

WISSENSWERTES

*Die Dystrophin-Erkrankungen:
Muskeldystrophie Duchenne
und **Muskeldystrophie Becker***



DGM · Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.



DGM · Bundesgeschäftsstelle · Im Moos 4 · 79112 Freiburg

Telefon 076 65 / 94 47-0

E-Mail: info@dgm.org

Telefax 076 65 / 94 47-20

Internet: www.dgm.org

Spendenkonto Bank für Sozialwirtschaft

IBAN: DE38 6602 0500 0007 7722 00 · BIC: BFSWDE33KRL

Unsere Arbeit ist von den obersten Finanzbehörden als besonders förderungswürdig und gemeinnützig anerkannt. Ihre Spende und Ihr Förderbeitrag sind deshalb steuerlich abzugsfähig.

Die Dystrophin-Erkrankungen: Muskeldystrophie Duchenne und Muskeldystrophie Becker

Die häufigste Ursache für eine Muskeldystrophie (MD) im Kindes und Jugendalter ist ein erblich bedingtes Fehlen oder eine Funktionsänderung des Muskel-Eiweißes Dystrophin. Betroffen sind fast ausschließlich Jungen. Vollständiges Fehlen von Dystrophin führt zur Muskeldystrophie Duchenne (DMD), die mit einer Häufigkeit von etwa einem von 3.500 neugeborenen Jungen auftritt; in Deutschland leben 1.500 bis 2.000 Betroffene, jährlich muss mit etwa 100 Neuerkrankungen gerechnet werden. Eine Verkürzung und Funktionseinschränkung des Dystrophins führt zur milderen und langsamer fortschreitenden Becker-Muskeldystrophie (BMD). Dieser ist nur etwa jeder zehnte Fall von Dystrophinerkrankung zuzuordnen, sie ist dennoch bei Jugendlichen und Erwachsenen die mit großem Abstand häufigste Muskeldystrophie.

Übersicht der dargestellten Themen

- Ursache und Entstehung der Krankheit
- Krankheitszeichen und -verlauf
- Diagnosestellung
- Die wichtigsten zusätzlichen Untersuchungen
- Die X-chromosomale Vererbung
- Genetische Beratung
- Therapie
- Stand der Therapieforschung

Ursache und Entstehung der Krankheit

Für die Dystrophinerkrankungen sind Veränderungen (Mutationen) in einem Gen verantwortlich, das auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms liegt und aus etwa zwei Millionen Bausteinen (Basenpaaren) besteht, dem so genannten DMD-Gen. Normalerweise steuert dieses Duchenne/Becker-Gen die Produktion des Eiweißes Dystrophin, eines wichtigen Bestandteils der Zellmembran (Umhüllungswand) der Muskelfasern. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten fehlt ein größeres Stück des Gens (Deletion), was – wie auch eine seltenere Genverdopplung (Duplikation) – an Zellen des Blutes mit Hilfe moderner Techniken der Molekulargenetik relativ leicht nachgewiesen werden kann (Deletions-/Duplikationsscreening mittels MLPA). Die übrigen haben entweder für diese Nachweismethode zu kleine Defekte oder Punktmutationen, d.h. fehlerhafte genetische Einzelinformationen. Diese können zu einem Stopp-Codon führen, das heißt zum Befehl, die Dystrophinsynthese an dieser Stelle abzubrechen. Punktmutationen sind heute ebenfalls, allerdings mit aufwendigeren Untersuchungsmethoden (Sequenzierung), routinemäßig nachweisbar.

Aufgrund des Gendefekts produziert die Mehrheit der Duchenne-Patienten überhaupt kein Dystrophin und ca. 5% nur einen sehr kleinen Rest. Bei Patienten mit der Becker-Form ist das Dystrophinmolekül hingegen vorhanden, aber in Struktur und Funktion verändert. Dystrophin bildet ein Netz an den Muskelfasermembranen und ist mit zahlreichen weiteren Proteinen verbunden. Sein Fehlen führt zu erhöhter Membrandurchlässigkeit und wahrscheinlich auch zu gestörter Signalübertragung. Dies verursacht einen Einstrom schädlicher Substanzen in die Muskelfasern, mit der Folge der Zellschädigung und des Faserunterganges (Dystrophie). Andererseits gehen auch Bestandteile des Zellplasmas durch Ausstrom aus der Muskelfaser verloren, wie z.B. das Enzym Kreatinkinase (CK). Diese Abläufe führen mit der Zeit zu chronischen Vernarbungszuständen und erklären die zunehmenden (progressiven) Krankheitszeichen. Bei der milder verlaufenden Muskeldystrophie (MD) Becker wird ein verkürztes Dystrophin produziert. Dieses ist zwar mangelhaft funktionsfähig, kann aber die Struktur der Muskelfasern länger erhalten, als dies bei gänzlichem Fehlen von Dystrophin der Fall wäre. Dies führt in der Regel zu einem günstigeren klinischen Verlauf. Allerdings sind die genetischen Veränderungen bei der MD Becker so variabel, dass der produzierte Dystrophinrest seine Funktion nur in sehr unterschiedlichem Maße wahrnehmen kann. Dies ist der Grund für die große Variabilität auch im klinischen Verlauf, der im ungünstigsten Fall dem bei der MD Duchenne sehr ähnlich sein kann.

Krankheitszeichen und -verlauf

Der Gendefekt und die gestörte Dystrophinbildung sind schon vor der Geburt vorhanden. Bereits im Säuglingsalter kann im Blut betroffener Jungen eine stark erhöhte Kreatinkinaseaktivität festgestellt werden (Untersuchung möglich in fast jedem medizinisch-chemischen Labor). In der weiteren klinischen Ausprägung unterscheiden sich die MD Duchenne und die MD Becker aber meist deutlich, wobei aufgrund der Variabilität der Genetik bei MD Becker auch relativ schwere Übergangsformen zu MD Duchenne auftreten.

Muskeldystrophie Duchenne

Die erste für die Umgebung erkennbare Auffälligkeit ist in der Regel eine Verzögerung der grobmotorischen Entwicklung mit Vermeidung von Aufstehen und Hinsetzen, bei welchem die Jungen sich fast fallen lassen. Das Laufen wird meist verspätet erlernt, die Kinder stürzen häufig und haben Schwierigkeiten, sich dabei abzufangen. Rennen ist kaum möglich, ebenso wenig Hüpfen. Die Jungen wirken ungeschickt bis bewegungsfaul. Eine auffällige Zunahme des Wadenumfangs und ein „watschelnder“ Gang sind sehr charakteristisch. Während gesunde Kinder nach dem 4. Lebensjahr beim Aufstehen aus der Rückenlage normalerweise ihren Oberkörper zum Sitzen aufrichten und sich dann unmittelbar ohne Stützen auf die Hände nach vorn zum Stand erheben, erfolgt beim gleichaltrigen Duchenne-Patienten das Aufstehen so, dass er sich zuerst in die Bauchlage dreht und dann über den Vierfüßlerstand mit den Händen an den Oberschenkeln hocharbeitet (sog. Gowers' Zeichen). Die Schwierigkeiten beim Laufen und Aufrichten sind Folge der zuerst in den Hüftmuskeln auftretenden Muskelschwäche. Darüber hinaus bleiben betroffene Jungen oft in ihrem Wachstum und ihrer Körpergröße hinter Altersgenossen und nicht betroffenen Geschwistern zurück. Eine hinzutretende Schwäche von Bauch- und Rückenmuskulatur führt zu einem immer stärker werdenden Hohlkreuz, das Becken kippt nach vorne. Gleichzeitig, aber in individuell unterschiedlichem Maße, entwickeln sich Bewegungseinschränkungen (Kontrakturen) an Hüften und Fußgelenken, geringer an den Kniegelenken. Die Schwäche im Schultergürtel wird an den abstehenden Schulterblättern (Scapulae alatae) deutlich. Die Gesichtsmuskulatur wird erst in späten Krankheitsstadien mit erfasst. Dagegen werden die Muskeln, die den Kopf nach vorn beugen, schon früh schwach. Dies bereitet den Kindern Schwierigkeiten beim Heben des Kopfes aus der Rückenlage.

Etwa ab dem vierten Lebensjahr führt die Kontraktur der Achillessehnen zunehmend häufig zum Gang auf Zehenspitzen, später zu anhal-

tenden Spitzfüßen. Ohne Behandlung werden die Jungen im Alter von 8-12 Jahren gehunfähig. Sie sind dann zur Fortbewegung auf den Rollstuhl angewiesen. Wenige Jahre später kommt es bei den meisten zu seitlichen Verbiegungen der Wirbelsäule (Skoliose) und in der Folge zu einer Verformung des Brustkorbes. Auch eine Schwäche der Atemmuskulatur wird deutlich und erschwert das Abhusten bei Infekten der Luftwege; dadurch können Lebensqualität und Lebenserwartung erheblich eingeschränkt werden. Der Herzmuskel ist meist ebenfalls vom Krankheitsprozess betroffen. Zunächst führen die erhöhte Herzfrequenz, sonstige Veränderungen des Rhythmus und die Beeinträchtigung der Herzkraft nur selten zu subjektiven Beschwerden, vermutlich aufgrund der geringen Belastung bei überwiegend sitzender Lebensweise. Bei zunehmender Lebenserwartung durch verbesserte Atemtherapien erhält die Herzbeteiligung im höheren Alter aber immer größere Bedeutung.

Nach neuerer Literatur bestehen bei bis zu 50% der Patienten Verhaltensauffälligkeiten, Störungen der Aufmerksamkeit oder eine verminderte Lernfähigkeit, die vermutlich darauf beruht, dass auch im Hirngewebe das dort normalerweise in etwas abgeänderter Form vorhandene Dystrophin fehlt. Damit könnte auch die oft schon früh auffallende Sprachentwicklungsverzögerung zusammenhängen. Die sprachlichen Probleme und die Lernstörungen sind aber – anders als die Muskelschwäche – nicht fortschreitend!

Als Folge von Bewegungsarmut oder falsch verstandener Fürsorge kann Übergewicht zu einem erheblichen Problem werden, das möglicherweise noch durch die Nebenwirkungen einzelner Medikamente vergrößert wird.

Muskeldystrophie Becker

Der Göttinger Humangenetiker Becker beobachtete schon vor vielen Jahrzehnten, dass bei einigen Jungen und jungen Männern mit der damaligen Diagnose DMD die Krankheitsausprägung geringer war und die Schwäche oft erst im zweiten Lebensjahrzehnt offensichtlich wurde. Heute kann man die Duchenne- und Becker-Form anhand des molekulargenetischen Befundes und des histologischen Nachweises fehlenden bzw. mangelhaft gebildeten Dystrophins unterscheiden.

Die Schwäche der Skelettmuskulatur ist wie bei der MD Duchenne an Schulter- und Beckengürtel betont, oft aber deutlicher seitendifferent. Sie führt oft früh zu asymmetrischen Kontrakturen, vor allem an den Sprunggelenken. Die Gehfähigkeit kann bis in das Erwachsenenalter erhalten bleiben. Die Einschränkungen der Mobilität stehen in vie-

len Fällen gar nicht im Vordergrund der Probleme: Die Beteiligung der Herzmuskulatur kann im Verlauf führend werden und das Leben bzw. Überleben der Patienten bestimmen. In Einzelfällen wird das Krankheitsbild erst bei akutem Auftreten einer Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz aufgrund der Kardiomyopathie) erkannt. In mehreren Zentren wurden bei solchen Patienten erfolgreich Herztransplantationen durchgeführt.

Auch bei MD Becker kann eine Beteiligung des Zentralnervensystems zu Beeinträchtigungen der Hirnleistung in unterschiedlichem Maße führen, so dass bei einigen Patienten eine Lernbehinderung das klinische Bild wesentlich mitprägt. Sie ist jedoch nicht fortschreitend und nur bei wenigen Patienten mit einer MD Becker mit dem Auftreten epileptischer Anfälle verbunden.

Diagnosestellung

Das Vorliegen einer Dystrophinerkrankung (Dystrophinopathie) kann bei auffälligen Krankheitszeichen vom Kinderarzt oder dem Physiotherapeuten vermutet werden. Erste Symptome sind zwar bei einigen Jungen schon im zweiten Lebenshalbjahr vorhanden, in der Regel führen aber deutlichere Bewegungsauffälligkeiten erst im Kleinkindes- und seltener im frühen Schulalter zur Diagnose. Anders als diese Dystrophinopathien zeigen sich die „Kongenitalen Muskeldystrophien“, die auf Störungen anderer Gene zurückzuführen sind, bereits von Geburt an. Neben der langsamer verlaufenden Becker-Muskeldystrophie beginnen auch die sehr viel selteneren „Gliedergürtel-Muskeldystrophien“, wiederum mit anderer genetischer Ursache, erst nach dem sechsten Lebensjahr. Die Sicherung der Diagnose erfordert das Aufsuchen entsprechend spezialisierter Ärzte in Kinderkliniken oder neurologischen Kliniken (Adressen können bei der Geschäftsstelle der DGM angefordert werden). Die genaue Untersuchung umfasst dort eine sorgfältige Überprüfung von Muskulatur, Nerven und Gelenken. Die Haltung der Wirbelsäule wird kontrolliert. Auch Herz- und Lungentätigkeit sind zu überprüfen.

Die wichtigsten zusätzlichen Untersuchungen:

- die Bestimmung der **Kreatinkinase („CK-Wert“)** im Blut. Dieses Enzym, das vor allem in der Skelettmuskulatur gebildet wird, ist bei Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie im Blut sehr stark erhöht (dies kann allerdings auch bei anderen genetischen Muskelerkrankungen und bei Muskelentzündungen der Fall sein!).

- die **Elektromyographie (EMG)**. Dabei wird über eine sehr dünne, in den Muskel eingeführte Nadel die elektrische Tätigkeit der Muskelfasern überprüft. Dies ermöglicht eine recht sichere Unterscheidung zwischen gesunder und kranker Muskulatur, aber auch zwischen einer Muskelentzündung (Myositis), einem Zerfall (Dystrophie) der Muskelfasern und einer gestörten Nervenversorgung. Die EMG-Untersuchung ist für den Patienten sehr unangenehm und heute angesichts der verbesserten sonstigen Diagnosemöglichkeiten in der Regel verzichtbar.
- die **Ultraschalluntersuchung** und die **Magnetresonanztomographie (MRT)** ermöglichen darüber hinaus eine Unterscheidung zwischen mehr lokal umschriebenen oder die ganze Muskulatur betreffenden Veränderungen.
- **Echokardiogramm** (Ultraschalluntersuchung des Herzmuskels) und **Elektrokardiogramm (EKG)** geben Auskunft über eine normale oder krankhaft veränderte Form und Funktion des Herzens.
- Bei begründetem Verdacht auf eine Dystrophinerkrankung folgt in der Regel heute als nächstes die direkte Untersuchung des Duchenne/Becker-Gens mittels der sog. „**DNA-Analyse**“. Dabei wird zunächst mit der Methode MLPA nach einer Deletion oder Duplikation, dem Fehlen oder der Verdoppelung eines Genabschnittes gesucht; dies trifft in etwa 60-70% der Fälle zu. Wird man hiermit nicht fündig, wird das wesentlich aufwendigere Punktmutationscreening des Gens durchgeführt (Sequenzierung). Diese Untersuchung ist an verschiedenen humangenetischen Instituten möglich und bedarf einer vorherigen genetischen Aufklärung der Familie und deren schriftlicher Einwilligung. Die Kosten werden von den Krankenkassen getragen, bei Privatkassen sollte aber vorher eine Kostenzusage eingeholt werden. Bei positivem Befund des Gentests kann heute auch mit recht guter Genauigkeit abgeschätzt werden, ob es sich um eine Duchenne- oder eine Becker-Erkrankung handelt. Lässt sich auf diese Weise keine Veränderung im Dystrophingen nachweisen, ist mittels einer Muskelbiopsie nach einer Dystrophinopathie oder anderen, ähnlich verlaufenden Muskelkrankheiten zu suchen.
- **Histologische, histochemische und immunhistologische Untersuchung von Muskelgewebe**. Diese setzt eine Muskelbiopsie voraus, die Entnahme eines Muskelstückchens von etwa 20 x 10 x 5 mm Größe. Der relativ kleine Eingriff erfolgt bei Kindern meist in Narkose, bei Jugendlichen und Erwachsenen in örtlicher Betäubung. Die

gewonnene Muskelprobe erlaubt die Betrachtung der Muskelfasern unter dem Licht- und Elektronenmikroskop und damit in der Regel eine genauere Differenzierung des Krankheitsprozesses. Die Dystrophinerkrankung kann im Gewebeschnitt durch eine Fluoreszenzdarstellung bewiesen werden. Dabei fehlt Dystrophin bei DMD weitgehend, bei BMD begrenzt es die Muskelfasern sehr unregelmäßig. In einem zweiten, ergänzenden Untersuchungsschritt wird Dystrophin aus einem kleinen Teil desselben Gewebestückchens im sog. „Western-Blot“ dargestellt; dabei fehlt es wiederum bei der DMD und erscheint bei BMD im Vergleich zu einer mituntersuchten normalen Muskelprobe in Größe und Menge verändert. In ähnlicher Form kann das Fehlen bzw. die verminderte Ausprägung anderer Muskelproteine nachgewiesen werden, deren Veränderung anderen Muskelerkrankungen zugrunde liegt. Ist eine Dystrophinopathie molekulargenetisch gesichert, erübrigt sich allerdings heute eine Muskelbiopsie.

All diese Untersuchungen zielen darauf ab, die Diagnose genau festzulegen. Dies ist nötig, weil andere Erkrankungen (Entzündungen, Veränderungen des Nervensystems, Stoffwechselerkrankungen) dem Bild der Duchenne/Becker-Muskeldystrophie sehr ähneln können. Diese erfordern unter Umständen eine andere Behandlung und haben unter Umständen andere Konsequenzen für die weitere Familienplanung.

Die X-chromosomale Vererbung

Im Kern jeder einzelnen menschlichen Zelle (mit Ausnahme der Keimzellen) gibt es 23 Chromosomenpaare, und in jedem dieser Paare ist ein Chromosom vom Vater, das andere von der Mutter ererbt. Die Grundeinheiten der Vererbung, die Gene, sind auf den Chromosomen jedes Paares in fester Reihenfolge angeordnet. Bei 22 dieser Paare haben die sich entsprechenden Chromosomenpaare die gleiche Größe, bei einem Paar können die Chromosomen unterschiedlich groß sein. Dieses Paar, welches das Geschlecht eines Individuums festlegt, wird durch spezielle Symbole gekennzeichnet: X für das (größere) weibliche, Y für das (kleinere) männliche Chromosom. Beim weiblichen Geschlecht enthält jeder Zellkern zwei X-Chromosomen, eins vererbt von der Mutter und das andere vom Vater. Beim männlichen Geschlecht enthält jeder Zellkern nur ein X-Chromosom, vererbt von der Mutter, und ein kürzeres Y-Chromosom, vererbt vom Vater.

Liegt ein Defekt auf einem X-Chromosom vor, wie bei der Duchenne und Becker-Muskeldystrophie, so nennt man den Erbgang „X-chromosomal“.

Das defekte X-Chromosom eines betroffenen Jungen muss von der Mutter stammen, denn vom Vater hat er das Y-Chromosom geerbt. Bei einem Drittel der Patienten sind in der mütterlichen Linie der Familie bereits Erkrankungen bekannt, bei einem weiteren Drittel hat sich die Genveränderung (Mutation) noch nicht ausgewirkt, obwohl sie in den männlichen oder weiblichen Keimzellen von Vorfahren stattfand, also die Mutter des Patienten das defekte X-Chromosom von ihrem Vater oder ihrer Mutter geerbt hat. In diesen beiden Fällen bezeichnet man die Mütter als Überträgerinnen (Konduktorinnen). Beim letzten Drittel kommt es erst in einer oder mehreren Eizellen der Mutter des kranken Jungen zur Genänderung am X-Chromosom. In diesen Fällen sind die Mütter keine Überträgerinnen im Sinne der Genetik. Sind mehrere Eizellen betroffen, spricht man von einem Keimbahnmosaik, welches bei bis zu 10% der Nicht-Überträgerinnen anzunehmen ist.

Überträgerinnen können ihren Gendefekt durch ihr zweites, gesundes X-Chromosom weitgehend ausgleichen. Sie entwickeln deshalb in der Regel keine oder nur geringfügige Zeichen einer Muskelerkrankung. In ihrer Jugend ist häufig die Kreatinkinase erhöht, allerdings meist nicht mehr im gebärfähigen Alter. Da Jungen nur ein X-Chromosom besitzen, können sie den Defekt nicht ausgleichen.

Das klinische Bild der Duchenne-Muskeldystrophie kommt extrem selten auch bei Mädchen und Frauen vor. Dies kann sein, wenn bei ihnen nicht wie normal zwei, sondern nur ein X-Chromosom vorhanden ist und dieses obendrein den typischen Gendefekt trägt, wenn es zum Austausch von Genstücken zwischen dem X-Chromosom und einem anderen Chromosom gekommen ist (Rearrangement), eine schiefe X-Inaktivierung vorliegt oder im Rahmen eines contiguous gene syndrome. Wichtig ist weiterhin die Information, dass auch Überträgerinnen einer Dystrophinerkrankung an Funktionsstörungen des Herzens erkranken können. Deshalb sollten sich auch die Überträgerinnen in regelmäßigen Abständen durch einen Herzspezialisten untersuchen lassen. Ab dem jungen Erwachsenenalter sollten EKG und Bildgebung, ggf. MRT, erfolgen und dann in Abhängigkeit von ihrem Befund alle 3-5 Jahre oder öfter kontrolliert werden. Eine Muskelschwäche betrifft bei Frauen eher die Arme als die Beine und auch sie können Muskelschmerzen und -krämpfe haben.

Genetische Beratung

Die Mutter eines Jungen mit MD Duchenne, die als Überträgerin identifiziert worden ist (s. o.), muss damit rechnen, dass die Hälfte ihrer weiteren Söhne ebenfalls die Krankheit erbt, und die Hälfte ihrer Töchter Überträgerinnen werden. Die humangenetische Beratung einer betroffenen Fa-

milie muss sich auf eine ganz sichere Diagnose stützen, sonst sind Folgerungen und Risikoschätzungen für weitere Kinder und Verwandte unsicher oder falsch. Wichtig sind die genaue Kenntnis des Stammbaums und die Anwendung der neuen molekulargenetischen Analysen. Letztere werden in Kenntnis des detaillierten Befundes bei dem betroffenen Kind aus Blut der in Frage kommenden anderen Familienmitglieder durchgeführt, in der Regel zunächst bei der Mutter. Diese Analysen erlauben heute eine Erfassung von Überträgerinnen mit großer Sicherheit. Die genetische Beratung ist damit auch für Schwestern der kranken Jungen wesentlich sicherer geworden. Die neuen Gentechniken erlauben heute bereits vor der Geburt von der zehnten Schwangerschaftswoche an mit hoher Sicherheit den Nachweis oder Ausschluss einer Dystrophinopathie. Auch die Möglichkeiten der Präimplantationsdiagnostik können zwischen den Ärzten und Familien besprochen werden.

Therapie

Der Gendefekt und die fehlende Dystrophinproduktion können trotz intensiver Forschungsanstrengungen noch nicht behoben werden. Eine Heilung der Krankheit ist deshalb bislang nicht möglich. Dies bedeutet aber nicht, dass überhaupt keine Behandlung möglich wäre. Die Behandlungsmaßnahmen konzentrieren sich darauf die schwindende Muskelkraft und Lungenfunktion möglichst lange zu erhalten, nachteilige Einflüsse wie Übergewicht und Fehlstellungen zu vermeiden und die zahlreichen Probleme des Alltags zu lösen (Hilfestellung bei Rehabilitations-, Schul-, Berufs- und Sexualfragen sowie weiteren möglichen psychischen Komplikationen). Die Summe der zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen ist von einer internationalen Expertengruppe kritisch gesichtet und in Form einer auch für Laien verständlichen Broschüre in zahlreichen Sprachen veröffentlicht worden. Deren Lektüre ist allen Betroffenen und ihren Hausärzten zu empfehlen (zu beziehen über die DGM oder auf der Webseite www.treat-nmd.de unter dem Stichwort „Behandlungsstandards für Duchenne Muskeldystrophie“).

Physiotherapeutische Übungen sollen vor allem durch Dehnungen der Entwicklung von Kontrakturen entgegenwirken und weniger die vorhandene Muskelsubstanz kräftigen. Aktives und passives Training wird zwar vielfach als sinnvoll angesehen, kann aber in keinem Stadium den Krankheitsprozess wirklich aufhalten; so kommt der Physiotherapie bei gehfähigen Jungen eine unterstützende Rolle zu. Sie soll nicht erzwungen werden, zumal der nötige Zeitaufwand hoch ist. Überanstrengungen mit lang dauerndem „Muskelkater“ sollten vermieden werden! Bewegung im warmen Wasser (Schwimmbad 28-30 Grad) fördert sicher das Wohlbefinden und wird schon wegen der Aufhebung der Schwer-

kraft im Wasser von den Jungen als besonders angenehm empfunden. Mit den Patienten sollte ein Konzept zur Vermeidung von Stürzen und Frakturen erarbeitet werden.

Mit Ende der Gehfähigkeit kommt dem Erhalt der Atemfunktion zunehmende Bedeutung zu. Atemübungen sollen helfen, die Ein- und Ausatemtiefe zu erhalten, der Versteifung der Rippengelenke entgegenzuwirken und das Bewusstsein für den Atemvorgang zu intensivieren. Dies ist auch eine gute Vorübung für den Fall einer späteren Versorgung mit einer maschinellen Atemunterstützung. Motivierend sind Blasen durch Strohhalm, Ausblasen von Kerzen, Singen im Chor, Flötenspiel und durchsichtige Plastikröhrchen, in denen sich je nach Blasstärke Kugeln bewegen. Weitere Einzelheiten sind der DGM-Information über „Physiotherapie bei Kindern mit Duchenne Muskeldystrophie“ zu entnehmen.

Bei zunehmender Geh- und Steheinschränkung sollte durch regelmäßige Verwendung eines Stehständers oder Aufrichtstuhls der Verbiegung der Wirbelsäule, der Entkalkung der Knochen und zunehmenden Kontrakturen begegnet werden. In diesem Stadium muss von Arzt und Physiotherapeut ganz individuell auch über den Einsatz spezieller Hilfsmittel entschieden werden (orthopädisches Schuhwerk, Orthesen, Schienen, Korsett, Rollstuhl, Lifter, Badehilfen). Frühzeitig sollten diätetische Überlegungen und eine angemessene Nahrungszusammensetzung der Entwicklung von Übergewicht vorbeugen. In jeder Altersstufe sollte außerdem in einem multidisziplinären Team der Bedarf an weiteren unterstützenden Maßnahmen wie Ergotherapie und Logopädie ermittelt werden. Die Anbindung an ein Sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ) ist in jedem Falle sinnvoll.

Zahlreiche, internationale Studien konnten belegen, dass eine kontinuierliche oder intermittierende Behandlung mit Kortisonpräparaten (Nebennierenhormonen) den Kraftverlust bei MD Duchenne erheblich verzögern kann. Bei fachärztlich überwachter Behandlung ist für die meisten Jungen die Bilanz zwischen dem Funktionserhalt und den leider zum Teil erheblichen Nebenwirkungen positiv. Seit vielen Jahren wird diese Therapie an einer Reihe von Muskelzentren (Adressen über die DGM) für Jungen mit MD Duchenne ab dem Alter von etwa fünf Jahren angeboten. Das optimale Behandlungsschema wurde in einer vergleichenden internationalen Studie (FOR-DMD) überprüft, wobei das passende Schema und die Dosis individuell abgestimmt werden müssen. Zur Behandlung der MD Becker mit Kortikoiden liegen hingegen nur wenige Erfahrungen an Einzelfällen vor. Vorsicht ist hier geboten, da Nebenwirkungen sicher im gleichen Ausmaß zu erwarten sind,

wegen des langsameren natürlichen Verlaufes aber nicht die gleiche Wirkung erreicht werden kann.

Andere medikamentöse Therapieveruche mit verschiedenen Substanzen und Nahrungsergänzungsmitteln werden zwar verschiedentlich angeboten, sind jedoch nicht in gleichem Maße in ihrer Wirksamkeit belegt. Zum Teil sind entsprechende Therapiestudien geplant oder bereits im Gange – über den aktuellen Stand und über die Möglichkeit einer eigenen Beteiligung kann das zuständige Muskelzentrum unterrichten. Weitere Informationen zum Stand der Therapieforschung folgen weiter unten.

Regelmäßig jedes halbe Jahr durchgeführte Herz- und Lungenuntersuchungen werden etwa ab dem Grundschulalter wichtig. Sinkt die Ein- und Ausatemluftmenge kritisch ab, muss besonders nachts mit Atemstörungen gerechnet werden. Dann kann zu Hause im Nachtschlaf und später auch tagsüber eine unterstützende Beatmung mit einfach zu bedienenden Geräten durchgeführt werden, welche die Lebensqualität deutlich zu bessern hilft. Die Verordnung solcher Atemhilfen muss aber in Absprache mit der Familie sorgfältig erwogen, ganz individuell entschieden und langfristig professionell begleitet werden.

Das Nachlassen der Herzkraft kann durch frühzeitigen Einsatz entlastender Medikamente deutlich verlangsamt werden; der Zeitpunkt ihres Einsatzes wird schon mit 10 Jahren, spätestens aber bei Erheben des ersten pathologischen Herzultraschall-Befundes empfohlen. Auch hier ist der optimale Zeitpunkt für den Behandlungsbeginn zurzeit Gegenstand klinischer Studien.

Im Rahmen der Grunderkrankung und ihrer Therapie sollten auch der Hormonhaushalt und vor allem der Knochenstoffwechsel kontrolliert werden. Gegebenenfalls sollten Vitamin D und Calcium eingenommen werden. Für manche Jungen ist auch die Behandlung mit Bisphosphonaten (Knochenstoffwechsel) sinnvoll, insbesondere nach Wirbelkörperfrakturen, worauf früh zu achten ist, für einige auch Testosteron (Pubertät).

Operative Maßnahmen haben besonders das Ziel, auftretende Gelenkversteifungen (Kontrakturen) zu korrigieren. Frühe Operationen im Alter von 4-7 Jahren werden unter der positiven Wirkung der Kortikosteroide immer seltener empfohlen. Fuß- und Achillessehnen-Operationen können bei noch gehfähigen Jungen erwogen werden, wenn sich das Gangbild durch einen Spitzfuß verschlechtert, aber nur, solange die Kraft der Hüft- und Kniestrecker noch ausreichend ist. Lange postopera-

tive Ruhigstellung ist zu vermeiden, da hierdurch die Schwäche zunimmt. In der Rollstuhlphase sind Sehnenoperationen kritisch und nur bei vollem Wunsch des Patienten zu indizieren, etwa zur Erleichterung der Aufrichtung im Stehständer.

Skoliose-Operationen zur Korrektur der Wirbelsäulenverbiegung (Spondylodese) müssen sehr viel früher durchgeführt werden als bei sonst Gesunden. Ziel ist es, höhere Grade von Wirbelsäulenverkrümmungen und damit verbundene sekundäre Brustkorbverformungen mit der Folge stärkerer Atembehinderung, Schmerzen und Sitzunfähigkeit zu vermeiden. Da mit dem Grad der Skoliose das operative Risiko steigt und auch das zu erwartende Ergebnis weniger befriedigend ist, wird als sinnvoller Operationstermin heute der Zeitpunkt gesehen, wenn bei Jungen vor dem Wachstumsabschluss 20-30 Grad Skoliosewinkel erreicht oder gerade überschritten werden. Daher muss nach dem Gehverlust regelmäßig der Krümmungsgrad der Wirbelsäule klinisch und später mit Röntgenbildern überprüft werden. Genaue Voruntersuchungen, eine schonende Narkose und frühzeitige Bewegungsanleitungen nach der Operation sind entscheidende Erfolgsvoraussetzungen. Die Operation ist nicht mehr möglich, wenn die Atemkapazität und / oder die Herzfunktion erheblich eingeschränkt sind und das Narkoserisiko dadurch unkalkulierbar wird; in Einzelfällen kann bei Schwäche der Atempumpe (der muskulären Fähigkeit ein- und auszuatmen) durch Anpassen einer maschinellen Atemhilfe vor dieser Operation doch noch die Wirbelsäule stabilisiert werden. Generell sollte eine solche Verspätung der Entscheidung zur Spondylodese aber vermieden werden!

Stand der Therapieforschung

Die Aufklärung der Struktur des für die Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie verantwortlichen Gens war das Resultat einer äußerst intensiven Forschungsarbeit. Das Genprodukt Dystrophin ist in seiner chemischen Zusammensetzung seit vielen Jahren bekannt.

Die laufenden Forschungsprojekte zur Therapie dieser Erkrankungen beinhalten Versuche an tierischen und menschlichen Zellen, Tieren wie Mäusen und Hunden mit Muskeldystrophie. Bei diesen fehlt ebenfalls das Dystrophin und besonders beim Hund ähnelt der Krankheitsverlauf der Erkrankung beim Menschen. In diesen Experimenten sind in relativ kurzen Zeiträumen genau geplante und wiederholbare Untersuchungen möglich, wobei sowohl genterapeutische Studien als auch Versuche mit Medikamenten zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durchgeführt werden.

Zurzeit beschäftigt sich die genterapeutische Forschung vor allem mit der Genübertragung in geeigneten Viren oder Stammzellen, mit der veränderten Verarbeitung des patienteneigenen Gens (z.B. durch Exon Skipping oder das „Überlesen“ von sog. Stopp-Codons) und mit der Verstärkung von anderen Genen, die eventuell das Fehlen des Dystrophins ausgleichen könnten (z.B. Utrophin). Nicht-genetische medikamentöse Ansätze zielen über verschiedene Mechanismen auf einen Schutz der Muskelzellen vor Entzündung und Degeneration, eine Verbesserung des Energiehaushaltes und der Kraftentfaltung der Muskulatur oder eine Verbesserung der Regenerationsfähigkeit ab. In klinischen Studien wird auch untersucht, ob sich hierdurch eine Verschlechterung der Lungenfunktion verzögern lässt. In einigen geplanten Studien soll auch vermehrt auf den Erhalt der kardialen Funktion geachtet werden.

Unter der Regie pharmazeutischer Unternehmen werden weltweit klinische Studien durchgeführt, an denen meist auch deutsche Patienten an verschiedenen Zentren teilnehmen können. Während erste Studien zur Verträglichkeit und Machbarkeit der Behandlung wiederholt hoffnungsvolle Ergebnisse erbringen, lässt sich dies in den folgenden umfangreichen, placebokontrollierten Zulassungsstudien häufig leider nicht verifizieren. Im Bereich des Exon-Skipping wurden die Studien mit Drisapersen abgebrochen, während Eteplirsen aufgrund einer sehr kleinen positiven Studie mit nur 12 Patienten in den USA eine eingeschränkte Zulassung bekam; in Europa ist diese Substanz aber noch nicht zugelassen und damit nicht frei verfügbar. Weitere Studien mit Eteplirsen werden durchgeführt. Im Dezember 2019 wurde das Medikament Golodirsin in den USA zugelassen, da in Studien eine Zunahme des Dystrophins im Muskel nachgewiesen werden konnte, jedoch liegt in Europa auch hierfür noch keine Zulassung vor. Im Sommer 2020 wurde auch für das Medikament Casimersen eine Zulassung in den USA beantragt, jedoch ist dieses Zulassungsverfahren noch nicht abgeschlossen. Für die Substanz Ataluren wurde von der Europäischen Medizinbehörde EMA eine vorläufige Zulassung für noch gehfähige Jungen ab 2 Jahren mit MD Duchenne, die auf einer Punktmutation mit resultierendem Stopp-Codon beruht, erteilt. Die Zulassung basiert auf dem Nachweis, dass über ein Jahr der natürliche Verlust an Gehstrecke, die in 6 Minuten zurückgelegt werden kann, durch das Medikament um 30 Meter vermindert werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den Zusatznutzen bislang allerdings als gering eingeschätzt und die Wirksamkeit muss in weiteren Studien nachgewiesen werden.

In naher Zukunft werden auch in Deutschland die ersten genterapeutischen Studien beginnen, bei denen eine verkürzte Version des DMD-Gens über ein Virus als eine Art Transporter in den Körper gebracht

werden. Das Virus wird hierbei so ausgewählt und modifiziert, dass es selber keine Krankheit beim Patienten auslösen soll. Da das vollständige DMD-Gen für diese Art Transport zu groß ist, werden verkürzte Versionen des DMD-Gens verwendet, von denen man weiß, dass sie mit einem milden Krankheitsverlauf assoziiert sind („Mikro- bzw. Mini-dystrophin“). Es ist wichtig zu verstehen, dass das patienteneigene DMD-Gen mit seiner krankheitsverursachenden Mutation nicht aus dem Körper entfernt wird, sondern verbleibt. Außerdem ist noch unklar wie lange die zum therapeutischen Zweck eingebrachte Version des DMD-Gens im Körper verbleibt und wie gut verträglich und wirksam diese Methode ist. Therapiestudien bei MD Becker liegen nicht in vergleichbarer Form wie bei Duchenne vor.

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen und die Resultate weiterer Studien bei Patienten bleiben abzuwarten, bevor eins oder mehrere dieser Therapiekonzepte eine überzeugende und bedeutsame klinische Wirkung zeigen, sich wissenschaftlich durchsetzen, zur allgemeinen Verwendung zugelassen werden können und ärztlich verordnet werden dürfen. Jedoch berechtigt der Stand der Forschung weiterhin zu der Hoffnung, dass in einigen Jahren eine am zugrunde liegenden Krankheitsprozess ansetzende Therapie der Dystrophinopathien wie auch anderer genetischer Krankheiten zur Verfügung stehen wird.

Allen betroffenen Familien ist zu raten, sich über diese Entwicklungen auf dem Laufenden zu halten; hierzu bieten sich regelmäßige Vorstellungen in den qualifizierten Muskelzentren und die Websites der Selbsthilfeorganisationen wie www.dgm.org an. Hier finden sie auch ein Erklärvideo zu beiden Erkrankungen sowie Hinweise auf die Aktivitäten der entsprechenden Diagnosegruppe innerhalb der DGM. Zur Vorbereitung einer möglichen Teilnahme an Therapiestudien ist dringend zu empfehlen, den Patienten mit seinem genetischen Befund im Duchenne-Patientenregister anzumelden, das von einem internationalen Forscherverbund (Treat-NMD Allianz) mit Unterstützung des Verbands der Selbsthilfeverbände europa- und weltweit geführt wird. In Deutschland wird das Register über die Ludwig-Maximilians-Universität München betreut (www.treat-NMD.de/register). Auch von dort werden Patienten und Familien regelmäßig über neue Studien informiert und bei passender Befundlage zur Teilnahme eingeladen.

Wer wir sind und was wir wollen

Mit über 8800 Mitgliedern ist die DGM die größte und älteste Selbsthilfeorganisation für Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in Deutschland. Seit der Vereinsgründung im Jahre 1965 sind ihre wichtigsten Anliegen, Forschung zu fördern, Betroffene und Angehörige in ihrem Alltag mit einer Muskelerkrankung zu unterstützen und ihre Interessen gesundheitspolitisch zu vertreten. Weitere Ziele liegen in der Verwirklichung von Selbstbestimmung und Teilhabe von Menschen mit Muskelerkrankung sowie in der Förderung ihrer Gesundheitskompetenz. In Deutschland sind mehr als 100.000 Menschen von einer neuromuskulären Erkrankung betroffen. Derzeit sind rund 800 verschiedene Erkrankungen bekannt.

Was wir tun

Selbsthilfeförderung

Bundesweit engagieren sich über 300 Kontaktpersonen in den ehrenamtlich geführten Landesverbänden und Diagnosegruppen. Sie stehen Betroffenen für Erfahrungsaustausch und Informationen zur Verfügung, leiten Selbsthilfegruppen und organisieren zahlreiche Selbsthilfeveranstaltungen.

Sozial- und Hilfsmittelberatung

Das hauptamtliche Team der Bundesgeschäftsstelle berät zu den vielfältigen Fragen, die sich muskelkranken Menschen und ihren Angehörigen stellen. Dies können zum Beispiel Fragen zur Bewältigung der Erkrankung, zur Durchsetzung sozialrechtlicher Ansprüche, zu Möglichkeiten der Rehabilitation, zu Hilfsmitteln und zur Unterstützung im Alltag sein. In den DGM-eigenen barrierefreien Probewohnungen können verschiedene bauliche und technische Speziallösungen ausprobiert werden.

Information und Aufklärung

Muskelkranke, ihre Angehörigen und Fachpersonen erhalten von der DGM eine breite Auswahl an Merkblättern, Broschüren und Infomaterial zu den unterschiedlichen Erkrankungen, zu Behandlungs- und Unterstützungsmöglichkeiten. Zusätzlich stehen aktuelle Informationen auf der Website www.dgm.org und auch auf dem DGM-Facebook-Account zum Download bereit.

Forschung

Muskelerkrankungen sind in der Regel zu selten, als dass ihre Erforschung für die Pharmaindustrie interessant wäre. Darum spielt die

Forschungsförderung für die DGM eine bedeutende Rolle: Sie vergibt Forschungsgelder an ausgesuchte Projekte, verleiht Forschungspreise an engagierte Wissenschaftler und arbeitet aktiv in weltweiten sowie europäischen neuromuskulären Netzwerken mit.

Kooperation mit Neuromuskulären Zentren

In den auf Initiative der DGM gegründeten Neuromuskulären Zentren (NMZ) findet die fachgerechte Diagnose und Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen statt. Außerdem werden hier Forschungsarbeiten umgesetzt. Die Qualität der NMZ wird regelmäßig von der DGM überprüft und durch ein Gütesiegel ausgezeichnet.

Politische Vertretung

Die DGM setzt sich sowohl regional als auch bundesweit für die Gleichstellung und Inklusion muskelkranker Menschen ein und stellt sicher, dass ihre Anliegen in allen relevanten Gremien vertreten werden.

Warum wir Sie brauchen

Die DGM unterstützt Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen durch die Bereitstellung eines vielfältigen Angebots. Der Erhalt und die Weiterentwicklung dieser Arbeit kosten Geld. Die DGM ist ausdrücklich als sehr förderungswürdig anerkannt, wird aber nicht durch öffentliche Gelder unterstützt. Die Finanzierung gelingt vornehmlich über Spenden und Mitgliedsbeiträge sowie über Erbschaften und Vermächnisse. Für einzelne Veranstaltungen und Projekte stehen zudem Zuschussmittel beispielsweise von Krankenkassen zur Verfügung.

Um ihre Ziele verwirklichen zu können, ist die DGM deshalb auf Ihre finanzielle Unterstützung und tatkräftige ehrenamtliche Mitarbeit angewiesen.

Werden auch Sie Mitglied bei der DGM!

**Helfen Sie mit Ihrer Spende
und Ihrem Engagement.**

Vielen Dank!



Ja, ich will die DGM unterstützen!



- Ich spende einen einmaligen Betrag von _____, - €.
- Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
- Ich bin Betroffene(r) Junge-Leute-Bonus
- Ich bin Angehörige(r) *Im Alter von 16 bis einschließlich 25 Jahren*
- Ich bin Förderer *reduziert sich der Mitgliedsbeitrag auf 25,- €.*
- Der jährliche Mindestbeitrag beträgt 50,- €.*
- Körperschaft (Unternehmen, Verein)
- Der jährliche Mindestbeitrag beträgt 200,- €.*
- Zum Mitgliedsbeitrag möchte ich gerne einen jährlichen Zusatzbeitrag von _____, - € leisten.

Name, Vorname

Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

PLZ, Wohnort / Firmensitz

Telefon

E-Mail

Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

Ich bezahle per

- Lastschrift *
- Überweisung

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
Gläubiger-IdentNr.: DE10ZZZ00000041596
Mandatsreferenz (wird separat mitgeteilt)
Bank für Sozialwirtschaft Karlsruhe
IBAN: DE38 6602 0500 0007 7722 00
BIC: BFSWDE33KRL

SEPA-Lastschriftmandat

Ich ermächtige die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Zahlungen von meinem Konto mittels Lastschrift einzuziehen. Zugleich weise ich mein Kreditinstitut an, die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen.

Hinweis: Ich kann innerhalb von acht Wochen, beginnend mit dem Belastungsdatum, die Erstattung des belasteten Betrages verlangen. Es gelten die mit meinem Kreditinstitut vereinbarten Bedingungen.

Hinweis zum Datenschutz: Ihre Daten werden gespeichert. Sie werden ausschließlich für satzungsgemäße Zwecke verwendet und nicht an Dritte weitergegeben. Der Nutzung Ihrer Daten können Sie jederzeit per E-Mail widersprechen. Mehr zum Datenschutz finden Sie unter www.dgm.org/datenschutzerklaerung.

IBAN

Kreditinstitut

BIC

Datum

Unterschrift

* Sie helfen uns, Verwaltungskosten zu sparen, wenn Sie den Lastschrifteinzug wählen. Damit kommt ein noch höherer Anteil der Mittel direkt den Muskelkranken zugute.



Unsere Selbsthilfeorganisation wird gefördert durch die DAK-Gesundheit. Für die Inhalte dieser Veröffentlichung ist die Selbsthilfeorganisation verantwortlich. Etwaige Leistungsansprüche gegenüber den Krankenkassen sind hieraus nicht ableitbar.

*Dr. Frederic Braun und Prof. Dr. Ulrike Schara-Schmidt, Essen
Prof. Dr. Korinthenberg, Freiburg i. Br.
Stand: 08/2020*

Der Inhalt des Flyers wurde sorgfältig erarbeitet. Autoren und DGM übernehmen keine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Informationen. Insbesondere wird keine Haftung für sachliche Fehler oder deren Folgen übernommen. Dieser Flyer ersetzt nicht die ärztliche Konsultation.