

Diagnose und Therapie der Muskeldystrophie Duchenne und Becker

Die progressive Duchenne-Muskeldystrophie (DMD, OMIM 310200) wird X-chromosomal vererbt und ist mit einer Inzidenz von etwa 1:3600–6000 männlichen Neugeborenen die häufigste neuromuskuläre Erkrankung im Kindesalter [4]. Ursache der Erkrankung sind Mutationen des *Dystrophin*-Gens, die bei der Muskeldystrophie Duchenne zu einem kompletten Fehlen dieses wichtigen Strukturproteins an der Muskelzellmembran führen. Die Becker-Muskeldystrophie (BMD, OMIM 300376) ist eine klinisch mildere Variante, die durch eine partielle Dystrophin-Defizienz verursacht wird und eine Inzidenz von etwa 1:30.000 Jungen aufweist [4, 10].

Klinische Präsentation und Diagnose

Von der Muskeldystrophie Duchenne (DMD) betroffene Patienten zeigen in den ersten 2 Lebensjahren oft, aber nicht immer eine leicht verzögerte Entwicklung. Eine Reduktion der Muskelkraft lässt sich in diesem Alter aber in der Regel klinisch noch nicht eindeutig nachweisen. Im weiteren Verlauf zeigen sich dann Schwierigkeiten beim Rennen, Hüpfen, Treppensteigen und Aufstehen vom Boden sowie häufige Stürze. Beim Aufstehen vom Boden stützen sich die Patienten am Oberschenkel ab, was ein typisches klinisches Zeichen für die proximale Muskelschwäche ist und nach dem Erstbeschreiber „Gowers Zeichen“ genannt wird. Die Diagnose wird dann häufig im Alter von 3–5 Jahren gestellt, wenn die proximale Mus-

kelschwäche langsam zunimmt und die Unterschiede zu Gleichaltrigen deutlicher werden. Typisch ist auch die sog. Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur teilweise mit Tendenz zum Spitzfußgang [4]. Da das fehlende Dystrophin auch im Gehirn eine gewisse Funktion hat, liegt der Intelligenzquotient bei DMD- und BMD-Patienten im statistischen Mittel einige Prozentpunkte niedriger als bei gesunden Gleichaltrigen. Auch wenn viele betroffene Patienten eine normale Intelligenz haben, schätzt man, dass bei etwa 20 oder sogar bis zu 50% der DMD-Patienten eine Lernbeeinträchtigung oder geistige Behinderung vorliegt. Die kognitive Beeinträchtigung ist im Gegensatz zur Muskelschwäche nicht progredient und korreliert nicht mit dem Schweregrad der muskulären Symptomatik. Eine direkte Phänotyp-Genotyp-Korrelation besteht für die mentale Beteiligung ebenfalls nicht [2]. Eine expressive Sprachentwicklungsstörung oder allgemeine kognitive Beeinträchtigung kann im Kleinkindalter manchmal auch Erstsymptom der Erkrankung sein.

Die Creatinkinase im Serum ist bereits von Geburt an massiv erhöht (>1000 U/l).

Bei nicht wenigen Patienten wird die Diagnose heutzutage schon vor dem Auftreten eindeutiger klinischer Symptome aufgrund auffälliger Laborwerte gestellt. Im Rahmen von Blutentnahmen werden häufig auch die Transaminasen (GOT und GPT) als Hinweis auf eine mögliche Lebererkrankung untersucht. Die Transaminasen sind aber nicht nur im Leber-, sondern auch im Muskelgewebe enthal-

ten, sodass bei einem Kind mit erhöhten Transaminasen vor einer Leberbiopsie immer auch an eine Muskeldystrophie gedacht werden sollte, bei der dann auch die Creatinkinase als muskelspezifischer Marker massiv erhöht ist.

Die klinische Präsentation der Becker-Muskeldystrophie (BMD) zeigt eine wesentlich größere Varianz. Typisch ist aber auch hier eine beinbetonte proximale Muskelschwäche, die im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter beginnt. Die Progredienz der Erkrankung ist nicht sicher vorherzusagen, aber meist deutlich langsamer als bei Patienten mit DMD. Eine Untergruppe von Patienten manifestiert sich mit Muskelschmerzen und/oder -krämpfen ohne eindeutige Kraftreduktion. Selten kann auch eine dilatative Kardiomyopathie das Erstsymptom einer BMD sein.

Bei einem Jungen mit typischer klinischer Manifestation und massiver Erhöhung der Creatinkinase im Serum ist als nächster Schritt der differenzialdiagnostischen Abklärung die genetische Analyse des *Dystrophin*-Gens indiziert. Wenn sich hier kein zugrunde liegender genetischer Defekt nachweisen lässt, ist eine Muskelbiopsie indiziert, um die DMD/BMD von anderen Muskelerkrankungen, wie z. B. Gliedergürtelmuskeldystrophien, abzugrenzen. Letztere sind deutlich seltener als die Dystrophin-assoziierten Erkrankungen, zeigen eine große klinische Varianz, können sich aber klinisch identisch präsentieren [6].

In der Muskelbiopsie zeigt sich bei DMD und BMD ein dystrophes Bild mit

deutlichen Schwankungen der Muskelfaserdurchmesser, zahlreichen Fasernekrosen und Einlagerung von Binde- und Fettgewebe. Spezifisch ist das Fehlen (DMD) oder die deutliche Reduktion (BMD) von Dystrophin in der Immunhistochemie und Immunoblotanalyse (■ **Abb. 1a, b**; [3]).

Genetische Ursachen

Das *Dystrophin*-Gen gehört mit einer Größe von 2,4 Mb zu den größten Genen des menschlichen Genoms. Das 427 kDa schwere Protein Dystrophin lokalisiert an der zytosolischen Seite der Muskelzellmembran und ist ein zentraler Bestandteil des Dystrophin-assoziierten Protein-komplexes (■ **Abb. 2**).

Häufigste genetische Ursachen für DMD und BMD sind größere Deletionen, die bei etwa 60% der Patienten vorliegen. Bei DMD führt die Deletion zu einer Verschiebung des Leserasters („out-of-frame“), sodass kein funktionelles Dystrophin-Protein produziert werden kann. Bei der milderen BMD entsteht meist durch „In-frame-Deletionen“ ein verkürztes Protein mit einer gewissen Restfunktion. Bei etwa 5% der Dystrophinopathien liegen Duplikationen zugrunde, und die verbleibenden 35% werden durch Punktmutationen oder kleine Insertionen/Deletionen verursacht. Eine absolut sichere Differenzierung zwischen DMD und BMD ist aufgrund des genetischen Befundes und des Leserasters jedoch nicht möglich, sodass immer auch das klinische Bild in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden sollte. Methodisch bietet sich bei der genetischen Diagnostik als erster Schritt die MLPA-Analyse zum Auffinden von Deletionen und Duplikationen an. Die bei unauffälligem Befund dann evtl. notwendige Sequenzierung ist aufgrund der Größe des Gens (79 Exone) recht aufwendig und wird deshalb oft erst durchgeführt, nachdem an einer Muskelbiopsie durch Immunhistochemie und Immunoblot eine Dystrophin-Defizienz nachgewiesen wurde ([5]).

Krankheitsverlauf

Der Verlauf der Erkrankung der DMD ist progredient, sodass im Alter von 6–7 Jah-

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2009 · 21:322–326 DOI 10.1007/s11825-009-0180-9
© Springer Verlag 2009

J. Kirschner

Diagnose und Therapie der Muskeldystrophie Duchenne und Becker

Zusammenfassung

Die Muskeldystrophie Duchenne ist die häufigste neuromuskuläre Erkrankung im Kindesalter. Sie wird x-chromosomal vererbt und manifestiert sich klinisch durch eine im Kleinkindesalter beginnende progressive proximale Muskelschwäche, die zum Verlust der Gehfähigkeit im frühen Jugendalter führt. Die Creatinkinase im Serum ist deutlich erhöht, und die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch eine genetische Analyse des *Dystrophin*-Gens oder eine Muskelbiopsie. Die v. a. symptomatische Therapie erfordert ein multidisziplinäres Behandlungsteam. Durch Medikation, Physiotherapie, orthopädische Betreuung und nichtinvasive Beatmung

lassen sich die Lebenserwartung und -qualität der Patienten deutlich verbessern. Kausale Therapieansätze befinden sich in der klinischen Entwicklung, über eine Effektivität ist noch keine abschließende Aussage möglich. Die Becker-Muskeldystrophie ist eine viel seltenere allelische Variante mit partieller Dystrophin-Defizienz und milderem klinischem Verlauf.

Schlüsselwörter

Muskeldystrophie Duchenne · Becker-Muskeldystrophie · Creatinkinase · Dystrophin · Therapie

Diagnosis and therapy of Duchenne and Becker forms of muscular dystrophy

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common neuromuscular disorder during childhood. It shows x-linked inheritance and is clinically characterized by progressive muscle weakness starting during infancy and leading to loss of ambulation during early adolescence. Serum creatine kinase levels are markedly elevated and the diagnosis is confirmed through genetic testing of the dystrophin gene or a muscle biopsy. Therapy of DMD necessitates a multidisciplinary approach. Use of medications, physiotherapy, orthopaedic care and non-invasive

ventilation can markedly improve life expectancy and quality of life. Causative treatment strategies are in clinical development, but it is too early for a conclusion about their effectiveness. Becker muscular dystrophy is a much rarer allelic disorder with partial dystrophin deficiency and a milder clinical phenotype.

Keywords

Duchenne muscular dystrophy · Becker muscular dystrophy · Creatine kinase · Dystrophin · Therapy

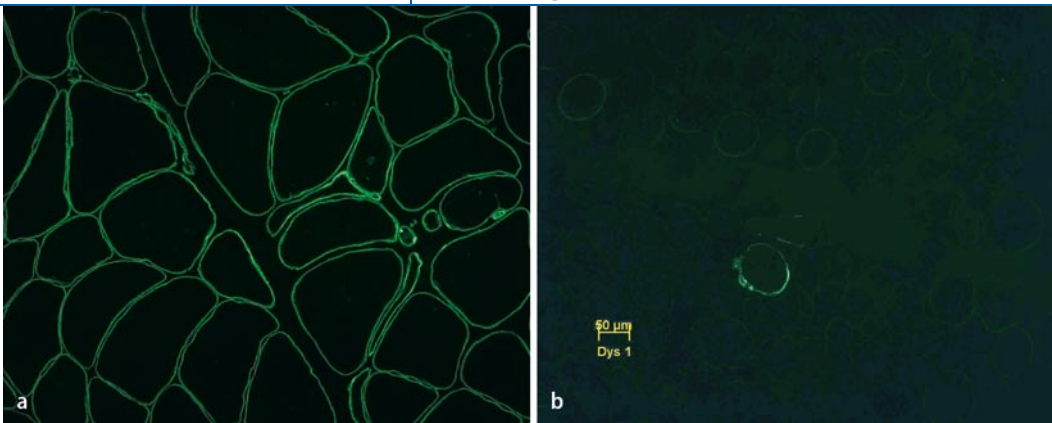


Abb. 1 ◀ Darstellung von Dystrophin in der Muskelbiopsie. **a** Normale Dystrophin-Expression an der Muskelzellmembran aller Fasern. **b** Fehlende Dystrophin-Expression bei einem Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne. Es zeigt sich lediglich eine sog. revertante Faser mit positiver Reaktion

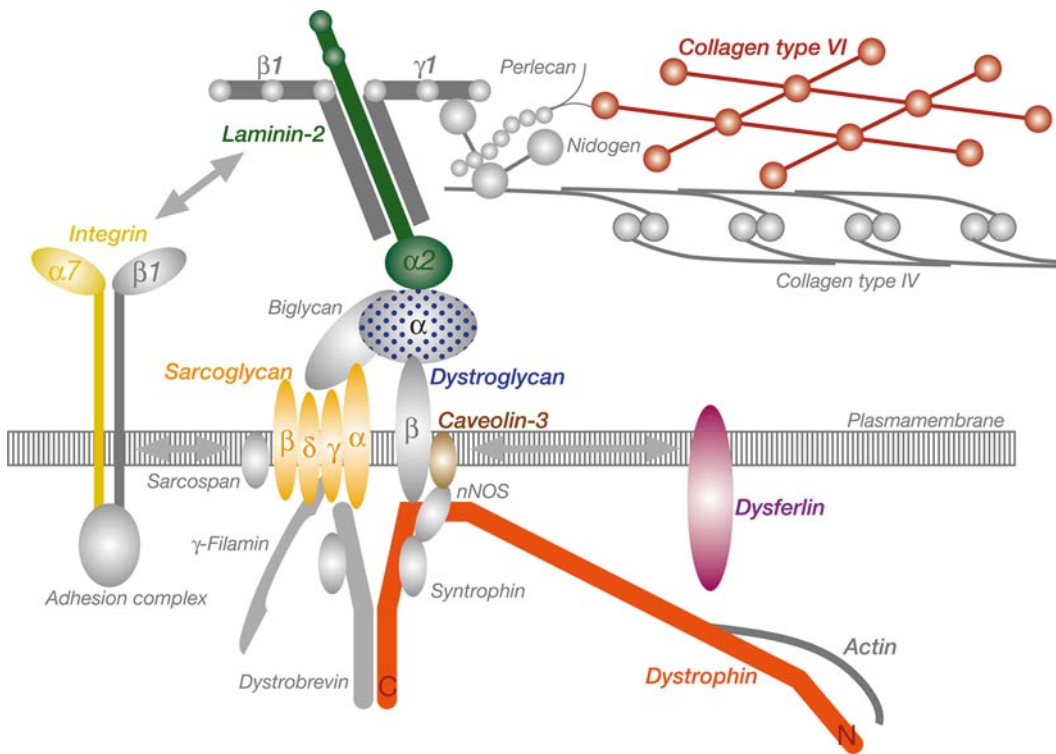


Abb. 2 ◀ Schematische Darstellung der Dystrophin- und assoziierter Proteine an der Zellmembran und in der extrazellulären Matrix. Proteine, bei denen Mutationen eine Muskeldystrophie verursachen können, sind farbig dargestellt

ren eine Hyperlordose und Scapula alata sichtbar werden. Zunehmende Muskelschwäche und Gelenkkontrakturen führen im Alter von 9–12 Jahren zum Verlust der Gehfähigkeit und Rollstuhlabhängigkeit. Die Kraftreduktion ist zunächst proximal betont, breitet sich dann aber auch auf die distalen Muskeln aus, sodass im Endstadium fast keine aktive Bewegung mehr möglich ist. Im Laufe des 2. Lebensjahrzehnts kommt es durch Reduktion der Atemmuskulaturkraft zu einer respiratorischen Insuffizienz. Zunächst zeigt sich eine nächtliche Hypoventilation, die sich klinisch durch schlechten Schlaf, Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen oder einen allgemeinen

Leistungsknick manifestieren kann. Im weiteren Verlauf ergeben sich Probleme durch einen ineffizienten Hustenstoß und eine zunehmende, dann auch tagsüber auftretende respiratorische Insuffizienz.

Ebenfalls innerhalb des 2. Lebensjahrzehnts entwickeln mindestens zwei Drittel der DMD-Patienten eine progrediente dilatative Kardiomyopathie. Die Kombination von Herz- und Atemmuskelschwäche führt letztendlich zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung der DMD-Patienten [4, 10].

Bei der milderen BMD ist der Krankheitsverlauf deutlich variabler und deshalb prognostisch schwieriger einzu-

schätzen. Der Verlust der Gehfähigkeit kann im Jugendalter, aber auch erst im späteren Erwachsenenalter eintreten. Vereinzelt sind auch Dystrophin-Erkrankungen berichtet, die sich nur durch eine Erhöhung der Creatinkinase ohne klinische Zeichen einer Muskelschwäche manifestieren. Ähnlich wie bei der DMD tritt eine respiratorische Insuffizienz bei BMD erst nach dem Verlust der Gehfähigkeit bei fortgeschrittener Muskelschwäche auf. Die Kardiomyopathie kann hier allerdings schon früher oder auch als einziges Symptom auftreten, sodass eine regelmäßige gezielte kardiologische Untersuchung notwendig ist.

Therapeutische Möglichkeiten

Trotz intensiver Forschungsbemühungen zu kurativen Behandlungsmethoden liegt der Schwerpunkt der Behandlung derzeit bei der symptomatischen Therapie [7]. Hierfür ist eine enge Zusammenarbeit von Neuropädiatern bzw. Neurologen, Physiotherapeuten, Kardiologen, Pulmonologen, Orthopäden und Sozialarbeitern erforderlich. Therapieziele sind die Minimierung funktioneller Einschränkungen und damit ein Erhalt der Selbstständigkeit und eine Verbesserung der Lebensqualität. Hierzu gehören die medikamentöse Therapie, die Physiotherapie, die Hilfsmittelversorgung, orthopädische Korrekturoperationen und die nichtinvasive Heimbeatmung [7].

Medikamentöse Therapie

Glukokortikoide sind die einzigen Medikamente, für die in kontrollierten Studien gezeigt werden konnte, dass sie den Kraftverlust bei DMD verzögern [8]. Durch die Behandlung kann die Gehfähigkeit für wenige Jahre länger erhalten werden. Auch positive Einflüsse auf die Entwicklung einer Skoliose, die respiratorische Beteiligung und die Kardiomyopathie wurden beschrieben. Bei der Indikationsstellung und Behandlung müssen aber auch die möglichen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Verhaltensauffälligkeiten, Osteoporose, Katarakt und arterieller Hypertonus gegenüber dem therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung steht noch nicht eindeutig fest. Da DMD-Patienten initial noch Fortschritte in der motorischen Entwicklung machen, wird teilweise die Plateauphase in der motorischen Entwicklung, meist zwischen 4. und 6. Lebensjahr als sinnvoller Zeitpunkt für einen Therapiebeginn angegeben. Als Initialdosis wird häufig die tägliche Gabe von 0,75 mg/kg Prednison oder 0,9 mg/kg Deflazacort empfohlen [1, 7, 8]. Die alternierende Gabe, z. B. 10 Tage Gabe im Wechsel mit 10 Tagen Pause, ist mit weniger Nebenwirkungen verbunden, aber auch weniger effektiv. Im Verlauf müssen die Dosis und Dauer der Therapie dem klinischen Verlauf und den vorhandenen

Nebenwirkungen angepasst werden. Inwieweit auch nach dem Verlust der Gehfähigkeit eine Therapie noch sinnvoll ist, ist nicht abschließend geklärt.

Andere Präparate wie unter anderen Kreatin, Carnitin und Grüntee werden eingesetzt; ihre Wirksamkeit ist aber nicht durch kontrollierte Studien belegt.

Für die Behandlung der Herzinsuffizienz werden initial v. a. ACE-Hemmer und β -Blocker eingesetzt. Es ist Konsensus, dass mit der Therapie spätestens begonnen werden sollte, wenn sich echokardiographisch eine eingeschränkte Ventrikelfunktion nachweisen lässt. Inwieweit eine prophylaktische Therapie das Auftreten einer Herzinsuffizienz verzögern kann, ist derzeit Gegenstand einer multizentrischen Studie in Deutschland (<http://www.md-net.org>).

Physiotherapie

Die Physiotherapie stellt einen wesentlichen Bestandteil der Therapie dar. Die Behandlung orientiert sich an Alter, Funktionszustand und Motivierbarkeit des Patienten. Exzentrische Kontraktionen sowie exzessives Training an der Grenze der Belastbarkeit sollten wegen einer möglichen zusätzlichen Schädigung der Muskulatur vermieden werden. Je nach Patient umfassen die Therapieziele:

- Verbesserung der muskulären Funktion,
- Förderung der Muskeldurchblutung und Verbesserung der Gewebeschmeidigkeit,
- Prophylaxe und Behandlung von Kontrakturen und Skoliose,
- Atemtherapie.

Hilfsmittelversorgung

Die Versorgung mit geeigneten Hilfsmitteln ist zur Prophylaxe von orthopädischen Komplikationen und zur Verbesserung der motorischen Funktion von großer Bedeutung. Die Indikationsstellung und Auswahl der geeigneten Hilfsmittel erfolgt individuell und bedarf entsprechender Erfahrung. Adäquate Hilfsmittel wie Stehständer und Rollstühle ermöglichen auch eine altersentsprechende soziale Integration der betroffenen Patienten. Nach dem Verlust der Gehfähig-

keit wirkt sich regelmäßiges Stehtraining positiv aus und kann die Entwicklung einer Skoliose hinauszögern. Wenn auch die Armfunktion nachlässt, wird die Versorgung mit einem Elektrorollstuhl notwendig. Eine integrierte Stehfunktion erleichtert das Aufrichten und erspart den oft mühsamen Transfer in einen separaten Stehständer.

Operative Korrekturbehandlungen

Infolge der Muskelschwäche und eingeschränkten Mobilität treten bei vielen Patienten Kontrakturen auf. Trotz intensiver krankengymnastischer Kontrakturprophylaxe ist nicht selten eine operative Korrektur erforderlich. Bei jedem Patienten sind jedoch der Aufwand und individuelle Nutzen einer operativen Korrektur abzuwägen. Auch muss die zugrunde liegende Muskelschwäche bei der Planung der Operation und Rehabilitation berücksichtigt werden und erfordert entsprechende Erfahrung des Operateurs. Einige Studien deuten darauf hin, dass eine frühe extensive Kontrakturoperation (Rideau-Konzept) bei DMD den Verlust der Gehfähigkeit hinauszögern kann. Im späten Stadium der Gehfähigkeit ist die Operationsindikation sehr zurückhaltend zu stellen, da es zu einem perioperativen Verlust der Gehfähigkeit kommen kann. Nach Verlust der Gehfähigkeit können auch der Erhalt der Steh- oder Sitzfähigkeit oder kontrakturbedingte Schmerzen eine Operationsindikation darstellen. Bei einer progredienten Skoliose ist evtl. eine operative Stabilisierung der Wirbelsäule erforderlich, solange respiratorische und kardiologische Funktion dies noch zulassen [7].

Nichtinvasive Heimbeatmung

Die Einführung der nichtinvasiven Beatmung hat zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung von Patienten mit DMD geführt. Der Einsatz von transportablen Beatmungsgeräten kann nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern [7]. Symptome einer nächtlichen Hypoventilation sind oft unspezifisch und umfassen Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen, Schwin-

del und Depressivität. Die Diagnose wird durch ein entsprechendes Monitoring mit einer Polysomnographie gestellt. Die zunächst nächtliche Beatmung wird später auch auf den Tag ausgedehnt. Zusätzlich ist im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein aktives Sekretmanagement mit Hustenhilfen und Atemtherapie erforderlich. Die Indikationsstellung zur Intubation bei einer Dekompensation oder die Anlage eines Tracheostomas und die daraus erwachsenden Konsequenzen sollten möglichst antizipatorisch mit den Patienten und den betroffenen Familien erörtert werden.

Neue kausale Therapieansätze

Einige neue Therapieansätze zielen darauf ab, zumindest eine partielle Dystrophin-Produktion wiederherzustellen und damit den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Hierzu gehören z. B. das sog. Exon-Skipping oder das medikamentös induzierte Überlesen von vorzeitigen Stopkodons [9]. Diese Therapien befinden sich in der klinischen Entwicklung bei Patienten mit DMD. Über die klinische Wirksamkeit sind aber noch keine definitiven Aussagen möglich. Das deutsche Muskeldystrophie-Netzwerk MD-NET (<http://www.md-net.org>) und die europäische Exzellenzinitiative TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.eu>) haben es sich zum Ziel gesetzt, die Infrastruktur für die Entwicklung neuer Therapien und die Durchführung klinischer Studien zu verbessern. Hierzu gehören auch Register für Patienten mit DMD und BMD (<http://www.dmd-register.de>), in die sich Patienten selber eintragen können. Auf den entsprechenden Internetseiten stehen auch Therapieempfehlungen und Informationen über aktuelle Studien zur Verfügung.

Fazit für die Praxis

Bei DMD handelt es sich um die häufigste neuromuskuläre Erkrankung im Kindesalter. Bereits jetzt ist durch eine sinnvolle und vorausschauende symptomatische Therapie eine deutliche Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität der Patienten zu erreichen. Inwieweit in Zukunft neue, teilweise kausale Thera-

pieansätze zu einer Abschwächung der Krankheitssymptome beitragen können, muss noch durch adäquate klinische Untersuchungen geprüft werden.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Kirschner

Klinik II: Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen,
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg
janbernd.kirschner@uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der Autor ist Mitglied des Muskeldystrophie Netzwerks MD-NET (gefördert vom BMBF als Netzwerk für seltene Erkrankungen, 01GM0601; www.md-net.org) und des EU Exzellenznetzwerks TREAT-NMD (EC, 6th FP, 036825; www.treat-nmd.eu).

Literatur

1. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A et al (2004) Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2–4 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 14:526–534
2. D'Angelo MG, Bresolin N (2006) Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 34:16–33
3. Dubowitz V, Sewry CA (2007) *Muscle biopsy. A practical approach.* Saunders Elsevier, London Philadelphia
4. Emery AEH (1993) *Duchenne muscular dystrophy.* Oxford University Press, New York
5. Grimm T, Kress W, Meng G, Müller-Reible CR (2009) Molekulargenetische Diagnostik und genetisches Modell der Muskeldystrophien Duchenne und Becker. *MedGen* 21
6. Kirschner J, Bönnemann CC (2004) The congenital and limb-girdle muscular dystrophies. Sharpening the focus, blurring the boundaries. *Arch Neurol* 61:189–199
7. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F (2008) Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 93:986–990
8. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A (2008) Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 23: CD003725
9. Muntoni F, Wells D (2007) Genetic treatments in muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 20:590–594
10. Zier S, Jerusalem F (2003) *Muskelerkrankungen.* Thieme, Stuttgart