

WISSENSWERTES

Myofibrilläre Myopathien (MFM)

*miteinander
füreinander*



DGM

Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.

Myofibrilläre Myopathien (MFM)

Geschichte der Myofibrillären Myopathien

Der Begriff „Myofibrilläre Myopathie“, abgekürzt „MFM“, wurde 1996 von Prof. Dr. Andrew Engel an der Mayo Klinik in Rochester in den USA eingeführt. Myofibrilläre Myopathien sind eine Gruppe von seltenen menschlichen Muskelerkrankungen, die in der licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung von diagnostischen Muskelbiopsien krankhafte Veränderungen der Myofibrillen (hieraus leitet sich der Name ab) und zusätzlich Verklumpungen von Eiweißen (Fachbegriff „Proteinaggregate“) in den Skelettmuskelzellen aufweisen. (Anmerkung: Myofibrillen sind in der Lichtmikroskopie erkennbare Bestandteile der Muskelzellen, die die Muskelkraft erzeugen). Die Namensgebung und Abgrenzung dieser damals „neuen“ Krankheitsgruppe der MFM von anderen erblichen und nicht-erblichen Muskelerkrankungen erfolgte seinerzeit allein durch die typischen Befunde in der Muskelbiopsie, bevor die genetischen Untersuchungen ihren zentralen Platz in der Diagnostik einnahmen. Heute kennen wir durch die genetische Forschung eine Vielzahl von unterschiedlichen De-

fekten in verschiedenen menschlichen Genen, die jeweils eigene Unterformen von MFM verursachen. Ein sehr wichtiger Schritt für die Identifikation von MFM-auslösenden Gendefekten war die bereits von Prof. Engel beschriebene Beobachtung, dass sich bestimmte Eiweiße fast immer in den pathologischen Proteinaggregaten in MFM-Muskelbiopsien nachweisen lassen. Zwei dieser Proteine sind alphaB-Crystallin und Desmin, und genau in den beiden menschlichen Genen, die für die Herstellung dieser beiden Proteine verantwortlich sind, wurden 1996 bzw. 1998 die ersten MFM-verursachenden Gendefekte von einer französischen und einer amerikanischen Arbeitsgruppe beschrieben. Neben Desmin und alphaB-Crystallin sind aber auch verschiedene andere Proteine, wie z.B. Myotilin und Filamin-C, in den pathologischen Proteinaggregaten von MFM-Patienten angereichert. In weiteren genetischen Studien wurden in den entsprechenden menschlichen Genen, die für die Herstellung dieser Proteine verantwortlich sind, ebenfalls MFM-verursachende Mutationen beschrieben.



Symptome

Die zuerst auftretenden Symptome bei einer Myofibrillären Myopathie sind variabel und abhängig vom zugrundeliegenden krankheitsauslösenden Gendefekt. Bei der großen Mehrzahl der betroffenen Patienten und Patientinnen manifestiert sich die Erkrankung im frühen, mittleren oder späten Erwachsenenalter mit einer langsam fortschreitenden, schmerzlosen Schwäche und Verschmächtigung (Atrophie) der Skelett-

muskulatur, die zumeist im Bereich der Beine beginnt. Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind ausgesprochen selten und kamen bisher nur im Zusammenhang mit einigen wenigen MFM-Gendefekten (siehe unten) vor. Bei einem Teil der Patienten tritt die Muskelschwäche zuerst im Bereich der Unterschenkelmuskulatur auf („distaler“ Befall der Muskulatur); bei dem anderen Teil der Patienten manifestiert sich die Muskelschwäche zuerst in der Beckengürtel- und Oberschenkelmuskulatur („proximaler“ Befall der Muskulatur). Alle genannten Formen der Muskelschwäche führen in der Regel zu Problemen, die das Gehen zunehmend einschränken. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können die Muskelschwäche und die Atrophie auch weitere Muskelgruppen befallen. Bei den Patienten mit einem zuerst distalen Befall sind das typischerweise die Unterarm- und Handmuskulatur, bei Patienten mit einem proximalen Befall hingegen die Schultergürtel- und Oberarmmuskulatur. In späten Stadien der Erkrankung können, müssen aber nicht (!), nahezu alle Gruppen der Skelettmuskulatur Funktionseinschränkungen aufweisen. Durch eine Schwäche der Schultergürtel- und Rumpfmuskulatur kann es sekundär auch zu einer Einschränkung der Atemfunktion kommen, was ab einer gewissen Ausprägung einer speziellen Therapie bedarf. Störungen der Sensibilität wie auch eine ausgeprägte Schmerzproblematik sind keine typischen Symptome in den frühen und mittleren Krankheitsstadien einer MFM.

Neben der Skelettmuskulatur können bei einzelnen MFM-Unterformen auch andere Organsysteme vom Krankheitsprozess mitbetroffen sein. Von ganz besonderer Bedeutung ist hier eine mögliche Miterkrankung der Herzmuskulatur, die sich z. B. in Form von Rhythmusstörungen oder einer eingeschränkten Pumpfunktion des Herzens manifestieren kann.

Eine Mitbeteiligung des Herzens bestimmt häufig in entscheidender Weise den individuellen Krankheitsverlauf, die Therapie und auch die Prognose für einen Patienten mit einer MFM. Besonders häufig findet sich eine Miterkrankung des Herzens bei den MFM-Patienten, deren Erkrankung durch Mutationen in den für Desmin-, alphaB-Crystallin-, Filamin-C-, BAG-3-, oder ZASP-kodierenden Genen hervorgerufen wird.

Bei einigen sehr selten vorkommenden MFM-Unterformen kann eine sehr typische Kombination der beschriebenen Muskelveränderungen mit anderen Organmanifestationen auftreten. Beispiele hierfür sind die Plectin- und VCP-assoziierten MFM. Bei der Plectinopathie manifestiert sich die Grunderkrankung bereits direkt nach der Geburt mit einer Hauterkrankung, die durch eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber mechanischer Belastung gekennzeichnet ist. Bei der VCP-Erkrankung können zusätzlich zur Muskulatur auch das zentrale Nervensystem (Entwicklung einer Demenz) wie auch die Knochen (Paget-Erkrankung) miterkranken.



Häufigkeit und Vererbung

Genauere Studien zur Häufigkeit von Myofibrillären Myopathien liegen weder in Deutschland noch anderen westlichen Industrienationen vor. Dennoch kann mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die MFM als Krankheitsgruppe zu den seltenen menschlichen Erkrankungen mit per Definition weniger als fünf betroffenen Personen pro 100.000 Personen gehört.

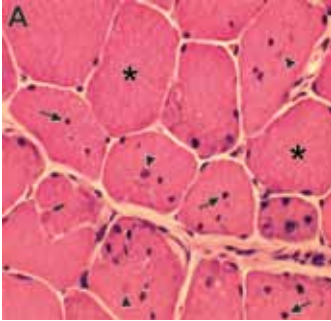
Myofibrillären Myopathien treten als familiär-erbliche oder sporadische Erkrankung auf. Die Vererbung der familiären Formen ist sehr komplex und abhängig vom jeweilig betroffenen Gen. Mit Abstand am häufigsten tritt ein autosomal-dominanter Erbgang auf, wobei die Wahrscheinlichkeit für die Weitergabe des Gendefekts an die nachfolgende Generation bei 50% liegt. Typische Beispiele für die autosomal-dominante Vererbung liegen bei den häufigen Formen der Desminopathie, Filaminopathie und Myotilinopathie vor. Ein Beispiel für eine sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte MFM-Unterform ist die Plectinopathie, die nur dann auftreten kann, wenn das defekte Plectin-Gen von beiden Elternteilen an die Kinder weitergegeben wird. Die FHL1-assoziierte MFM ist ein Beispiel für eine X-chromosomal-dominant vererbte MFM. Mittlerweile ist eine große Anzahl von MFM-verursachenden Gendefekten beschrieben worden; hierbei handelt es sich im Wesentlichen um Defekte in den folgenden Genen bzw. Proteinen: BAG3/BAG 3, CYRAB/alphaB Crystallin, DES/Desmin, DNAJB6/HSJ-2, FHL1/FHL 1, FLNC/Filamin C, HSPB8/HspB8, KLHL24/KRIP6, LDB3/ZASP, MYOT/Myotilin, PLEC/Plectin, TTN/Titin, und VCP/TER ATPase. Für die Einzelheiten zu den verschiedenen MFM-Krankheitsbildern sei aus Platzgründen auf weiterführende Literatur und Fachpublikationen verwiesen.



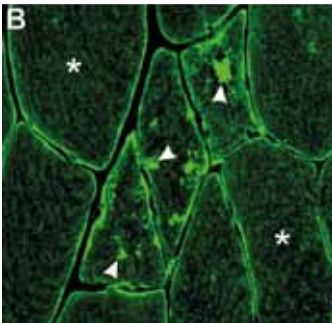
Diagnostik

Aus der Seltenheit der Myofibrillären Myopathien leitet sich das Problem ab, dass die betroffenen Patienten häufig eine lange Reihe von verschiedenen Arztkontakten durchlaufen, bis schließlich die endgültige Diagnose einer MFM oder einer speziellen MFM-Unterform gestellt wird. Eine mögliche „Abkürzung“ dieser zum Teil diagnostischen Odysseen wäre z. B. eine Vorstellung in einem spezialisierten und von der DGM zertifizierten Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen. Neben der Erfragung der Krankheitsgeschichte, der körperlich-neurologischen Untersuchung, der Bestimmung einiger wichtiger Laborparameter, z. B. dem CK-Wert, einer elektrophysiologischen und ggf. einer zusätzlichen bildgebenden Diagnostik (Kernspintomographie der Muskulatur) haben diese spezialisierten Zentren auch die Möglichkeit zur Durchführung einer diagnostischen Muskelbiopsie wie auch zur Einleitung einer weiterführenden genetischen Diagnostik, die vor allem die oben angegebenen, MFM-relevanten Gene berücksichtigt. Wie eingangs angemerkt, kann die Diagnose einer MFM letztlich nur anhand der charakteristischen Befunde in einer Muskelbiopsie gestellt werden (siehe Abbildung), während die genaue Diagnose einer speziellen Unterform einer MFM nur durch eine genetische Analyse erfolgen kann.

Lichtmikroskopische Darstellung zweier MFM-Fälle:



(A) Ein mit Hämatoxylin & Eosin gefärbtes Muskelschnittpräparat aus der diagnostischen Biopsie eines Patienten mit Desminopathie. Die hierin für die Diagnose wegweisenden pathologischen Proteinaggregate sind mit Pfeilspitzen markiert. Die Sternchen markieren einzelne, quer geschnittene, Muskelfasern und die Pfeile zentralständige Kerne, die nicht mit den Proteinaggregaten verwechselt werden dürfen.



(B) Eine Spezialfärbung (indirekte Desmin-Immunfluoreszenz) eines Muskelschnittpräparates aus der diagnostischen Biopsie eines Patienten mit Myotilinopathie. Die Sternchen markieren einzelne, quer geschnittene, Muskelfasern und die Pfeilspitzen zeigen hier auf einzelne Desminhaltige Proteinaggregate.

Der anzustrebende Goldstandard ist heute eine gesicherte genetische Diagnose, da sich aus dieser Diagnose in der Zusammenschau mit den klinischen Befunden viel genauere Aussagen über den Krankheitsverlauf, mögliche Komplikationen und auch die Prognose ableiten lassen. In manchen Fällen ergibt die genetische Diagnostik jedoch Hinweise auf bisher nicht beschriebene Gendefekte, so dass zur weiteren Abklärung eines MFM-verdächtigen Krankheitsbildes eine zusätzliche Muskelbiopsie erfolgen muss. Abhängig vom erfolgten Ablauf in der

Diagnostik kann es auch vorkommen, dass zum Beispiel ein Patient mit einer sich im Erwachsenenalter manifestierenden Schwäche der proximalen Muskulatur zunächst die Diagnose einer Gliedergürtel-Muskeldystrophie (LGMD) bekommt. Wenn anschließend eine diagnostische Muskelbiopsie das typische Bild einer MFM zeigt und in der genetischen Diagnostik ein krankheitsverursachender Gendefekt zum Beispiel im Desmin-Gen nachgewiesen wird, würde das in diesem Fall zu drei Diagnosen in verschiedenen Krankheitsklassifikationen führen, nämlich „Gliedergürtel-Muskeldystrophie“, „MFM“, und „Desminopathie“. Die sehr unterschiedlich gehandhabte Namensgebung für ein und dieselbe Erkrankung führt nicht selten zu einiger Verwirrung bei den betroffenen Patienten (und auch Ärzten), wenn sie genauere Informationen zu ihrer Erkrankung suchen oder sich einer Selbsthilfegruppe anschließen möchten.



Stand der Forschung und Entwicklung neuer Therapieansätze

In den letzten zwei Dekaden haben die Neu- oder Weiterentwicklung von verschiedenen biomedizinischen Arbeitstechniken ganz neue Möglichkeiten in der Erforschung menschlicher Erkrankungen ermöglicht. Gerade die neuesten genetischen Untersuchungstechniken mit der Möglichkeit einer Analyse aller menschlichen Gene in einer sehr kurzen Zeit haben auch zur Identifizierung neuer MFM-verursachender Gendefekte beigetragen. Bemerkenswert ist hierbei,

dass trotz aller Fortschritte in der Analysetechnik immer noch 30 bis 40% der MFM-Erkrankungsfälle keinem spezifischen Gendefekt zugeordnet werden können. Weitere technische Neuentwicklungen, die auch genauere Einblicke in nicht-proteinkodierende Abschnitte des menschlichen Genoms ermöglichen, dürften hier in Zukunft zur Klärung solcher Fälle beitragen.

Wesentliche Fortschritte für die Erforschung und das Verständnis der Myofibrillären Myopathien sind deutliche Verbesserungen der Lichtmikroskopie und Proteinanalytik, die eine genauere Analyse der MFM-Veränderungen ermöglichen, sowie die Etablierung und Validierung von zahlreichen MFM-assoziierten Tier- und Zell-Modellen. Die Modellsysteme bieten auch erstmalig die experimentelle Basis für die Durchführung und Testung neuer pharmakologischer und gentechnischer Therapieansätze. Derzeit werden u. a. verschiedene pharmakologische Substanzen, die bereits als Medikamente für andere Erkrankungen beim Menschen zugelassen sind, auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich einer Verbesserung der muskulären Veränderungen bei MFM in Tier- und Zell-basierten Krankheitsmodellen getestet. Eine große Erwartungshaltung besteht auch hinsichtlich der Anwendung neuer molekulargenetischer Methoden (Stichwort „Genschere“) bei MFM, die ebenfalls zunächst in diesen Modellen getestet, etabliert und überprüft werden müssen. Ein klarer „Hemmschuh“ für die MFM-Forschung und -Therapieentwicklung ist die Seltenheit der Erkrankungsgruppe und die damit verbundene Schwierigkeit der Forschungsförderung durch staatliche Organisationen oder die Pharmaindustrie.



Derzeitige Behandlung

Eine spezifische Behandlung, die die verschiedenen Formen von Myofibrillären Myopathien heilen oder den Krankheitsprozess verlangsamen könnte, besteht derzeit leider nicht. Neben regelmäßiger Physiotherapie, Ergotherapie und einer adäquaten Versorgung mit Hilfsmitteln, z. B. Orthesen, sind insbesondere regelmäßige kardiologische und lungenfachärztliche (pneumologische) Kontrolluntersuchungen erforderlich. In manchen Fällen sollte dies auch durch eine Schlaflabor-Untersuchung ergänzt werden. Diese Untersuchungen dienen der frühzeitigen Erkennung einer Miterkrankung der Herz- oder Atemmuskulatur, die einer adäquaten Behandlung bedürfen.



Patientenregister

Myofibrilläre Myopathien sind eine wesentliche und auch die zahlenmäßig größte Untergruppe der sogenannten „Proteinaggregationsmyopathien“ („PAM“). In Deutschland wurde als erstes, und hier mit einer finanziellen Unterstützung der DGM, ein elektronisches Register zur Erfassung von Patienten mit PAM bzw. MFM eingerichtet; es ist verfügbar unter www.pam-registry.org/de. Dieses Register soll statistische Informationen über die Anzahl der MFM-Patienten, deren Beschwerden / Krankheitsverläufe und die MFM-verursachenden Gendefekte erstellen. Die in anonymisierter Form vorliegenden Daten ermöglichen Forschern somit genauere Einsichten in das Krankheitsgeschehen der einzelnen MFM-Unterformen. Zudem bietet das Register die Möglichkeit Informationen zu klinischen MFM-Studien und Forschungsvorhaben an betroffene Personen zu vermitteln.

Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)

Mit über 9400 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 350 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 weitweiten 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 Vermächtnisse. 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!

**Stärken Sie uns
mit Ihrer Spende.
Vielen Dank!**

SPENDENKONTO

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Bank für Sozialwirtschaft

IBAN: DE38 6602 0500 0007 7722 00

BIC: BFSWDE33KRL

Ich spende einmalig der DGM einen Betrag von _____ Euro.

Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied zur DGM als:

Betroffene(r) / Angehörige(r) / Förderer

(Mindestbeitrag: 50 Euro pro Jahr)

16-25 Jährige(r) mit "Junge-Leute-Bonus"

(reduzierter Mitgliedsbeitrag: 25 Euro)

Körperschaft: Unternehmen oder Verein

(Mindestbeitrag: 200 Euro pro Jahr)

Name, Vorname

Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

PLZ, Wohnort / Firmensitz

Telefon

E-Mail

Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

Ich beantrage zusätzlich eine Partnermitgliedschaft: (30 Euro jährlich)

Name, Vorname

Geburtsdatum

E-Mail

Ich beantrage/genehmige zu meiner Mitgliedschaft die Kindermitgliedschaft (bis 16. Geburtstag kostenfrei) für:

Name Kind 1

Geburtsdatum

ggf. Kurzdiagnose

Unterschrift Kind, ab 7. Lebensjahr

Name Kind 2

Geburtsdatum

ggf. Kurzdiagnose

Unterschrift Kind, ab 7. Lebensjahr

Ich habe weitere Kinder

Zum Mitgliedsbeitrag möchte ich gerne einen jährlichen Zusatzbeitrag von _____ Euro leisten.

Ich bezahle per Lastschrift* / Überweisung

*Sie helfen uns, Verwaltungskosten zu sparen, wenn Sie den Lastschritfeinzug wählen.

IBAN

Datum, Unterschrift Antragsteller/in und ggf. Partner/in

Autor

Prof. Rolf Schröder, Erlangen

Stand: August 2022

Der Inhalt des Flyers wurde sorgfältig erarbeitet. Autor 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.



DGM

**Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.**

Im Moos 4 · 79112 Freiburg
T 07665 9447-0 · F 07665 9447-20
info@dgm.org · www.dgm.org