

Muskeldystrophien

Muskelbiopsie

Bei den Muskeldystrophien handelt es sich um eine große Gruppe von klinisch und genetisch sehr heterogenen Erkrankungen mit ähnlichem morphologischen Bild: Typisch sind eine unimodale Kalibervariation mit Einzelfaseratrophien und -hypertrophien, Muskelfasernekrosen mit Phagozytose und regenerierenden Fasern, die z. T. in Gruppen nebeneinander liegen (Abb. 1 a, Abb. 2 a), sowie eine Fibrose und Lipomatose bis hin zum weitgehenden Umbau der Muskulatur in Spätstadien [8, 10, 11]. Eine pathologische Kernzentralisation, Faser-Splittings oder Texturstörungen im Sinne von

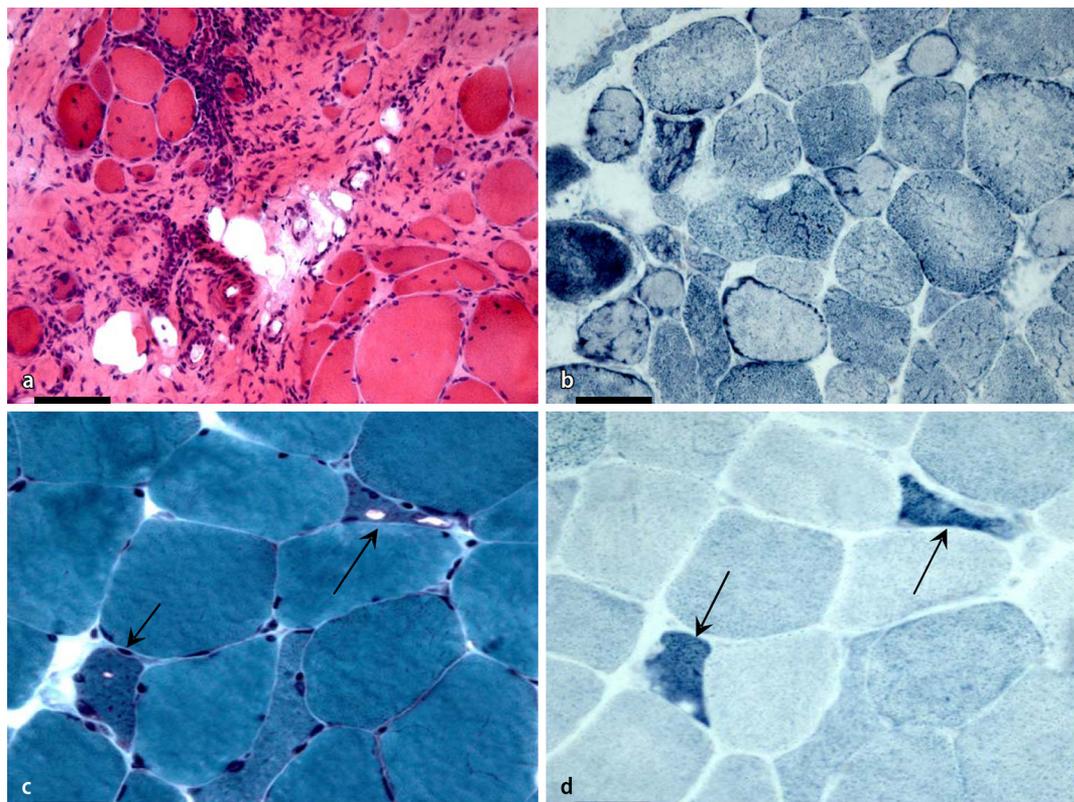
Mottenfraß, lobulierten Fasern oder Ringbinden [1, 3, 10] sind häufig (Abb. 1 b). Entzündliche Infiltrate können zur Fehldiagnose einer Myositis führen [1].

Die fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie (FSHMD) und die okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD) können so genannte „dark angulated fibers“, d. h. anguläre Einzelfaseratrophien mit verstärkter oxidativer Enzymaktivität aufweisen [2, 4]. Bei der OPMD [2] sind außerdem Texturstörungen im Sinne von so genannten „rimmed vacuoles“ (Abb. 1 c, d) typisch sowie elektrotenmikroskopisch intranukleäre tubuläre Filamente, die häufig zu Palisaden angeordnet sind.

Einige Gliedergürteldystrophien, wie die Caveolinopathie oder die Calpainopathie, können histologisch auch wie eine chronische neurogene Muskelatrophie imponieren [1].

Während vor der Entdeckung des Dystrophins 1987 [6] die morphologische Diagnose „Muskeldystrophie“ bzw. „myopathisches Gewebssyndrom“ ausreichend war und die weitere Klassifikation in erster Linie nach klinischen Gesichtspunkten unter Berücksichtigung von Verteilung der Symptome, Alter, Erbgang und Verlauf erfolgte, ist eine solche Diagnose heute obsolet. Die Entdeckung und Klonierung zahlreicher weiterer Zytoskelettproteine und Inter-

Abb. 1 ▶ Gliedergürteldystrophie mit **a** myopathischem Gewebsbild mit Kalibervariation, pathologischer Kernzentralisation, Fibrose und lymphozytärer Entzündung (HE-Färbung, Maßstab: 80 µm) sowie **b** Texturstörungen im Sinne von Motenfraß und Ringbinden (NADH-TR, Maßstab: 60 µm). Okulopharyngeale Muskeldystrophie mit **c**, „rimmed vacuoles“ (Pfeile; Trichromfärbung nach Engel, Maßstab: 60 µm) und **d** sog. „dark angulated fibers“ (Pfeile; NADH-TR, Maßstab: 60 µm)



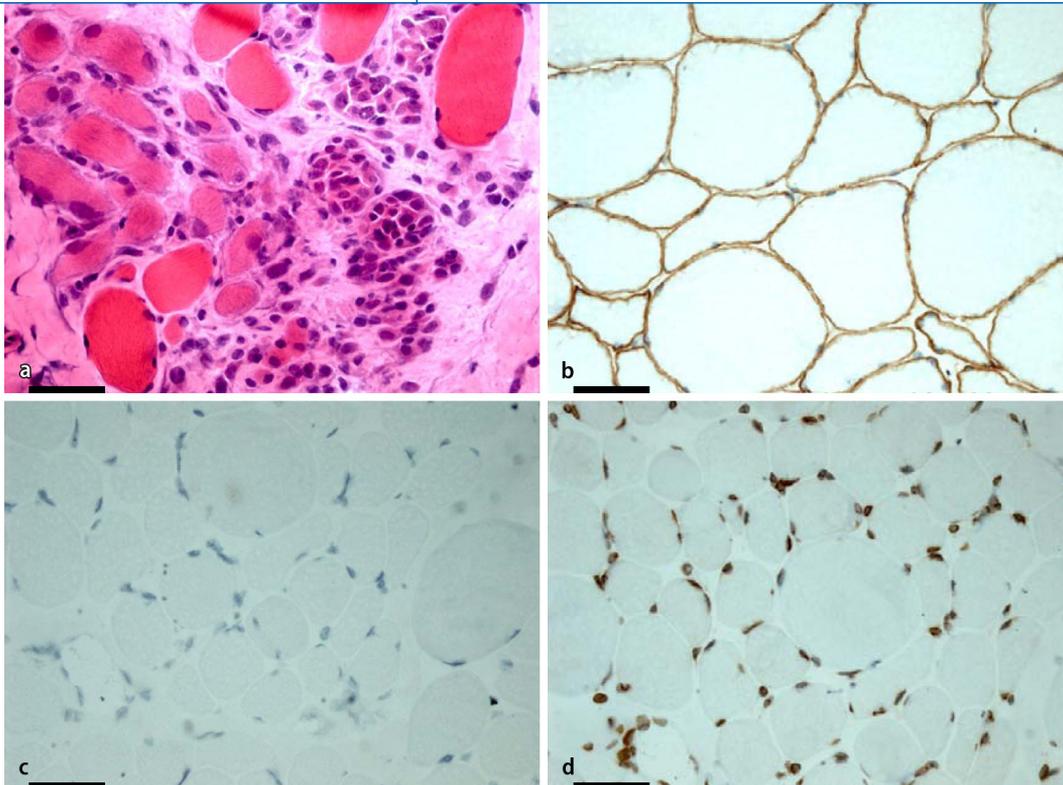


Abb. 2 ◀ Muskeldystrophie Duchenne (DMD). **a** Histologie: fortgeschrittener fibröser Umbau der Muskulatur, Gruppen von basophilen regenerierenden Fasern und Nekrosen mit Phagozytose (HE-Färbung, Maßstab: 60 µm). **b–d** Immunhistochemie. **b** Normalkontrolle mit regelrechter membranständiger Expression von Dys 1 (Maßstab: 40 µm). **c** DMD mit vollständigem Mangel von Dystrophin (Maßstab: 40 µm) und **d** regelrechter nukleärer Expression von Emerin (Maßstab: 40 µm)

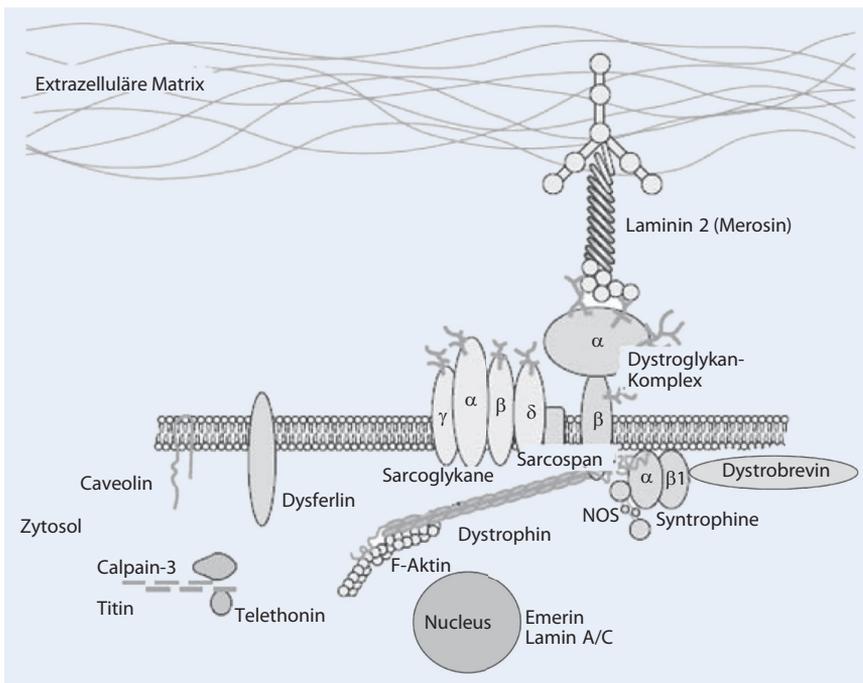


Abb. 3 ▲ Schematische Darstellung des Aufbaus der Muskelfasermembran

mediärfilamente an der Muskelfasermembran, im Sarkoplasma und im Kern, deren Zusammenspiel für die normale Funktion der Muskelfaser essenziell ist, hat die Klassifikation der Muskeldystrophien revolutioniert [8, 11]. Mit im-

munhistochemischen und molekular-genetischen Methoden können zurzeit mehr als 40 (!) verschiedene genetisch determinierte Formen der Muskeldystrophie [5, 8, 10] abgegrenzt werden, die durch bestimmte Proteindefekte bzw. de-

finierte Genloci charakterisiert sind und denen bestimmte Phänotypen zugeordnet werden können. Einige Erkrankungen können durch unterschiedliche Gendefekte bedingt sein, umgekehrt kann ein Gendefekt zu mehreren allelischen Phänotypen mit teilweise unterschiedlichem Manifestationsalter führen [1, 5, 7, 8, 11].

Die Muskelbiopsie spielt bei der Diagnostik eine zentrale Rolle, weil die Erkrankung durch den Nachweis von Proteindefekten eindeutig definiert oder zumindest eingegrenzt werden kann. Für eine moderne qualifizierte neuropathologische Diagnostik ist daher die Asservierung von schockgefrorenem nativem Muskelgewebe für den Einsatz von Immunhistochemie bzw. Immunfluoreszenz und Westernblot unerlässlich.

Es stehen kommerziell erhältliche Antikörper gegen die häufigsten Genprodukte zur Verfügung, die am Gefrierschnitt den Nachweis einer fehlenden oder reduzierten Expression auf den Muskelfasern ermöglichen (▣ **Abb. 2 b–d**). Die meisten relevanten Proteine werden assoziiert mit der Plasmamembran, Emerin und Lamin A/C nukleär exprimiert [8, 10].

Eine molekulargenetische Untersuchung sollte erst in zweiter Linie erfolgen,

mit Ausnahme von Fällen mit Verdacht auf FSHD, bei der eine primäre molekulargenetische (Blut-) Untersuchung vorzuziehen ist.

Aufbau der Muskelfasermembran

■ **Abb. 3** zeigt schematisch die komplexe Struktur der Muskelfasermembran [1, 3, 8]: Dystrophin ist ein großes, stäbchenförmiges Zytoskelettprotein mit einem Molekulargewicht von 427 kD, das dicht an der Muskelfasermembran liegt und über den N-Terminus an Aktinfilamente bindet, während der C-Terminus durch einen Komplex von transmembranösen Proteinen wie β -Dystroglykan, die Sarkoglykane und Sarcospan mit dem extrazellulären α -Dystroglykan verbunden ist, das an das extrazelluläre Matrixprotein Laminin bindet. Dieser Komplex aus Aktin, Dystrophin, Dystroglykan und Laminin bildet die Dystrophin-Achse, die für die Stabilität der Muskelfaser bei Kontraktion und Relaxation essenziell ist. Weitere Membranproteine sind Caveolin und Dysferlin.

Die Aktin- und Myosinfilamente im Inneren der Muskelfaser sind zu Bündeln angeordnet, durch die die Z-Bänder entstehen, welche die Aktinfilamente zusammenhalten und für die Spannungsübertragung entscheidend sind. Für den Sarkomerapparat spielen auch Telethin, Titin und Calpain-3 eine wichtige Rolle.

Die Desmin-Intermediärfilamente umhüllen die Z-Streifen und sind mit diesen sowie untereinander durch Plectinfilamente verbunden. Desmin bindet sowohl benachbarte Myofibrillen aneinander als auch an das Sarkolemm und – zusammen mit anderen Intermediärfilament-assoziierten Proteinen – an die Muskelfaserkerne.

Eine Mutation jedes Gens, das für eines dieser Proteine kodiert, kann prinzipiell eine Muskeldystrophie verursachen. Infolge der komplexen Bindungen der Proteine untereinander sind auch Verluste anderer Proteine möglich, so dass immunhistochemisch mehrere Proteine fehlen können, obwohl die Mutation nur ein Protein betrifft.

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2009 · 30:357–364 DOI 10.1007/s00292-009-1168-6
© Springer Medizin Verlag 2009

E. Neuen-Jacob Muskeldystrophien

Zusammenfassung

Die Diagnose „Muskeldystrophie“ ohne genauere Zuordnung des zugrunde liegenden Gendefekts ist heutzutage obsolet. Die Entdeckung und Klonierung zahlreicher Zytoskelettproteine und Intermediärfilamente an der Muskelfasermembran, im Sarkoplasma und im Muskelfaserkern, deren Zusammenspiel für die normale Funktion der Muskelfaser essenziell ist, hat die Klassifikation der Muskeldystrophien revolutioniert. Es handelt sich um eine klinisch und genetisch sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Mit immunhistochemischen und molekulargenetischen Methoden können mehr als 40 Formen abgegrenzt werden, die durch bestimmte Prote-

indefekte bzw. definierte Genloci charakterisiert sind und denen bestimmte Phänotypen zugeordnet werden können. Von besonderer klinischer Relevanz ist, dass Muskeldystrophien mit einer Kardiomyopathie mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert sein können. Die Diagnostik und Behandlung sollte daher erfahrenen Spezialisten vorbehalten bleiben, vorzugsweise in einem Muskelzentrum.

Schlüsselwörter

Muskeldystrophien · Immunhistochemie · Molekulargenetik · Genotyp-Phänotyp-Korrelation · Herzbeteiligung

Muscular dystrophies

Abstract

The diagnosis “muscular dystrophy” without analysis of the underlying gene defect is nowadays obsolete. With the discovery and cloning of cytoskeleton proteins and intermediate filaments in the muscle fiber membrane, the sarcoplasm and the nucleus which are essential for the normal muscle fiber function, the classification of muscular dystrophies has dramatically improved. Muscular dystrophies are a group of clinically and genetically heterogeneous disorders. By means of immunohistochemistry and molecular genetics more than 40 different disease forms can be distinguished, which are character-

ised by distinct protein defects or defined gene loci and can be related to typical phenotypes. It is noteworthy that muscular dystrophies may be associated with cardiomyopathy with increased risk of sudden cardiac death. Thus, diagnosis and treatment require experienced investigators and clinicians and regular cardiologic follow-ups, preferably in a specialised muscle center.

Keywords

Muscular dystrophy · Immunohistochemistry · Molecular diagnosis · Genotype-phenotype correlation · Cardiac involvement

Tab. 1 Muskeldystrophien					
Erbkrankheit (Symbol)	Gen (Genprodukt)	Erbgang	Gen-locus	Hinweise zur Diagnostik	OMIM-Nummer
Duchenne-/Becker-Muskeldystrophie (DMD/BMD)	<i>DYS</i> (Dystrophin)	XR	Xp21.2	Deletions- und Duplikationsnachweis im Dystrophin-Gen in etwa 75%. Nachweis von Punktmutationen möglich, aber sehr aufwendig. Muskelbiopsie mit fehlendem bzw. vermindertem Dystrophin (Immunhistochemie bzw. -fluoreszenz und Westernblot). Allelisch mit dilatativer Kardiomyopathie 3B (CMD3B)	#310200/ [#] 300377
Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie EMD1	<i>EMD</i> (Emerin)	XR	Xq28	Nachweis von fehlendem Emerin (Immunhistochemie; nukleäre Expression) im Muskel oder über Westernblot in Lymphozyten. Mutationsnachweis bei fehlendem Emerin	#310300/ [#] 300384
Emery-Dreifuss Muskeldystrophie EMD2 (autosomal-dominante Form), Hauptmann-Thannhauser-Muskeldystrophie	<i>LMNA</i> (Lamin A/C)	AD	1q21.2	Mutationsanalyse im Lamin-A/C-Gen Klinisch von EMD1 und EMD3 nicht unterscheidbar. Allelische Phänotypen u. a. LGMD1B und dilatative Kardiomyopathie 1A	#181350/ [#] 150330
Emery-Dreifuss Muskeldystrophie EMD3 (autosomal-rezessive Form)	<i>LMNA</i> (Lamin A/C)	AR	1q21.2	Sehr selten Mutationsanalyse im Lamin-A/C-Gen. Allelische Phänotypen wie bei EMD2	#604929/ [#] 150330
Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie 1A (FSHMD1A)		AD	4q35	Nachweis eines verkürzten DNA-Fragments auf Chromosom 4q35 (etwa 80%)	%158900
Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie 1B (FSHMD1B)		AD	?	Wenige Familien zeigen keine Kopplung zu 4q35	%158901
Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp („limb-girdle muscular dystrophy“, LGMD)					
<i>Autosomal-dominante Formen:</i>					
LGMD 1A	<i>TTID</i> (Myotilin)	AD	5q31	Selten Mutationsnachweis im Myotilin-Gen. Allelische Phänotypen: Myotilinopathie, Spheroidkörpermyopathie, myofibrilläre Myopathie	#159000/ [#] 604103
LGMD 1B	<i>LMNA</i> (Lamin A/C)	AD	1q21.2	Sehr selten Mit Herzbeteiligung. Mutationen im Lamin-A/C-Gen; allelisch u. a. mit EMD2/3 und dilatativer Kardiomyopathie 1 (CMD1A)	#159001/ [#] 150330
LGMD 1C	<i>CAV3</i> (Caveolin 3)	AD	3p25	Selten Mutationsanalyse; allelisch u. a. mit „rippling muscle disease“ (RMD) und hypertropher familiärer Kardiomyopathie (CMH)	#607801/ [#] 601253
LGMD 1D		AD	6q23	Sehr selten Mit dilatativer Kardiomyopathie und Überleitungsdefekt	%602067
LGMD 1E		AD	7q	Sehr selten	%603511
LGMD 1F		AD	7q32.1-q32.2	Eine spanische Familie, Erkrankungsalter ab 15 Jahre	%608423
LGMD 1G		AD	4q21	Eine brasilianische Familie, Erkrankungsalter etwa 40 Jahre	%609115
<i>Autosomal-rezessive Formen:</i>					
LGMD 2A Calpainopathie	<i>CAPN3</i> (Calpain 3)	AR	15q15-q21	Häufigste Form der LGMD Sarkoglykane normal, fehlendes oder reduziertes Calpain 3 im Muskel; Nachweis im Westernblot, Mutationsnachweis	#253600/ [#] 114240
LGMD 2B Dysferlinopathie	<i>DYSF</i> (Dysferlin)	AR	2p13.3-q13.1	Normale Sarkoglykane und Calpain 3. Fehlendes oder vermindertes Dysferlin im Muskel (Immunhistochemie/Westernblot); Mutationsnachweis. Allelisch mit Miyoshi-Myopathie	#253601/ [#] 603009
LGMD 2C (SCARM1) γ-Sarkoglykanopathie	<i>SGCG</i> (γ-Sarkoglykan)	AR	13q12	Nordafrikanischer Typ γ-Sarkoglykan fehlend oder reduziert, α- und β-Sarkoglykan reduziert oder fehlend, Dystrophin normal oder reduziert. Immunhistochemie	#253700/ [#] 603009

Tab. 1 Muskeldystrophien (Fortsetzung)

LGMD 2D (SCARMD2) α-Sarkoglykanopathie	<i>SGCA/ADL</i> (α-Sarkoglykan/ Adhalin)	AR	17q12- q21.33	α-Sarkoglykan fehlend oder reduziert, β- und γ-Sarkoglykan reduziert oder fehlend, Dystrophin normal oder reduziert. Immunhistochemie	#608099/*600119
LGMD 2E β-Sarkoglykanopathie	<i>SGCB</i> (β-Sarkoglykan)	AR	4q12	β-Sarkoglykan fehlend oder reduziert, α- und γ-Sarkoglykan reduziert oder fehlend, Dystrophin normal oder reduziert. Immunhistochemie	#604286/*600900
LGMD 2F δ-Sarkoglykanopathie	<i>SGCD</i> (δ-Sarkoglykan)	AR	5q33	Reduziertes oder fehlendes δ-Sarkoglykan Immunhistochemie und Westernblot. Allelisch mit dilatativer Kardiomyopathie 1L (CMD1L)	#601287/*601411
LGMD 2G	<i>TCAP</i> (Telethonin)	AR	17q12	Extrem selten Reduziertes oder fehlendes Telethonin. Immunhistochemie und Westernblot. Allelisch mit dilatativer Kardiomyopathie 1N (CMD1N)	#601954/*604488
LGMD 2H (Hutterer-Typ)	<i>TRIM32</i> (E3 Ubiquitin-Ligase)	AR	9q31- q34.1	Nur bei Hutterern beobachtet	#254110/*602290
LGMD 2I	<i>FKRP</i> („fukutin-related protein“)	AR	19q13.3	Häufige Form, sowohl kongenital als auch juvenile und adulte Manifestation. Häufig Kardiomyopathie. In schweren Fällen respiratorische Insuffizienz. Vermindertes bzw. unvollständig glykosyliertes α-Dystroglykan. Mutationsnachweis. Allelische Phänotypen: kongenitale Muskeldystrophie 1C (MDC1C), Walker-Warburg-Syndrom (WWS), „muscle-eye-brain-disease“ (MEB)	#607155/*606596
LGMD 2J	<i>TNN</i> (Titin)	AR	2q24.3	Sehr selten Allelische Phänotypen: u. a. dilatative Kardiomyopathie 1G (CMD1G), hypertrophe Kardiomyopathie 9 (CMH9)	#608807/+188840
LGMD 2K (mit geistiger Retardierung)	<i>POMT1</i> (Protein-O-Mannosyltransferase 1)	AR	9q34.1	Sehr selten Vermindertes bzw. unvollständig glykosyliertes α-Dystroglykan. Mutationsnachweis. Allelisch mit Walker-Warburg-Syndrom (WWS)	#609308/*607423
Gliedergürtelmuskeldystrophie mit Epidermolysis bullosa simplex (MD-EBS)	<i>PLEC1</i> (Plectin)	AR	8q24	Fehlende Plectin-Aktivität in Haut und Muskel (Immunhistochemie); einzelne Mutationen im Plectin-Gen nachgewiesen	#226670/*601282
Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD)	<i>PABPN1</i> [“poly(A)-binding protein 1”]	AD/AR	14q11.2- q13	Mutationsanalyse: AD: heterozygot für (GCG) ₈₋₁₃ Repeat. AR: homozygot für (GCG) ₇ Repeat. Histologisch: Nachweis von „rimmed vacuoles“. Ultrastrukturell: pathologische Filamente	#164300/602279
Bethlem-Myopathie	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A3</i> (Kollagen VI, Untereinheit α1, α2, α3)	AD	21q22.3 2q37	Genetische Heterogenie; bisher erst einzelne Mutationen in den α1-, α2- bzw. α3-Untereinheiten nachgewiesen. Allelisch mit Ullrich-kongenitaler-Muskeldystrophie (UCMD)	#158810/*120220/*120240/*120250
Proximale Muskelschwäche (Edström) (HMERF)	<i>TTN</i> (Titin)	AD	2q24.3	Frühe respiratorische Beteiligung Allelisch u. a. mit LGMD 12J, hypertropher familiärer Kardiomyopathie 9 (FHC9), dilatativer Kardiomyopathie 1G (CMD1G)	#603689/*188840
X-chromosomale Myopathie mit posturaler skapuloperonealer Muskelatrophie und „rigid spine“ (XMPMA)	<i>FHL1</i>	XR	Xq27.2		#300696
Skapuloperoneale Myopathie	<i>MYH7</i>	XD	Xq27.2		#300695

AR autosomal-rezessiv, AD autosomal-dominant, XR X-chromosomal-rezessiv, XD X-chromosomal-dominant. SCARMD „severe childhood autosomal-recessive muscular dystrophy“. Mod. nach Grimm et al. 2006 [5], mit freundlicher Genehmigung des Arcis-Verlages München.

Tab. 2 Kongenitale Muskeldystrophien					
Erbkrankheit (Symbol)	Gen (Genprodukt)	Erbgang	Genlocus	Hinweise zur Diagnostik	OMIM-Nummer
Klassische kongenitale Muskeldystrophie mit Merosin-Defizienz (MDC1A)	<i>LAMA2</i> (Merosin/Laminin α 2)	AR	6q22-q23	Leukoenzephalopathie in der MRT nachweisbar Immunhistochemisch: Merosin-Mangel in Muskel- oder Hautbiopsie (etwa 50% der Fälle mit klassischem Phänotyp); Nachweis von Mutationen	#607855/*156225
Kongenitale Muskeldystrophie mit sekundärer Merosin-Defizienz (MDC1B)	<i>MDC1B</i>	AR	1q42	Immunhistochemisch sekundärer partieller Laminin- α 2-Mangel, ausgeprägte Reduktion von α -Dystroglykan Mutationsnachweis möglich	*604801
Kongenitale Muskeldystrophie mit sekundärer Merosin-Defizienz (MDC1C)	<i>FKRP</i> („fukutin-related protein“)	AR	19q13.3	Immunhistochemisch vermindertes bzw. unvollständig glykosyliertes α -Dystroglykan, geringer sekundärer partieller Laminin- α 2-Mangel Mutationsnachweis möglich Allelische Phänotypen: LGMD2I, „muscle-eye-brain disease“ (MEB)	#606612/*606596
Kongenitale Muskeldystrophie mit geistiger Retardierung (MDC1D)	<i>LARGE</i> („acetyl-glucosaminyl-transferase-like protein“)	AR	22q12.3-q13.1	Mutationsnachweis	#608840/*606590
Kongenitale Muskeldystrophie Typ Fukuyama (FCMD)	<i>FCMD</i> (Fukutin)	AR	9q31	Häufig in Japan Partielle Merosin-Defizienz (sekundär) Augenbeteiligung, schwere mentale Retardierung. Mikropolygyrie Immunhistochemisch Laminin α 2 reduziert, α -Dystroglykan fehlt fast vollständig Mutationsnachweis möglich Allelisch mit Walker-Warburg-Syndrom (WWS)	#253800/*607440
Kongenitale Muskeldystrophie mit Integrin- α 7-Defizienz	<i>ITGA7</i> (Integrin α 7)	AR	12q13	Wie CMD ohne Merosin-Defizienz Bisher nur einzelne Patienten beschrieben	*600536
„Muscle eye brain disease“ (MEB)	<i>POMGNT1</i> (O-Mannose- β -1,2-N-Acetyl-Glucosaminyl-Transferase)	AR	1p34-p33	Augenbeteiligung, schwere Entwicklungsstörung des ZNS Mutationsnachweis möglich. Vermindertes bzw. unvollständig glykosyliertes α -Dystroglykan	#253280/*606822
Walker-Warburg-Syndrom	<i>POMT1</i> (Protein-O-Mannosyl-Transferase 1)	AR	9q34.1	Globale Entwicklungsstörung mit ausgeprägter ZNS-Fehlbildung (z. B. Lissenzephalie Typ II, zerebelläre Polymikrogyrie u. a.). Augenbeteiligung obligat Vermindertes bzw. unvollständig glykosyliertes α -Dystroglykan Allelisch mit LGMD 2K	#236670/*607423
„Rigid-spine-Syndrom“ (RSMD1)	<i>SEPN1</i> (Selenoprotein N1)	AR	1p35-36	Keine Merosin-Defizienz Kontrakturen ab der Kindheit, Rigid-spine-Syndrom in der 2. Lebensdekade Mutationsnachweis Allelisch mit „Multi-minicore-Myopathie“	#602771/*606210
Ullrich-Syndrom (UCMD)	<i>COL6A1</i> (Kollagen VI, Untereinheit α 1)	AR	21q22.3	Klinisch Überstreckbarkeit der distalen Gelenke in Kombination mit proximalen Kontrakturen	#254090/*120220/ *120240/*120250
	<i>COL6A2</i> (Kollagen VI, Untereinheit α 2)		21q22.3	Immunhistochemischer Nachweis eines Kollagen-VI-Mangels in Muskel- und Hautbiopsie Mutationsnachweis möglich.	
	<i>COL6A3</i> (Kollagen VI, Untereinheit α 3)		2q37	Genetische Heterogenie; allelisch mit Bethlem-Myopathie	

AR autosomal-rezessiv. Mod. nach Grimm et al. 2006 [5], mit freundlicher Genehmigung des Arcis-Verlages München.

Klassifikation der Muskeldystrophien

Die wichtigsten Muskeldystrophieformen und Hinweise zur Diagnostik sind in **Tab. 1** [5] aufgelistet. Die Klassifikation der Muskeldystrophien ist teilweise verwirrend, weil parallel klassische klinische Bezeichnungen nach den Erstbeschreibern (z. B. Muskeldystrophie Duchenne/Becker, Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie) bzw. der Verteilung der Symptome (fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie, Gliedergürteldystrophie), systematische Einteilungen nach klinischen Kriterien wie LGMD1A, B, C usw. und der Gendefekt (z. B. Dystrophinopathie, α -Sarkoglykanopathie) als wegweisend für die Bezeichnung verwendet werden. Für einige Krankheiten werden so bis zu 3 Bezeichnungen synonym verwendet.

Die Aufstellung macht deutlich, dass die adäquate Klassifikation von Muskeldystrophien nicht nur eine große Expertise, sondern auch ein umfangreiches Panel an Antikörpern erfordert, die nur am *unfixierten, tiefgefrorenen Muskelgewebe* funktionieren. Formalinfixiertes Gewebe ist für diese Diagnostik ungeeignet. Die Diagnostik der Muskelkrankheiten sollte auch deswegen einem ausgewiesenen Speziallabor vorbehalten bleiben.

Kongenitale Muskeldystrophien

Kongenitale Muskeldystrophien („congenital muscular dystrophies“, CMD) umfassen eine heterogene Gruppe von autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen (**Tab. 2**), die durch eine Muskelschwäche und Hypotonie seit der frühen Kindheit und dystrophische Veränderungen in der Muskelbiopsie charakterisiert sind. Sie sind auf Mutationen in Genen zurückzuführen, die u. a. Komponenten der extrazellulären Matrix und der transmembranösen Proteinkomplexe, Kernmembranproteine oder in die Glykosylierung involvierte Proteine kodieren [11]. Es ist aber zu berücksichtigen, dass ständig neue Mutationen und potenzielle Kandidatengene beschrieben werden, so dass die Liste nur den derzeitigen Stand wiedergibt und laufend aktualisiert werden muss.

Außer den in der **Tab. 2** aufgeführten CMD mit definiertem Genort gibt auch eine Vielzahl von bisher unklassifizierten CMD. Kongenitale Verläufe können in Ausnahmefällen auch bei den Dystrophinopathien, der fazio-skapulo-humeralen Muskeldystrophie oder bei Sarkoglykanopathien vorkommen [1, 3, 4].

Die Bestimmung der Kreatinkinase (CK) ist eine wichtige Screening-Methode. Bei der kongenitalen Muskeldystro-

phie MDC1A, MDC1B, MDC1C, der Fukuyama-Muskeldystrophie (FCMD), der „muscle-eye-brain disease“ (MEB) oder dem Walker-Warburg-Syndrom (WWS) ist die CK meist deutlich erhöht, dagegen bei der kongenitalen Muskeldystrophie Typ Ullrich (UCMD) oder der kongenitalen Muskeldystrophie mit „Rigid-spine-Syndrom“ (RSMD1) nur leicht erhöht oder normal [11]. Eine normale CK schließt daher eine kongenitale Muskeldystrophie nicht aus.

Durch den Nachweis von Merosin und α -Dystroglykan [11] können *Merosin-positive* von *Merosin-negativen* CMD abgegrenzt werden. Letztere werden dann in *vollständige* und *partielle Merosin-Defizienz* unterschieden, wobei Antikörper gegen verschiedene Epitope des Proteins eingesetzt werden müssen. Das Fehlen von α -Dystroglykan spricht für eine Störung der Glykosylierung (posttranslationale Störung), die bei einigen Formen der CMD (MDC1C, FCMD, MEB, WWS) pathophysiologisch von Bedeutung zu sein scheint. In Ergänzung der immunhistochemischen bzw. Immunfluoreszenzuntersuchung kann die Durchführung eines Westernblots zur Differenzierung zwischen quantitativen und qualitativen Veränderungen auf Proteinebene erforderlich sein.

Ausstattungen für Pathologie und Histologie

Qualität ergibt sich nicht nur durch die sorgsame Fertigung aller Produkte, sondern gerade durch die praxisingerechte Entwicklung aller Komponenten.

Wir entwickeln unsere Produkte immer aus dem Blickwinkel unserer Kunden, damit Sie Ihre Arbeit ein Stück weit leichter und effizienter gestalten können.



Zuschneidereich mit Brückenaufbau

Sprechen Sie mit uns: gebührenfrei unter 0 800 / 58 43 56 33.

KUGEL Medizintechnik
Vertriebs GmbH

Hermann-Köhl-Straße 2A
DE-93049 Regensburg
Telefon 09 41/20 86 48-0
Telefax 09 41/20 86 48-29

www.kugel-medical.de



KUGEL
medical



Herzbeteiligung bei Muskeldystrophien

Erkrankungen wie die Muskeldystrophie Duchenne/Becker, Sarkoglykanopathien, die Emery-Dreifuss-Muskeldystrophien (unabhängig vom zugrundeliegenden Gendefekt), myotonische Dystrophie, Calpainopathie und die Merosin-negative kongenitale Myopathie können mit einer Herzbeteiligung in Form einer Kardiomyopathie mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod der Patienten assoziiert sein [9]. Bei diesen Patienten empfiehlt sich eine regelmäßige kardiologische Untersuchung. Die Kardiomyopathie kann auch das führende Symptom sein und erst sekundär zur Diagnose der Muskeldystrophie führen.

Bei der FSH-Dystrophie, der okulopharyngealen Muskeldystrophie und bei der Merosin-positiven kongenitalen Myopathie ist im Allgemeinen keine Herzbeteiligung zu erwarten.

Fazit für die Praxis

Die Diagnose „Muskeldystrophie“ umfasst heutzutage die Bestimmung des zugrundeliegenden Gendefekts. Mit immunhistochemischen und molekulargenetischen Methoden können mehr als 40 verschiedene Krankheitsformen abgegrenzt werden, die durch bestimmte Proteindefekte bzw. definierte Genloci charakterisiert sind und denen bestimmte Phänotypen zugeordnet werden können. Die Diagnostik erfordert unfixiertes, schockgefrorenes Muskelgewebe und sollte einem Speziallabor mit entsprechender Expertise vorbehalten bleiben.

Korrespondenzadresse

PD Dr. E. Neuen-Jacob
 Institut für Neuropathologie,
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
 Neuen-Jacob@med.uni-duesseldorf.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bönnemann K, Bushby K (2004) The limb-girdle muscular dystrophies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, 3rd edn, vol II. McGraw-Hill, New York, pp 1077–1121

2. Brais B, Tomé FMS (2004) Oculopharyngeal muscular dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, 3rd edn, vol. McGraw-Hill, New York, pp 1147–1161

3. Engel AG, Ozawa E (2004) Dystrophinopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, 3rd edn, vol II. McGraw-Hill, New York, pp 961–1025

4. Flanigan KM (2004) Facioscapulohumeral muscular dystrophy and scapuloperoneal disorders. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, 3rd edn, vol II. McGraw-Hill, New York, pp 1123–1133

5. Grimm T, Kreß W, Aichinger E et al (2006) Neuromuskuläre Erkrankungen: Erbgang, Genort, Genprodukt, molekulargenetische Diagnostik. In: Dengler R, Neundörfer B, Fischer W (Hrsg) Jahrbuch der neuromuskulären Erkrankungen 2006. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. Arcis-Verlag, München, S 228–233

6. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM (1987) Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 51:919–928

7. Maraldi NM, Merlini L (2004) Emery-Dreifuss muscular dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, 3rd edn, vol II. McGraw-Hill, New York, pp 1027–1037

8. Neuen-Jacob E (2005) Neuropathologische Biopsie-Diagnostik. In: Berlit P (Hrsg) Klinische Neurologie, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 199–209

9. Nigro G, Comi LI, Politano L, Nigro G (2004) Cardiomyopathies associated with muscular dystrophies (2004) In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, 3rd edn, vol II. McGraw-Hill, New York, pp 1239–1255

10. Schröder JM (2002) Muskeldystrophien. In: Peiffer J, Schröder JM, Paulus P (Hrsg) Neuropathologie. Morphologische Diagnostik der Krankheiten des Nervensystems und der Skelettmuskulatur, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 621–637

11. Voit T, Tomé FMS (2004) The congenital muscular dystrophies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, 3rd edn, vol II. McGraw-Hill, New York, pp 1203–1237

Wachstumsfaktoren vermitteln Tumorschmerzen

Krebspatienten leiden häufig unter sehr starken Schmerzen, die mit herkömmlichen Medikamenten nicht wirksam behandelt werden können.

Wissenschaftler des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg konnten an Blutserum und Gewebe von Mäusen zeigen, dass Krebstumoren zwei bestimmte Signalfaktoren freisetzen. Diese Signalfaktoren, die bislang nur als Wachstumsfaktoren für blutbildende Stammzellen bekannt waren, machen die Nervenzellen besonders empfindlich und verstärken das Tumorwachstum.

Blockierten die Forscher im Tierversuch die Einwirkung der Signalfaktoren auf die Nervenzellen durch Antikörper, so nahmen sowohl die Empfindlichkeit der Nervenzellen als auch das Tumorwachstum ab.

Weitere Forschungsarbeiten müssen nun zeigen, ob diese Anwendung auch in menschlichem Gewebe möglich ist. Dann wäre es denkbar, solche „Eiweiß-Blocker“ direkt in den Tumor zu spritzen und damit Schmerzen zu verringern und Nebenwirkungen für den Patienten zu vermeiden.

Literatur:

Schweizerhof M, Stösser S, Kurejova M et al (2009) Hematopoietic colony stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. Nature Medicine Epub ahead of print

Quelle:

Medizinische Fakultät Heidelberg,
www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de