

Neuromuskuläre Krankheiten

Eine immerwährende Herausforderung für den Humangenetiker

Diagnose als Voraussetzung einer umfassenden Einordnung und Beratung

Die humangenetische Beratung von Familien mit neuromuskulären Krankheiten ist selbst für erfahrende Humangenetiker immer wieder eine Herausforderung. „Muskelschwund“ ist keine Diagnose, hierunter ist allenfalls eine Symptomatik zu verstehen, hinter der sich eine große Zahl von Krankheitsbildern verbergen kann.

Klinisches Bild und Verteilungsmuster, Erkrankungsalter und Familienanamnese begründen in vielen Fällen bereits eine Verdachtsdiagnose, die dann ggf. gezielt molekulargenetisch abgeklärt werden kann. Daneben tragen elektrophysiologische Befunde, Laborparameter und die differenzierte Histologie wichtige Informationen zur Klassifikation neuromuskulärer Erkrankungen bei. Eine differenzierte Einordnung war dennoch oft nicht möglich. Hereditäre motorisch sensorische Neuropathien und Gliedergürteldystrophien lassen sich mithilfe der genannten Methoden jedoch nicht immer differenzieren.

Die Identifizierung vieler krankheitsverursachender Gene war ein entscheidender Schritt zu einer spezifischeren Einordnung. Die Mutationsanalyse, aber auch die in der Folge möglich gewordene spezifische Immunhistochemie hat in vielen Fällen eine exakte Diagnosestellung zur Folge. Sehr schnell wurde die um-

fassende Heterogenie neuromuskulärer Krankheiten deutlich.

Der Erkenntnisgewinn ist vielfältig. Mit der Identifizierung neuer Gene haben sich die Möglichkeiten der Diagnostik und damit die genetische Beratung deutlich verbessert.

Rasante Verbesserung der Möglichkeiten der molekulargenetischen Analyse

Die Humangenetik befindet sich in diesen Jahren in einer Übergangsphase. Die Mutationsanalytik ist derzeit noch sehr aufwendig und kostspielig und kann bisher nur sehr gezielt erfolgen. Es ist jedoch in naher Zukunft zu erwarten, dass die Mutationsanalytik kein limitierender Faktor für die genetische Diagnostik sein wird. Es ist absehbar, dass eine breite Mutationsanalytik weite Bereiche der konventionellen Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen ersetzen wird. Der wahrscheinlich zunehmend weniger spezifisch eingesetzte „Muskelchip“ wird die Diagnostik dramatisch vereinfachen. Die Interpretation der Befunde wird für den klinisch tätigen Arzt an Bedeutung gewinnen.

Neue Erkenntnisse über das klinische Spektrum neuromuskulärer Krankheiten

Die Identifizierung krankheitsverursachender Gene ermöglicht Genotyp-/

Phänotypanalysen und erlaubt damit eine umfassende klinische Beschreibung der jeweiligen Krankheitsbilder, die wie bei vielen anderen Erbkrankheiten oftmals eine Revision der diagnostischen Kriterien notwendig machen. Beispiele sind hereditäre Neuropathien, deren klinische Breite erst auf dem Hintergrund molekulargenetischer Befunde beschrieben werden konnte. Erst mit der Möglichkeit der Identifizierung des für die proximale spinale Muskelatrophie verantwortlichen Gens konnten sehr schwere kongenitale Formen identifiziert werden, die eine ausgeprägte axonale Neuropathie aufwiesen. Dieses Krankheitsbild hätte ohne den molekularen Nachweis einer *SMN1*-Deletion vorher nicht als proximale spinale Muskelatrophie eingeordnet werden können.

Neue Klassifikationskriterien

Eine gänzlich neue Problematik bieten Krankheiten, die bisher als eigenständig angesehen wurden und erst durch Nachweis von Mutationen des gleichen Gens eine gemeinsame Basis aufweisen. Ein Beispiel sind die Laminoopathien mit Mutationen im *Lamin-A/C*-Gen. *Lamin-A/C*-Mutationen finden sich bei Patienten mit Emery-Dreyfus-Muskeldystrophie, der dilatativen Kardiomyopathie, Reizleitungsstörungen, Lipodystrophiesyndromen, Gliedergürteldystrophien, hereditär motorisch sensorischen Neuropathien, der Progerie, der

restriktiven Dermopathie und anderen klinischen Krankheitsbildern. Hier wird ebenso wie bei vielen anderen genetisch bedingten Krankheiten die Zukunft zeigen, welches Klassifikationsprinzip sich durchsetzen wird.

Beitrag zur Aufklärung der Pathogenese und Entwicklung von Therapiestrategien

Die Identifizierung der Proteine stellt eine wichtige Basis für ein besseres Verständnis der Pathogenese von Muskelerkrankungen dar. Wenngleich eine spezifische Therapie für die überwiegende Anzahl neuromuskulärer Krankheiten auch mittelfristig nicht verfügbar sein wird, ergeben sich erstmalig Ansätze für kausale Therapieansätze. Beispiele sind Muskeldystrophien, hereditäre motorisch sensorische Neuropathien oder die spinale Muskelatrophie.

Förderung der Forschung und Hilfe für Betroffene durch die Arbeit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrankheiten

Leider sind nicht in allen neurologischen oder Kinderkliniken die Möglichkeiten einer umfassenden neuromuskulären Abklärung gegeben. Klassische Disziplinen wie die Elektrophysiologie oder Muskelpathologie sind offensichtlich nicht weniger schwerpunkt- und impactfähig, sie sind heute leider nur noch an einzelnen Standorten kompetent vertreten. Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke fördert ein Netz von Muskelzentren und versucht auf diesem Wege eine flächendeckende Versorgung mit Muskelzentren sicherzustellen. Sie leistet hier vorbildliche Arbeit zum Wohle der Betroffenen mit einer breit gefächerten ehrenamtlichen Beratung, der Förderung von Muskelzentren, aber auch einer gezielten Forschungsförderung sowie einer breiten Öffentlichkeitsarbeit. Sie leistet einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Situation von Menschen mit Muskelkrankheiten.

Humangenetische Muskelforschung in Deutschland

In vielen humangenetischen Instituten hat die Muskelforschung einen hohen Stellenwert. In der Vergangenheit konnten wichtige international sichtbare Beiträge hierzu geliefert werden. Kein Name der Deutschen Humangenetik ist jedoch auch international mit der Erforschung von Muskelkrankheiten verbunden wie derjenige von Peter Emil Becker (1908–2002), der auch außerhalb großer Forschungsverbünde wichtige Beiträge zur Aufklärung von Muskelerkrankungen geliefert hat.

Wir möchten dieses Themenheft Professor Becker widmen, der uns beide in unterschiedlicher Weise auf ungelöste Fragen der Muskeldystrophien bzw. Muskelatrophien aufmerksam gemacht, mit denen wir uns bis heute noch befassen. Prof. Becker verwies im Jahre 1982 einen ihm unbekanntem Klaus Zerres, der ihn wegen einer komplizierten Familie mit spinaler Muskelatrophie um Auskunft gebeten hatte, an einen Dr. Grimm in Würzburg mit der Bemerkung „Herr Grimm kann das berechnen“.

Das vorliegende Themenheft versucht einen aktuellen Überblick über wichtige Krankheitsgruppen neuromuskulärer Krankheiten zu geben, deren Autoren ausgewiesene Spezialisten für die jeweiligen Krankheiten sind.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Grimm
Abt. für Medizinische Genetik
im Institut für Humangenetik,
Biozentrum
Am Hubland, 97074 Würzburg
tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Hier steht eine Anzeige.

