

Neurologie up2date

1 · 2018

## Myopathien und Neuropathien 11

# Diagnostik und Therapie der Muskeldystrophien

*Rudolf Korinthenberg*

VNR: 2760512018154650931  
DOI: 10.1055/a-0657-7631  
Neurologie up2date 2018; 1 (1): 83–103  
ISSN 2511-3453  
© 2018 Georg Thieme Verlag KG

Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

**Diagnostik und Therapie der Muskeldystrophien**

R. Korinthenberg Heft 1/2018

**ALLES ONLINE LESEN**



Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift: online wie offline, am PC und mobil, alle bereits erschienenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos!  
<https://eref.thieme.de/neurologie-u2d>

**JETZT FREISCHALTEN**



Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht freigeschaltet? Ein Klick genügt:  
[www.thieme.de/eref-registrierung](http://www.thieme.de/eref-registrierung)

# Diagnostik und Therapie der Muskeldystrophien

Rudolf Korinthenberg



Die Muskeldystrophien stellen eine sehr variable Gruppe genetischer Muskel-erkrankungen dar. Die häufigste Unterform Duchenne-Muskeldystrophie beginnt bereits im frühen Kindesalter und interessiert zunächst vor allem Kinderärzte und Kinderneurologen. Das heute jahrzehntelange Überleben führt diese Patienten aber zunehmend in die Betreuung der Erwachsenenmedizin. Seltener sind die Typen mit Manifestation im Jugend- und Erwachsenenalter, die primär vom Neurologen zu erkennen und zu betreuen sind.

## Einleitung

In diesem Beitrag werden die Fortschritte der Genetik, der rehabilitativen Betreuung und der Therapieforschung der Muskeldystrophien in aktueller Form dargestellt.

Als Muskeldystrophien (MD) wird eine Gruppe hereditärer, primärer Erkrankungen der Muskulatur bezeichnet, die histologisch durch typische Veränderungen mit Untergang von Muskelfasern, zelluläre Abräumprozesse, teilweise Regeneration, dann aber zunehmende Bindegewebevermehrung und Verfettung gekennzeichnet sind. Klinische Klassifikationskriterien innerhalb der Gruppe sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst.

### ÜBERSICHT

#### Klinische Klassifikationskriterien der Muskeldystrophien

- Manifestationsalter (kongenitale MD)
- Verlauf (progressive MD)
- Verteilungstyp
  - Gliedergürtel-MD
  - fazio-skapulo-humerale MD
  - humero-peroneale MD
  - distale MD
- Vorliegen typischer Kontrakturen (Emery-Dreifuß-MD, Bethlem-MD) oder anderer Stigmata
- Erbgang

Durch den X-chromosomalen Erbgang und den Beginn im frühen Kindesalter konnten schon im 19. Jahrhundert die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) und in der Mitte des 20. Jahrhunderts die später beginnende Becker-MD

(BMD) von den übrigen, meist autosomal-rezessiv, selten dominant erblichen übrigen Gliedergürtel-MD abgegrenzt werden.

Im Jahr 1985 begannen mit der Aufdeckung der genetischen und molekularen Ursache der DMD die Ära und der Siegeszug der molekularen Genetik im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen [1]. Es zeigte sich, dass Mutationen im Dystrophin-Gen auf Xp21 nicht nur für DMD, sondern – bei Erhalt des genetischen Leserasters – auch für die milder verlaufende BMD verantwortlich sind; beide werden seither auch als Dystrophinopathien zusammengefasst. Schrittweise gelang in den folgenden Jahrzehnten die genetische Aufklärung einer immer noch zunehmenden Zahl von Entitäten aus der Gruppe der Muskeldystrophien, aber auch anderer neuromuskulärer Syndrome (► **Tab. 1**) [2–5].

Erwartungsgemäß haben diese genetischen Befunde die Klassifikation und die Diagnostik der neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere auch der Muskeldystrophien, revolutioniert. Durch die Kenntnis der Gene und Genprodukte wurde aber auch das Verständnis der molekularen Physiologie der Muskeln entscheidend gefördert. Natürliche und durch Gentransfer erzeugte Tiermodelle ermöglichen heute ein direktes Studium der Pathophysiologie der Erkrankungen und die Entwicklung und präklinische Erprobung gen- und pathophysiologieorientierter Therapieansätze [6].

Parallel hierzu verliefen die Entwicklung der klinischen Biometrie als Basis valider klinischer Studien, das politische und wirtschaftliche Erstarken nationaler und internationaler Interessengruppen Betroffener und ein zunehmendes Interesse der Gesundheitspolitik und pharmazeutischen Industrie auch an seltenen Krankheiten. Koordiniert durch nationale und internationale Netzwerke al-

**ABKÜRZUNGEN**

6MWT	6 Minutes Walking Test
ACE	Angiotensin converting Enzyme
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AFO	Knöchel-Fuß-Orthese
AON	Antisense-Oligonucleotid
CGH	Comparative genomic Hybridization
CK	Kreatinkinase
DM1/DM2	myotone Dystrophie Typ 1/2
DMD	Duchenne-Muskeldystrophie
EMA	European Medicines Agency (Zulassungsbehörde)
EMG	Elektromyografie
FDA	Food and Drug Administration (der USA; Zulassungsbehörde)
FVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität
HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HPA	Hypophysenhachse
ICF	International Classification of Function, Disability and Handicap
KMP	Kardiomyopathie
LGMD	Limb Girdle muscular Dystrophy (Gliedergürtelmuskeldystrophie; die nachfolgende Ziffer 1 steht für autosomal-dominant, 2 für autosomal-rezessiv)
MD	Muskeldystrophie
MEP	Maximal expiratory Pressure
MFM	Muscle Function Measure
MIP	Maximal inspiratory Pressure
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
mRNA	Messenger-RNA
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
PCF	Peak Cough Flow
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
petCO <sub>2</sub>	endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
ptcCO <sub>2</sub>	transkutaner Kohlenstoffdioxidpartialdruck
ROM	Range of Motion
SMA	spinale Muskelatrophie
S <sub>p</sub> O <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
VZV	Varicella-zoster-Virus

ler interessierten Gruppen (MD-Net Deutschland, AFM Frankreich, Telethon Italien, MDA USA, TREAT-NMD Allianz Europa und weltweit, und viele andere) führte dies zu einer erheblichen Zunahme präklinischer und klinischer Therapiestudien, von denen die ersten bereits – wenn auch vorerst meist nur mäßig ausgeprägte – Therapieeffekte belegen konnten [7].

Galten die Muskeldystrophien früher als nicht behandelbares Schicksal, so wuchs seit den 1980er-Jahren unter dem Einfluss der International Classification of Function, Disability and Handicap (ICF) das Interesse an einer Ver-

besserung von Funktion und Lebensqualität auch bei Menschen mit nicht heilbaren Erkrankungen [8]. Dem begegnete der Bedarf der entstehenden klinischen Studien nach validen Funktions- und Zielkriterien sowie nach vergleichbaren Standards der Grundversorgung zwischen den randomisierten Therapiearmen. In internationaler Zusammenarbeit zahlreicher Autoren und Disziplinen wurden erstmals 2010 „Standards of Care“ für die Duchenne-MD publiziert, die jüngst neu aufgelegt und erweitert wurden [9–13].

Bereits die konsequente Anwendung dieser Standards verbesserte nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Lebenserwartung der Patienten entscheidend, sodass die DMD heute nicht mehr nur als pädiatrische Erkrankung mit Versterben in der frühen Adoleszenz zu betrachten ist. Viele Betroffene erreichen jetzt ein Alter von 30–40 Jahren und mehr und erfordern damit eine adäquate Versorgung auch im Bereich der Disziplinen für Erwachsene [14].

## Diagnose und Differenzialdiagnose

### Klinisches Erscheinungsbild

#### TIPP

Die erste diagnostische Hypothese orientiert sich am klinischen Bild, dem Geschlecht und Alter des Patienten und am Wissen über die Häufigkeit, mit der mit einer bestimmten Diagnose bei der vorliegenden Konstellation zu rechnen ist (► Tab. 2).

### Muskeldystrophie Duchenne

#### Merke

**Im Kindesalter ist die Muskeldystrophie Duchenne die mit großem Abstand häufigste und leider auch am frühesten beginnende und schwersten verlaufende Erkrankung, mit Beginn an der Muskulatur des Beckengürtels. Aufgrund des X-gebundenen Erbganges sind mit sehr wenigen Ausnahmen (X0-Turner-Syndrom, Konduktorinnen mit stark asymmetrischer X-Inaktivierung) nur Jungen betroffen.**

Die Jungen fallen häufig bereits sehr früh und unspezifisch durch mangelnde motorische Koordination und verzögerte Sprachentwicklung auf (s. a. Fallbeispiel 1). Mit dem 2.–5. Lebensjahr werden die typischen muskulären Symptome erkennbar: Hypertrophie und Verfestigung der Waden, Schwierigkeiten beim Aufrichten vom Boden und Treppensteigen durch Schwäche der Hüftstrecker. In der Folge verbessert sich die motorische Funktion entwicklungsbedingt meist noch, bis die Fortschritte im Alter von 5–7 Jahren nach Art eines „Plateaus“ stagnieren.

► **Tab. 1** Genetische Klassifikation der Muskeldystrophien. Nach [2, 4, 5].

Krankheit	Gen	Protein	Manifestationsalter	Beginn, typische Befunde	CK-Erhöhung
<b>X-chromosomal gebundene erbliche Muskeldystrophien</b>					
Duchenne-MD	DMD	Dystrophin	Kleinkindalter	Hüfte, Wadenhypertrophie	sehr hoch
Becker-MD	DMD	Dystrophin	Schulkind- bis Erwachsenenalter	Hüfte, Kontrakturen	mäßig bis hoch
X-I Emery-Dreifuß-MD	EMD	Emerin	Jugend bis Erwachsenenalter	Ellenbogen-, Spitzfußkontrakturen	normal bis mäßig
<b>autosomal-dominant erbliche Muskeldystrophien</b>					
LGMD1A	MYOT	Myotilin	Erwachsenenalter	distal, Dysarthrie, Asymmetrie	normal bis leicht
LGMD1B(AD-EMD)	LMNA	LaminA/C	Kindheit	Ellenbogen-, Spitzfußkontrakturen, Rigid Spine	normal bis leicht
LGMD1C	CAV3	Caveolin-3	Kindheit	Myokymien bei Perkussion	leicht bis mäßig
LGMD1D	DNAJB6	HSP-40 Homologue, Subfamily B, Number 6	Erwachsenenalter	distal	normal bis leicht
LGMD1E	DES	Desmin	Erwachsenenalter	distal	normal bis mäßig
LGMD1F	TNPO3	Transportin 3	Kindheit bis Erwachsenenalter	distal, Kontrakturen	normal bis mäßig
LGMD1G	HNRPDL	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like	Jugend bis Erwachsenenalter	Finger- und Zehenkontrakturen	normal bis mäßig
LGMD1H	3p23-p25	?	Erwachsenenalter, spät	Wadenhypertrophie	normal bis mäßig
LGMD1I	CAPN3 (dominante Mutation)	Calpain3	Erwachsenenalter	milder als LGMD2A	
<b>Autosomal-rezessiv erbliche Muskeldystrophien</b>					
LGMD2A	CAPN3	Calpain-3	Kindheit bis Jugend	Kontrakturen, Scapula alata, Asymmetrie	hoch
LGMD2B	DYSF	Dysferlin	Jugend bis Erwachsenenalter, früh	distal, Schmerzen, entzündliche Infiltrate	sehr hoch
LGMD2C-F	SGCG, SGCA, SGCB, SGCD	gamma-, alpha-, beta-, delta-Sarkoglykan	Kindheit	DMD-ähnlich	sehr hoch
LGMD2G	TCAP	Telethonin	Jugend	distal	erhöht
LGMD2H	TRIM32	Tripartite Motif-containing 32	Erwachsenenalter		erhöht
LGMD2I	FKRP	Fukutin-related Protein	ab Kindheit	Zwerchfellschwäche, Muskelhypertrophie	stark erhöht
LGMD2J	TTN	Titin	ab Kindheit	distal	normal bis erhöht
LGMD2K	POMT1	Protein-O-mannosyltransferase 1	Kindheit	Mikrozephalie, ZNS-Fehlbildungen	stark erhöht
LGMD2L	ANO5	Anoctamin 5	Jugend bis Erwachsenenalter	distal, asymmetrisch	stark erhöht
LGMD2M	FKTN	Fukutin	Kindheit	Lernstörungen, Muskelhypertrophie	stark erhöht
LGMD2N	POMT2	Protein-O-Mannosyltransferase 2	ab Kindheit	Lernstörungen, Muskelhypertrophie	stark erhöht
LGMD2O	POMGNT1	O-linked Mannose $\beta$ 1,2-N-Acetylglucosaminyl-Transferase	ab Kindheit	Lernstörungen, Muskelhypertrophie	stark erhöht

► **Tab. 1** Genetische Klassifikation der Muskeldystrophien (Fortsetzung).

Krankheit	Gen	Protein	Manifestationsalter	Beginn, typische Befunde	CK-Erhöhung
LGMD2P	DAG1	Dystroglycan 1	Kindheit	Lernstörungen, Muskelhypertrophie, Kontrakturen	stark erhöht
LGMD2Q	PLEC	Plectin	Kindheit	distal	stark erhöht
LGMD2R	DES	Desmin	Jugend	faziale Schwäche	normal
LGMD2S	TRAPPC11	Trafficking Protein Particle Complex 11	Kindheit	ZNS-Beteiligung, Bewegungsstörungen, Alakrimie, Katarakt	stark erhöht
LGMD2T	GMPPB	GDP-Mannose Pyrophosphorylase B	ab Kindheit	ZNS-Beteiligung, Myasthenie, Katarakt	stark erhöht
LGMD2U	ISPD	Isoprenoid Synthase Domain containing	Kindheit	ZNS-Beteiligung, Wadenhypertrophie	stark erhöht
LGMD2V	GAA	Acid alpha-Glucosidase Preprotein	Erwachsenenalter, spät	adulte Pompe-Erkrankung	normal bis mäßig erhöht
LGMD2W	LIMS2	LIM and senescent Cell Antigen-like Domains 2	Kindheit	Wadenhypertrophie, dreieckige Zunge	erhöht
LGMD2X	BVES	Blood Vessel epicardial Substance	Erwachsenenalter		erhöht
LGMD2Y	TOR1AIP1	Lamina-associated Polypeptide 1B (LAP 1B)	ab Kindheit	Kontrakturen, rigid Spine	normal
LGMD2-LAMA2	LAMA2	Laminin alpha2	ab Kindheit	subklinische ZNS-Beteiligung, Polyneuropathie	leicht erhöht

Zur respiratorischen und Herzbeteiligung s. ► **Tab. 3**.

**Abkürzungen:**

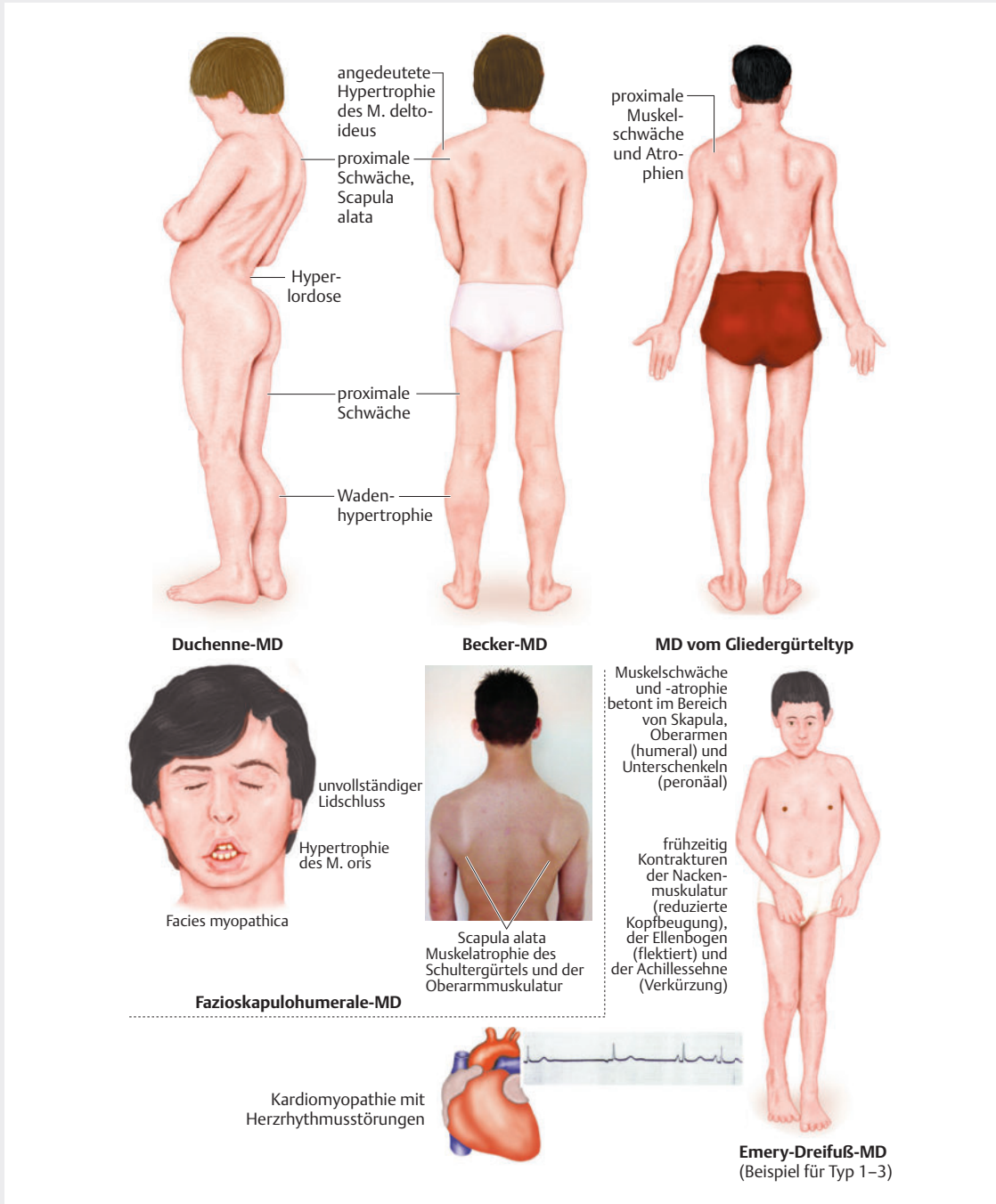
MD = Muskeldystrophie; LGMD = Limb Girdle Muscular Dystrophy – die nachfolgende Ziffer 1 steht für autosomal-dominant, 2 für autosomal-rezessiv.

► **Tab. 2** Inzidenz und Manifestationsalter verschiedener neuromuskulärer Erkrankungen. Nach [2, 4].

Erkrankung	Inzidenz $\times 10^{-5}$	Manifestationsalter
Dystrophinopathien:		
▪ Duchenne-Muskeldystrophie	10,0–19,0	3–6 Jahre
▪ Becker-Muskeldystrophie	1,7–4,5	6–30 Jahre
Charcot-Marie-Tooth-Gruppe	13,6	6 Jahre bis Erwachsenenalter
spinale Muskelatrophien	12,0	0–5 Jahre
kongenitale Muskeldystrophien und Strukturmyopathien	7,5	0–5 Jahre
myotone Dystrophie	5,0	(0–) > 10 Jahre
mitochondriale und metabolische Myopathien	4,2	0 Jahre bis Erwachsenenalter
fazio-skapulo-humerale MD	0,8	12–30 Jahre
Gliedergürtelmuskeldystrophien	0,8–2,3 (in Europa am häufigsten: LGMD2A, -B, -I, -L, bei Kindern auch C–F)	6 Jahre bis Erwachsenenalter (s. a. ► <b>Tab. 1</b> )
kongenitale Myasthenien	0,6	0 Jahre bis Erwachsenenalter

### FALLBEISPIEL 1

Ein 4-jähriger Junge erhält bereits seit Längerem Physiotherapie wegen motorischer Ungeschicklichkeit. Er hat sich noch nie aus der Rückenlage aufrichten können, sondern dreht sich zum Aufsitzen zunächst auf den Bauch. In den letzten Monaten ist aufgefallen, dass er sich beim Treppensteigen vermehrt am Geländer hochzieht und beim Aufrichten zum Stand an Möbeln stützt. Die Bestimmung der CK ergibt einen Wert von 10 000 U/l. Die weitere Diagnostik bestätigt den Verdacht auf eine Muskeldystrophie Duchenne.



► **Abb. 1** Klinische Erscheinungsbilder von Muskeldystrophien. Quelle: Rohmann R, Kermer P. Muskeldystrophien. In Rohkamm R, Kermer P, Hrsg. Taschenatlas Neurologie. 4., vollst. überarbeitete Auflage. Thieme; 2017.

► **Tab. 3** Respiratorische und kardiale Beteiligung bei Muskeldystrophien. Nach [4, 16].

Organbeteiligung	Erkrankung
respiratorische Insuffizienz (unter Umständen schon vor Gehverlust)	DMD X-I Emery-Dreifuß LGMD1A, -1B, -1D, -1E, -1F, LGMD2C-F, -2I, -2J, -2K, -2V, -2Y
Kardiomyopathie (meist dilatativ)	DMD > 80 %, BMD > 50 % D/BMD-Konduktorinnen 10–15 % LGMD1A, -1B, -1C, -1D, -1E, LGMD2B2D-F, -2G, -2I, -2K, -2M, -2N, -2R, -2T, -2U, -2W, -2Y, -2X, LGMD-LAMA2
Rhythmusstörungen	DMD X-I Emery-Dreifuß LGMD1B, -1C (selten), -1D, -1E, LGMD2I, -2X myotone Dystrophie (MD1 und MD2)

Parallel entwickeln sich Kontrakturen der unteren Extremitäten, zunächst als Spitzfuß, dann als Hüft- und Kniebeugekontraktur und Kontraktur des Tractus iliotibialis.

Als Resultat zunehmender Muskeldegeneration und Kontrakturen verschlechtert sich die Gehfähigkeit in der Folge kontinuierlich, bis mit 8–12 Jahren die Gehunfähigkeit eintritt. In der Rollstuhlphase nehmen die Paresen und Kontrakturen dramatisch zu und erfassen auch die oberen Extremitäten.

Die meisten Patienten entwickeln unbehandelt eine progrediente Skoliose, die schließlich zur Unfähigkeit auch des Sitzens und zu schmerzhaften Haltungstörungen führt. Es resultieren rezidivierende bronchopulmonale Infektionen und Ateminsuffizienz, die im Spontanverlauf schließlich zusammen mit der krankheitstypischen Kardiomyopathie zum Tod führen [2].

### Muskeldystrophie Becker

Die allele Becker-MD macht etwa 10–20% der Dystrophinopathien aus. Trotzdem ist sie im Erwachsenenalter deutlich häufiger als alle übrigen Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp zusammen. Sie manifestiert sich später, sehr variabel vom Schul- bis zum Erwachsenenalter und verläuft entsprechend milder; insgesamt ist von einem Kontinuum zwischen schwerer DMD und milder BMD auszugehen. Die Lebenserwartung ist meist nicht eingeschränkt. Einige Erwachsene manifestieren sich auch ausschließlich mit Beinschmerzen oder Kardiomyopathie, ohne objektivierbare Schwäche.

### Gliedergürtelmuskeldystrophien

Die übrigen, autosomal-dominant oder -rezessiv erblichen Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD) sind sehr viel seltener, mit großer Variabilität der Häufigkeit zwischen verschiedenen Populationen. Sie machen zusammen nur etwa 6% aller neuromuskulären Erkrankungen aus (► **Tab. 2**). Klinisch verlaufen viele dieser Entitäten Becker-ähnlich oder noch milder, es gibt aber auch solche

mit Beginn im Kindesalter und Duchenne-ähnlichem Verlauf (► **Tab. 1**). Hervorzuheben ist, dass auch die seltene LGMD2V (= adulte Pompe-Erkrankung) ein Becker-ähnliches Bild mit proximaler Bein- und axialer Schwäche zeigen kann.

Abweichend von der proximalen Lokalisation im Bereich der Gliedergürtel gibt es Syndrome mit distalem Beginn, mit asymmetrischer Schwäche und mit leichten Lernstörungen bis zur schweren ZNS-Beteiligung mit Mikrozephalie. Letztere finden sich vor allem in der Gruppe der Enzymdefekte der O-Glykosylierung, die als Systemkrankheiten mit einem kontinuierlichen Spektrum zwischen kongenitalen MD und LGMD (I, K, M–P, T) aufzufassen sind [2, 3].

Klinische Diagnosepfade für die LGMD wurden von der Amerikanischen Akademie für Neurologie publiziert [15].

#### Cave

**Nicht wenige dieser Syndrome zeigen häufig eine respiratorische und/oder kardiale Beteiligung, sodass eine detaillierte Diagnose eine der Voraussetzungen für eine adäquate, prospektive Betreuung ist (► **Tab. 3**) [4, 16].**

#### Merke

**Für die Pompe-Erkrankung (LGMD2V) steht eine ursächliche Behandlung mit Enzymersatztherapie zur Verfügung.**

### Labor- und apparative Diagnostik

#### Serum-Kreatinkinase

Alle progressiven MD sind mit einer unterschiedlich starken Erhöhung der Serum-CK assoziiert (► **Tab. 1**). Maximale Werte > 3000–20 000 U/l finden sich typischerweise bei DMD, sie sinken erst in der Adoleszenz, wenn die Muskulatur weitgehend geschwunden ist. BMD und andere MD-Typen weisen meist niedrigere Werte auf (mit Aus-



nahme der Sarkoglykanopathien mit DMD-ähnlichem Verlauf).

#### Merke

**Eine orientierende CK-Untersuchung kann bei klinischem Verdacht somit die diagnostische Richtung weisen, aber nicht die weitere Diagnostik ersetzen!**

#### Elektrophysiologie

Beim beschriebenen Erscheinungsbild der DMD mit massiv erhöhter CK ist eine elektrophysiologische Diagnostik verzichtbar, zumal sie für junge Kinder sehr belastend ist. Bei älteren Patienten mit weniger spezifischer klinischer Präsentation können EMG und evtl. NLG vor allem zur Unterscheidung myopathischer und neurogener (spinale Muskelatrophie Typ 3 und 4!) oder myotoner (DM1, DM2) Erkrankungen sinnvoll sein. Auch die Pompe-Erkrankung kann durch myotone Entladungsserien auffallen.

#### Bildgebung der Muskulatur

Seit Jahren werden Ultraschall, CT und MRT der Muskulatur in der Forschung und klinischen Routine eingesetzt. Die Ultraschalluntersuchung ist in der Hand des Erfahrenen leicht und ggf. am Krankenbett einsetzbar und lässt dystrophe und atrophe Gewebsveränderungen erkennen.

#### Cave

**Das CT ist heute aufgrund der Strahlenbelastung als nahezu obsolet anzusehen.**

Das MRT gestattet mit T1- und T2-Sequenzen mit und ohne Kontrastmittelapplikation eine sichere Unterscheidung zwischen normalem, dystroph-vegetiertem und entzündetem Muskelgewebe. Mit speziellen Sequenzen können die Messwerte quantifiziert und im Verlauf, z. B. als Biomarker in Therapiestudien eingesetzt werden. Hiermit hat das Muskel-MRT aktuell eine zunehmende Bedeutung in der Therapieforschung bei DMD und anderen MD erlangt.

In der Routinediagnostik macht das MRT vor allem bei den selteneren neuromuskulären Erkrankungen Sinn, da diese sich häufig durch spezifische Befallsmuster verschiedener Muskelgruppen unterscheiden, die im MRT früher und objektiver zu erkennen sind als klinisch. Ein deutlicher Befund kann dann evtl. direkt zu einer genetischen Diagnose führen oder zumindest die Auswahl des optimalen Ortes für eine Muskelbiopsie steuern [17, 18]

#### Muskelbiopsie

War bis vor wenigen Jahren die Muskelbiopsie noch in jedem Fall der Goldstandard zum Beweis einer Muskeldystrophie, so ist diese heute nur noch erforderlich, wenn der genetische Nachweis nicht praktikabel ist oder im Einzelfall nicht gelingt.

#### FALLBEISPIEL 2

Bei einem klinisch gesunden 14-jährigen Schüler ist im Rahmen einer Routineuntersuchung eine deutliche Erhöhung der Transaminasen auf 500–700 U/l aufgefallen. Erst nach unauffällig verlaufener, extensiver Diagnostik auf Leberkrankheiten bewies eine wiederholte mit 2000–3000 U/l deutlich erhöhte CK, dass die Transaminasenerhöhung myogenen Ursprungs ist. Die Muskelbiopsie ergab ein dystrophes Bild mit fleckiger Dystrophinanfärbung, die molekulargenetische Diagnostik mittels MLPA ergab eine Deletion mehrerer Exone im Dystrophin-Gen mit erhaltenem Leseraster: Muskeldystrophie Becker-Kiener.

#### Merke

**Weitgehendes Fehlen (bei DMD) oder eindeutige Verminderung (bei BMD und Konduktorinnen) von Dystrophin in der Immunhistologie beweisen eine Dystrophinopathie, auch wenn sich die Mutation bislang dem Nachweis entzieht.**

Da die molekulargenetische Diagnostik bei den zahlreichen anderen Muskeldystrophien sehr viel komplexer und auch organisatorisch schwieriger durchzuführen ist (s. u.), spielt hier die Biopsie weiterhin eine größere Rolle. Die immunhistologische Untersuchung der entsprechenden Genprodukte oder histologische Charakteristika gestatten es unter Umständen, Hinweise auf das Vorliegen einer der selteneren, aber zahlreichen LGMD-Typen zu erhalten. Leider sind aber aufgrund ihrer zellulären Lokalisation und technischer Probleme nicht alle diese Genprodukte mit ausreichender Zuverlässigkeit immunhistologisch erfassbar.

#### Molekulargenetik

#### Merke

**Die Diagnosesicherung bei DMD und BMD erfolgt heute nach sorgfältiger klinischer Bewertung und Beurteilung der CK (mit oder ohne EMG oder Bildgebung) molekulargenetisch.**

Fast 80% der DMD- und Becker-MD beruhen auf großen Deletionen (68%) oder Duplikationen (11%) von mehr als einem Exon, die mittels MLPA oder Array-CGH rasch und relativ kostengünstig erfasst werden können. Bei 21% liegen kleinere Mutationen vor (5% Deletionen, 2% Insertionen, 3% Splice-Site-Mutationen, 11% Punktmutationen, darunter 10% Nonsense-Mutationen) [2]. Der Nachweis dieser kleinen Mutationen erfordert eine zeitaufwendige und teure Sequenzierung, die evtl. bis zum Nachweis eines Dystrophinmangels in einer Muskelbiopsie zurückgestellt werden kann.

Führt eine nachgewiesene Mutation zur Unterbrechung des genetischen Leserasters, so stoppt die Dystrophin-synthese mit dem Resultat eines DMD-Phänotyps; bleibt das Leseraster erhalten, so resultiert ein verkürztes, aber teilweise funktionelles Dystrophin mit dem Resultat einer BMD.

#### TIPP

Es sollte heute, auch wenn die Diagnose z. B. aufgrund von Klinik und Familienanamnese bereits unzweifelhaft ist, in jedem Fall eine molekulargenetische Diagnosesicherung angestrebt werden, da einige der aktuellen Therapien mutationsspezifisch sind, und da nur die genetische Sicherung dem Patienten ggf. die Teilnahme an einer aktuellen oder zukünftigen Therapiestudie ermöglicht.

Falls sich bei Verdacht auf eine Gliedergürteldystrophie aufgrund eines stark hinweisenden klinischen Bildes oder eines verwertbaren Befundes in der Biopsie mit Immunhistologie eine konkrete Verdachtsdiagnose ergibt, kann dieser im nächsten Schritt ebenfalls durch gezielte molekulargenetische Untersuchung nachgegangen werden.

#### Merke

**In unklaren Fällen ist im männlichen Geschlecht immer mit einer Analyse des Dystrophin-Gens zu beginnen, da auch bei Jugendlichen und Erwachsenen die Becker-MD häufiger als die übrigen LGMD ist!**

Danach dürfte die Zahl der in Frage kommenden Syndrome aber meist so groß sein, dass bei Verdacht auf LGMD heute eine umfassendere molekulargenetische Diagnostik in Form eines Gen-Panels frühzeitig erwogen werden sollte [2, 15].

#### TIPP

Dabei ist zu beachten, dass die Kostenübernahme für eine Multi-Gen-Panel-Diagnostik mit mehr als 25 kb kodierender Sequenz durch die gesetzliche Krankenversicherung genehmigt werden muss, und dass Patienten, deren Diagnostik bis 25 kb keine Klärung erbracht hatte, erst nach einer Wartezeit von 1 Jahr weiterführende molekulargenetische Diagnostik erhalten können. Dies erfordert in jedem Einzelfall eine sinnvolle strategische Planung der Untersuchungen unter Berücksichtigung der immunhistologischen und genetischen Möglichkeiten.

## Pulmologische und kardiologische Untersuchungen

Die Dystrophinopathien und viele der weiteren Muskeldystrophien führen durch Beteiligung der respiratorischen Muskeln und Versteifung des Thorax sekundär zu einer Einschränkung der Lungenfunktion.

#### Cave

**Bei einigen LGMD-Typen, vor allem mit Rigid-Spine-Symptomatik, kann die Einschränkung der Lungenfunktion schon vor dem Verlust der Gehfähigkeit eintreten (► Tab. 3) [2, 4, 15].**

Die Beteiligung des Herzens in Form von Kardiomyopathien und Rhythmusstörungen ist hingegen krankheitsspezifisch auf die Beteiligung des Myokards und/oder Reizleitungssystems am Krankheitsprozess zurückzuführen (► Tab. 3). Im Sinne der Früherkennung und Therapiesteuerung sind deshalb entsprechende Untersuchungen (s. u., Abschn. „Standards der Versorgung“) vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an erforderlich; ggf. können sie auch zur syndromatischen Klassifikation beitragen (z. B. beim Emery-Dreifuß-Syndrom) [2, 16].

## Anti-HMGCR-Myopathie als Differenzialdiagnose

#### FALLBEISPIEL 3

Ein sonst gesundes 14-jähriges Mädchen leidet seit mehreren Jahren an einer fortschreitenden proximalen, im Verlauf etwas fluktuierenden Muskelschwäche und -atrophie. Die CK schwankt im Verlauf zwischen 1000 und 3000 U/l. Die Muskelbiopsie zeigt eine nekrotisierende Myopathie ohne wesentliche entzündliche Zeichen. Extensive immunhistologische und dann auch genetische Analysen können die Ursache der vermuteten Muskeldystrophie nicht aufklären. Erst der Nachweis deutlich erhöhter HMGCR-Antikörper führt zur Diagnose einer entzündlichen Genese.

Die Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen führt bereits nach wenigen Wochen zu einer wesentlichen Besserung der motorischen Fähigkeiten.

Die Anti-HGMCR (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase)-Myopathie wurde zuerst bei Erwachsenen als erworbene Myopathie unter einer Behandlung mit Statinen zur Senkung erhöhter Blutfette beschrieben. Kürzlich wurde das Krankheitsbild erstmals auch bei Kindern und Jugendlichen ohne Statinexposition beobachtet. Aufgrund des häufig sehr ähnlichen, „muskeldystrophien“ Phänotyps sollte deshalb bei unklarer Befundlage in allen Altersstufen differenzialdiagnostisch auch an die Möglichkeit des Vorliegens einer Anti-HMGCR-Myopathie gedacht werden!

Es handelt sich um eine schleichend beginnende entzündliche Myopathie mit deutlicher bis starker CK-Erhö-  
hung. Bioptisch findet sich eine nekrotisierende Myo-  
pathie mit allenfalls minimalen Zellinfiltraten. Die Diag-  
nose ist durch den Nachweis erhöhter HMGR-Antikör-  
per im Serum zu sichern. Eine immunsuppressive Thera-  
pie ist erforderlich und wirksam, i.v. Immunglobuline  
scheinen besonders empfehlenswert zu sein [19].

## Standards der Versorgung

Von zahlreichen Disziplinen sind in den zurückliegenden  
Jahrzehnten Behandlungsansätze zur Verbesserung von  
Funktion und Lebensqualität bei Patienten mit neuro-  
muskulären Erkrankungen, insbesondere auch DMD, ent-  
wickelt und publiziert worden. Diese sind jedoch nur sehr  
selten mit adäquat kontrollierten Methoden untersucht  
worden und sind im Ergebnis vielfach widersprüchlich.  
Um trotz dieser schwachen Beweislage für die Effizienz  
der Methoden Standards für die Betreuung der Patienten  
zu erarbeiten, fanden sich auf Initiative des US-Center for  
Disease Control and Prevention und verschiedener Ver-  
bände multidisziplinäre internationale Arbeitsgruppen  
aus neuromuskulären Experten zusammen, die nach sys-  
tematischer Analyse der verfügbaren Literatur deren Er-  
gebnisse bewerteten und in einem strukturierten Ver-  
fahren konsentierten. Die resultierenden „Standards of  
Care“ wurden erstmals zwischen 2010 und 2012 für  
DMD, spinale Muskelatrophien (SMA), kongenitale Mus-  
keldystrophien und kongenitale Myopathien publiziert  
[9, 10, 20–22].

### TIPP

Für die Standards of Care stehen auf der Website von  
TREAT-NMD familienfreundliche Zusammenfassun-  
gen zum Herunterladen in verschiedenen Sprachen  
zur Verfügung, die auch zur raschen Einarbeitung für  
Fachpersonal geeignet sind ([www.TREAT.NMD.eu](http://www.TREAT.NMD.eu)),  
und zwar für folgende Muskeldystrophieformen:

- Duchenne-Muskeldystrophie (DMD),
- spinale Muskelatrophien (SMA),
- kongenitale Muskeldystrophien,
- kongenitale Myopathien.

Anfang 2018 wurden die Standards für SMA und DMD ak-  
tualisiert [11–13, 23, 24]. Bereits 2014 veröffentlichte  
die Leitlinienkommission der American Academy of Neu-  
rology eine systematische Analyse der Literatur und Emp-  
fehlungen zu Diagnostik und Therapie bei LGMD [15].

Die folgenden, stark gekürzten Ausführungen sind im  
Wesentlichen den aktuellen DMD-Standards entnom-  
men, für Details muss auf die Originalpublikationen ver-  
wiesen werden. Diese Standards sind grundsätzlich auf

## ÜBERSICHT

### DMD-Versorgungsstandards

#### Kapitelübersicht

- Diagnose
- Neuromuskuläre Betreuung
- Rehabilitative Betreuung
- Endokrinologische und osteologische Betreuung
- Gastroenterologische und ernährungsmedizinische Betreuung
- Pulmologische Betreuung
- Kardiologische Betreuung
- Orthopädische und chirurgische Betreuung
- Psychosoziale Betreuung
- Transition der Versorgung von der Pädiatrie zur Erwachsenen-  
medizin

Die Empfehlungen sind zusätzlich differenziert nach den un-  
terschiedlichen Krankheits- und Lebensabschnitten des Patienten:

- bei Diagnosestellung,
- frühe Phase der Gehfähigkeit,
- späte Phase der Gehfähigkeit,
- frühe Phase der Rollstuhlabhängigkeit,
- späte Phase der Rollstuhlabhängigkeit.

den typischen rasch progressiven Verlauf der DMD aus-  
gerichtet.

### Merke

**Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen  
Progredienz können viele der Empfehlungen für die  
DMD aber auch auf andere Muskeldystrophien, wie  
BMD oder LGMD, übertragen werden [2, 4, 15].**

Die DMD-Versorgungsstandards sind in die in der Über-  
sicht zusammengestellten Kapitel aufgeteilt.

### Betreuung durch neuromuskuläre Spezialisten

Patienten mit DMD sollten regelmäßig in der Sprechstun-  
de eines mit dieser Erkrankung erfahrenen Spezialisten  
vorgestellt werden. Dort soll der individuelle Krankheits-  
verlauf mit validierten Untersuchungsmethoden verfolgt  
werden, um den zukünftigen Verlauf abschätzen und Pa-  
tient und Familie bezüglich Prognose und potenziellen  
Komplikationen beraten zu können.

### Merke

**Schon in der Phase der frühen Gehfähigkeit sollen  
Funktion, Kraft und Bewegungsumfang der Gelenke  
alle 6 Monate überprüft werden, um das Krankheits-  
stadium zu definieren.**

Der Spezialist soll dem Patienten und der Familie als Ber-  
ater zur Verfügung stehen, damit diese über den ganzen  
Krankheitsverlauf ihre individuellen Behandlungsziele de-

**THERAPIE****Kortikosteroide**

Über eine mögliche Behandlung mit Kortikosteroiden sollte die Familie bereits bei Diagnosestellung beraten werden. Mit dem Erreichen der Plateauphase der motorischen Funktionen sollte die Behandlung mit Kortikosteroiden gestartet und ihr Verlauf im Weiteren bezüglich Effekt und Nebenwirkungen überwacht und gesteuert und so lange fortgesetzt werden, wie der Nutzen die Nebenwirkungen überwiegt (► **Tab. 4**) [11, 25].

finieren und eine Nutzen-Risiko-Abwägung anstehender therapeutischer Interventionen vornehmen können. Der Spezialist soll Advokat einer guten Versorgung der Patienten in ihren Schulen, sonstigen Einrichtungen und der Gemeinschaft sein, er kümmert sich auch um die Transition vom pädiatrischen in den adulten Versorgungsbereich und um angemessene Behandlung bei Krankenhausaufenthalten [11].

**Rehabilitative Versorgung**

Es sollten regelmäßige umfassende Untersuchungen und Bewertungen durch ein multidisziplinäres Team stattfinden, die auch standardisierte Methoden wie Bewegungsumfänge der Gelenke (ROM), North Star Ambulatory Assessment (NSAA) oder Muscle Function Measure (MFM) sowie zeitgemessene Funktionstests (Gehen über 10 m, Aufstehen vom Boden, Ersteigen einer normierten Treppe etc.) beinhalten.

► **Tab. 4** Kortikosteroide bei Duchenne-Muskeldystrophie. Nach [11].

Fragestellung zur Kortikoidtherapie	Maßnahmen
Wann beginnen?	vor einer wesentlichen Funktionsverschlechterung (in der Plateauphase [= Stillstand der motorischen Entwicklung]) nach Diskussion der Nebenwirkungen nach Ernährungsberatung nach Aktualisierung des Impfstatus (VZV etc.)
Mit welcher Dosierung?	Prednison oder Prednisolon 0,75 mg/kg/d, morgendliche Einmaldosis oder Deflazacort 0,9 mg/kg/Tag, morgendliche Einmaldosis
Dosisänderungen	bei nicht beherrschbaren oder nicht tolerablen Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion um 25–33%,</li> <li>▪ Überprüfung nach 1 Monat</li> </ul> bei funktioneller Verschlechterung. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosissteigerung auf die Ausgangsdosis/kg, bezogen auf das aktuelle Gewicht</li> <li>▪ Überprüfung nach 2–3 Monaten</li> </ul>
Kortikosteroide in der Rollstuhlphase	Behandlung fortführen, evtl. mit reduzierter Dosis zur Beherrschung von Nebenwirkungen Auch ältere steroidnaive Patienten könnten evtl. von einer neu begonnenen Behandlung profitieren
zu beachtende Probleme und Nebenwirkungen	Appetit- und Gewichtssteigerung Verminderte Wachstumsrate Entwicklung von Katarakten (grauer Star) Verstärkung der Osteoporose
Nebennierenrindensuppression	Informiere Patient und Familie über Symptome und Management einer adrenalen Krise. Verordne Hydrokortison für die häusliche Anwendung. Für Patienten, die mehr als 12 mg/m <sup>2</sup> am Tag Prednison oder Deflazacort einnehmen, verordne: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hydrokortison 50 mg/m<sup>2</sup>/d (&lt; 2 Jahre) bis 100 mg/m<sup>2</sup>/d (&gt; 2 Jahre) als Stressdosis bei hohem Fieber, schweren sonstigen Krankheiten und Verletzungen oder Operationen.</li> </ul>
Kortikosteroide nicht abrupt beenden!	Dosisreduktion um 20–25% alle 2 Wochen Nach Erreichen der physiologischen Dosis (3 mg/m <sup>2</sup> am Tag Prednison oder Deflazacort), Umsetzen auf 12 mg/m <sup>2</sup> am Tag Hydrokortison, geteilt in 3 gleiche Dosen. Setze die Reduktion um 20–25% jede Woche fort, bis eine Dosierung von 2,5 mg Hydrokortison jeden 2. Tag erreicht ist. Beende Hydrokortison nach 2 Wochen alternierender Behandlung. Teste die morgendliche CRH-stimulierte oder ACTH-stimulierte Cortisolkonzentration wiederholt, bis die Hypophysenachse (HPA) normalisiert ist. Setze die Stressdosierung fort, bis sich die HPA-Achse normalisiert (dies kann 12 Monate oder länger dauern).

Ausgehend von diesen Untersuchungen sollen über alle Krankheitsphasen angepasste physiotherapeutische, ergotherapeutische und ggf. logopädische Behandlungen jedem Patienten individualisiert angeboten werden. Von Anfang an soll unter Anleitung der Physiotherapie ein Programm von Dehnungsübungen für Sprung-, Knie- und Hüftgelenke durch die Eltern und/oder häuslichen Betreuer durchgeführt werden. Dies wird in der späten Rollstuhlphase durch Dehnungsübungen für die oberen Gelenke ergänzt.

Solange der Patient gehfähig ist, assistieren die Therapeuten bei der Vorbeugung von Kontrakturen und Vermeidung von Überanstrengung und Stürzen; sie fördern adäquate Übungen und motorische Aktivität und schlagen die Versorgung mit Orthesen, notwendigen Hilfsmitteln und Lernunterstützung vor. In der Rollstuhlphase kümmert sich das rehabilitative Team um die Versorgung mit Mobilitätshilfen, Sitzzurichtungen, Stehhilfen und sonstigen assistiven Technologien. Es unterstützt die Suche nach Finanzierungsmöglichkeiten und fördert Zugang, Partizipation und Selbstverwirklichung des Patienten bis ins Erwachsenenalter [11].

#### Merke

**Während die amerikanische Leitlinie für Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD) 2014 noch keine ausreichende Evidenz für eine Wirksamkeit von Physiotherapie bei LGMD und anderen langsam progredienten Erkrankungen finden konnte, zeigen kontrollierte aktuelle Studien, evtl. kombiniert mit kognitiver Verhaltenstherapie, deutlich positivere Ergebnisse [26–28] (Übersicht in [4]).**

### Orthopädische Versorgung

#### Orthesen und Chirurgie im Bereich der unteren Extremitäten

In der Phase der frühen und späten Gehfähigkeit sollen individuell angepasste Nachtschienen in Neutralposition verordnet werden, sobald die Dorsalexensionsfähigkeit des Sprunggelenks 10 Grad unterschreitet. Operative Maßnahmen an Fuß und Achillessehne können zur Verbesserung der Gehfähigkeit durchgeführt werden, wenn eine ausgeprägte Achillessehnenkontraktur bei noch guter Kraft von Knie- und Hüftstreckern vorliegt. Im Fall von Frakturen sollte eine operative Behandlung angestrebt werden, wenn diese eine frühe Mobilisation zum Erhalt der Gehfähigkeit erwarten lässt.

In der Phase der frühen Rollstuhlabhängigkeit sollten auch tagsüber angepasste Knöchel-Fuß-Orthesen (AFO) getragen werden, um die Zunahme der Kontrakturen zu verzögern. Es sollte therapeutisches Stehen in einem Stehständer oder einem Rollstuhl mit Stehhilfe propagiert werden. In dieser Phase erscheint eine operative Behandlung im Bereich der Füße nur bei bestehendem Wunsch des Patienten sinnvoll. Ab dieser Phase sollten

Frakturen eher konservativ und ohne belastende operative Maßnahmen behandelt werden.

In der späteren Rollstuhlphase sollte der Patient zusätzlich zu den Beinorthesen individuell angepasste Hand-/Handgelenkschienen erhalten. Jetzt ist das Stehen im Stehständer mit Vorsicht durchzuführen. Chirurgische Maßnahmen im Bereich der Füße sind nur bei schweren Schmerzen oder anders nicht beherrschbaren Hautproblemen indiziert [12].

#### Beurteilung und Behandlung einer Skoliose

Solange der Patient noch gehfähig ist, ist eine jährliche klinische Inspektion und Beurteilung der Wirbelsäulenhaltung ausreichend. Nach dem Verlust der Gehfähigkeit sollte diese Untersuchung alle 6 Monate erfolgen. Nach Verlust der Gehfähigkeit sollte eine a.–p. Röntgenaufnahme der Wirbelsäule angefertigt werden; falls eine beginnende Skoliose besteht, sollte diese Untersuchung in Abhängigkeit von der Skelettreife alle 6–12 Monate wiederholt werden. Bei Zunahme des Skoliosewinkels über 20 Grad sollte die Vorstellung bei einem in der Skoliosechirurgie erfahrenen Orthopäden erfolgen.

#### Cave

**Therapeutisch sollte eine Korsettversorgung in allen Krankheitsstufen vermieden werden, da dies die Skolioseprogredienz nicht aufhält und die Atmung zusätzlich beeinträchtigen kann. Vor jeder operativen Intervention ist eine kardiologische und pulmonologische Bestandsaufnahme erforderlich!**

Bei präpubertären DMD-Jungen, die keine Behandlung mit Kortikosteroiden erhalten, sollte in der frühen Rollstuhlphase eine Wirbelsäulenoperation mit posteriorer Instrumentierung und Fusion erwogen werden, wenn ein Skoliosewinkel >20–30 Grad überschritten wird. In der späteren Rollstuhlphase sollte diese Operation bei progredienter Skoliose durchgeführt werden, solange die Lungenfunktion stabil ist [12, 29, 30].

Bei der Beratung und Entscheidung zu einer operativen Behandlung der Skoliose sind neben der akuten pulmonalen und kardialen Belastung auch längerfristige Komplikationen wie Verschlechterung der Atemkapazität, Infektionen und Lockerung oder Bruch der Metallstäbe zu bedenken. Diese sind abzuwägen gegen den bei weiterer Progredienz zu erwartenden Verlust der Sitzfähigkeit und das schmerzhaft Impingement des Rippenbogens am Beckenkamm.

## Respiratorische Versorgung

### FALLBEISPIEL 4

Ein 18 Jahre alter junger Mann mit Duchenne-Muskeldystrophie ist aufgrund seiner fortgeschrittenen Tetraparese an den Rollstuhl gebunden und weitgehend von Alltagshilfen abhängig, kann aber noch mit der verbliebenen Restfunktion der Finger seinen Elektrorollstuhl steuern und mit geeigneten Hilfsmitteln seinen Computer bedienen.

In den letzten Jahren ist es trotz intensiver physiotherapeutischer Atemtherapie vermehrt zu respiratorischen Infekten gekommen. Jetzt hat sich sein Allgemeinbefinden sehr verschlechtert, er klagt über Müdigkeit, depressive Verstimmungen, Schwindel und Konzentrationsschwäche. Die Polysomnografie deckt ein ausgeprägtes schlafgebundenes Hypoventilationssyndrom auf.

Die Einleitung einer nichtinvasiven Heimbeatmung über Maske während der Nachtstunden führt zu einer raschen Besserung seines Befindens, schon nach 3 Tagen kann er wieder die Lokalzeitung „von vorne bis hinten“ lesen. In den folgenden Jahren lebt er zu Hause unterstützt durch Pflege- und Integrationshelfer und organisiert die dazu nötigen sozialrechtlichen Belange selbstständig.

### Merke

**Bei Patienten mit DMD sollte wie bei anderen behinderten Menschen ein guter Impfschutz, insbesondere gegen Pneumokokken und Influenza empfohlen werden.**

Solange Gehfähigkeit besteht, sind bei noch geringem Risiko spirometrische Untersuchungen und Polysomnografien nur bei verdächtigen Symptomen erforderlich. Ab der frühen Rollstuhlphase sollte die Atemfunktion alle 6 Monate mittels Messung von FVC, MIP/MEP, PCF, SpO<sub>2</sub> und petCO<sub>2</sub>/ptcCO<sub>2</sub> überwacht werden. Eine Polysomnografie ist bei klinischen Hinweisen auf obstruktive Schlafapnoen oder andere schlafbezogene Atemstörungen erforderlich.

Lungenblähungen mit einem geeigneten Gerät werden empfohlen, wenn die FVC unter 60% des Erwartungswertes sinkt. Bei Absinken des FVC < 50%, des PCF < 270 l/min oder des MEP < 60 cm H<sub>2</sub>O wird die Versorgung mit einem Hustenassistenzgerät (assisted Cough) empfohlen.

### THERAPIE

#### Heimbeatmung

Klinische Symptome einer schlafbezogenen Atemstörung, ein pathologisches Polysomnogramm und pathologische Blutgase, insbesondere ein pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg, stellen die Indikation für eine nächtliche nichtinvasive Heimbeatmung über eine Nasen- oder Gesichtsmaske dar.

Wenn Zeichen einer Dyspnoe untertags auftreten, oder untertags die Werte von SpO<sub>2</sub> < 95%, pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg liegen, sollte eine nichtinvasive assistierte Beatmung auch tagsüber angeboten werden.

Eine invasive Beatmung über ein Tracheostoma muss höchst individuell diskutiert werden, wird aber nur in wenigen Zentren angeboten [12, 31].

## Kardiologische Versorgung

Die Kardiomyopathie (KMP) bei DMD ist durch den Dystrophinmangel bedingt und stellt sich im Verlauf, vor allem bei langem Überleben, durch konsequentes respiratorisches Management bei praktisch jedem Patienten ein.

### Cave

**Eine Kardiomyopathie (KMP) stellt sich im Verlauf, vor allem bei langem Überleben, bei praktisch jedem DMD-Patienten ein. Auch bei Konduktorinnen ist in etwa 15% der Fälle mit der Entwicklung einer KMP zu rechnen, sodass auch diese Personengruppe regelmäßig kardiologisch vorgestellt werden sollte.**

Die Herzfunktion der DMD-Jungen sollte bei Diagnosestellung und dann jährlich mit EKG und Echo-KG überwacht werden. Das kontrastmittelverstärkte Kardio-MRT zeigt die typischen regionalen Veränderungen des Myokards deutlich früher als der Ultraschall, wird aber nur empfohlen, wenn es altersabhängig ohne Analgosedierung durchführbar ist. In der Rollstuhlphase treten wegen drohender Rhythmusstörungen 24-Stunden-EKG-Untersuchungen hinzu. Bei pathologischen Befunden muss die Untersuchungsfrequenz auf 6-monatlich oder häufiger erhöht werden.

### THERAPIE

#### ACE-Hemmertherapie

Es wird heute empfohlen, männliche DMD-Patienten ab dem Alter von 10 Jahren mit ACE-Hemmern zu behandeln, auch wenn noch keine Funktionsstörungen nachweisbar sind. Die Therapie sollte spätestens beginnen, wenn der erste pathologische Ultraschallbefund des Herzens erhoben wird.

### FALLBEISPIEL 5

Ein 16-jähriger Junge mit bekannter Becker-Muskeldystrophie leidet an einer milden dilatativen Kardiomyopathie, bezüglich seiner neuromuskulären Funktion ist er bis auf ebenfalls milde Kontrakturen selbstständig und nahezu voll belastbar. Während eines Aktivurlaubs kommt es unvorhergesehen zu einer drastischen Verschlechterung der Herzfunktion, die trotz Einsatz aller therapeutischen Möglichkeiten zur Bettlägerigkeit und Lebensbedrohung führt.

Nach wenigen Monaten Wartezeit findet sich für ihn ein Spenderherz, und nach erfolgreicher Transplantation kann er wieder ein selbstständiges Leben führen.

Bei pathologischen Befunden im Sinne einer Herzinsuffizienz wird dann den kardiologischen Standards entsprechend mit ACE-Hemmern, AC-R-Blockern,  $\beta$ -Blockern, Eplerenone und anderen Diuretika therapiert. Antiarrhythmika oder Schrittmacher sind bei sonst guter Lebensqualität evtl. zusätzlich erforderlich [12].

Bei Patienten mit Becker-MD und anderen Myopathien mit kardialer Beteiligung und noch guter muskulärer und respiratorischer Funktion hat sich bei terminaler Herzinsuffizienz auch die Anlage eines technischen Unterstützungssystems und schließlich die Durchführung einer Herztransplantation bewährt. Dies gilt aber nicht für DMD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium aufgrund ihrer unzureichenden muskulären und respiratorischen Ressourcen [32].

### Zusammenfassung der Standards

Trotz der im nächsten Abschnitt beschriebenen enormen Fortschritte der Therapieforschung sind die progressiven Muskeldystrophien und insbesondere der Typ Duchenne noch nicht heilbar oder auch nur in ihrem Verlauf wesentlich zu beeinflussen.

#### Merke

**Damit behält die konsequente Umsetzung der beschriebenen und anderer Versorgungsstandards noch über lange Zeit die zentrale Bedeutung, um Funktion und Lebensqualität der Betroffenen in allen Krankheits- und Lebensphasen zu stabilisieren und zu verbessern.**

Allein durch die Einführung und sorgfältige Umsetzung der nichtinvasiven Heimbeatmung wurde das Leben der jungen Erwachsenen mit DMD um 10 Jahre verlängert. Ähnliches dürfte mit der konsequenten und früh einset-

zenden kardiologischen Therapie und den noch zu beschreibenden pathophysiologieorientierten Therapien zu erwarten sein [14, 33].

### PRAXIS

#### Psychosoziale Konsequenzen der Versorgung

Diese für viele Patienten und Familien positive Entwicklung stellt für andere Betroffene ein verlängertes Leben mit enormen physischen, psychosozialen und ökonomischen Belastungen dar. Zweifellos hat jeder auch schwerst tetraparetische Patient mit DMD ein uneingeschränktes Recht auf seine optimale Behandlung; ebenso hat er aber auch das Recht auf Behandlungsverzicht in eigener Bestimmung. In diesem Sinne sind alle Therapieentscheidungen mit zunehmendem Alter mit großer ethischer Verantwortlichkeit und in engstem Kontakt mit dem Patienten und dessen Familie zu stellen.

Ein weiteres Problem in der Umsetzung dieser international erstellten und zur globalen Anwendung gedachten Standards ist das Problem sehr unterschiedlicher und sehr häufig mangelnder ökonomischer, fachärztlicher und fachtherapeutischer Ressourcen in vielen Teilen der Welt. Nicht nur die hohen Medikamentenkosten, sondern auch die „noch überschaubaren“ Kosten für eine nichtinvasive Beatmung stellen in vielen Ländern unlösbare Probleme dar. Selbst wenn eine Hilfsorganisation für einen 15-jährigen DMD-Jungen aus einem armen Heimatland einen Elektrorollstuhl zur Ermöglichung der selbstbestimmten Mobilität zur Verfügung stellen würde, würde dieser nach Rückkehr in die Heimat bei fehlender Wartungsmöglichkeit sehr rasch funktionsuntüchtig werden. Vor wenigen Jahren zeigte die EU-gesponserte Survey-Studie CARE-NMD, wie unterschiedlich selbst unter europäischen Ländern die Umsetzung der fachärztlichen Betreuung sowie medikamentösen und apparativen Versorgung der Duchenne-Patienten ist [34].

### Aktuelle klinische Studien

Wie schon in der Einleitung dargestellt, haben neben den Fortschritten der molekulargenetischen und molekularbiologischen Forschung verschiedene Faktoren zu einem enormen und höchst erfreulichen Zuwachs an präklinischen und schließlich auch klinischen Studien zur Therapie neuromuskulärer Erkrankungen geführt. Dies betrifft aufgrund ihres paradigmatischen Charakters, ihrer Häufigkeit und ihrer Schwere vor allem die Erkrankungen des Kindesalters Muskeldystrophie Duchenne und SMA-5q [7, 35]. Die Datenlage zu LGMD ist sehr viel dünner und ohne bisher im Alltag verwertbare Resultate [4, 15].

► **Tab. 5** Aktuelle klinische Studien bei Duchenne-Muskeldystrophie (DMD). Nach [7] und Zusammenstellung von Annemieke Aartsma-Rus auf der TREAT-NMD-Website ([www.treat-nmd.eu](http://www.treat-nmd.eu)); zusätzlich eingesehen [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), beides Stand März 2018.

Substanz	Sponsor	Phase I	Phase II	Phase III	Kommentar
<b>Substanzen zur Beeinflussung der Gentranslation, mutationsspezifisch</b>					
Drisapersen	Prosensa/GSK	+	+	(+)	Erfolg (+ 30 m im 6MWT) in Teilgruppe Programm abgebrochen*
Eteplirsen	Sarepta	+	+		Erfolg (+ 60 m im 6MWT) bei n = 12 Zulassung USA*
Ataluren	PTC	+	(+)	(+)	Erfolg (+ 45 m im 6MWT) in Teilgruppe Zulassung in USA und EU*
<b>Substanzen zur Verminderung der entzündlichen Reaktion</b>					
Vamorolone	Reveragene	+	Ila: +, OLE Iib: Prep		Phase IIb in Vorbereitung (EU)
Edasalonexent	Catabasis	+	+, OLE	Prep	Phase III in Vorbereitung
Cosnytropin	Mallinckrodt		Prep		
<b>Substanzen zur Verminderung der Fibrose</b>					
Idebenone	Santhera		+	+	signifikante Verminderung der Abnahme der Atemfunktion [44]
Halofuginone	Akashi		+	x	Programm wegen Nebenwirkung abgebrochen
FG319	FibroGen		laufend		
Epicatechin	Cardero, UC-Davis		laufend		
<b>Substanzen zur Verbesserung der Muskeldurchblutung</b>					
Lisinopril	NCH Columbus/Ohio		laufend		Herzfunktion
Eplerenon	Ohio State University		+	laufend	Herzfunktion
Tadalafil	Eli Lilly			X	Programm wegen mangelnder Effizienz abgebrochen
<b>Substanzen zur Verbesserung von Muskelmasse, Muskelqualität oder Kalziumhomöostase</b>					
PF06252616	Pfizer	+	laufend		
Adnectin	BMS/Roche	+	laufend	laufend	
ACE-031	Acceleron	+	x		abgebrochen wegen Blutungskomplikationen
Follistation gene transfer (AAV)	NCH Columbus/Ohio	+	laufend		
Tamoxifen	University Basel		Prep		Phase II in Vorbereitung
Givinostat	Italpharmaco		+, OLE	laufend	
Rycalls	Servier		Prep		
Rimeporide	EspeRare	+	Prep		
<b>Substanzen zur Hochregulation von Utrophin oder anderen Dystrophin-assoziierten Proteinen</b>					
SMTC1100	Summit	+	laufend	Prep	
rAAV-GALGT2	NCH Columbus/Ohio	laufend			

Phase I = sehr kleine Fallzahl, „first-in-man“, Verträglichkeit, offen. Phase II = geringe Fallzahl, Verträglichkeit und Effekt, Dosierung, offen oder placebokontrolliert. Phase III: große Fallzahl, „Zulassungsstudie“, Effekt und Verträglichkeit, placebokontrolliert.

**Abkürzungen:**

+ Ergebnis positiv

x Ergebnis negativ

\* s. Text

laufend Studie ist noch nicht abgeschlossen

OLE Fortsetzung mit offener Behandlung aller eingeschlossenen Patienten

Prep in Vorbereitung



Die Forschungsansätze sind genetisch oder pathophysiologisch orientiert und lassen sich wie folgt klassifizieren:

- Gentherapie (Ersatz des defekten Gens, z. B. durch ein Mini-Gen)
- Zelltherapie (durch genetisch manipulierte Myoblasten/Stammzellen)
- mutationsspezifische Ansätze (Beeinflussung der Gen-translation)
  - Ausschneiden von Exonen (Exon-Skipping)
  - Überlesen von pathologischen Stoppcodons
- medikamentöse Therapien
  - antiinflammatorische Substanzen
  - Reduktion der Fibrose
  - Steigerung der Durchblutung
  - Steigerung von Muskelmasse und -qualität
  - Hochregulierung von Utrophin und anderen Dystrophin-assoziierten Proteinen

Im Folgenden werden nur solche Therapien ausführlicher besprochen, die zurzeit bereits eine (wenn unter Umständen auch nur beschränkte) Zulassung erhalten haben. Aus der Fülle der weiteren medikamentösen Therapieansätze sind in ► **Tab. 5** diejenigen aufgeführt, die sich im Stadium klinischer Erprobung befinden oder kürzlich befunden haben. Eine Übersicht, zusammengestellt von A. Aartsma-Rus, findet sich auch auf der Website [www.TREAT-NMD.eu](http://www.TREAT-NMD.eu). Bezüglich der noch sehr viel größeren Zahl präklinischer, tierexperimenteller Studien kann nur auf die Originalliteratur verwiesen werden.

## Exon-Skipping

Dieses Therapieprinzip basiert auf der Leserastertheorie bei den Dystrophinopathien: Während eine Mutation, die das Leseraster unterbricht, zum Synthesestopp von Dystrophin und schweren Phänotyp führt, führt eine In-Frame-Mutation zu einem verkürzten, aber noch partiell funktionsfähigen Protein und dem leichteren Becker-Phänotyp. Durch geeignete Antisense-Oligonukleotide (AON) können im Rahmen des Translationsprozesses einzelne (oder mehrere) Exone von der mRNA-Synthese ausgeschlossen werden. Da die Abfolge des genetischen Codes bekannt ist, können diese Vorgänge so gesteuert werden, dass die neu entstandenen Endstücke der mRNA zusammenpassen und das Leseraster wiederhergestellt wird. Dies sollte zu einer verbesserten Expression von Dystrophin führen und (hoffentlich) aus einem DMD-einen leichter verlaufenden BMD-Phänotyp machen.

Von zwei Arbeitsgruppen wurden auf verschiedener chemischer Basis (2'OMePS- und PMO-) AONs für die klinische Testung bei DMD entwickelt. Da die größte Zahl (etwa 15%) der Patienten durch Skippen von Exon 51 „behandelbar“ wären, adressierten beide Gruppen zunächst dieses Exon. Intramuskuläre lokale Proof-of-Concept-Studien bei kleinen Gruppen erwachsener DMD-Patienten ergaben eine deutliche Vermehrung der Dystrophinexpression. Die klinische Weiterentwicklung wurde

jeweils von größeren pharmazeutischen Firmen übernommen.

In den folgenden Studien mit systemischer Verabreichung wurden aus pharmakologischen Gründen 2'OMePS-AON (Drisapersen) mehrfach wöchentlich subkutan und PMO-AON (Eteplirsen) wöchentlich intravenös injiziert. Hauptzielkriterium war jeweils die Gehstrecke, die von den Patienten in 6 Minuten zurückgelegt werden kann (6 Minutes Walking Test, 6MWT). Offene Behandlungen zeigten mit beiden Substanzen eine Stabilisierung der 6MWT-Strecke über ein Jahr [36, 37].

**Drisapersen** zeigte in einer randomisierten Phase-II-Studie mit kontinuierlicher, intermittierender oder Placebo-Behandlung (je 15–20 Patienten) eine Überlegenheit der kontinuierlichen Behandlung mit einem Plus an 6MWT-Gehstrecke bei Studienende von 30 m [38].

In einer umfangreicheren Phase-III-Studie (6 mg/kgKG **Drisapersen** versus Placebo, n = 186) führte die Substanz in der Gesamtheit der Patienten aber nicht zu einem signifikanten Behandlungserfolg, sodass das Entwicklungsprogramm von der Firma abgebrochen wurde. Bei 80 dieser Kinder, die bei Studienbeginn noch zwischen 300 und 400 m im 6MWT zurücklegen konnten, fand sich in einer Post-hoc-Analyse nach 48 Wochen allerdings ein Vorsprung der Verumgruppe von 35,4 m (p = 0,039) [39].

Mit dem intravenösen **Eteplirsen** wurde eine placebokontrollierte Phase-II-Studie mit initial 12 Patienten durchgeführt, in der die Placebogruppe nach 24 Wochen ebenfalls langfristig mit Verum weiterbehandelt wurde. Zwei Patienten der Verumgruppe verloren nach etwa 24 Wochen ihre Gehfähigkeit und wurden aus der weiteren funktionellen Analyse ausgeschlossen. An dieser kleinen Zahl von Fällen zeigten die Autoren, dass die Behandlung zum einen zu einer signifikanten Zunahme von Dystrophin in den Kontrollbiopsien führte und dass zum anderen die Verumgruppe (n = 4) über 24 Wochen einen um 67,3 m geringeren Verlust an 6MWT-Gehstrecke erlitt als die Kontrollgruppe (p = 0,001) [40, 41].

Mit diesen Daten erreichte der Hersteller in den USA, unterstützt durch starke Patientenverbände, eine beschleunigte Zulassung zur Behandlung von Patienten mit DMD, die durch Ausschalten von Exon 51 behandelbar sind.

### Merke

**Die europäische Zulassungsbehörde EMA ist dieser Politik bisher nicht gefolgt, sodass die Substanz in Europa nicht zugelassen und verfügbar ist.**

Aufgrund der sehr schwachen Datenlage erscheint es uns auch nicht gerechtfertigt, diese extrem teure Therapie über die Auslandsapotheke zu verordnen. Weitere Studien werden zurzeit zum Skippen anderer Exone durchgeführt, wobei als Kontrollgruppe nicht eine Placebo-

gruppe, sondern die „nicht skippbaren“ Patienten mitgeführt werden [2].

### Überlesen von Stoppcodons

Bei 10–15% der DMD-Patienten führt eine Punktmutation zu einem pathologischen Stoppcodon, welches die Dystrophinsynthese beendet und kein funktionsfähiges Protein zulässt.

**Aminoglykoside** haben die Eigenschaft, bei der mRNA-Synthese solche Stoppcodons zu überbrücken, haben sich aber bei kleinen Serien und auch wegen der bekannten Ototoxizität klinisch nicht bewährt.

**Ataluren** wurde einem ausführlichen Entwicklungsprogramm unterworfen. Die Substanz wird täglich als Tablette eingenommen und erwies sich als gut verträglich. In einer 3-armigen Studie (n = 172) mit Placebo, niedriger (40 mg/kg) und hoher (80 mg/kg) Dosierung führte die niedrige Dosis nach 48 Wochen zu leicht, jedoch nichtsignifikant besseren Ergebnissen im 6MWT (Unterschied 31,3 m, post hoc p = 0,056), die hohe Dosis war unwirksam. Bei ausschließlicher Auswertung der Patientengruppe, die beim Studienbeginn nur noch 350 m oder weniger 6MWT-Gehstrecke erreicht hatte, schnitt die 40 mg/kg-Verumgruppe jedoch deutlich besser ab (Unterschied 68,2 m, p = 0,005) [42].

Die Untersuchung wurde als Phase-III-Studie mit 114 Patienten unter Placebo und 114 Patienten unter 40 mg/kg/d Ataluren wiederholt. In der präspezifizierten Analyse verschiedener Patientengruppen fand sich erneut, dass die Gesamtheit der Patienten nach 48 Wochen keinen signifikanten Benefit zeigte. Die Gruppe, die bei Einschluss noch mehr als 400 m beim 6MWT gehen konnte, hatte sich in beiden Gruppen nicht verschlechtert, während die Gruppe, die bei Einschluss weniger als 300 m gehfähig war, ohne Unterschiede zwischen Ataluren und

Placebo dramatisch an Gehstrecke verlor. Nur in der Gruppe von 99 Kindern, die bei Einschluss im 6MWT zwischen 300 und 400 m weit gehen konnten, fand sich unter Ataluren nach 1 Jahr ein um 42,9 m (p = 0,007) geringerer Gehverlust als in der Placebogruppe [43].

#### Merke

**Mit diesen Ergebnissen erteilten die FDA für die USA und die EMA für Europa eine bedingte Zulassung zur Behandlung von Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie mit nachgewiesener Stoppmutation und noch bestehender Gehfähigkeit. Es wurde die Auflage weiterer bestätigender Studien gemacht.**

### Zusammenfassung

Diagnose und Differenzialdiagnose einer Muskeldystrophie (MD) fußen auf dem klinischen Bild, dem Alter und dem Geschlecht des Patienten sowie ggf. der Familienanamnese. Eine erhöhte Serum-CK, ein myopathisches EMG und eine pathologische Bildgebung der Muskulatur (Ultraschall, MRT) können die Diagnose unterstützen.

Im nächsten Schritt folgt heute die molekulargenetische Diagnostik: Beim männlichen Geschlecht ist in der Kindheit am häufigsten mit einer Duchenne- und bei Erwachsenen mit einer Becker-MD zu rechnen. Die hierbei in der Mehrzahl der Fälle vorliegenden großen Mutationen im Dystrophin-Gen können mittels MLPA oder Array-CGH-Untersuchung leicht nachgewiesen werden. Bei den sehr viel selteneren übrigen Muskeldystrophien können spezifische Phänotypen auf zu untersuchende Kandidaten-Gene hinweisen, ansonsten ist eine breiter angelegte Panel-Diagnostik zu empfehlen. Muskelbiopsien sind in schwierigen Fällen weiter erforderlich.

Bis die aktuelle oder zukünftige Therapieforschung eine grundsätzliche Änderung des klinischen, progressiven Verlaufes ermöglicht, muss zum Erhalt von Funktion und Teilhabe eine konsequente Umsetzung physiotherapeutischer, rehabilitativer und orthopädischer Behandlungsprinzipien erfolgen, wie sie in internationalen Leitlinien und Versorgungsstandards niedergelegt worden sind. Besonders ist die bei vielen MD-Typen vorliegende Beteiligung des respiratorischen Systems und des Herzens zu beachten, die bei bekannter Risikokonstellation prospektive Überwachungsmaßnahmen und ggf. zeitgerechte Therapieangebote erfordern.

Für die schwer verlaufende Duchenne-MD (DMD) des Kindesalters, in geringerem Umfang auch für die milderen Typen der MD hat in den letzten Jahren eine intensive medikamentöse Therapieforschung eingesetzt, die bereits vielfach das Stadium tierexperimenteller Untersuchungen verlassen und zu ersten klinischen Studien beim Menschen geführt hat. Dabei werden sehr verschiedene therapeutische Wege verfolgt.

#### HINTERGRUNDWISSEN

Die vorliegenden Daten zeigen unter anderem, wie schwierig es ist, geeignete funktionelle Zielkriterien für Studien bei progredienten, stark altersabhängigen, jedoch im Verlauf durchaus variablen Krankheiten auszuarbeiten und zu validieren. Die aus biometrischen Gründen gebotene Eingrenzung der Studienteilnehmer auf eine sehr homogene Gruppe schließt andere, häufig schwerer Betroffene von der Teilnahme und unter Umständen auch von der Zulassung aus. Weitere Studien mit anderen Zielgruppen und zukünftig hoffentlich auch wirksameren Medikamenten sind dringend erforderlich.

- Bereits bewährt hat sich die Behandlung der Muskeldystrophie Duchenne mit Kortikosteroiden, wobei etliche Fragen der optimalen Dosierung noch offen sind.
- Idefenon führte in adäquaten Studien zu einer Milderung der Abnahme der Atemkapazität bei Duchenne-MD, hat aber noch keine behördliche Zulassung erreicht.
- Ataluren führt zum „Überlesen“ von Stoppcodons, die bei 10–15% der Kinder mit DMD ursächlich sind. Hiermit konnte bei einer Subgruppe von Patienten, die bei Studieneinschluss in 6 Minuten noch 300–400 Meter gehend zurücklegen konnten, eine um 43 Meter geringere Abnahme dieser Gehleistung erreicht werden als unter Placebo. Die Substanz wurde damit zur Behandlung von gehfähigen Knaben mit Stoppmutation zugelassen.
- Eteplirsen zum Ausschalten von Exon 51 des Dystrophin-Gens führte in einer sehr kleinen Studie mit nur 12 Patienten zu einem biochemischen und klinischen Benefit. Dies gab Anlass zu einer beschleunigten Zulassung in den USA, die aber nicht auf Europa ausgeweitet wurde. Weitere, umfangreichere Studien sind hier abzuwarten.

### Danksagung

Ich danke den Mitgliedern des deutschen Muskeldystrophie-Netzwerkes MD-Net und der europäischen und internationalen TREAT-NMD Allianz für den intensiven Gedankenaustausch über viele Jahre. Ich danke den Mitarbeitern meiner ehemaligen Abteilung, besonders Herrn Prof. Jan Kirschner, für die exzellente Zusammenarbeit und das anhaltende Engagement für unsere muskelkranken Patienten.

### Interessenkonflikt

Die Abteilung des Autors erhielt in den letzten 3 Jahren Forschungsmittel im Rahmen klinischer Studien von den Unternehmen Prosensa, GSK, Biomarin, Biogen, Santhera, Sarepta und PTC. Er erhielt Aufwandsentschädigungen für die Mitarbeit in drei unabhängigen DMCs (Data Monitoring Committee) klinischer Studien.

### KERNAUSSAGEN

- Die Diagnose einer Muskeldystrophie (MD) beruht weiterhin zunächst auf klinischem Bild, Alter, Geschlecht und Familienanamnese. Serum-Kreatinkinase, EMG und Bildgebung des Muskels können hilfreich sein.
- Die Muskeldystrophien Duchenne und Becker sind beim männlichen Geschlecht in allen Altersstufen die bei Weitem häufigsten Typen. Deshalb sollte bei passendem Phänotyp eine MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) oder Array-CGH (comparative genomic Hybridization) des Dystrophin-Gens veranlasst werden.
- Bei negativem Befund und abhängig vom Phänotyp ist die genetische Diagnostik anschließend zu erweitern und ggf. eine Muskelbiopsie indiziert.
- Patienten mit MD müssen in Abhängigkeit von Schwere und Verlauf der Erkrankung konsequent mit Physiotherapie, Ergotherapie sowie orthopädisch behandelt und mit Hilfsmitteln versorgt werden. Entsprechende Standards sind publiziert worden.
- Die genetische Diagnose führt zu dem Wissen, welche Patienten durch eine zum Teil rasche respiratorische oder kardiale Verschlechterung bedroht sind. Diese benötigen ein prospektives Monitoring und eine zeitgerechte Therapie.
- Zahlreiche laufende Therapiestudien lassen für die Zukunft deutliche Fortschritte in der Behandlung der MD erhoffen. Die bislang erzielten Effekte sind aber noch verhältnismäßig gering, betreffen nur einzelne Patientengruppen oder sind im Fall der Kortikosteroide mit ernststen Nebenwirkungen behaftet.

## Autorinnen/Autoren



### Rudolf Korinthenberg

Jg. 1949, Prof. Dr. med. Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin. 1986–1990 Oberarzt und Professur mit Schwerpunkt Neuropädiatrie an der Kinderklinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. 1990–2017 Ärztlicher Direktor und Professor an der Abteilung für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Freiburg. Seit der Emeritierung 2017 Vorsitzender der Forschungs-Ethikkommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg

Gutleutstraße 21  
79115 Freiburg  
rudolf.korinthenberg@uniklinik-freiburg.de

## Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg, Freiburg.

## Literatur

- [1] Koenig M, Hoffmann EP, Bertelson CJ et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987; 48: 351–357
- [2] Domingos J, Sarkozy A, Scoto M et al. Dystrophinopathies and limb-girdle muscular dystrophies. *Neuropediatrics* 2017; 48: 262–272
- [3] Kirschner J, Bönnemann CG. The congenital and limb-girdle muscular dystrophies. Sharpening the focus, blurring the boundaries. *Arch Neurol* 2004; 61: 189–199
- [4] Vissing J. Limb girdle muscular dystrophies: classification, clinical spectrum and emerging therapies. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 635–641
- [5] Magri F, Nigro V, Angelini C et al. The Italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle Nerve* 2017; 55: 55–68
- [6] van Putten M, Aartsma-Rus A, Grounds MD et al. Update on standard operating procedures in preclinical research for DMD and SMA. Report of TREAT-NMD Alliance Workshop, Schiphol Airport, 26 April 2015, The Netherlands. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5: 29–34
- [7] Reinig AM, Mirzaei S, Berlau DJ. Advances in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: new and emerging pharmacotherapies. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 492–499
- [8] Schuntermann MF. The implementation of the International Classification of Functioning, Disability and Health in Germany: experiences and problems. *Int J Rehabil Res* 2005; 28: 93–102
- [9] Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77–93
- [10] Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177–189
- [11] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 251–267
- [12] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 347–361
- [13] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol* 2018; 17: 445–455
- [14] Jeppesen J, Green A, Steffensen BF et al. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977–2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 804–812
- [15] Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D et al. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2014; 83: 1453–1463
- [16] Silvestri NJ, Ismail H, Zimetbaum P et al. Cardiac involvement in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2018; 57: 707–715
- [17] Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol* 2010; 20: 2447–2460
- [18] ten Dam, van der Kooij AJ, Verhamme C et al. Muscle imaging in inherited and acquired muscle diseases. *Eur J Neurol* 2016; 23: 688–703
- [19] Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR-Myopathy. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5: 11–20
- [20] Wang CH, Bönnemann CG, Rutkowski A et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol* 2010; 25: 1559–1581
- [21] Wang CH, Dowling JJ, North K et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol* 2012; 27: 363–382
- [22] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22: 1027–1049
- [23] Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disord* 2018; 28: 197–207
- [24] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disord* 2018; 28: 103–115
- [25] Matthews E, Brassington R, Kuntzer T et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD003725

- [26] Sveen ML, Andersen SP, Ingelsrud LH et al. Resistance training in patients with limb-girdle and Becker muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2013; 47: 163–169
- [27] Voet N, Bleijenberg G, Hendriks J et al. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology* 2014; 83: 1914–1922
- [28] Wright NC, Kilmer DD, McCrory MA et al. Aerobic walking in slowly progressive neuromuscular disease: effect of a 12-week program. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 64–69
- [29] Cheuk DK, Wong V, Wraige E et al. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10): CD005375
- [30] Archer JE, Gardner AC, Roper HP et al. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg* 2016; 2: 185–194
- [31] LoMauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1475–1488
- [32] Papa AA, D'Ambrosio P, Petillo R et al. Heart transplantation in patients with dystrophinopathic cardiomyopathy: Review of the literature and personal series. *Intractable Rare Dis Res* 2017; 6: 95–101
- [33] Bach JR, Campagnolo DI, Hoeman S. Life satisfaction of individuals with Duchenne muscular dystrophy using long-term mechanical ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil* 1991; 70: 129–135
- [34] Vry J, Gramsch K, Rodger S et al. European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences. *J Neuromuscular Dis* 2016; 3: 517–527
- [35] Robinson-Hamm JN, Gersbach CA. Gene therapies that restore dystrophin expression for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet* 2016; 135: 1029–1040
- [36] Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1513–1522
- [37] Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet* 2011; 378: 595–605
- [38] Voit T, Topaloglu H, Straub V et al. Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): an exploratory, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 987–996
- [39] Goemans N, Mercuri E, Belousova E et al. A randomized placebo-controlled phase 3 trial of an antisense oligonucleotide, drisapersen, in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 4–15
- [40] Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z et al. Eteplirsen for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *Ann Neurol* 2013; 74: 637–647
- [41] Randeree L, Eslick GD. Eteplirsen for paediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: A pooled-analysis. *J Clin Neurosci* 2018; 49: 1–6
- [42] Bushby K, Finkel R, Wong B et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50: 477–487
- [43] McDonald CM, Campbell C, Torricell RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1489–1498
- [44] Buyse GM, Voit T, Schara U et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1748–1757

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0657-7631>  
 Neurologie up2date 2018; 1: 83–103  
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 2511-3453

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter [cme.thieme.de/hilfe](https://cme.thieme.de/hilfe) eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter [eref.thieme.de/CXB7E1U](https://eref.thieme.de/CXB7E1U) oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154650931



### Frage 1

Mit welcher Höhe der Serum-Kreatinkinase ist bei einem jungen Patienten (bis zur Pubertät) mit Duchenne-Muskeldystrophie zu rechnen?

- A 100–200 U/l
- B 1000–2000 U/l
- C 300–600 U/l
- D 3000–20000 U/l
- E > 60000 U/l

### Frage 2

Was ist heute die Methode der Wahl zur Bestätigung der Diagnose bei Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie?

- A Serum-Kreatinkinase (Serum-CK)
- B Muskelbiopsie
- C Elektromyografie (EMG)
- D MRT
- E Molekulargenetik des Dystrophin-Gens

### Frage 3

Wie wird die Diagnose einer Anti-HMGCR-Myopathie (HMGCR = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase) gesichert?

- A Hautbefund
- B Blutsenkungsgeschwindigkeit und Rheumaserologie
- C Anti-HMGCR-Antikörper
- D Biopsie
- E muskulärer Phänotyp

### Frage 4

Wo sind die familien- und laienfreundlichen Versionen der Versorgungsstandards (Standards of Care) für wichtige Muskelkrankungen erhältlich?

- A Buchhandlung
- B Universitätsbuchhandlung
- C Amazon
- D Selbsthilfegruppen und Webseite [www.TREAT-NMD.eu](http://www.TREAT-NMD.eu)
- E gar nicht

### Frage 5

In welchem Alter sollte die Kortikosteroidbehandlung bei Duchenne-Muskeldystrophie begonnen werden?

- A unmittelbar nach der Geburt
- B bei Diagnosestellung
- C mit 3 Jahren
- D mit 10 Jahren
- E bei Erreichen des motorischen Plateaus (= Stillstand der motorischen Entwicklung)

### Frage 6

Wie lange soll die Kortikosteroidbehandlung bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie fortgesetzt werden?

- A 3 Monate
- B 1 Jahr
- C bis zum Verlust der Gehfähigkeit
- D solange der Nutzen die Nebenwirkungen überwiegt
- E bis zum Tode

### Frage 7

Wann ist die Indikation zu einer Skoliose-OP bei einem Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie zu diskutieren?

- A bei Progress der Skoliose > 20–30 Grad Cobb-Winkel, und solange Lungen- und Herzfunktion ausreichend sind
- B bei Progress der Skoliose > 60 Grad Cobb-Winkel, unabhängig von Lungen- und Herzfunktion
- C bei Auftreten der Skoliose
- D bei Auftreten von Rückenschmerzen
- E nach der Pubertät

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung...

### Frage 8

Wie wird die Indikation für eine nichtinvasive Heimbeatmung bei Patienten mit Muskeldystrophien gestellt?

- A prophylaktisch ab dem 10. Geburtstag
- B nach der ersten Notfallintubation und Beatmung wegen Pneumonie
- C bei pathologischen Blutgasen im Schlaf und/oder im Wachen, Symptomen eines Schlafhypoventilations- oder Apnoe-syndroms und pathologischer Polysomnografie
- D auf Wunsch der Familie
- E auf Wunsch der Physiotherapeutin

### Frage 9

Wann soll eine kardiologische Behandlung mit ACE-Hemmern bei Patienten mit Dystrophinopathien aus heutiger Sicht begonnen werden?

- A bei Auftreten der ersten Symptome einer Herzinsuffizienz
- B bei Auftreten einer Herzinsuffizienz mit Luftnot beim Treppensteigen
- C beim Auftreten von Herzrhythmusstörungen
- D spätestens, wenn der erste pathologische Ultraschallbefund des Herzens erhoben wird
- E mit 15 Jahren

### Frage 10

Für welche Patienten ist die Behandlung mit Ataluren aktuell (zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Artikels) behördlich zugelassen?

- A alle Duchenne und Becker-Patienten
- B alle Duchenne-Patienten
- C alle Duchenne-Patienten mit einer sog. Stoppmutation
- D nur Duchenne-Patienten mit einer sog. Stoppmutation und erhaltener Gehfähigkeit
- E alle Patienten mit Muskeldystrophien

Service für unsere Leser

**Schon registriert?**

Bei Thieme CME Punkte online einreichen und verwalten



**Gleich anmelden:**

[www.cme.thieme.de](http://www.cme.thieme.de)

**up2date – Fortbildung mit dem roten Faden**