermyositis

zum Beispiel eine interstitielle Lungenerkrankung, das Raynaud-Syndrom oder Polyarthritis vorliegen können [21]. Anti-p140/155 sind Myositis-spezifische Antikörper, die häufig bei Karzinom-assoziiertes DM nachgewiesen werden können [44].

**Differentialdiagnose**

Insbesondere die Polymyositis ist wie bereits erwähnt differentialdiagnostisch genau zu betrachten. Man muss von einer PM einige hereditären Myopathien, so zum Beispiel die Myotone Dystrophie Typ 2, die Glykogenspeichererkrankung Typ 2, einige Gliedergürtelmyopathien differenzieren. Weiterhin sollten anamnestisch die Einnahme muskeltxischer Substanzen und endokrinologische Erkrankungen abgefragt werden. Die wichtigste Differentialdiagnose stellt aber die IBM selbst dar. Für

die IBM ist die wichtigste Differentialdiagnose die Gruppe der myofibrillären Myopathien, weiterhin sind u.a. Motoneuronerkrankungen und hereditäre Formen der IBM abzugrenzen.

#### *Pathogenese:*

Die genaue Pathogenese aller drei Formen ist unbekannt. Alle zeigen eine abnormale Immunantwort. Bei der DM handelt es sich um eine komplementvermittelte Mikroangiopathie mit Destruktion der Kapillaren, perivaskulärer Entzündung und ischämischer Schädigung von Muskelfasern. PM und IBM sind gekennzeichnet durch die T-Zell-vermittelte Immunantwort. Die zytotoxischen CD8-positiven T-Zellen schädigen die MHC 1 überexprimierenden Muskelfasern [10]. Die Pathomechanismen der IBM sind noch komplexer, was auch das fehlende Ansprechen dieser Erkrankung auf die Immuntherapie erklärt. Neben den entzündlichen Prozessen laufen hier degenerative Prozesse ab, die histopathologisch als Vakuolen und Ablagerungen von Neurodegenerationsproteinen sichtbar werden [1, 30].

#### *Therapie*

Die Therapie der DM und der PM umfasst eine nicht-spezifische Immunsuppression oder Immunmodulation. Ein Großteil der Patienten spricht auf eine Therapie mit Kortikosteroiden an, sie stellen daher den Therapiebeginn dar. Empfohlene Präparate sind Prednison, Prednisolon und Fluocortolon, die Standarddosis beträgt initial 1 mg/kg KG/Tag. Mit Erreichen der Krankheitsstabilität oder dem Eintreten der Remission sollten die Steroide dann alle 4–6 Wochen um 5–10 mg reduziert werden. Häufig sind neben den Steroiden noch weitere andere Immunsuppressiva erforderlich. Sie können der Einsparung von Steroiden dienen und damit der Verminderung von langfristigen Steroidnebenwirkungen. Bei Erkrankungen mit generalisierter Muskelschwäche und insbesondere bei Mitbeteiligung der Atemhilfs- und Schluckmuskulatur sind sie direkt initial in Kombination mit Kortikosteroiden indiziert. Hier kommen Azathioprin (2–3 mg/kg KG/Tag), Methotrexat (10–20 mg/Woche) oder Ciclosporin A (100–200 mg/Tag) zum Einsatz. Cyclophosphamid wird v.a. bei schweren internistischen Organmanifestationen eingesetzt. Neuere Immunsuppressiva wie der CD20 Antikörper Rituximab, können bei therapierefraktärer DM und PM versucht werden. Hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IVIg) sind in einer Dosierung von 2 g/kg KG/Monat über fünf Tage verteilt eine wichtige zusätzliche Therapieoption bei autoimmunen Myositiden. Bei der DM und PM kommt die IVIg-Therapie meist erst additiv bei Versagen der Standardtherapie zum Einsatz. Bei der weitgehend therapierefraktären IBM dagegen wird sie in Einzelfällen probatorisch initial über einen sechsmonatigen Zeitraum eingesetzt, weil zumindest eine den Krankheitsverlauf stabilisierende Wirkung unter IVIg gezeigt werden konnte [14].

Außer in den ersten Tagen der Akutphase einer DM profitieren Myositis Erkrankte von einem leichten bis mäßi-

gen Ausdauertraining als supportive Maßnahme. Bei den IBM Patienten ist eine regelmäßige Physiotherapie und ggf. Ergotherapie zum Erhalt der Handgreiffunktion wichtig.

Immer häufiger wird eine neue Entität von den oben beschriebenen drei Formen einer autoimmunen Myositis abgegrenzt: die nekrotisierende Myositis (NAM = necrotising autoimmune myositis). Diesem Subtyp werden Krankheitsbilder zugeordnet mit hohen CK-Spiegeln, moderater bis schwerer Muskelschwäche mit akutem oder subakutem Beginn. Das histologische Bild zeigt Muskelfasernekrosen vermittelt durch Makrophagen. Die nekrotisierende Myositis scheint multifaktoriell bedingt zu sein. Man geht davon aus, dass sie durch Statine, virale Infekte (insbesondere HIV), Krebserkrankungen oder Autoantikörper getriggert werden kann. Bei der Therapie einer nekrotisierenden Myositis werden immunmodulatorische wie immunsuppressive Therapien eingesetzt entsprechend der Behandlung einer PM oder DM [10, 22].

#### Erregerbedingte Myositiden

Mikroorganismen, d.h. Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten, können eine Muskelentzündung verursachen. Die Muskelentzündung kann auf einer direkten Infektion beruhen oder aber auch immun- bzw. toxinvermittelt sein. Der klinische Verlauf einer erregerbedingten Muskelentzündung ist vielfältig, so umfasst er z.B. lokale Muskelabszesse, diffuse infektiöse Myositiden, flüchtige generalisierte Myalgien oder akute Rhabdomyolysen. Manche Mikroorganismen sind assoziiert mit bestimmten Erscheinungen, andere, und hierzu gehören insbesondere die Viren, können eine Vielfalt von Muskelerkrankungen herbeiführen.

Durch Bakterien – sie stellen weltweit die häufigste Ursache von Myositiden dar – und Pilze verursachte Muskelentzündungen sind meist lokalisiert. Sie treten häufig bei gegebener Immunschwäche und im Rahmen einer Muskelverletzung, Operation, Ischämie oder in Anwesenheit eines Fremdkörpers auf. Staphylokokkus aureus ist der häufigste Erreger einer bakteriellen Muskelinfektion unter der großen Vielzahl an potentiellen bakteriellen Erregern. Bei den Pilz-Myositiden ist am häufigsten der Candida-Pilz nachzuweisen.

Viren und Parasiten führen eher zu einer diffusen Muskelaaffektion, zu generalisierten Myalgien, zur multifokalen Myositis oder auch zur akuten Rhabdomyolyse. Bestimmte klinische Verläufe sind bevorzugt mit bestimmten Virusinfektionen assoziiert. So liegt einer benignen Myositis insbesondere eine Influenza A- und B-, Parainfluenza- oder Adenovirus-Infektion zugrunde. Akute Rhabdomyolysen werden u.a. durch Influenza A und B, Coxsackie B5, Echovirus 9, Adenovirus und Herpes simplex-Viren verursacht. Subakute/chronische Myositiden stehen häufiger mit einer HIV-, HTLV-1-, EBV- und Echoviren-Infektion im Zusammenhang.

Bei einer sich im Blutbild zeigenden Eosinophilie sollte auch an eine parasitäre Ursache der Myositis gedacht werden, wie z. B. die Trichinose oder Wurminfektionen [7].

Die Diagnose einer erregerbedingten Myositis beruht auf dem klinischen Bild, möglicherweise einer Bildgebung und Laborbefunden eingeschlossen dem Blutbild und Entzündungszeichen, Serologie, Kulturen des eitrigen Materials, einer CK-Erhöhung und für eine Myositis typischen Veränderungen im EMG. Eine Muskelbiopsie ist in der Regel nur bei schwerer Myopathie indiziert.

Die Therapiemöglichkeiten sind entsprechend der Erregerart unterschiedlich. Bei den bakteriellen Infektionen muss eine passende Antibiose gefunden werden, möglicherweise sind zusätzlich chirurgische Maßnahmen notwendig.

Bei den viralen Myositiden ist derzeit nur bei der HSV- und HIV-Infektionen eine kausale Therapie möglich, häufig kommen hier auch immunsuppressive Substanzen zum Einsatz.

### Endokrine Myopathien

Einige Endokrinopathien können mit Myopathien vergesellschaftet sein. In der Regel führen aber die internistischen Symptome zur Diagnose der endokrinen Störung, selten kann aber auch die Muskelbeteiligung klinisch im Vordergrund stehen.

#### Myopathien bei Nebennierendysfunktion

Im Rahmen eines Cushing-Syndroms, sei es ein exogenes durch Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden oder ein endogenes durch ACTH-abhängige Formen mit sekundärer Nebennierenrinden-Hyperplasie oder ACTH-unabhängige primäre Formen, kommt es häufig zur Steroid-Myopathie. Sie stellt die häufigste endokrine Myopathie dar.

Klinisch äußert sie sich in einer schmerzlosen, proximal betonten Muskelschwäche und -atrophie der unteren Extremitäten sowie des Beckengürtels. Die CK ist normal oder nur minimal erhöht, das EMG kann auf eine Myopathie hinweisen, in der Muskelbiopsie findet sich eine selektive Atrophie der Typ-II-Fasern.

Bei der iatrogenen Verursachung der Steroidmyopathie besteht keine eindeutige Assoziation zwischen der Entwicklung der Myopathie und der Höhe der Kortisontherapie. Die kumulative Gesamtdosis scheint aber doch wichtig zu sein. Dauertherapien über Monate, die 10 mg Prednison/Tag überschreiten, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Steroidmyopathie [37].

Die Behandlung der Steroidmyopathie beinhaltet die Behandlung der endokrinen Grunderkrankung oder aber das Absetzen der Steroidtherapie bzw. die Dosisreduktion. Eine tageweise alternierende Steroidgabe kann hilfreich sein. Körperliche Aktivität, Ausdauertraining vermindern das Ausmaß der steroidinduzierten Muskelschwäche und -atrophie und sollten gerade bei notwendiger Steroidbehandlung gefördert werden [37].

Sehr selten kann es zu einer akuten quadriplegischen Myopathie mit meist deutlicher CK-Erhöhung kommen. Hiervon können insbesondere Intensivpatienten mit hochdosierter Kortisontherapie in Kombination mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien wie Pancuronium betroffen sein [11].

Bei der Nebennierenrindeninsuffizienz kommt es durch Elektrolytentgleisungen, arterielle Hypotension und gestörten Kohlenhydratmetabolismus weniger zu einer eigentlichen Myopathie als vielmehr zu einer Muskelschwäche und einer raschen Ermüdbarkeit, die reversibel sind, sobald die Gluko- und Mineralokortikoide substituiert werden.

#### Myopathien bei Schilddrüsendysfunktion

Etwa 2/3 aller Patienten mit einer Hyperthyreose leiden unter einer vorwiegend proximalen Muskelschwäche mit meist geringer Muskelatrophie. Das Ausmaß der Muskelschwäche korreliert häufig mit der Dauer der Hyperthyreose [41]. Die Muskeleigenreflexe sind normal bis lebhaft auslösbar. CK, EMG und Muskelbiopsie sind in der Regel unauffällig bzw. unspezifisch. Die Muskelsymptomatik ist mit Behandlung der Hyperthyreose (thyreostatische Medikation, Radiojodtherapie, Operation) rückgängig, Propanolol kann zur Besserung schwerer Paresen führen.

Ein Teil der hyperthyreoten Patienten, v. a. Männer aus dem asiatischen Raum, entwickeln eine thyreotoxische periodische Lähmung. Während der Lähmungen ist ein Abfall des Serumkaliums zu verzeichnen. Diese thyreotoxische periodische Lähmung entspricht klinisch hypokaliämischen Lähmung. Die Lähmungsattacken halten meist Minuten an, können auch bis zu mehreren Tagen andauern. Schlund und Gesichtsmuskeln sind eher nicht betroffen. In der akuten Lähmungsattacke kann die Gabe von Kalium hilfreich sein, ansonsten gilt auch hier, dass durch Herstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage die Symptomatik verschwindet.

Bei bestehender Hypothyreose weisen Patienten häufig Muskelschwäche, -steifheit, -schmerzen und -krämpfe, verlangsamte Muskelkontraktion und -erschaffung auf. Die Muskelenzyme sind bei der hypothyreoten Myopathie im Serum vermehrt nachweisbar, EMG und Biopsie sind unspezifisch.

Anders als bei der hyperthyreoten Myopathie geht die Muskelsymptomatik durch Wiederherstellung der euthyreoten Stoffwechsellage nur langsam zurück, dennoch ist die Schilddrüsen substitutionstherapie die einzig wirksame Therapie.

#### Myopathien bei Hypophysendysfunktion

Bei der Akromegalie kommt es bei fast 50% der Patienten zu einer langsam progredienten proximalen Muskelschwäche, die sich nach Normalisierung der Wachstumshormonwerte auch wieder zurückbildet.

Bei der Hypophyseninsuffizienz kann es über die sekundäre Schilddrüsen- und Nebenniereninsuffizienz zur endokrinen Myopathie kommen.

#### Myopathien bei Nebenschilddrüsendysfunktion

Der Hyperparathyreoidismus kann zu einer proximalen Muskelschwäche mit Atrophien und oft aber lebhaften Muskeleigenreflexen führen. Im EMG können sich myopathische Veränderungen zeigen, die CK ist normal. Die Behandlung besteht in der Wiederherstellung normaler Parathormonwerte, z. B. durch Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms.

Beim Hypoparathyreoidismus steht klinisch meist die durch die Hypokalzämie ausgelöste Tetanie mit perioralen und distalen Parästhesien im Vordergrund. Es kann zu Karpopedalspasmen und diffusen Muskelkrämpfen kommen. Therapeutisch müssen die Serumspiegel von Calcium, Magnesium und Vitamin D normalisiert werden.

#### Toxisch-metabolische Myopathien

Eine Vielzahl therapeutisch verwendeter Substanzen und exogener Toxine können die Muskulatur schädigen. Diese toxisch-metabolischen Myopathien können durch die direkte toxische Wirkung auf den Muskel, eine ganz lokale Schädigung des Muskels, zum Beispiel bei intramuskulärer Injektion, oder auch indirekt als Folge induzierter endokriner, metabolischer oder immunologischer Mechanismen verursacht sein.

Das klinische Spektrum der toxischen Myopathien ist sehr weit. Sie können sich zum Beispiel als asymptomatische Kreatinkinaseerhöhungen, Muskelschmerzen mit Belastungsinsuffizienz, Muskelschwäche und Muskelatrophie oder auch als akute Rhabdomyolysen äußern.

Hier können nur einige exogene Noxen und Medikamente genauer herausgegriffen werden und ihre spezifische Schädigungsart auf den Muskel dargestellt werden.

Die wohl häufigste toxische Myopathie ist die **alkoholische Myopathie**. Bei chronischem Alkoholismus kann es zu drei verschiedenen Formen der Alkoholmyopathie kommen:

1. die akute schmerzhafteste Rhabdomyolyse und Myoglobulinurie mit dem morphologischen Bild einer nekrotisierenden Myopathie, klinisch gekennzeichnet durch Muskelödeme, Myalgien und Muskelkrämpfe, insbesondere der Oberschenkel- und Wadenmuskulatur.
2. eine akute Myopathie, die in Verbindung mit einer Hypokaliämie steht. Sie ist schmerzlos und zeigt eine innerhalb weniger Tage rasch zunehmende proximale Muskelschwäche. Morphologisch findet sich hier eine vakuoläre Myopathie [37].
3. die häufigste Form stellt die chronische Alkoholmyopathie dar mit einer generalisierten schmerzlosen Muskelschwäche und Atrophie, die sich im Laufe von Wochen und Monaten einstellen. Histologisch ist sie gekennzeichnet durch Typ II Faseratrophien. Bei ihrer Entstehung mag u. a. die Mangelernährung und die

alkoholinduzierte Neuropathie eine entscheidende Rolle spielen. Sie ist am ehesten multifaktorieller Genese und kein primärer myopathischer Prozess [11].

Zu den häufiger auftretenden medikamentös-toxischen Myopathien gehören die **Steroidmyopathie**, die schon im Abschnitt der endokrinen Myopathie dargestellt wurde, und die **Lipidsenkermyopathie**. Die Statine senken über Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase den LDL-Cholesterinspiegel bzw. reduzieren die Synthese von Mevalonat, einem Vorläufer in der Biosynthese von Cholesterin. Nicht selten führen diese Substanzen zu myotoxischen Nebenwirkungen, die von einer sehr häufigen symptomlosen CK-Erhöhung, über eine gutartige Myalgie, eine proximal betonte Muskelschwäche bis hin zur schwersten Form der Lipidsenkermyopathie, einer ernstesten Rhabdomyolyse reichen können. Gerade die schweren Formen der Lipidsenkermyopathie treten selten unter einer Monotherapie auf. Die Inzidenz einer Rhabdomyolyse unter einer Statintherapie ist durch Interaktionen mit anderen Medikamenten, z. B. Fibraten, meist aufgrund kompetitiver Hemmung hepatischer Abbauwege deutlich erhöht [11].

Bei Auftreten neuromuskulärer Nebenwirkungen unter einer Statintherapie ist eine Nutzen-Risiko-Erwägung im individuellen Fall erforderlich. Mögliche Medikamenteninteraktionen sollten immer bedacht werden. Bei schweren Formen der Statinmyopathie ist das Absetzen von Statinen jedoch unumgänglich. Da als mögliche Ursache der Statin-induzierten Myotoxizität eine durch Statine ausgelöste mitochondriale Dysfunktion durch CoQ-Mangel diskutiert wird [25], kann die Behandlung Statin-induzierter Muskelbeschwerden mit der Gabe von CoQ (10–200 mg/Tag) bei ausgewählten Patienten versucht werden, auch wenn die Effizienz einer CoQ-Supplementation noch nicht geklärt ist.

Zahlreiche weitere Medikamente können myotoxisch wirken, Hier seien noch einige gesondert aufgeführt:

- *Antiretrovirale Medikamente*: Die HIV-Infektion kann in allen Stadien zu verschiedenen Typen einer Myopathie führen. Patienten, die mit Nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) über einen langen Zeitraum hinweg behandelt werden, entwickeln häufig eine Myopathie und auch Neuropathie. Die Myopathie wird hier durch eine mitochondriale Dysfunktion herbeigeführt. Somit ähnelt sie auch klinisch einer hereditären mitochondrialen Myopathie [11].
- *Antirheumatika und Immunsuppressiva*: D-Penicillamin und Interferon- $\alpha$  können für die Entstehung einer immunvermittelten neuromuskulären Erkrankung und im speziellen für eine Polymyositis und Dermatomyositis und für eine Myasthenie verantwortlich sein [11]. Teilweise wird zur Behebung solcher Nebenwirkungen neben dem Absetzen des Medikamentes der Einsatz von Immunsuppressiva notwendig. Die in der Rheumatologie angewendeten Antimalariamittel

Chloroquin und Hydroxychloroquin können gerade in sehr hoher und längerfristiger Dosierung zu einer peripheren Neuropathie und Myopathie führen. Das in der Gichttherapie angewendete Colchicin kann zu einer vakuolären Myopathie und axonalen Neuropathie führen, Cyclosporin und Tacrolimus sind gerade in Kombination mit Statinen und Colchicin myotoxisch [11].

**Zusammenfassend** sind heute eine Vielzahl von unterschiedlichen Myopathien molekulargenetisch, immunologisch oder aufgrund erworbener Ursachen differenzierbar.

Aufgrund potentieller und heute schon real wachsender Anzahl von behandelbaren Ursachen ist die genaue Analyse und Diagnosestellung zunehmend wichtiger.

Die in Deutschland vorhandenen Neuromuskulären Zentren der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. ([www.dgm.org](http://www.dgm.org)) sowie u. a. das Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-Net, [www.md-net.org](http://www.md-net.org)), und das Netzwerk für Mitochondriale Erkrankungen (Mito-Net, [www.mito-net.de](http://www.mito-net.de)) bieten für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nahezu flächendeckend die entsprechende Diagnostik, Beratung, Therapien und Betreuung an. Erfreulicherweise sind auch zunehmend neurologische Rehabilitationskliniken auf die Behandlung neuromuskulärer Patienten ausgerichtet. Somit kann in Zukunft neben einer immer weiter sich verbessernden Diagnostik auch eine umfassendere Therapie für Muskelkranke angeboten werden.

## Literatur

1. Askanas V, Engel WK: Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle disease associated with aging: current concepts of pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(6):550-559.
2. Berardo A, DiMauro S, Hirano M: A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10(2):118-126.
3. Bruno C, Dimauro S: Lipid storage myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(5): 601-606.
4. Burr ML, Roos JC, Ostör AJ: Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(6): 639-647.
5. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C, DMD Care Considerations Working Group: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9(1): 77-93.
6. Bushby K: Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009; 9(6): 314-323.
7. Crum-Cianflone NF: Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol* 2008; 21(3):473-494.
8. Dalakas MC: Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37(3):226-242.
9. Dalakas MC: Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Med* 2011; 40(4 Pt 2): e237-247.
10. Dalakas MC: Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(3): 346-352.
11. Dalakas MC: Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(8): 832-838.
12. Dalakas MC: Sporadic inclusion-body myositis – diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(8):437-447.
13. Dalakas MC, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362(9388): 971-982.
14. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K: Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48(3): 712-716.
15. Dalakas MC: Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325(21): 1487-1498.
16. Di Mauro S: Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol* 2007; 26(1): 35-41.
17. DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2656-2668.
18. Duncan AJ, Bitner-Glindzicz M, Meunier B, Costello H, Hargreaves IP, López LC, Hirano M, Quinzii CM, Sadowski MI, Hardy J, Singleton A, Clyton PT, Rahman S: A nonsense mutation in COQ9 causes autosomal-recessive neonatal-onset primary coenzyme Q10 deficiency: a potentially treatable form of mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2009; 84(5): 558-566.
19. Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT, Burm BE, Ekhart PF, Heuvelmans N, Holling T, Janson AA, Platenburg GJ, Sipkens JA, Sitsen JM, Aartsma-Rus A, van Ommen GJ, Buyse G, Darin N, Verschuuren JJ, Campion GV, de Kimpe SJ, van Deutekom JC: Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011; 364(16): 1513-1522.
20. Hanisch F, Joshi P, Zierz S: AMP deaminase deficiency in skeletal muscle is unlikely to be of clinical relevance. *J Neurol* 2008; 255(3): 318-322.
21. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P: Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70(3): 161-168.
22. Khan S, Christopher-Stine L: Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37(2): 143-158.
23. Laforêt P, Vianey-Saban C: Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromuscul Disord* 2010; 20(11): 693-700.
24. Lammens M, Schoser B: Metabolische Myopathien – ein Überblick. *Pathologie* 2009; 30(5): 370-378.
25. Marcoff L, Thompson PD: The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(23): 2231-2237.
26. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM: A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 829-840.
27. Neuen-Jacob E: Muskeldystrophien. *Pathologie* 2009; 30(5): 357-364.
28. Ohkuma A, Noguchi S, Sugie H, Malicdan MC, Fukuda T, Shimazu K, López LC, Hirano M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Clinical and genetic analysis of lipid storage myopathies. *Muscle Nerve* 2009; 39(3): 333-342.
29. Rocha CT, Hoffman EP: Limb-girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10(4):267-276.
30. Schmidt J, Dalakas MC: Inclusion-body myositis in the elderly: an update. *Aging Health* 2010; 6(6): 1-8.
31. Schneider-Gold C, Kress W, Grimm T, Schoser B: Myotone Dystrophien. *Akt Neurol* 2010; 37: 348-359.
32. Schoser B, Grimm T: Myotone Dystrophien – und ihre Differenzialdiagnosen. *med-gen* 2009; 21:381-392.
33. Schoser B: Klinische Phänotypen hereditärer Myopathien und die Indikation zur Muskelbiopsie. *Akt Neurol* 2009; 36: 221-226.
34. Schoser B: Inflammatorische Myopathien. *Z Rheumatol* 2009; 68: 665-677.
35. Schoser B, Hill V, Raben N: Therapeutic approaches in glyco-gen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5(4): 569-578.

36. Schoser B: Glykogenspeichererkrankung Typ 2 – Morbus Pompe: Neue pathophysiologische Aspekte und aktueller Stand der Enzymersatztherapie mit Alglucosidase-alfa. *Akt Neurol* 2007; 34: 283-290.
37. Schoser BG, Pongratz D: Lipidsenker- und andere toxische Myopathien. *Internist* 2005; 46 (11): 1198-1206.
38. Skuban T, Klopstock T, Schoser B: Lipidspeichermyopathien. Eine klinische und pathobiochemische Herausforderung. *Nervenarzt* 2010; 81 (12): 1460-1466.
39. Straathof CS, Overweg-Plandsoen WC, van den Burg GJ, van der Kooi AJ, Verschuuren JJ, de Groot IJ: Prednisone 10 days on/10 days off in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol* 2009; 256 (5):768-773.
40. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, Vielhaber S, Brejova A, Hilz M, Reiners K, Müller-Felber W, Mengel E, Spranger M, Schoser B: Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257 (1): 91-97.
41. Trautfeller K, Zierz S: In: Berlit P (ed): *Klinische Neurologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006; 277-292.
42. Udd B, Meola G, Krahe R, Wansink DG, Bassez G, Kress W, Schoser B, Moxley R: Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders Report of the 180th ENMC Workshop including guidelines on diagnostics and management 3-5 December 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2011; 21 (6): 443-450.
43. Voit T: In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (ed): *Pädiatrie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007; 1538-1545
44. Zahr ZA, Baer AN: Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13 (3): 208-215.

**Interessenvermerk:**

Der korrespondierende Autor versichert, dass das Thema unabhängig und produktneutral präsentiert wurde. Verbindungen zu einer Firma, die ein genanntes Produkt bzw. ein Konkurrenzprodukt herstellt oder vertreibt, bestehen nicht.

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Benedikt Schoser  
Friedrich-Baur Institut Neurologische Klinik  
Interdisziplinäres Zentrum für Neuromuskuläre Erkrankungen  
der Ludwigs-Maximilian-Universität München  
Ziemssenstr. 1a  
80336 München  
E-Mail: bschoser@med.uni-muenchen.de