

# Schwangerschaftsverlauf und geburtshilfliche Risiken bei 178 Frauen mit hereditären neuromuskulären Erkrankungen

## Hintergrund

Die ärztliche Begleitung und genetische Beratung von Frauen mit hereditären neuromuskulären Erkrankungen (engl. neuromuscular disorder, NMD), die Kinderwunsch haben, sind aufgrund der Seltenheit der Grunderkrankungen und mangels Erfahrungen schwierig. Wesentliche Fragen sind in einer Übersicht von Argov und de Visser [1] diskutiert worden, bisher finden sich in der Fachliteratur meist nur Fallberichte oder kleinere Patientenserien. Im Jahr 2010 hat ein europäisches Expertentreffen stattgefunden, um aktuelles Wissen und Empfehlungen für Patienten mit NMD und bestehendem Kinderwunsch zusammenzufassen [10].

In dieser Studie, die als Originalarbeit mit allen Referenzen im Jahr 2012 erschienen ist [2], untersuchten die Autoren den geburtshilflichen Verlauf von 178 Frauen mit klinisch definierter NMD, die einer der folgenden Diagnosegruppen zuzuordnen waren: myotone Dystrophie Typ 1 (DMI, n=32) und Typ 2 (DM2, n=42), Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (CMT, n=33), proximale spinale Muskelatrophie (SMA, n=25), Gliedergürtelmuskeldystrophie (engl. limb girdle muscular dystrophy, LGMD, n=22), fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD, n=13) und kongenitale Myopathie (CM, n=11). Die Verteilung der muskulären Schwäche, die Beteiligung anderer Organe sowie der Beginn und die Progression der Krankheit beeinflussen schwangerschaftsbezogene Risiken für die Mutter und den Fetus (■ Tab. 1). DM-Patien-

ten haben eine Multisystemerkrankung der Skelettmuskeln und der glatten Muskulatur. SMA, LGMD und CM manifestieren sich üblicherweise in der Kindheit oder Jugend mit proximal betonter Bein-schwäche, während bei FSHD die Schwäche hauptsächlich im Schultergürtel und der Gesichtsmuskulatur ausgeprägt ist, aber auch andere Muskelgruppen betreffen kann. Distal betonte Muskelschwäche und –schwund sind die klinischen Merkmale von CMT.

## Methoden

Im Zeitraum von 1992–2010 wurden 178 Frauen mit NMD und mindestens einer Entbindung in diese retrospektive Studie aufgenommen. Insgesamt wurden 380 Schwangerschaften mit 315 Lebendgeburten dokumentiert. Die klinische Diagnose wurde durch genetische Tests, elektrophysiologische Untersuchungen und Muskel- oder Nervenbiopsien in mindestens einem Indexpatienten pro Familie untermauert. Nach der Einverständniserklärung füllten alle Frauen zugesendete Fragebögen über den bisherigen Verlauf ihrer NMD und zum Ausgang jeder Schwangerschaft aus. Des Weiteren wurden gynäkologische und neurologische Arztbriefe hinzugezogen. Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:

■ klinisches Bild der NMD: Manifestationsalter, erste Symptome, Diagnostik, Krankheitsverlauf, Gehvermögen, Alter bei Rollstuhlversorgung, Einfluss der Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf;

- Schwangerschaft und Entbindung: Fehlgeburten, ektope Schwangerschaften, Hypertension, Polyhydramnion, Plazentaanomalien, Harnwegs- oder Atemwegsinfektionen, operative Interventionen, Wehenanomalien, Kindslage, Entbindungsart;
- Zustand des Neugeborenen: Geburtsmaße, Apgar-Score, genereller Gesundheitsstatus.

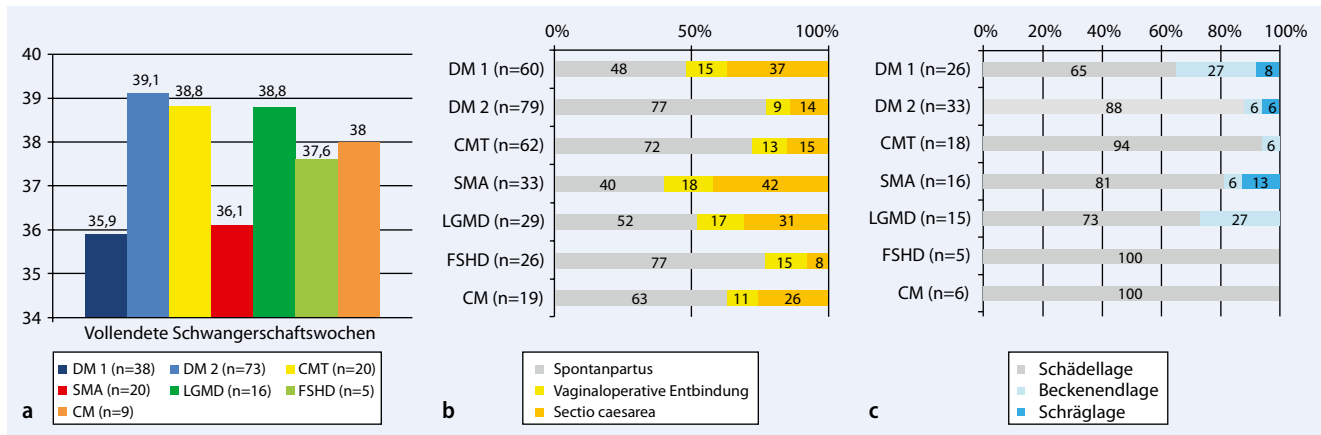
Diese Daten wurden dokumentiert und statistisch mit Microsoft Excel analysiert. Die Variablen werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Geburtshilfliche Komplikationen wurden mittels Fisher-Test mit deutschen Referenzwerten verglichen [2].

Wegen der stetig steigenden Rate der Kaiserschnittentbindungen während des Studienzeitraums wurden die Teilnehmer je nach Jahr der Entbindung in 4 Gruppen eingeteilt und die jeweiligen Resultate mit dem entsprechenden Mittelwert der Referenzpopulation (1975–1989: 15%, 1990–1994: 16,1%, 1995–1999: 18,3% und 2000–2009: 25,5%, [4]) verglichen.

## Ergebnisse

### Studienkollektiv

Die größte Teilnehmergruppe stellten Mütter mit myotoner Dystrophie. Diese Gruppe wurde in Patienten mit DMI (M. Curschmann-Steinert) und DM2 (proximale myotone Dystrophie, PROMM) unterteilt. Von 25 SMA-Patienten hatten 4 SMA Typ II und 20 SMA Typ III. Eine Frau war von SMA Typ IV betroffen. Die



**Abb. 1** ▲ Wichtige geburtshilfliche Aspekte im Vergleich der Diagnosegruppen. **a** Durchschnittliche Anzahl der vollendeten Schwangerschaftswochen bei Lebendgeburten. **b** Entbindungsarten (%), gerundet) in der Studie. **c** Kindslage bei der Geburt (%), gerundet). *n* Anzahl der Schwangerschaften *DM* myotone Dystrophie, *CMT* Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie, *SMA* proximale spinale Muskelatrophie, *LGMD* Gliedergürtelmuskeldystrophie, *FSHD* fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, *CM* kongenitale Myopathie

genetisch heterogene Gruppe der CM bestand aus 5 Frauen mit Central-core-Myopathie, 4 mit Nemalin-Myopathie, einer Patientin mit Cytoplasmatic-body-Myopathie und einer mit einer unspezifischen Strukturmyopathie. Insgesamt waren 10 Frauen, 9 davon mit SMA und eine mit CM, gehunfähig und auf den Rollstuhl angewiesen, als sie schwanger wurden. Insgesamt wurden 315 Schwangerschaften mit 311 Einlingen und 8 Zwillingen abgeschlossen. Die durchschnittliche Kinderzahl pro Patientin variierte abhängig vom Manifestationsalter und Schwere der Erkrankung zwischen 1,3 (LGMD) und 2 (DM1, FSHD). Frauen mit SMA, LGMD und CM hatten weniger Nachkommen als Patienten mit DM1, DM2, CMT und FSHD. Es gab einen inversen Zusammenhang zwischen dem Manifestationsalter und dem Alter bei der Schwangerschaft. Frauen mit einem frühen Krankheitsausbruch und proximal betonter Muskelschwäche (SMA, LGMD, CM) sind zu einem späteren Zeitpunkt (und damit oft nach intensiver Entscheidungsfindung) schwanger geworden als Frauen mit Symptomen in distalen Muskelgruppen und späterer Manifestation.

### Schwangerschaftsausgang

Bei 380 Schwangerschaften traten 43 frühe und 4 späte Fehlgeburten auf. Die Rate an Frühaborten war in der gesamten Kohorte nicht erhöht (Tab. 2). Ekto-

pe Schwangerschaften (*n*=3) wurden nur bei Frauen mit DM1 beobachtet (3,5%). Schwangerschaftsabbrüche während des 1. Trimesters wurden in 15 von 380 (3,9%) Schwangerschaften dokumentiert und meistens aufgrund psychosozialer Gründe und unabhängig von der NMD durchgeführt. Jedoch wurden 3 von 34 (8,8%) Schwangerschaften bei LGMD abgebrochen, weil die Betroffenen mit ihrer zunehmenden Schwäche und der erwarteten Belastung als zukünftige Mutter nicht zurechtkamen.

### Schwangerschaftskomplikationen

Die Inzidenz von Gestosen bzw. hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen entsprach der in der Normalbevölkerung (Tab. 2). Ein Polyhydramnion trat nur bei Frauen mit DM1 auf, die einen kongenital betroffenen Fetus hatten und wies auf eine schwere intrauterine Bewegungsstörung hin. Bei 17% der DM1-Schwangerschaften entwickelte sich ein Polyhydramnion, das meist im 7. Schwangerschaftsmonat festgestellt wurde. Ebenfalls spezifische Besonderheiten für DM1 waren Plazentaanomalien, besonders Placenta praevia mit massiven Blutungen bei der Entbindung. Placenta praevia trat mit 7 von 65 Schwangerschaften (10,8%) signifikant häufig bei DM1 auf, während sie bei DM2 mit einem Auftreten in 2 von 79 Schwangerschaften (2,5%) nicht statistisch signifikant von der Norm abwich

(Tab. 2). Die Rate an behandlungsbedürftigen Harnwegsinfektionen während der Schwangerschaft war bei DM1 und DM2 erhöht (9,4%, 7,6%, Tab. 2). Bei 6 von 12 Frauen (50%) mit Harnwegsinfektionen stieg die Entzündung auf und resultierte in einer akuten Pyelonephritis.

Lungenfunktionsprüfungen und kardiologische Untersuchungen wurden nicht systematisch durchgeführt. Nur 3 SMA-Patientinnen hatten während der Schwangerschaft eine restriktive Lungenerkrankung mit reduzierter Vitalkapazität (VC) von 19–67% und einer Einsekundenkapazität (FEV1) von 18–57%. Während bei 2 Frauen keine Auswirkungen zu beobachten waren, erlitt die SMA II-Patientin mit der schlechtesten Lungenfunktion (VC 19%, FEV1 17%) eine rapide Verschlechterung nach 20 Schwangerschaftswochen und entwickelte eine Hyperkapnie in der 25. Schwangerschaftswoche. Sie wurde sofort intubiert, aber entband eine Woche später eine Totgeburt. Abgesehen von dieser Patientin wurde keine Frau in unserer Studie während der Schwangerschaft künstlich beatmet.

### Wehentätigkeit und Entbindung

Die Geburtsdauer bei Frauen mit NMD war nicht nachweislich länger im Sinne einer protrahierten Wehentätigkeit, die jedoch unterschiedlich definiert werden kann. Vorzeitige Wehen vor der 36. Schwangerschaftswoche wurden bei

Hier steht eine Anzeige.



36,9% der DM1-, 26,4% der SMA- und 17,7% der DM2-Schwangerschaften dokumentiert und traten damit statistisch signifikant häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Derweil zeigten Frauen mit CMT, FSHD, LGMD und CM keine erhöhte Rate an vorzeitigen Wehen.

### Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit war eine Hauptkomplikation bei DM1 und SMA (■ Tab. 2) und wird durch die unterschiedlich herabgesetzte Durchschnittsdauer der Schwangerschaften widerspiegelt (■ Abb. 1).

### Entbindungsart

Die Zahl der Kaiserschnittentbindungen stieg in der Patientengruppe deutlicher als in der Normalbevölkerung. In den Jahren 1975–1989 wurde bei 27,5% der Patientinnen ein Kaiserschnitt durchgeführt. Für den Zeitraum von 1990–1999 stieg der Anteil auf 36,4% und in der Zeit von 2000–2010 auf 78,9%. Frauen mit DM1, SMA, LGMD und CM hatten hierbei eine höhere Wahrscheinlichkeit, per Kaiserschnitt zu entbinden. Bei 8 von 10 SMA-Frauen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche entbunden, wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt. Von 6 Frauen mit schwerer Skoliose hatten 4 einen Kaiserschnitt unter Vollnarkose. Im Unterschied zu den ansteigenden Raten der Kaiserschnittentbindungen sank in der Referenzbevölkerung die Zahl der vaginal-operativen Entbindungen (Saugglocken- und Zangenentbindung) von 8% (1994) auf 6% (2009, [4]), während sie bei fast allen NMD zunahm (■ Tab. 2, ■ Abb. 1).

### Lageanomalien

Die Prävalenz der Nichtschädellage liegt in der Normalbevölkerung bei 4% zum Geburtstermin und bei 12,8% bei Frühgeburten [2]. Bei LGMD zeigten 4 Reifgeborene (26,7%) eine Steißlage, somit war die Anzahl der Steißlagen zum Geburtstermin deutlich erhöht (■ Tab. 2, ■ Abb. 1). Obwohl die Steißlage bei DM1 hauptsächlich bei vorzeitiger Entbindung nach durchschnittlich 35 Schwangerschaftswochen auftrat, war die Rate signifikant erhöht. In der vorliegenden Stu-

medgen 2013 · 25:365–372 DOI 10.1007/s11825-013-0410-z  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

C. Awater · K. Zerres · S. Rudnik-Schöneborn

## Schwangerschaftsverlauf und geburtshilfliche Risiken bei 178 Frauen mit hereditären neuromuskulären Erkrankungen

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Informationen zu Schwangerschaft und Entbindung bei Frauen mit hereditären neuromuskulären Erkrankungen (NMD) sind aufgrund der Seltenheit meist auf kleine Fallserien und Kasuistiken beschränkt.

**Ziel der Arbeit.** Die Frage, ob erhöhte geburtshilfliche Risiken und eine mögliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufes bestehen, ist auch für die genetische Beratung von großer Bedeutung und soll in der vorliegenden Studie untersucht werden.

**Methode.** Die Schwangerschaftsverläufe von Frauen mit myotoner Dystrophie Typ 1 (DM1) und Typ 2 (DM2), Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (CMT), proximaler spinaler Muskelatrophie (SMA), Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMD), fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie (FSHD) und kongenitaler Myopathie (CM) wurden retrospektiv untersucht. Es wurden 380 Schwangerschaft-

ten mit 315 Neugeborenen von 178 Patientinnen dokumentiert.

**Ergebnisse und Schlussfolgerung.** Die Frühgeburtenrate war im Normbereich. Frühgeburten, vaginale Operation und Kaiserschnitte stellten v. a. bei DM1 und SMA wichtige Komplikationen dar, während fetale Lageanomalien gehäuft bei DM1, LGMD und rollstuhlpflichtigen Patientinnen auftraten. Abgesehen von DM1-Geburten mit kongenitaler Form war der Gesundheitszustand der Neugeborenen gut. Eine erhebliche Verschlechterung während der Schwangerschaft gaben insbesondere Frauen mit LGMD an.

### Schlüsselwörter

Neuromuskuläre Erkrankungen · Schwangerschaft · Entbindung · Komplikationen · Verlauf

## Pregnancy course and obstetric risks in 178 women with hereditary neuromuscular disorders

### Abstract

**Background.** Information about pregnancy with hereditary neuromuscular disorders (NMD) is largely restricted to small case series and case reports.

**Purpose.** The questions whether there are increased obstetric risks and a possible influence of pregnancy on the disease are important for clinical care and genetic counseling.

**Methods.** We reviewed the obstetric histories of patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2), Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), proximal spinal muscular atrophy (SMA), limb girdle muscular dystrophy (LGMD), facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD), and congenital myopathy (CM). A total of 380 pregnancies with 315 live births by 178 patients were documented.

**Results and conclusion.** The number of miscarriages was not increased. Preterm births, vaginal operations, and cesarean sections were increased in DM1 and SMA, while abnormal fetal presentation was observed significantly more frequently in DM1, LGMD, and chair-bound patients. Neonatal outcome was favorable in all NMD, but DM1 with congenitally affected infants. A marked worsening of pregnancy on the disease course was reported mainly by LGMD patients.

### Keywords

Neuromuscular disorders · Pregnancy · Delivery · Complications · Natural history

diengruppe wurden 6 Schräglagen beobachtet, die alle in der 32.–34. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Zwei traten bei DM2 auf, eine davon bei einer Zwillingsschwangerschaft. Bei DM1 war eine Schräglage mit einer Placenta praevia assoziiert und eine weitere resultierte in einem Neugeborenen mit kongenitaler DM1. Beide Frauen mit SMA, bei denen

eine Schräglage eintrat, waren rollstuhlpflichtig.

### Gesundheitszustand der Neugeborenen

Abgesehen von DM1 war der kindliche Gesundheitszustand, sofern entsprechende Details verfügbar waren, im Hinblick

**Tab. 1** Klinisches Bild und genetische Mechanismen der in der vorliegenden Studie berücksichtigten neuromuskulären Erkrankungen

Krankheitsbild	Betroffene Gewebe	Manifestationsalter	Verteilung der Schwäche	Verlauf und Prognose	Weitere Befunde	Vererbungsmuster des Gendefekts	Anmerkungen
DM1	Skelettmuskeln, glatte Muskulatur und Myokard, endokrines System, Hautanhangsgebilde, Augen, ZNS	Mild: 20–70 Jahre; Klassisch: 10–30 Jahre; Infantil: <10 Jahre; Kongenital: pränatal, Geburt	Distal, fazial; bei früher Manifestation auch generalisiert	Langsam; erhaltene Gehfähigkeit; reduzierte Lebensdauer bei Kardiomyopathie	Myotonie, kardiale Beteiligung, digestive und endokrine Störungen, Katarakt, kognitive Einschränkungen	Autosomal-dominant, Trinukleotid-Repeat-Expansion (Dystrophia-myotonica-protein-kinase(DMPK)-Lokus)	Genetische Antizipation mit Zunahme des Schweregrads und jüngeres Manifestationsalter in der nachfolgenden Generation; Risiko für kongenitale Form nur bei betroffener Mutter
DM2	Skelettmuskeln, glatte Muskulatur und Myokard, endokrines System, Hautanhangsgebilde, Augen, ZNS	30–50 Jahre	Variabel, distal und proximal	Langsam; generell erhaltene Gehfähigkeit; reduzierte Lebensdauer bei Kardiomyopathie	Myotonie, Myalgie, Muskelkrämpfe, kardiale Beteiligung, digestive und endokrine Störungen, Katarakt	Autosomal-dominant, Tetranukleotid-Repeat-Expansion (Zincfinger-9(ZNF9)-Lokus)	Keine Korrelation zwischen Repeatlänge und klinischem Schweregrad; weniger schwer als DM1, weder klinisch relevante Antizipation, noch kongenitale Form bekannt
CMT (inklusive HMN)	Periphere Nerven	Variabel, meistens 10–20 Jahre	Distal, Füße meist mehr als Hände betroffen	Langsam; weniger als 5% werden rollstuhlpflichtig, normale Lebensdauer	Sensibilitätsstörungen (oft subklinisch), Fußdeformitäten (Hohlfuß), Hörstörung bei 10–20% der Patienten	Hauptsächlich autosomal-dominant (40–50% Periphermyelin-protein-22(PMP22)-Duplikation), 10–15% X-chromosomal (C×32), selten autosomal-rezessiv	Kann durch mehr als 40 Gene verursacht werden; klinisches Bild erlaubt keinen Rückschluss auf möglichen Gendefekt
SMA	Skelettmuskeln	SMA I: <6 Monate; SMA II: <18 Monate; SMA III: <30 Jahre; SMA IV: >30 Jahre	Proximal oder generalisiert, Beine mehr als Arme	SMA I: Tod meist <2 <sup>Jahre</sup> ; SMA II: Überleben bis ins Erwachsenenalter, niemals gehfähig; SMA III-IV: langsame Progredienz, normale Lebensdauer	Gelenkkontrakturen, Wirbelsäulendeformitäten, reduzierte Lungenfunktion bei Rollstuhlpatienten (hauptsächlich SMA II)	Hauptsächlich autosomal-rezessiv: Deletion des Survival-of-motor-neuron-1(SMN1)-Gens	Die meisten Patientinnen unserer Studie waren von SMA II–III betroffen
LGMD	Skelettmuskeln, Myokard (je nach Subtyp)	Variabel, meist 10–20 Jahre	Extremitäten, proximal mehr als distal	Variabel, bei bestimmten Subtypen rasch progredient; die meisten Patienten werden gehunfähig; reduzierte Lebensdauer bei Kardiomyopathie	Variable Herzbeteiligung	Überwiegend autosomal-rezessiv, selten autosomal-dominant (10%)	Viele Gene sind beteiligt, keine genetische Routinediagnostik
FSHD	Skelettmuskeln, Gehör	Meist <20 Jahre	Gesicht, Schultergürtel, im Verlauf Beinmuskeln, variabel	Langsam; meist erhaltene Gehfähigkeit; normale Lebensdauer (abgesehen von schweren Frühformen)	Häufig subklinischer Hörverlust, Myalgie	Autosomal-dominant, bei 95% verkürztes DNA-Fragment (Repeatmotiv des D4Z4-Lokus)	Intrafamiliär hochvariabel, bei etwa 4% infantile Form mit schwerem Verlauf. Asymmetrische Verteilung der Schwäche ist häufig

**Tab. 1** Klinisches Bild und genetische Mechanismen der in der vorliegenden Studie berücksichtigten neuromuskulären Erkrankungen (Fortsetzung)

Krankheitsbild	Betroffene Gewebe	Manifestationsalter	Verteilung der Schwäche	Verlauf und Prognose	Weitere Befunde	Vererbungsmuster des Gendefekts	Anmerkungen
CM	Skelettmuskeln	0–10 Jahre	Proximal, generalisiert, Beine mehr als Arme	Langsam; hier: milde Verläufe mit erhaltener Gehfähigkeit	Wirbelsäulendeformitäten, reduzierte Lungenfunktion, Risiko für maligne Hyperthermie („central core myopathie“)	Central-core-Myopathie: autosomal-dominant; Nemalin- und Cytoplasmatic-body-Myopathie: meist autosomal-rezessiv	Heterogene Gruppe mit unterschiedlichen pathoanatomischen Merkmalen, aber ähnlichen Krankheitsverläufen im vorliegenden Teilnehmerfeld

DM1 myotone Dystrophie Typ 1, DM2 myotone Dystrophie Typ 2, CMT Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie, HMN hereditäre motorische Neuropathie, SMA (proximale) spinale Muskelatrophie, LGMD Gliedergürtelmuskeldystrophie, FSHD fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, CM kongenitale Myopathie, ZNS zentrales Nervensystem.

**Tab. 2** Vergleich der Häufigkeit geburtshilflicher Komplikationen nach Diagnosegruppen

Krankheitsbild	Fehlgeburten	Hypertension	Polyhydramnion	Placenta praevia	Harnwegsinfektion	Frühgeburtlichkeit	Kaiserschnitt	Vaginal-operative Entbindung	Fetale Lageanomalien
Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1)	15,3% (0,876)	7,8% (0,801)	17,2% (<0,001)	10,8% (<0,001)	9,4% (0,017)	30,7% (<0,001)	36,7% (<0,001)	15,0% (0,037)	34,6% (<0,001)
Myotonie Dystrophie Type 2 (DM2)	16,2% (0,769)	5,1% (0,512)	–	2,5% (0,065)	7,6% (0,042)	12,6% (0,073)	13,9% (0,749)	8,9% (0,497)	12,1% (0,533)
Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (CMT)	7,1% (0,079)	9,7% (0,446)	1,6% (1,0)	1,6% (0,26)	–	3,2% (0,309)	14,5% (0,859)	12,9% (0,124)	5,6% (0,612)
Spinale Muskelatrophie (SMA)	16,3% (0,827)	6,1% (1,0)	3,0% (0,481)	–	–	29,4% (<0,001)	42,4% (<0,001)	18,2% (0,029)	18,8% (0,18)
Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMD)	5,9% (0,214)	6,9% (1,0)	–	–	–	3,4% (0,716)	31,0% (0,113)	17,2% (0,054)	26,7% (0,042)
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)	10,3% (0,606)	–	–	–	3,8% (0,554)	3,8% (1,0)	7,7% (0,411)	15,4% (0,111)	–
Kongenitale Myopathie (CM)	5,0% (0,34)	5,3% (1,0)	–	–	–	10,5% (0,639)	26,3% (0,215)	10,5% (0,639)	–
Referenzpopulation	15%	6–8% (7%)	1–2,8% (1,9%)	0,25–0,5% (0,4%)	1–5% (3%)	7%	16% (1991), 25,5% (2003) (16%)	7%	4% bei Reifgeburten, 12,8% bei Frühgeburten (9%)

In Klammern sind die Referenzwerte für die Statistik und die Ergebnisse des Fisher-Tests angegeben, signifikante Resultate ( $p < 0,05$ ) sind fett gedruckt.

auf Geburtsmaße und Vitalparameter günstig. Bei DM1 waren 14 von 65 Neugeborene kongenital betroffen: 2 starben wenige Stunden nach der Geburt und weitere 3 Kinder (4,6%) wurden tot ge-

boren. Der durchschnittliche Apgar-Score der kongenital betroffenen Kinder war nach 10 min  $7,2 \pm 2,2$ ; 95% Konfidenzintervall (KI): 6–8,4; der Punktwert der nicht betroffenen Neugeborenen war  $9,9 \pm 0,4$

(95% KI: 9,6–10,2). Bei DM2 gab es keine Anzeichen einer kongenitalen Form.



## Einfluss auf den Krankheitsverlauf

Eine negative Beeinflussung der NMD durch die Schwangerschaft wurde von einem Großteil der Frauen mit einer frühen Manifestation einer progressiven proximalen Schwäche berichtet. Der Einfluss ist retrospektiv schwierig zu evaluieren, da viele Krankheiten auch unabhängig von einer Schwangerschaft fortschreiten. Eine dauerhafte Verschlechterung der Symptome während oder nach einer Schwangerschaft wurde etwa in einem Drittel (31%) der SMA- und der Hälfte (54%) der LGMD-Schwangerschaften wahrgenommen. Bei CMT trat eine Progression bei 32% auf und wurde bei etwa einem Fünftel (22%) als dauerhafte Veränderung registriert. Der Prozentsatz war bei FSHD (12%) oder CM (16%) geringer, dauerte aber als ausgeprägte postpartale Einschränkung bei manchen Frauen an. Im Unterschied hierzu wurden bei DM1 oder DM2 nur selten Zustandsveränderungen während der Schwangerschaft berichtet. Bei 6 von 42 DM2-Patienten (14%) wurden jedoch in der Schwangerschaft die ersten Symptome der Erkrankung beobachtet, während der Beginn sonst generell eher im höheren Erwachsenenalter liegt.

Es gab keinen Zusammenhang zwischen einer möglichen Progredienz und dem Manifestationsalter. Insgesamt blieb das Gehvermögen von fast allen Frauen, die vor der Schwangerschaft gehfähig waren, erhalten. Eine Frau mit einem frühen Beginn der CMT erlebte nach 2 Schwangerschaften eine deutliche Verschlechterung und war mit 26 Jahren vor und nach ihrer letzten Entbindung auf den Rollstuhl angewiesen. Eine LGMD-Patientin entband mit 29 Jahren und war 1 Jahr später rollstuhlpflichtig. Nach ihrer persönlichen Einschätzung war der Krankheitsverlauf jedoch unabhängig von der Schwangerschaft.

## Diskussion

In dieser Studie wurde der Schwangerschaftsverlauf einer großen Serie von Frauen mit hereditären neuromuskulären Störungen untersucht, wodurch erstmalig ein statistischer Vergleich geburtshilflicher Risiken möglich wurde. Dies gelang nur durch eine retrospektive Langzeitstu-

die, welche aufgrund aktiver Teilnahme der betroffenen Frauen die Gefahr eines gewissen Erfassungsfehlers birgt. Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung der Fragebögen und der erfassten Daten wurden außerdem nicht alle Aspekte in allen dokumentierten Schwangerschaften aufgezeichnet, was zu voneinander abweichenden Gesamtzahlen führte.

Trotz einer erheblichen körperlichen Behinderung vieler Frauen ist der Ausgang einer Schwangerschaft bei den meisten NMD günstig. Generell sind die Schwere und das Fortschreiten der Muskelerkrankung individuell zu betrachten, wenn eine Schwangerschaft erwogen und begleitet wird. In unserer Studie war die Rate an geburtshilflichen Komplikationen bei FSHD und CMT nicht erhöht, was damit zusammenhängen kann, dass die Rumpfmuskulatur seltener bzw. weniger betroffen ist. In einer amerikanischen Studie, in der 105 Schwangerschaften von 38 FSHD-Frauen untersucht wurden, zeigte sich eine höhere Inzidenz von Frühgeburten, geringerem Geburtsgewicht und operativen Entbindungen [3]; Ergebnisse, die durchaus kontrovers diskutiert wurden [10]. In einer norwegischen Studie, in der 108 Geburten von 49 Frauen mit der Diagnose einer CMT über ein nationales Register erfasst wurden, fanden sich im Unterschied zu den vorliegenden Daten eine Verdopplung der Kaiserschnitte und eine Verdreifachung der vaginal-operativen Entbindungen sowie eine erhöhte Zahl an Lageanomalien und postpartalen Blutungsereignissen [8]. Korrelationen zum klinischen Bild der Mütter waren bei dem Studiendesign nicht möglich. Weitere Studien mit größerer Teilnehmerzahl, z. B. aus internationalen Patientenregistern, werden zur besseren Beurteilung benötigt.

Die hohe Rate an Schwangerschaftskomplikationen bei DM1-Patienten ist gut bekannt und beinhaltet u. a. ektope Schwangerschaften, Plazentaanomalien und Harnwegsinfekte. Diese Befunde unterscheiden sich von denen bei anderen NMD und deuten darauf hin, dass die Beteiligung der glatten Muskulatur eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt. Frühgeburtslichkeit und ein schlechter Gesundheitszustand des Neugeborenen sind oft, aber nicht ausschließlich, mit konge-

nitäl betroffenen DM1-Kindern verbunden. Aufgrund der genetischen Antizipation ist das Risiko für eine schwere kongenitale Form bei Kindern mit einer DM1 deutlich erhöht, auch wenn die Mutter nur milde Symptome zeigt und sich ihrer Diagnose vor der Schwangerschaft oft nicht bewusst ist. Genetische Beratung und pränatale oder präimplantative Diagnostik sind wichtige Aspekte in diesen Hochrisikosituationen [10].

Kaiserschnitte wurden signifikant häufiger bei DM1, SMA und bei LGMD aufgrund verschiedener Gründe durchgeführt. Bei den meisten Frauen mit fortgeschrittener und generalisierter Muskelatrophie war ein elektiver Kaiserschnitt die Entbindung der Wahl, während betroffene Feten bei DM1 häufig durch sekundäre (notfallmäßige) Schnittentbindungen zur Welt kamen. Bei der SMA weist die erhöhte Rate an Schnittentbindungen vor der 37. Schwangerschaftswoche darauf hin, dass manche Frauen mit einer reduzierten Lungenfunktion die Schwangerschaft nicht bis zum errechneten Geburtstermin austragen können.

Die Anästhesie bei NMD verdient besondere Berücksichtigung, welche in der Literatur hauptsächlich auf der Basis von Fallberichten behandelt wird. Regionalanästhetische Verfahren werden der Vollnarkose vorgezogen [10], jedoch kann bei Patienten mit schwerer Wirbelsäulendeformität oder chirurgisch korrigierter Skoliose, wie häufig bei der infantilen SMA vorkommend, die Anlage eines Epiduralkatheters erschwert sein [9]. Bei Notwendigkeit einer Vollnarkose muss besonders bei DM1 eine mögliche verlängerte neuromuskuläre Blockade nach Gabe eines nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans und eine ausgeprägte Sensitivität für Sedativa und Anästhetika berücksichtigt werden. Suxamethonium und im geringeren Ausmaß volatile Anästhetika sollten sowohl bei SMA als auch bei Muskeldystrophien vermieden werden. Es ist bekannt, dass nur Erkrankungen mit Mutation des Ryanodinrezeptorgens (Central-core-Myopathie und Multiminicore-Myopathie) mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine maligne Hyperthermie assoziiert sind.

Eine neue Erkenntnis dieser Studie ist die hohe Inzidenz von Beckenend- und

Schräglagen, die besonders bei DM1 und LGMD auftraten. Abnorme Geburtslagen können durch Uterusanomalien, Placenta praevia, fetale Fehlbildungen, Polyhydramnion, Mehrlingsschwangerschaft oder durch Frühgeburtlichkeit verursacht werden. Darüber hinaus hat offenbar die Gehfähigkeit der Schwangeren einen Einfluss, da eine Nichtschädellage in unserer Studie bei 3 von 5 Schwangerschaften von Rollstuhlpflichtigen eintrat. Eine Beckenendlage wurde auch in der Hälfte der Schwangerschaften von 8 querschnittsgelähmten Frauen mit Rückenmarksschädigung beobachtet [5].

Regelmäßige kardiale und pulmonale Untersuchungen sind bei Patienten mit schon zuvor bekannter Dysfunktion notwendig, werden aber auch vor einer Schwangerschaft bei risikoreichen Bedingungen empfohlen [10]. Herzerkrankungen wurden in unserer Studie nicht registriert, obwohl kardiale Erregungsleitungsstörungen und Kardiomyopathien bei Muskeldystrophien klinisch wichtige Komplikationen darstellen können (► Tab. 1).

Eine reduzierte Lungenfunktion während der Schwangerschaft ist ein wesentlicher Risikofaktor für Mutter und Kind. Erfolgreiche Schwangerschaften bei Patienten mit schwerer Skoliose und einer fortschreitenden Atembeeinträchtigung wurden bei SMA [6], LGMD und CM beschrieben. Bisher ist der untere Grenzwert der respiratorischen Kapazität, bei dem eine Schwangerschaft noch vertreten werden kann, nicht gut definiert. Selten sind Todesfälle nach Entbindungen mit reduzierter Lungenfunktion berichtet [7]. Mütterliche Hyperkapnie und Hypoxämie können zu intrauterinem Kindstod führen, so wie bei einer Patientin mit SMA II gesehen. Als genereller Richtwert sollte man Frauen mit einer VC unter 1 l von einer Schwangerschaft abraten [10]. Bei Patientinnen mit einer respiratorischen Funktionsstörung und einer rapiden Verschlechterung während der Schwangerschaft sollte eine frühe Entbindung mittels Kaiserschnitt angestrebt werden, da ein positiver Effekt durch die Entbindung oft unmittelbar eintritt.

Insgesamt wird empfohlen, dass Frauen mit NMD und Kinderwunsch von einem interdisziplinären Team betreut

werden, das sich optimaler Weise aus Gynäkologen, Neurologen, Genetikern, Anästhesisten, Internisten und gegebenenfalls Hebammen zusammensetzt. Eine Entbindung sollte bei erhöhten geburtshilflichen Risiken in einem Perinatalzentrum angestrebt werden [10].

Weitere Daten zu den geburtshilflichen Verläufen von klinisch und genetisch definierten Untergruppen wären hilfreich, um Frauen mit seltenen NMD, die eine Schwangerschaft planen, eine entsprechende Beratung und medizinische Versorgung anbieten zu können. Um die Nachteile von retrospektiven Studien zu vermeiden, werden große prospektive Studien benötigt, die aber schwierig bei seltenen Störungen durchzuführen sind.

### Fazit für die Praxis

- Die retrospektive Untersuchung zum Verlauf von Schwangerschaften bei Frauen mit NMD liefert wertvolle Erkenntnisse im Hinblick auf die Beratung von Betroffenen, die eine Schwangerschaft planen.
- Den vorliegenden Daten zu Folge stellten Frühgeburten, vaginale Operation und Kaiserschnitte v. a. bei DM1 und SMA wichtige Komplikationen dar. Fetale Lageanomalien traten gehäuft bei DM1, LGMD und rollstuhlpflichtigen Patientinnen auf.
- Der Gesundheitszustand der Neugeborenen war, abgesehen von Kindern mit kongenitaler Form der DM1, gut. Die Fehlbildungsrate war nicht erhöht.
- Insbesondere Frauen mit LGMD gaben eine nachhaltige Verschlechterung verbunden mit Schwangerschaft und Geburt an. Bei Patientinnen mit einer respiratorischen Funktionsstörung und einer rapiden Verschlechterung während der Schwangerschaft sollte eine frühe Entbindung mittels Kaiserschnitt angestrebt werden.
- Eine interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach der Schwangerschaft ist wichtig.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. S. Rudnik-Schöneborn**  
Institut für Humangenetik  
Medizinische Fakultät, RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen  
srudnik-schoeneborn@ukaachen.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Awater, K. Zerres und S. Rudnik-Schöneborn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

### Literatur

1. Argov Z, Visser M de (2009) What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 19:675–679
2. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S (2012) Pregnancy course and outcomes in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol* 162:153–159
3. Ciafaloni E, Pressman EK, Loi AM et al (2006) Pregnancy and birth outcomes in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 67:1887–1889
4. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de/>. Zugegriffen: 04. Juni 2013
5. Feyi-Waboso PA (1992) An audit of five years' experience of pregnancy in spinal cord damaged women. A regional unit's experience and a review of literature. *Paraplegia* 30:631–635
6. Flunt D, Andreadis N, Menadue C et al (2009) Clinical commentary: obstetric and respiratory management of pregnancy with severe spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol Int* 2009:942301
7. Gamzu R, Shenhav M, Fainaru O et al (2002) Impact of pregnancy on respiratory capacity in women with muscular dystrophy and kyphoscoliosis. A case report. *J Reprod Med* 47:53–56
8. Hoff JM, Gilhus NE, Daltveit AK (2005) Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 64:459–462
9. McLoughlin L, Bhagvat P (2004) Anaesthesia for caesarean section in spinal muscular atrophy type III. *Int J Obstet Anesth* 13:192–195
10. Norwood F, Rudnik-Schöneborn S (2012) 179th ENMC international workshop: pregnancy in women with neuromuscular disorders. 5–7 November 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 22:183–190