

# THERAPIE WOCHE

WOCHENSCHRIFT FÜR PRAKTISCHE MEDIZIN

## Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei myogenen und neuromuskulären Erkrankungen

R. Beckmann

Universitäts-Kinderklinik, Abteilung Pädiatrische Muskelerkrankungen  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. R. Beckmann), Freiburg i. Brsg.

---

Langzeitbeobachtungen lassen erkennen, daß trotz des bisherigen Fehlens einer kausalen Behandlung bei der Duchenne-Muskeldystrophie nicht nur krankengymnastisch, sondern auch medikamentös bereits eine begrenzte, wenngleich passagere Beeinflussung möglich sein kann. Die vergleichende katamnestiche Auswertung von 620 Krankengeschichten demonstriert, daß es bei zahlreichen Knaben mit dieser genetisch bedingten, dystrophischen Myopathie gelingt, die Gehfähigkeit im Durchschnitt um 15 Monate, zum Teil um einige Jahre, länger zu erhalten als bei einer Gruppe, die nur krankengymnastisch behandelt wurde. Die Grundlagen für solche Therapieversuche wurden dargelegt. Die vorliegende Arbeit berichtet über Ergebnisse mit zytoplasmatischen Substanzen.

Irrespective of the fact that there is still no causative treatment available long time studies have shown that Duchenne's dystrophy can be influenced not only by physiotherapy but to a certain degree also by drug therapy, even though the effects thus achieved are of a transient nature. There is evidence from a comparative evaluation of 620 follow-up histories that in a large number of boys suffering from this genetic, dystrophic myopathy the ability to walk could be prolonged by an average of 15 months — in some cases even for some years — as compared to a group, where treatment was based on physiotherapy only. The fundamentals of these attempts at treatment are discussed. The present report summarizes the results obtained with cytoplasmic preparations.

---

Myogene und neuromuskuläre Erkrankungen finden meist geringe Beachtung. Dies ist um so weniger verständlich, als die Skelettmuskulatur das größte parenchymatöse Organ des menschlichen Körpers darstellt. Etwa 42% der Körpermasse bestehen aus quergestreiften Muskeln. Ein Drittel der zirkulierenden Blutmenge ist in den 327 — mit Ausnahme der Zunge — paarig angelegten Muskeln enthalten, und zwei Drittel aller Stoffwechselforgänge laufen in ihnen ab. Vielleicht liegt eine Erklärung darin, daß bei der Vorstellung einer Muskelkrankheit oder Myopathie nur an den sogenannten erblichen Muskelschwund, d. h. an die progressiven

Muskeldystrophien, gedacht wird, die immer noch wegen des Fehlens einer kausalen Behandlung und damit ihrer Unheilbarkeit ein großes therapeutisches Problem darstellen.

---

## Progressive Muskeldystrophie (Duchenne)

---

In neuerer Zeit hat jedoch das Wissen um diese Erkrankung eine wesentliche Ausweitung erfahren und erkennen lassen, daß bei differentialdiagnostischer Abgrenzung und

frühzeitiger Erfassung bei manchen Formen bereits gezielte und erfolgreiche therapeutische Maßnahmen möglich sind. Hingewiesen sei auf die entzündlichen Myopathien, u. a. die Dermatomyositis und auf die Myasthenia gravis. Besonders an der problematischen Duchenne-Muskeldystrophie, der häufigsten erblichen Erkrankung der Skelettmuskulatur im Kindesalter, läßt sich zeigen, daß wichtige Einblicke in die Pathogenese und aktuelle Erkenntnisse eine Ausgangsbasis für eine mögliche, und zwar spürbare Verlangsamung des Muskelprozesses oder auch einen begrenzten Stillstand erhoffen lassen.

Myogene Erkrankungen können primär wie sekundär, beispielsweise als Begleitmyopathien bei Kollagenosen vorkommen, die primären wiederum degenerativ oder entzündlich. Zu den entzündlichen Formen gehören u. a. die pseudo-myopathische Polymyositis sowie jene, die durch Viren, Bakterien, Parasiten verursacht werden. Zahlreich sind inzwischen neu erkannte, primäre Muskelerkrankungen, die auf Störungen der Ontogenese beruhen, z. B. die Stäbchen- oder Nema-line-Myopathie, und — wegen ihrer meist relativ guten Prognose — als kongenital und stationär beschrieben wurden. Zunehmende Beachtung finden inzwischen endokrin bedingte, metabolisch-symptomatische und weitere, wie die exogenen bzw. toxisch bedingten Myopathien, darunter solche, die auf Nebenwirkungen von Medikamenten beruhen.

Neuromuskuläre Erkrankungen sind Systematrophien und beruhen auf Störungen des zentralen und/

oder peripher motorischen Neurons bzw. auf dem Untergang von Nervenzellen in den spinalen Ganglien sowie Degeneration der Leitungsbahnen, zumal der Hinterstränge mit symmetrischer Degeneration peripherer Nerven. Häufige und wichtige Formen sind die spinalen Muskelatrophien vom Typ Werdnig-Hoffmann, Kugelberg-Welander sowie die neuralen Muskelatrophien, etwa vom Typ Charcot-Marie-Tooth oder Déjérine-Sottas.

Leit- oder Warnsymptome, nicht nur in Verbindung mit Allgemeinerkrankungen, bilden Klagen über eine generalisierte und anhaltende Schwäche und Muskelermüdbarkeit. Klinische Symptome sind zudem Hypotonie der Muskeln, Bewegungsschwäche und Bewegungsarmut, schlaffe Paresen der Gliedmaßen, bisweilen Kopfhebe- und Kopfhaltenschwäche, Muskelatrophien, echte und Pseudohypertrophien von Muskeln, Reflexabschwächung bis zu dessen Erlöschen. Bei Myositiden kommt es fakultativ zu Schmerzen und Muskelkrämpfen. Bestimmte Stoffwechselmyopathien sind nicht nur von Muskelmüdigkeit gekennzeichnet, sie zeigen auch Muskelsteifen oder -verhärtungen. Myotone Symptome nach Beklopfen — etwa mit dem Reflexhammer — können auch sichtbar werden, und zwar als Muskelwulst mit einer Muskeldelle. Folgezustände zahlreicher Erkrankungen sind Gelenkkontrakturen und Skelettdeformitäten.

Hinweisend auf eine mögliche myogene oder neuromuskuläre Erkrankung bei Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern sind verzögerte statomotorische Entwicklung, zu-

**Tabelle 1 Stadieneinteilung bei progressiver Muskeldystrophie Duchenne**

Grad	Klinische Charakterisierung
0	Klinisch unauffällig, erhöhte Serumenzyme (Phosphokreatinkinase, Aldolase u. a.)
1	Leichte Muskelschwäche mit Neigung zum Stolpern und Fallen. Springen nicht möglich
2	Anomalie in Haltung (Lordose) und Gang (Watscheln). Treppensteigen ohne Hilfe möglich. Hebetätigkeit erschwert
3	Watschelgang. Treppensteigen nur mit Hilfe des Geländers möglich
4	Gehen ohne Hilfe möglich. Treppensteigen trotz Zuhilfenahme des Geländers mühsam und sehr langsam
5	Schwer ausgeprägter Watschelgang. Treppensteigen und Aufstehen vom Stuhl unmöglich.
6	Schwerfälliges Gehen mit Unterstützung und Aufrichten über „Vierfüßlerstellung“ möglich
7	Im Fahrstuhl. Verrichtungen des täglichen Lebens können im Fahrstuhl und Bett ohne Hilfe ausgeführt werden.
8	Im Fahrstuhl. Sitzhaltung noch möglich. Verrichtungen des täglichen Lebens nur mit fremder Hilfe ausführbar
9	Nur noch begrenzt rollstuhlfähig. Auf vielfältige Hilfe angewiesen
10	Ständig bettlägerig. Sitzen unmöglich. Minimale Verrichtungen des Lebens nur mit fremder Hilfe ausführbar

nehmende Kraftlosigkeit, Schwäche in den Armen und Beinen, Gangunsicherheit, Stolpern, vermehrtes Fallen, gestörte Feinmotorik, manuelle Ungeschicklichkeit, erschwertes Aufrichten aus dem Liegen oder Sitzen und Abstützen an sich selbst, Schwierigkeiten beim Treppensteigen, das mit Anstrengung, Stufe um Stufe, unter Hochziehen am Geländer erfolgt, außerdem allgemeine Unbeholfenheit bis zur Tollpatschigkeit, Ermüdung beim Spielen sowie bei handschriftlichen Aufgaben oder Hausarbeiten.

Den Ablauf bei der Duchenne-Muskeldystrophie demonstriert — mit der Charakterisierung der bewegungsfunktionellen Einbußen nach Stadien — Tabelle 1.

Vordergründig sind bei der Diagnostik folgende Fragen:

1. Liegt eine primär myogene Erkrankung vor?
2. Ist diese Erkrankung progressiv dystrophisch, entzündlich, kongenital und stationär, metabolisch?
3. Kann die Erkrankung spinal oder neural bedingt sein?
4. Besteht eine funktionelle Myopathie?

## Diagnostik

Eingehende Anamnese und klinische Untersuchung mit der Berücksichtigung des Manifestationsalters, des Krankheitsverlaufs und genetischer Gegebenheiten bleiben selbstverständlich eine unentbehrliche

Voraussetzung für das weitere diagnostische Vorgehen. Ohne elektrophysiologische, biochemische, feingewebliche, enzymhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen ist an eine Differenzierung oder Klassifizierung nicht zu denken.

Die Fülle der myogenen und neuromuskulären Erkrankungen erlaubt nur einen begrenzten Einblick, wichtiger dürften einige Empfehlungen für die Praxis sein: So stellen sich Fragen nach einer heredofamiliären Krankheitsbelastung, nach der Art der Beschwerden und ob die Verlaufsdynamik schubweise, chronisch oder periodisch abläuft. Bei der körperlichen Untersuchung sind die Inspektion mit der Beachtung des Ausmaßes von Atrophien, der Symmetrie und Asymmetrie des Muskelprofils, der Gang, die Körperhaltung, die Prüfung der Motilität und der Reflexe, von Funktionen des täglichen Lebens, eine große diagnostische Hilfe.

Die normale Muskulatur zeigt im histologischen Bild uniforme Muskelfaserkaliber mit subsarkolemmal gelegenen Kernen und polygonal konturierter Faserperipherie. Bei spinal-atrophischem Prozeß sieht man felderförmige Verschmälerungen der Muskelfasern, die kantig und elongiert erscheinen, die subsarkolemmal gelegenen Kerne sind vermehrt; Ursache ist die Degeneration der Vorderhornanglienzellen im Rückenmark, im peripher motorischen Neuron.

Entzündliche Vorgänge können im Muskel nicht nur zur Infiltration von Leukozyten, Lymphozyten und Histiocyten führen, sondern wie bei der pseudomyopathischen Poly-

myositis, einem Krankheitsbild, das Formen der Muskeldystrophie und der proximalen spinalen Muskelatrophie vom Typ Kugelberg-Welander völlig imitieren kann, auch zu degenerativen Veränderungen.

Degenerative Muskelschäden, wie sie für die Muskeldystrophie typisch sind, bestehen in der Unterschiedlichkeit der Muskelfaserkaliber, die teils atrophisch, teils hypertrophisch, teils normal sind, je nach Schweregrad des jeweiligen Krankheitsstadiums, zu dem die muskelpathologische Untersuchung erfolgte. Die Muskelzellen zeigen zentral gelegene Kerne, Spaltbildung und Ersatz zugrundegegangener Muskelfasern durch funktionsuntüchtiges Binde- und Fettgewebe. Im präklinischen oder frühen Stadium der Muskeldystrophie sind die pathologischen Veränderungen relativ gering ausgeprägt. Erst wenn mehr als 50% der Skelettmuskelfasern dystrophisch zerfallen sind, kommt es zu klinischen Symptomen. Von den mehr als 30 heute abgrenzbaren Muskeldystrophien sind die in Tabelle 2 ersichtlichen Formen am ehesten zu beobachten. Die nach Duchenne de Boulogne benannte maligne Beckengürtelform der Knaben wird am häufigsten diagnostiziert; deren Vorkommen ist mit 1 auf 3000 bis 4000 Neugeborene beider Geschlechter zu beziffern, d.h. auf etwa 1700 bis 2000 neugeborene Knaben kommt ein Fall mit Duchenne-Muskeldystrophie.

Führende Merkmale der Duchenne-Muskeldystrophie enthält Tabelle 3. Der Vererbungsmodus ist X-chromosomal rezessiv. Die Mütter fungieren als Konduktorinnen; die Hälfte der Schwestern der Betroffene-

**Tabelle 2 Einteilung der dystrophischen Myopathien**

*I. X-chromosomale Muskeldystrophien*

1. infantile maligne Beckengürtelmuskeldystrophie (Duchenne)
2. juvenile maligne Beckengürtelmuskeldystrophie (Becker-Kiener)
3. skapulo-humero-distale Muskeldystrophie mit Frühkontrakturen und Herzrhythmusstörungen (Cestan-Lejonne, Emery-Dreifuß)
4. hemizygot letale Beckengürtelmuskeldystrophie (Henson-Müller-de Myer)
5. Duchenne-Muskeldystrophie bei Mädchen
6. späte Beckengürtelmuskeldystrophie (Heyck-Laudahn)
7. skapulo-peroneale Muskeldystrophie

*II. Rezessiv-autosomale Muskeldystrophien*

1. Gliedergürtelmuskeldystrophien (Leyden, Möbius)
  - a) infantiler Beckengürteltyp
  - b) juveniler Beckengürteltyp
  - c) adulter Beckengürteltyp
  - d) Schultergürteltyp
2. kongenitale Muskeldystrophien
  - a) Typ de Lange (maligne)
  - b) Typ Batten-Turner (benigne)
  - c) Typ Fukuyama (mit neurologischen Störungen)

*III. Dominant autosomale Muskeldystrophien*

1. Schultergürtel- bzw. juvenile Muskeldystrophie
  - a) fazio-skapulo-humerale Form (Landouzy-Déjerine)
  - b) skapulo-humerale Form (Erb)
2. distale Muskeldystrophien
  - a) Myopathia distalis tarda hereditaria (Welander)
  - b) Myopathia distalis juvenilis hereditaria (Biernard)
  - c) dominant erbliche ascendierende Muskeldystrophie (Barnes) bzw. progressive Muskeldystrophie vom atrophischen distalen Typ (Milhorat und Wolff)
3. okuläre Muskeldystrophien
  - a) okuläre exophthalmische Muskeldystrophie (Fuchs, v. Gräfe, Kiloh und Nevin)
  - b) okuläre Myopathie mit Pigmentdegeneration der Netzhaut (Chamlin)
  - c) okulo-pharyngeale Muskeldystrophie (Taylor)
  - d) Ophthalmoplegia plus (Kearns-Syndrom)
4. skapulo-peroneale Muskeldystrophie

*IV. Arthromyogryposis multiplex congenita (myopathische Form)*

*V. Sonderformen*

1. familiäre kongenitale Muskeldystrophie mit Gonadendysgenese (Bassoe)
2. klimakterische Myopathie (Menopause oder „late onset“-Myopathie)

**Tabelle 3 Maligne Beckengürtelmuskeldystrophie (Duchenne)**

**Klinisches Bild**

Meist verzögerte statomotorische Entwicklung oder Verlust der motorischen Funktionen nach zunächst unauffälliger Säuglings- und Kleinkindzeit

Manifestation zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr

Beginn der Muskelschwäche am Beckengürtel und an den Oberschenkeln — zunehmende Atrophien

Watscheln, Zehengang, erschwertes Aufrichten aus dem Sitzen und Liegen. Hochklettern an sich selbst über die sogenannte Vierfüßlerstellung (Gowersches Zeichen) oder Abstützen an Möbeln (Wänden)

Pseudohypertrophien — besonders der Waden —, nicht gesetzmäßig, wengleich häufig. Oft Zungenmuskelhypertrophie

Mit zunehmendem Bewegungsverlust unbehandelt Ausbildung von Kontrakturen: Spitzfüße, Kontrakturen in den Kniegelenken, in den Hüften, Ellenbeugen, Schultergelenken

Später Befall des Schultergürtels: sogenannte „lose Schultern“ (abstehende Scapulae), Schultersteigen

Selten auch Gesichtsmuskulatur betroffen

Wirbelsäulen- und andere Skelettdeformierungen im weiteren Krankheitsverlauf — Trichterbrust

Herzbeteiligung („dystrophic heart disease“)

**Progression**

Stetig, doch mit unterschiedlicher Schnelligkeit, längere Stillstände möglich. Zwischen dem 12. und 15. Lebensjahr meist gehunfähig.

Tod gewöhnlich vor Erreichen des 20. bis 25. Lebensjahres (pulmonal, kardial).

**Frühd Diagnose der Duchenne-Muskeldystrophie**

bereits im Nabelschnurblut möglich! Auch CK-Screening!

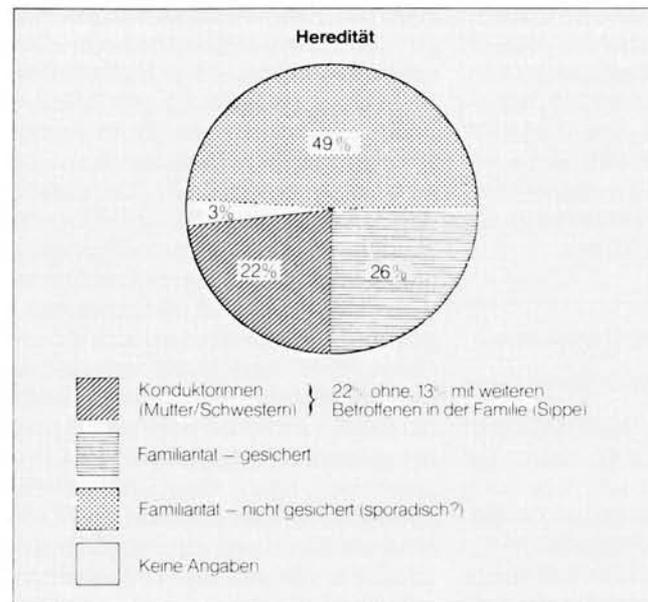
nen kommen wiederum als Konduktorinnen in Betracht. Die genaue Lokalisation des Gens für die Ausprägung der Duchenne-Muskeldystrophie ist nicht bekannt. Möglicherweise liegt er auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Thomson).

**Klinik**

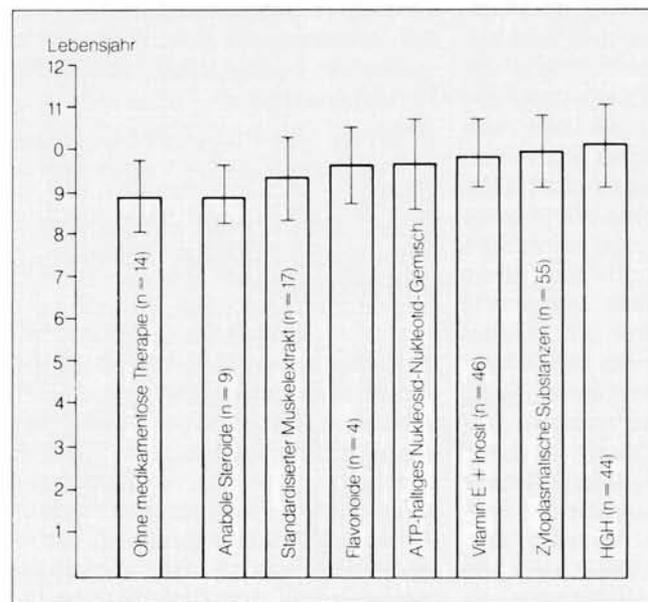
Allerdings ist nur bei einem Drittel der Patienten eine familiäre Belastung mit Muskeldystrophie bei einem mütterlichen Verwandten

nachweisbar (Abb. 1). Bei einem weiteren Drittel ist eine Spontanmutation in der Eizelle der Mutter anzunehmen und bei dem letzten Drittel die Folge einer Mutation am X-Chromosom eines männlichen oder weiblichen Vorfahren, wodurch die Mutter Genträgerin oder Konduktorin der Muskeldystrophie wird, ohne vorherige Manifestation in der Familie. Somit werden wahrscheinlich nur zwei Drittel der Duchenne-Knaben von Konduktorinnen geboren. Die Identifizierung der Konduktorinnen und die genetische Beratung sind für die Verhütung der Muskeldystrophie von entscheidender Bedeutung.

Die Duchenne-Muskeldystrophie



**Abbildung 1 Familiäre Belastung bei Muskeldystrophie**



**Abbildung 2 Progression der Duchenne- Muskeldystrophie**

führt schmerzlos und progressiv zum Bewegungsverlust (Abb. 2); der Verlauf ist immer ungünstig. Die Knaben werden mit 8 bis 10, seltener mit 12 Jahren invalide und schließlich völlig immobil. Sie sterben meist noch vor Erreichen des zweiten Lebensjahrzehnts an kardio-pulmonaler Insuffizienz.

---

## Zur Problematik von Therapieversuchen

---

Bekanntlich gibt es bisher leider keine kausale Behandlung der Muskeldystrophie. Grundsätzlich werden dennoch in unserer Klinik verfügbare Möglichkeiten und die Chancen einer therapeutischen Beeinflussung wahrgenommen. „Nicht heilbar“ heißt nicht, daß es keine Möglichkeit für eine wenigstens begrenzte, vorübergehende Beeinflussung gibt, auch wenn diese mit Unsicherheiten belastet bleibt oder ein Versagen — im Einzelfall — in Kauf genommen werden muß. Der Entschluß zu wenigstens symptomatischen Maßnahmen ergibt sich, wie bei anderen unheilbaren Krankheiten auch, wesentlich aus der menschlichen Situation, d.h. der Zuneigung und Sorge um den Kranken, das muskeldystrophische Kind wie den erwachsenen Patienten. Unsere Therapieversuche stützen sich auf schon vorliegende pathogenetische Erkenntnisse. Aktuelle Hypothesen sehen die Ursache der Muskeldystrophie in einem primären, strukturellen und/oder metabolischen Membrandefekt der Muskel-

zelle mit einer verminderten Aktivität der Natrium-Kalium-Adenosin-triphosphatase, in einer fehlerhaften Muskelproteinsynthese mit falscher Nukleosidfrequenz und in einer Bindegewebshypothese. Letztere stützt sich auf erhöhte Aktivitäten der 5-Nukleotidase im Muskelparenchym, eine damit verbundene überschießende Bindegewebssynthese mit Mikrozirkulationsstörungen und einem sekundären Enzymefflux. Eine weitere Hypothese besteht in der Annahme einer Enzymopathie; sie stützt sich auf die permanent erhöhten glykolytischen Enzyme im Serum, insbesondere die CK-MM. Dieser Efflux an Zellinhaltsstoffen wird als Folge der genetisch bedingten Muskelfaserdegeneration gewertet.

Aus klinischen, biochemischen, histochemischen und histologischen Befunden geht hervor, daß verschiedene Steuerungsmechanismen bei der Muskeldystrophie eine Rolle spielen. In erster Linie ist damit die Muskeldystrophie

1. auf eine qualitative und quantitative pathologische Proteindegradation,
2. auf einen Mangel an Energiebildung und Energiebereitstellung zurückzuführen.

Für die Proteindegradation bei menschlicher Muskeldystrophie könnten Befunde sprechen, nach denen bei genetisch bedingter Muskeldystrophie bestimmter Tierspezies Erfolge mit den von Umezawa gefundenen Proteinaseinhibitoren, insbesondere Leupeptin und Bestatin, erzielt wurden. Der Wirkungsmechanismus der Proteinaseinhibitoren ist bisher allerdings nicht ge-

klärt. Vermutlich handelt es sich nicht allein oder überwiegend um einen Effekt der Hemmung von intrazellulären Proteinasen.

Eine Restitutio ad integrum ist nicht zu erwarten. Jede therapeutische Maßnahme, die zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufes führen kann, ist dennoch eine ärztliche Aufgabe. So wird ja auch die Krankengymnastik, obwohl sie von vornherein ihre Grenzen im schicksalhaften Verlauf der Duchenne-Muskeldystrophie hat, als selbstverständliche Notwendigkeit betrachtet zur Erhaltung und Verbesserung der Funktionen sowie zur Vermeidung von Kontrakturen. Darüber hinaus sind jedoch auch begründete medikamentöse Maßnahmen einzusetzen.

Randomisierte Studien werden zwar eingeleitet, bisher ergeben sich jedoch folgende Schwierigkeiten:

1. Die Zuwachsrate neuer Fälle in einer Klinik ist gering. In der Abteilung Pädiatrische Muskelerkrankungen der Universitäts-Kinderklinik Freiburg können wir mit 30 Neuzugängen pro Jahr rechnen; im Laufe von 25 Jahren wurden 703 Knaben mit Duchenne-Muskeldystrophie erfaßt. Eine Doppelblindstudie müßte sich demnach auf mehrere Jahre erstrecken.
2. Die Anwendung eines in diesem Zeitraum neu entwickelten Medikaments wäre erst nach Beendigung der Doppelblindstudie möglich.
3. Bei Versagen eines Medikaments konnte in unserer Klinik in vielen Fällen durch Wahl anderer Agenzien eine Verbesserung auch in wiederholten Fällen er-

reicht werden. Würde man derartige Versuche auf der Basis von Doppelblindstudien durchführen, müßte auf diese therapeutische, wenngleich begrenzte, passagere Hilfe verzichtet werden. Hieraus ergeben sich wiederum ethische Probleme.

---

## Pathogenese

---

Pathogenetisch läßt sich der Ablauf bei der Muskelzelledegeneration etwa wie folgt darstellen:

Am Anfang steht der genetisch bedingte Defekt in der Muskelzellmembran mit erhöhtem Influx von Kalziumionen, mitochondrialer Überladung mit Kalzium und Dekompensation mit verminderter Energiebereitstellung. Es ist bewiesen, daß die Membranproteine der Muskelzelle eindeutig vermindert sind. Die Überladung mit Kalzium beginnt frühzeitig, schon in fetalen und präklinischen Stadien, und betrifft auch die Muskelzellkerne und das sarkoplasmatische Retikulum. Parallel dazu kommt es zu einem Efflux von Muskelzellenzymen und anderen Zellinhaltsstoffen in das Serum, wo dann u.a. erhöhte Aktivitäten der CK-MM nachweisbar sind. Die Chronizität dieses Vorgangs bewirkt eine gesteigerte Enzymsynthese. Klinisch resultiert ein Stadium, in dem zunächst keine Funktionseinbußen festgestellt werden. Im weiteren Verlauf kommt es zunehmend zur Dekompensation der Muskelzelle. Die Resynthese ist begrenzt, die energieproduzierenden Mechanismen sind limitiert, es

kommt zu eigentlichen Zellschädigungen mit ersten klinischen Symptomen.

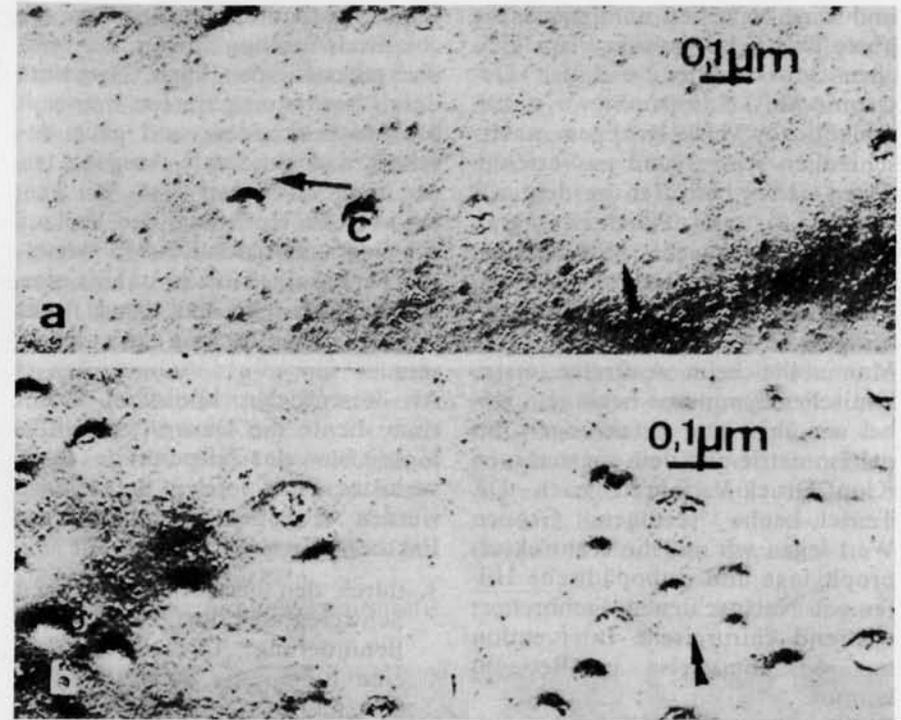
Im dritten Stadium der Muskeldystrophie führt das Zellversagen zu schweren Störungen in der Energieproduktion (ATP, Kreatinphosphat und schließlich zur Muskelnekrose mit Phagozytose) sowie zur Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Weitere motorische Funktionseinbußen sind die Folge. Im vierten Stadium schließlich kommt es zum völligen Schwund der Muskelzelle, klinisch resultiert nunmehr der Ausfall der motorischen Funktionen. In Abbildung 3 sind zwei Muskelzellen gezeigt, wie sie sich im Elektronenmikroskop

darstellen. Man sieht im oberen Anteil eine noch intakte Muskelzellmembran, darunter, daß diese Membran weitgehend zerstört ist und das Zytoplasma mit seinen Anteilen, darunter Mitochondrien und Zellkernen, Auflösungsvorgängen unterliegt.

Deutlich sind Einlagerungen von Kalzium in Mitochondrien zu erkennen. Schließlich werden die Mitochondrien immer mehr kalziumüberladen. Die Folge ist die Muskelzelledegeneration, die progressive Muskeldystrophie. Bei Auflichtfluoreszenz nach Morin-Färbung ist bereits im präklinischen Stadium ein vermehrter Einstrom von Kalzium in die Zelle zu erkennen (Abb. 4).



**Abbildung 3** zeigt ultrastrukturell die Randbezirke zweier Muskelzellen. Bei der oberen ist das Sarkolemm (→) mit der Muskelzellmembran und Basalmembran erhalten. Bei der unteren dystrophischen Muskelfaser ist dagegen die Muskelzellmembran nicht mehr darstellbar bei z.T. erhaltener Basalmembran (→)



**Abbildung 4a und b** Gefrierbruchdarstellung des Plasmalemm von Skelettmuskelzellen.

a) Innere Bruchfläche einer normalen Skelettmuskelzellmembran. Einfaltungen des transversal-tubulären Systems (c). Neben zahlreichen Einzelpartikeln in der Membrangrundmatrix sogenannte „square arrays“ (→).

b) Zellmembranbruchfläche einer Muskelzelle bei Duchenne-Muskeldystrophie. Verminderung der Membranpartikel als Ausdruck der molekularen Architekturveränderung des Plasmalemm. Bedampfungsrichtung: →→

Die Folge ist zunächst — nach der von verschiedenen Autoren postulierten Hypothese — daß diese toxische Anhäufung von Kalzium eine Störung der Energieproduktion bewirkt, mit einer Hemmung der notwendigen Kalziumausschleusung und damit einen Zelluntergang. Vermutlich können kalziumaktivierte Proteasen den Abbau myofibrillärer Proteine, z.B. von Aktin und Myosin, zusätzlich begünstigen.

## Eigene Erfahrungen mit Therapieversuchen

Diese Darstellung der Pathogenese ist wertvoll im Hinblick auf Therapieversuche, auch wenn Fragen offenbleiben. Stets liegt bei der Muskeldystrophie ein Nebeneinander aller dieser Vorgänge im selben Muskel vor; ein Auseinanderhalten der klinischen Stadien ist erschwert

und wird bisweilen unmöglich. Bis heute ist unklar, warum beim gleichen Muskel leiden wie der Duchenne-Muskeldystrophie unterschiedliche Muskelgruppen unterschiedlich schwer und zu verschiedenen Zeiten betroffen werden.

Obligat für alle Patienten waren physiotherapeutische Maßnahmen. Deren Wert ist anerkannt, jedoch sind auch der Physiotherapie Grenzen gesetzt.

Man sollte beim Auftreten erster klinischer Symptome beginnen, wobei wir über gute Erfahrungen mit der Isometrie und dem sogenannten Klopff-Druck-Verfahren nach Dr. Teirich-Leube verfügen. Großen Wert legen wir auf die Kontrakturprophylaxe und orthopädische Hilfen wie Nachtschienen, Stehbretter; während chirurgische Intervention nur ausnahmsweise in Betracht kommt.

Wir verfügen über Erfahrungen einer medikamentösen Beeinflussung bei 620 von 703 Knaben mit Duchenne-Muskeldystrophie, die in unserer Klinik in den vergangenen 25 Jahren gesammelt und katamnistisch ausgewertet wurden\*. Dabei handelt es sich nicht um eine gezielte und randomisiert angelegte Studie, sondern um Befunde, die aus unterschiedlich langen, ambulanten Beobachtungsperioden stammen und miteinander verglichen wurden.

\* Verwendete Präparate: Primobolan® (Schering), Recosenin® (Robopharm), Catergen® (Zyma GmbH), Laevadosin® und Laevadosin-2® (Boehringer Mannheim), Ephynal® (Röche), Inosit® (Zyma GmbH), Addivit-12 „Fischer“ comp. (Lingner + Fischer), Crescormon® (Deutsche Kabi), Revitorgan® (vitOrgan Arzneimittel GmbH)

Es ist verständlich, daß eine mögliche Beeinflussung immer nur vorübergehend sein kann, begrenzt durch bereits eingetretene irreversible Muskelschäden, und auch dadurch, daß der fatale Ausgang leider nicht verhindert wird. Wir hatten aber die Hoffnung, den Verlauf bei einem Teil der Knaben wenigstens vorübergehend zu stabilisieren und die Lebensqualität durch funktionelle Beeinflussung zu verbessern.

Als wesentliches klinisches Kriterium diene die Dauer der Gehfähigkeit bzw. der Zeitpunkt des Gehverlustes. Einer solchen Beurteilung werden allerdings durch mehrere Faktoren Grenzen gesetzt:

1. durch den bereits eingetretenen Schweregrad der motorischen Behinderung. Deshalb erfolgte eine Einstufung nach 10 Funktionsstadien (Tab. 1), vergleichbar denen anderer Autoren (Aebi, 1961; Vignos, 1959) vor und nach Therapieversuchen;
2. durch die Intensität und Konsequenz der medizinischen Behandlungsversuche sowie unterschiedlicher erzieherischer und sozialer Faktoren seitens der Umwelt, in der die Duchenne-Knaben leben.

Parallel mit der klinischen Einstufung wurde das Verhalten muskeleigener Enzyme im Serum herangezogen, in Form des sogenannten Enzymindex aus Kreatinkinase, Laktatdehydrogenase, Glutamatoxalacetattransaminase und Aldolase. Dieser Index dient zugleich als Bezugssystem für den Einfluß von Alter, Größe und Gewicht. Er beträgt im Mittel 18 bei Duchenne-Knaben

unter 4 Jahren; diese können entsprechend den Funktionsstadien 1 bis 4 noch recht gut gehen. Mit dem Fortschreiten der Muskeldystrophie sinkt der Enzymindex signifikant ab. Nach dem 14. Lebensjahr findet man lediglich einen Mittelwert von 4,4, entsprechend den Stadien 7, 8 oder 9. Die Knaben sind im Rollstuhl und können im Stadium 8 die Verrichtungen des täglichen Lebens nur mit fremder Hilfe ausführen. Der Enzymindex gibt mit seinem Abfall im Rahmen des Krankheitsverlaufes Hinweise auf die Progression oder wenigstens vorübergehende Stabilisierung. Hinzu kommen die Bestimmungen des Kreatinins im 24-Stunden-Harn; dies gilt als Maß für die Muskelmasse.

Für die Auswertung der katamnesti-

schen Befunde bei den Duchenne-Knaben war die sichere Diagnose selbstverständliche Voraussetzung. Mit zytoplasmatischen Substanzen (*Revitorgan® Dilution Nr. 22 im Wechsel mit NeyTroph*)\* wurden 95 Knaben mit Duchenne-Muskeldystrophie behandelt. Nach den Angaben des Herstellers handelt es sich bei den zytoplasmatischen Präparaten um Bestandteile des Protoplasmas aus Zellkernen, Mitochondrien, Mikrosomen und Membranen, die durch ein patentiertes Hydrolyseverfahren aus frischem Organewebe von jungen, gesunden Tieren und Tierfetten gewonnen werden. Bei -200 °C werden diese Organe in flüssigem Stickstoff kon-

\* vitOrgan Arzneimittel GmbH, 7302 Ostfildern 1

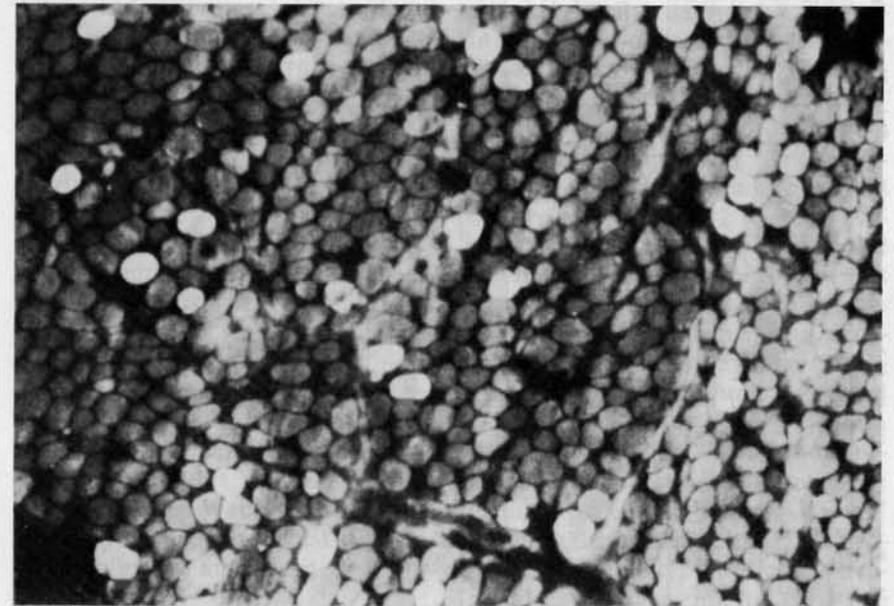


Abbildung 5 Muskelquerschnitt (M. quadriceps) bei Morin-Färbung in der Auflichtfluoreszenz. 3jähriger Knabe mit Duchenne-Muskeldystrophie. Deutliche Vermehrung Ca<sup>++</sup>-positiver Muskelzellen

**Tabelle 4 Zytoplasmatische Substanzen (Revitorgan®) im Therapieversuch bei Duchenne-Muskeldystrophie**

Therapiebeginn Stadium	Pat. n = 95	Mittleres Alter (Jahre)	Mittlere Therapiedauer (Monate)	Dauer (Mon.) der durchschnittlichen Gehfähigkeit seit Therapiebeginn	Enzymindex (E.I.) während Therapie	Gesamtkollektive	n
IX	2	12,5	30	kein Einfluß	4,0 ↑	3,7	25
VIII	11	11,9	18	kein Einfluß	4,5	4,5	67
VII	6	10,5	17	Gehfähigkeit wurde nicht wieder erreicht	7,0 ↑	6,0	71
VI	12	10,0	12	9,1	7,4 ↑	7,1	46
V	18	9,9	11	10,2	9,6 ↑	8,9	86
IV	26	8,4	17	24	10,25 ↑	9,7	137
III	10	7,5	21	28	13,5 ↑	12,5	172
II	10	5,7	34	51,4	16,5 ↑	13,9	76

serviert, im kältegehärteten Zustand fein gemahlen, über Säulen fraktioniert und gefriergetrocknet. Die Präparate sind nach dem Proteingehalt standardisiert und auf Molekulargewichte  $<10^6$  eingestellt. Diese Substanzen werden im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch auch als „biological response modifiers“ bezeichnet.

In erster Linie handelt es sich dabei um Proteine und Peptide, die organ-spezifisch-natürliche Zellabläufe beeinflussen.

In der Tabelle 4 sind das jeweilige Krankheitsstadium mit dem Therapiebeginn, das mittlere Alter der Knaben mit der Dauer der Therapie in Monaten sowie das klinische Resultat, bezogen auf die Erhaltung der Gehfähigkeit, eingetragen. In den zwei vorletzten Spalten ist der Enzymindex vermerkt, bezogen auf das gesamte Kollektiv der Duchenne-Knaben in vergleichbarem Krankheitsstadium.

Unter der Einwirkung der zytoplasmatischen Substanzen liegen die Werte für den Enzymindex als Ausdruck für eine Stabilisierung höher als im Gesamtkollektiv. Dazu korrespondierend tritt unter dieser Therapie der Verlust der Gehfähigkeit durchschnittlich um 1 Jahr später auf.

Weitere Untersuchungen wurden mit *menschlichem Wachstumshormon* bei Duchenne-Muskeldystrophie durchgeführt. Ein Einsatz des menschlichen Wachstumshormons bei der Duchenne-Muskeldystrophie ergibt sich aus folgenden Überlegungen:

In den letzten Schwangerschaftswochen und postnatal nehmen Masse und Länge der Skelettmuskelfasern

beim Menschen zu, gleichzeitig kommt es zu einer Vermehrung der Zellkerne. Es erfolgt ein Anstieg des DNS-Gehaltes der Muskelmasse auf den 20fachen Wert vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter. Die Zahl der Muskelzellkerne ist zwischen dem 1. und 17. Lebensjahr bei Knaben kubisch, bei Mädchen linear dem Lebensalter korreliert. Tierexperimentelle Befunde haben gezeigt, daß der Anstieg der DNS in der Muskulatur wesentlich vom Wachstumshormongehalt im Serum und von der Eiweißzufuhr mit der Nahrung abhängt. Bei Athleten beispielsweise, die im Krafttraining stehen, ist bei ausreichender Kalorienzufuhr mehr als 1 g tierisches Eiweiß pro kg Körpergewicht und Tag erforderlich. Nur so kann eine optimale Querschnittsvergrößerung der Muskulatur erreicht und optimales Funktionieren erhalten werden.

Die Gesamtheit aller positiven Ergebnisse — bezogen auf eine unbehandelte Gruppe von Duchenne-Knaben — weist darauf hin, daß 60% von 253, d.h. 152 Knaben zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr, gehunfähig geworden sind. Jenseits des 12. Lebensjahres wurde bei behandelten Knaben eine, im Durchschnitt um 15 Monate längere Gehfähigkeit, bisweilen um 2, 3 und 4 Jahre festgestellt. Unter Injektion von menschlichem Wachstumshormon blieb 1 Duchenne-Patient mit drohendem Gehverlust im Alter von 9 Jahren noch 6 Jahre hindurch gehfähig, wenngleich er sich zunehmend anstrengen mußte. Anabole Steroide hatten im betrachteten Kollektiv keine Wirkung. Standardisierter Muskelextrakt und Flavo-

noide sind von zweifelhaftem Effekt. Die Tatsache, daß die Mittelwerte bei den verschiedenen Maßnahmen unterschiedlich höher sind, schließt aus, daß eine Besserung oder Stabilisierung allein durch Krankengymnastik erreicht wurde. Bei völliger Wirkungslosigkeit der medikamentösen Behandlungsmaßnahmen hätte man gleiche Mittelwerte erwarten müssen. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $<1\%$  haben damit ATP-haltige Nukleotid-Nukleosid-Gemische, Vitamin E mit Inosit, zytoplasmatische Substanzen und menschliches Wachstumshormon einen positiven, zeitlich begrenzten Einfluß auf die Gehfähigkeit (vgl. Abb 2). Bei der chronischen Progressivität der Muskeldystrophie bedeutet diese geringe, wenngleich nur passagere Verlängerung der Gehfähigkeit für den Patienten sehr viel. Eine Heilung ist beim jetzigen Stand der Wissenschaft nicht zu erreichen. Dagegen wird die Lebensqualität der Patienten in vielen Fällen verbessert. Diese schließt nicht nur eine längere Stabilisierung oder Erhaltung der Gehfähigkeit ein, sondern auch anderer Funktionen. Beispielsweise erfahren die Armbeweglichkeit und Körperhaltung gleichzeitig eine gewisse Besserung. Unabhängig davon gibt die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Familie die Möglichkeit, auch allgemeine Probleme anzusprechen, die sich aus ihrer psychosozialen Situation ergeben. Trotz des Fehlens einer kausalen Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie mit Medikamenten ist eine vorübergehende positive, stati-

stisch beweisbare Beeinflussung möglich. Für die Kombination Vitamin E und Inosit, die zytoplasmatischen Substanzen und „human growth hormon“ liegt die statistische Sicherheit der Wirkung im Signifikanzbereich von 5% ( $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse dieser Behandlungsmethode bilden damit eine Basis, von der aus intensiv in Klinik und Praxis weitergeforscht werden muß. Unsere derzeitigen therapeutischen Bemühungen, zum Teil randomisiert, mit Kalzium-Antagonisten und Proteinase-Inhibitoren stützen sich auf jüngste, in diesem Beitrag angesprochene wissenschaftliche Erkenntnisse.

#### Danksagung

Die Abbildungen verdankt der Verfasser Prof. Dr. H. Schmalbruch, Institut für Neurophysiologie der Universität Copenhagen (Nr. 3) und seinem Mitarbeiter, Prof. Dr. U.-P. Ketelsen, Univ.-Kinderklinik Freiburg (Nr. 4 und 5).

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. med. R. Beckmann, Universitäts-Kinderklinik, Abteilung Pädiatrische Muskelerkrankungen, Mathildenstraße 1, 7800 Freiburg i. Brsg.

#### Literatur

- [1] Beckmann R.: Klinik und Therapie der Muskeldystrophien. Internist 13/3, 108 bis 117 (1972)
- [2] Beckmann R., B. Schmidt: Das Herz bei Muskelerkrankungen. Med. Klin. 71/27, 1135—1145 (1976)
- [3] Beckmann R.: Duchenne-Muskeldystrophie: Probleme, Frühdiagnose, Frühbehandlung. Klin. Pädiat. 190, 531—539 (1978)
- [4] Schmidt-Redemann B., R. Beckmann, W. Schaupter, W. Schmidt-Redemann, J. Vogt: Kardiomyopathie bei Duchenne'scher Muskeldystrophie.
- [5] Beckmann R.: Dystrophische Myopathien. In: K. A. Flügel (Hrsg.): Neurologische und psychiatrische Therapie. Straube, Erlangen 1978
- [6] Beckmann R.: Differentialdiagnostische Aspekte primär degenerativer und entzündlicher sowie neurogener Muskelerkrankungen, insbesondere des Kindesalters. Therapiewoche 29, 6071—6090 (1979)
- [7] Beckmann R.: Die Muskeldystrophien: Klinik, Differentialdiagnose und Therapieversuche. Krankengymnastik (Sonderdruck) 32, 678—691 (1980)
- [8] Beckmann R.: Erfahrungen mit zytoplasmatischen Organtherapeutika. In: H. Porcher, K. Theurer (Hrsg.): Organo- und Immunotherapie: Neue Perspektiven in der Medizin, Forschung und Praxis im Dialog. Enke, Stuttgart
- [9] Beckmann R.: Screening bei Duchenne-Muskeldystrophie? Öffentl. Gesundh.wesen 43, 414—420 (1981)
- [10] Beckmann R.: Results from long term observations in about 650 boys with Duchenne muscular dystrophy. 12th World Congress of Neurology, Kyoto-Japan, September 20—25, 1981. Excerpta Medica, Amsterdam — Oxford — Princeton 1981
- [11] Engel W. K.: Nouvelle hypothèse sur la pathogénie de la dystrophie musculaire pseudohypertrophique de Duchenne. Rev. Neurol. (Paris) 124, 291 (1971)
- [12] Fiehn W., J. P. Peter, D. Seiler, E. Kuhn: Abnormalities of the sarcolemma in myopathies. In: Hausmanowa-Petrusewicz, Jedrzejska (eds): Structure and function of normal and diseased muscle and peripheral nerve. Polish Medical Publishers, Warschau, Polen 1974
- [13] Ionasescu V., H. Zellweger, T. W. Conway: Ribosomal protein synthesis in Duchenne muscular dystrophy. Arch. Biochem. Biophys. 144, 51 (1971)
- [14] Ketelsen U.-P.: Quantitative Gefrierätzuntersuchung am Plasmalemm der menschlichen Skelettmuskelzelle bei myogenen Erkrankungen. Acta histochem. (1982, im Druck)
- [15] Ketelsen U.-P.: Quantitative freeze fracture study of human skeletal muscle cell membranes under normal and pathological conditions. In: Angelini C., G. A. Daniel, D. Fontanari (siehe [2]), 1980
- [16] McComas A. J., R. E. Sica, S. J. Currie: Muscular dystrophy: evidence for a neural factor. Nature (Lond.) 226, 1263 (1970)
- [17] McComas A. J., R. E. Sica, M. J. Campbell: „Sick“ motoneurons: A unifying concept of muscle disease. Lancet 1, 321 (1971)
- [18] Mokri B., A. G. Engel: Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology (Minneapolis) 25, 1111 (1975)

Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für diesen Sonderdruck. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf (abgesehen von den Ausnahmefällen der §§ 53, 54 UrhG, die unter den darin genannten Voraussetzungen zur Vergütung verpflichtet) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehendung, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benützte Kopie dient gewerblichen Zwecken und verpflichtet gemäß § 54 (2) UrhG zur Zahlung einer Vergütung. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte.