

1. Abt. für Medizinische Genetik,
Universität Würzburg

2. Institut für Humangenetik,
Universität Würzburg

Zusammenfassung

In den letzten 60 Jahren ist aus der einfachen Einteilung der Muskeldystrophien von Becker (1940) eine komplexe genetische Klassifikation geworden. Von vielen Muskelerkrankungen kennt man inzwischen den Gendefekt und das Protein.

Schlüsselwörter

Muskeldystrophien

Summary

In the last 60 years the classification of the muscular dystrophies has changed from a simple (Becker, 1940) to a complex genetic concept. Today the gene defect and the protein is known of a lot of muscular dystrophies.

Keywords

muscular dystrophies

Täglich werden neue Gene einer chromosomalen Region zugeordnet bzw. ihre Struktur aufgeklärt. Es wird deutlich, dass die aktuelle Entwicklung der molekularen Forschung selbst in einem relativ begrenzten Gebiet wie den Muskelkrankheiten, heute für einen praktisch tätigen Arzt nicht mehr übersehen werden kann. Die Zusammenarbeit mit Zentren und der Gebrauch von Datenbanken wird daher auch in der täglichen Praxis notwendig.

Bei den Muskeldystrophien handelt es sich um eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen der Muskelzelle (Muskelfaser). Die von Becker (1940) vorgenommene Einteilung aufgrund von genetischen Gesichtspunkten hat praktisch heute noch Gültigkeit. Er unterschied zwischen der autosomal dominanten (= Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie), der autosomal rezessiven (= Gliedergürtelmuskeldystrophie) und der Form der progressiven X-chromosomalen Muskeldystrophie (= Duchennesche Muskeldystrophie).

Eine Übersicht des derzeitigen Wissen ist in der Tab. 1 zusammengefasst. Bei vielen Muskeldystrophien kennt man inzwischen den genauen molekulargenetischen Defekt und das betroffene Protein. Es sind Proteine der Zellmembran und des Zytoskeletts (Abb. 1), des Zytoplasmas (Abb. 1), des kontraktile Apparats (Abb. 2) und des Zellkerns (Abb. 3).

Zwei Datenbanken sind bei dem Umgang mit Muskelerkrankungen sehr hilfreich:

1. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>; sie liefert die jeweils aktuellsten Daten zur klinischen und molekularen Genetik.
2. Leiden Muscular Dystrophy pages, <http://www.dmd.nl/dmdhome.html>; diese Datenbank liefert spezielle Informationen zur Genetik, Klinik und Diagnostik der Muskeldystrophien.

Bei allen Fragen, die bei der Diagnostik und Betreuung von Muskelerkrankten entstehen, können die im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. an vielen Universitäten eingerichteten neuromuskulären oder Muskel-Zentren hilfreich sein. Aufgabe dieser Zentren ist die interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen, eine adäquate Diagnostik sowie Forschung auf diesem Gebiet (Pongratz, 1999).

Ausführlich wurde bereits im Heft 4/99 der medizinische **genetik** im Rahmen des Themenschwerpunktes „Genetisch bedingte Muskeldystrophien“ (Grimm und Zerres, 1999) über folgende Muskelkrankheiten berichtet: Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie (Müller et al., 1999; Becker et al., 1999), Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (Wehnert und Hoeltzenbein, 1999), Gliedergürtelmuskeldystrophie (Bönnemann und Hanefeld, 1999), Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (Köhler und Koch, 1999), Okulopharyngale Muskeldystrophie (Kreß et al., 1999) und Proximale myotone Myopathie (Ricker, 1999).

Tab 1 Wichtige Myopathien

OMIM- Nummer	Erbkrankheit	Genort	Protein	Erb- gang	Diagnostik
Dystrophinopathien					
*310200 ^	Duchennesche / Beckersche Muskeldystrophie DMD / BMD	Xp21.2	Dystrophin	XR	Deletionsnachweis im Dystrophin-Gen (ca. 60 %), Nachweis von z.B. Punktmutationen prinzipiell möglich, aber sehr aufwändig. Nachweis in der Muskelbiopsie von fehlendem oder verändertem Dystrophin (immunhistochemisch und Westernblot)
Gliedergürtelmuskeldystrophien					
*159000	Dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie I LGMD1A	5q22-q31	Myotilin	AD	bisher nur in einer Familie aus Nordamerika
*159001	Dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie II LGMD1B	1q11-q21	Lamin A/C	AD	sehr selten; mit Herzbeteiligung, Mutationen im Lamin A/C-Gen
*601253	Dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie III LGMD1C	3p25	Caveolin-3CAV3	AD	selten
#253600/ *114240	Calpainopathie (LGMD2A)	15q15	CAPN3 (Calpain 3)	AR	häufigste Form der LGMD, normale Sarkoglykane, fehlendes oder reduziertes Calpain 3 im Muskel; Mutationsnachweis
*253601	LGMD2B	2p13-p16	DYSF (Dysferlin)	AR	normale Sarkoglykane und Calpain 3 im Muskel; allelisch mit Miyoshi-Myopathie; Mutationsnachweis
*253700	γ -Sarkoglykanopathie (LGMD2C; SCARMD1)	13q12	SGCG (γ -Sarkoglykan)	AR	nordafrikanischer Typ, fehlen(γ -Sarkoglykan des oder reduziertes γ -Sarkoglykan, reduziertes oder fehlendes α - und β -Sarkoglykan, normales oder reduziertes Dystrophin
*600119	α -Sarkoglykanopathie (LGMD2D; SCARMD2)	17q21	SGCA / ADL (α -Sarkoglykan / Adhalin)	AR	fehlendes oder reduziertes α -Sarkoglykan, reduziertes oder fehlendes β - und γ -Sarkoglykan, normales bis reduziertes Dystrophin
*600900	β -Sarkoglykanopathie (LGMD2E)	4q12	SGCB (β -Sarkoglykan)	AR	fehlendes oder reduziertes β -Sarkoglykan, reduziertes oder fehlendes α - und γ -Sarkoglykan, normales oder reduziertes Dystrophin
#601287/ *601411	δ -Sarkoglykanopathie (LGMD2F)	5q33	SGCD (δ -Sarkoglykan)	AR	reduziertes oder fehlendes α -, β - und γ -Sarkoglykan, normales oder reduziertes Dystrophin
*601954	LGMD2G	17q11-q12	LGMD2G (Telethonin)	AR	Familien in Brasilien beschrieben
weitere Muskelerkrankungen					
*310300	Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie	Xq28	EMD (Emerin)	XR	Nachweis von fehlendem Emerin (Westernblot in Lymphozyten); Mutationsnachweis bei fehlendem Emerin
*158900	Fazioskapulohumerale I Muskeldystrophie	4q35	FSHD1A	AD	Nachweis eines verkürzten DNA-Fragmentes auf Chr. 4q35 (ca. 80 %)
#164300 / *602279	Dominante Okulopharyngeale Muskeldystrophie	14q11.2-q13	OPMD1 / PABP2 (Poly(A)-Binding-Protein 2)	AD	Mutationsanalyse; (GCG) ₈₋₁₃ Repeat
#181350 / *150330	Hauptmann-Thannhauser-Muskeldystrophie (ADEMD)	1q21.2	LMNA(Lamin A/C)	AD	klinisch von EMD nicht unterscheidbar; gleiches Gen wie bei der dominanten Gliedergürtelmuskeldystrophie II und bei der Dilatativen Kardiomyopathie 1A
#158810 / *120220 / *120240/ *120250	Bethlem-Myopathie	21q22.3 2q37	COL6A1 (Collagen Typ VI Untereinheit α 1) / COL6A3 (Collagen Typ VI Untereinheit α 3)	AD	Genetische Heterogenie; bisher erst einzelne Mutationen in den α 1, α 2 bzw. α 3-Untereinheiten nachgewiesen
*600332 *600332 / *601253	Rippling Muskelerkrankung Rippling Muskelerkrankung	1q41 3p25	RMD1 RMD2 Caveolin 3	AD AD	praktisch nur klinisch diagnostizierbar, genetisch heterogen praktisch nur klinisch diagnostizierbar, genetisch heterogen
Kongenitale Myopathien					
*310400	X-chromosomale Myotubuläre Myopathie	Xq28	MTM1 (MTMX) (Myotubularin)	XR	Mutationen im MTMX-Gen durch SSCP bei 60-70% der Patienten nachweisbar (50% der Mutationen in Exons 4 und 12)
#117000 / *180901	Central-core-Erkrankung	19q13.1	CCD (Ryanodin-Rezeptor / RYR1)	AD	gute Evidenz für Koppelung zum RYR1-Gen, jedoch bisher nur wenige Mutationen bekannt. Disposition zur malignen Hyperthermie abklären!
#161800 / *191030	Nemaline-Myopathie	1q21-q23	NEM1 (= TPM3) (α -Tropomyosin)	AD	Punktmutation im TPM3-Gen bisher nur in einer australischen Familie identifiziert
*256030	Nemaline-Myopathie	2q22	NEM2	AR	Nebulin-Gen als Kandidatengen, bisher keine molekulargenetische Diagnostik
#161800 / *102610	Nemaline Myopathie/ Aktin-Myopathie	1q42.1	ACTA1 (α -Aktin)	AD/ AR	Mutationen im ACTA1-Gen bei dominanten und rezessiven Familien beschrieben, bisher keine Routinediagnostik
*156225	Klassische kongenitale Muskeldystrophie mit Merosindefizienz	6q22-q23	CMD1 LAMA2 (Merosin / Laminin 2)	AR	Merosinmangel immunhistochemisch an Gewebe oder Hautbiopsie darstellbar (ca. 50 % der Fälle mit klassischem Phänotyp); Nachweis von Mutationen

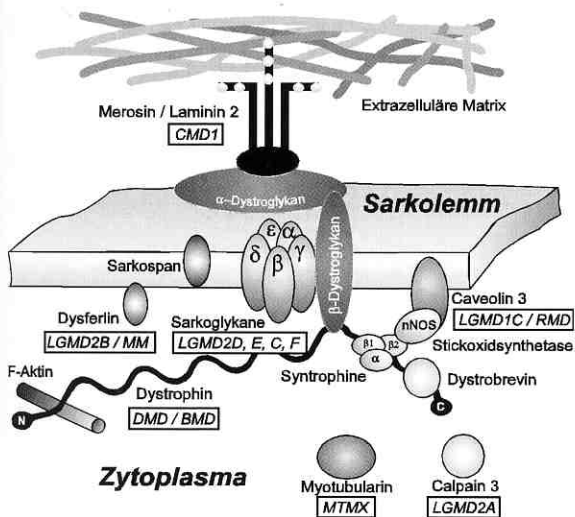


Abb 1 Zellmembran und Zytoplasma der Muskelzelle

(Abkürzungen siehe Tab. 1)

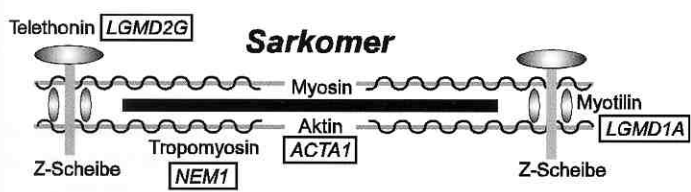


Abb 2 Kontraktiver Apparat der Muskelzelle

(Abkürzungen siehe Tab. 1)

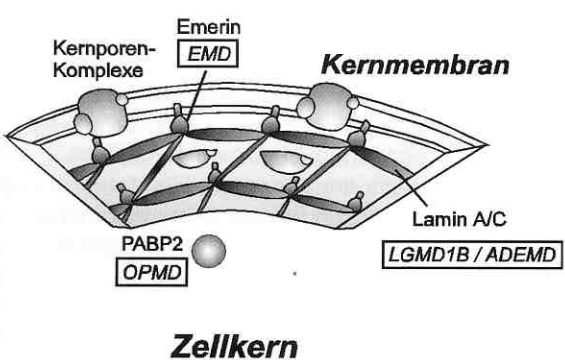


Abb 3 Kern einer Muskelzelle

(Abkürzungen siehe Tab. 1)

Legende zur Tabelle 1:

Ein Stern (*) vor einer OMIM-Nummer bedeutet, dass der Erbgang gesichert ist und die Krankheit einem Genort zugeordnet werden kann.

Das Symbol (#) vor einer OMIM-Nummer zeigt, dass der Krankheitsphänotyp durch Mutationen in mehr als einem Gen hervorgerufen werden kann.

AR = autosomal rezessiv,
AD = autosomal dominant,
XR = X-chromosomal rezessiv.

Literatur:

Becker A, Janssen B, Jauch A (1999) Möglichkeiten der Carrier-Diagnostik bei deletationen im Dystrophin-Gen. medgen 11: 507-512

Becker PE (1940) Die Einteilung der Muskeldystrophien, Der Nervenarzt 13: 209-214

Bönnemann C, Hanefeld F (1999) Differentialdiagnostisches Vorgehen bei sporadischen Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp im Kindesalter. medgen 11: 517-524

Grimm T, Zerres K (1999) Muskeldystrophien - Von der klinischen Beschreibung zur molekularen Aufklärung. medgen 11: 501-502

Köhler J, Koch MC (1999) Genetik der Fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD). medgen 11: 525 - 530

Kreß W, Porschke H, Grimm T, Müller CR (1999) Die Okulopharyngale Muskeldystrophie. medgen 11: 531-533

Müller CR, Grimm T, Bettecken T, Dworniczak B, Steinbach P (1999) Leitlinien zur molekularen Diagnostik der Muskeldystrophien Duchenne und Becker. medgen 11: 503-506

Pongratz D (1999) Muskelzentren (neuromuskuläre) Zentren im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.. medgen 11: 537-538

Ricker K (1999) Proximale myotone Myopathie (PROMM). medgen 11: 534-536

Wehnert MS, Hoeltzenbein M (1999) Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie - genetische Dissektion eines Phänotyps. medgen 11: 513-516

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Tiemo Grimm
Abt. für Medizinische Genetik
Universität Würzburg
Biozentrum, Am Hubland
97074 Würzburg
Tel 0931-888-4076
Fax 0931-888-4434
tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de