

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## Gliedergürtelmuskeldystrophien

Finsterer J

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2005; 6 (2), 15-22

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



die lebendige Kraft

spüren

erleben

bewegen

意拳

YIQUAN

Meditation & Gesundheitstraining  
lebendige Kraft für Körper und Geist

## YIQUAN 意拳

(“I Tschuan”) lehrt uns in die Stille zu gehen, um frische Energie zu tanken.

Yiquan stärkt unsere Aufmerksamkeit und Willenskraft.  
Ganz in Kontakt mit uns Selbst lernen wir innere Kraft aufzubauen.  
Das Training umfasst stilles und bewegtes Qi Gong.  
Durch harmonische Bewegungen schulen wir unsere Wahrnehmung  
und legen wichtige Grundlagen für einen klaren, kraftvollen Zustand.  
Tauche jetzt ein in dieses belebende Training aus China.

*Genieße die Ruhe und finde den Weg Deiner inneren Kraft.*

[www.einfach-stehen.at](http://www.einfach-stehen.at)

**YIQUAN 意拳 Training: Donnerstag 17:30 - 18:30**

**Ort:** KWAN UM Zen-Schule, Kolingasse 11/4, 1090 Wien

**Kosten:** 1x € 13.- | 3er Block € 36.- | 10er Block € 110.-

**Einzeltraining:** € 42.- Ort & Zeit nach Vereinbarung

**1x GRATIS PROBETRAINING**

...mach Dir gleich jetzt einen Termin aus!

jetzt anmelden:

Mag<sup>a</sup> Anna Teichgräber

| 0650 / 921 91 92

| [info@einfach-stehen.at](mailto:info@einfach-stehen.at)

| [www.einfach-stehen.at](http://www.einfach-stehen.at)

# Gliedergürtelmuskeldystrophien

J. Finsterer

Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMDs) sind charakterisiert durch progrediente Paresen und Atrophien im Becken- und Schultergürtelbereich, gelegentlich mit Ausbreitung nach distal, auf die bulbäre Muskulatur oder die Atemhilfsmuskulatur. LGMDs sind genetisch heterogen und werden derzeit in 6 autosomal dominante (LGMD1A–F) und 10 autosomal rezessive Formen (LGMD2A–J) unterteilt. Die LGMDs werden durch Mutationen in Genen, die für Myotilin (5q31, LGMD1A), Lamin A/C (1q11-q21.2, LGMD1B), Caveolin-3 (3p25, LGMD1C), unbekannte Proteine (7q, LGMD1D, 6q23, LGMD1E, 7q32.1-32.2, LGMD1F), Calpain-3 (15q15.1-21.1, LGMD2A), Dysferlin (2p13.3-13.1, LGMD2B),  $\gamma$ -Sarkoglykan (13q12, LGMD2C),  $\alpha$ -Sarkoglykan (17q12-q21.3, LGMD2D),  $\beta$ -Sarkoglykan (4q12, LGMD2E),  $\delta$ -Sarkoglykan (5q33-q34, LGMD2F), Telethonin (17q11-q12, LGMD2G), die E3-Ubiquitin-Ligase (9q31-q34.1, LGMD2H), das Fukutin-related Protein (19q13.3, LGMD2I) oder Titin (2q31, LGMD2J) kodieren, verursacht. Der Krankheitsbeginn liegt zwischen der frühen Kindheit und dem mittleren Erwachsenenalter. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen. Langsam und rasch progrediente Verläufe kommen vor. Die Lebenserwartung ist normal oder stark eingeschränkt. Eine Herzbeteiligung wird häufig beobachtet. Die Diagnose basiert auf Anamnese, Neurostatus, Blutchemie, Elektromyographie, Muskelbiopsie sowie DNA-Analyse. Derzeit steht keine kausale, sondern lediglich eine symptomatische Therapie zur Verfügung.

**Schlüsselwörter:** Erbkrankheiten, Mutationen, Myopathie, Genetik, Dystrophie

**Limb-girdle muscular dystrophies.** LGMDs are characterised by progressive weakness and wasting of the hip and shoulder girdle muscles with occasional spreading towards distal, bulbar, or respiratory muscles. LGMDs are genetically heterogenous and actually classified into 6 autosomal dominant forms (LGMD1A–F) and 10 autosomal recessive forms (LGMD2A–J). LGMDs are caused by mutations in genes encoding for myotilin (5q31, LGMD1A), lamin A/C (1q11-q21.2, LGMD1B), caveolin-3 (3p25, LGMD1C), unknown proteins (7q, LGMD1D, 6q23, LGMD1E, 7q32.1-32.2, LGMD1F), calpain-3 (15q15.1-21.1, LGMD2A), dysferlin (2p13.3-13.1, LGMD2B),  $\gamma$ -sarcoglycan (13q12, LGMD2C),  $\alpha$ -sarcoglycan, (17q12-q21.3, LGMD2D),  $\beta$ -sarcoglycan (4q12, LGMD2E),  $\delta$ -sarcoglycan (5q33-q34, LGMD2F), telethonin (17q11-q12, LGMD2G), E3-ubiquitin-ligase (9q31-q34.1, LGMD2H), fukutin-related protein (19q13.3, LGMD2I), or titin (2q31, LGMD2J). Onset is variable between early childhood and adulthood. The sex ratio is equal. Progression may be slow or rapid. Life expectancy can be normal or severely reduced. Cardiac involvement is frequently observed. The diagnosis is based on the history, clinical neurologic examination, blood chemical investigations, electromyography, muscle biopsy, and DNA analysis. No causal therapy is currently available. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2005; 6 (2): 15–22.

**Key words:** hereditary disease, mutations, muscle, myopathy, muscular dystrophy, genetics

Bei den Gliedergürtelmuskeldystrophien (englisch: limb-girdle muscular dystrophies, LGMDs) handelt es sich um eine Gruppe genetisch heterogener Muskelerkrankungen, die phänotypisch durch progrediente Paresen und Atrophien der Becken- und Schultergürtelmuskulatur charakterisiert sind [1]. In Abhängigkeit vom Erbgang werden dzt. 6 autosomal dominante Formen (LGMD1A–F) und 10 autosomal rezessive Formen (LGMD2A–J) unterschieden (Tab. 1) [1]. Bei einigen der LGMDs breiten sich die Paresen und Atrophien nach distal oder auf die bulbäre Muskulatur hin aus. Die CK ist bei den autosomal dominanten Formen leicht, bei den autosomal rezessiven Formen meist stark erhöht [2].

## Prävalenz/Inzidenz

Die Prävalenz der LGMDs beträgt 0,8/100.000, die Prävalenz der autosomal rezessiven LGMDs 0,57/100.000. Die Inzidenz aller LGMDs wird mit 2–4/100.000 angegeben. Ca. 10% der LGMDs werden autosomal dominant vererbt. Die häufigste LGMD ist die LGMD2A. Ca. 10% der autosomal rezessiven LGMDs sind eine LGMD2B. Etwa 10% der LGMDs sind Sarkoglykanopathien. Der Anteil der Sarkoglykanopathien an den autosomal rezessiven LGMDs wird mit 30–40% angegeben. Die häufigste Sarkoglykanopathie ist die LGMD2D, gefolgt von der LGMD2E [3–7].

## Geschlechterverteilung

Beide Geschlechter sind mit gleicher Frequenz von den Erkrankungen betroffen. Geschlechtsunterschiede bezüglich

Schweregrad wurden lediglich bei der Telethoninopathie und der Calpainopathie beschrieben [7, 8].

## Präsentation

Die LGMDs beginnen meist mit langsam progredienten Paresen und Atrophien im Bereich des Beckengürtels und Ausbreitung auf den Schultergürtel im weiteren Verlauf. Die Ausbreitung vom Beckengürtel zum Schultergürtel erfolgt innerhalb von wenigen Wochen bis innerhalb von 20 Jahren. Die Patienten berichten über rasche Ermüdbarkeit und Belastungsintoleranz sowie über Schwierigkeiten beim Heben der Arme über Schulterniveau. Häufig klagen die Betroffenen über „Kreuzschmerzen“ und Steifigkeit der Gelenke. Mit Fortschreiten der Erkrankung entsteht eine zunehmende Gangstörung bis hin zur Rollstuhlspflicht. Bei der LGMD1A und LGMD1D kann die bulbäre Muskulatur mitbetroffen sein (Tab. 2). In einigen Fällen berichten die Patienten über Palpitationen, Atemnot bei Belastung und Beinödeme [6].

Im Neurostatus finden sich proximal betonte Paresen und Atrophien, abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe, Muskelhypotonie und manchmal eine Pseudohypertrophie der Waden. Mit Zunahme der Paresen entwickelt sich eine Gangstörung bis hin zur Gehunfähigkeit (Rollstuhlspflicht). In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung kann das Gower-Zeichen positiv sein. In späten Stadien der Erkrankung können die Paresen und Atrophien auch auf die Gesichtsmuskulatur und die distalen Extremitätenmuskeln übergehen. Häufig werden Gelenkskontrakturen beobachtet [9].

Die Serum-CK ist meist erhöht (Tab. 2), am stärksten bei den autosomal rezessiven LGMDs (bis 200fach) und bei den Sarkoglykanopathien und der LGMD2B. Nur leichte CK-Erhöhungen (bis 25fach) werden bei den autosomal dominanten Formen berichtet (Tab. 2) [9]. Im EMG finden sich typische Zeichen des myogenen Umbaus, es kann aber

Von der Neurologischen Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, Österreich

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. DDR. Josef Finsterer, Neurologische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, A-1030 Wien, Juchgasse 25; E-Mail: josef.finsterner@wienkav.at

auch unspezifisch pathologisch oder normal sein. In der Muskelbiopsie finden sich meist ausgeprägte myopathische und dystrophe Veränderungen mit erhöhter Faserkalibervariabilität, „fibre splitting“, internalisierten Kernen, Muskelfaserdegeneration, autophagischen Vesikeln, Muskelfaserhypertrophien, „Z-line streaming“, endomysialer Fibrose und Regeneratbildungen [7]. In der Immunhistochemie (verfügbar für Dystrophin, Myotilin, Caveolin-3, Dysferlin,  $\alpha$ -Sarkoglykane, Laminin- $\alpha$ 2) und im Immunoblot (verfügbar für Caveolin, Calpain-3,  $\alpha$ - und  $\delta$ -Sarkoglykan) lassen sich die mutierten Proteine entweder gar nicht oder nur vermindert nachweisen (Tab. 2) [7].

## LGMD-Subtypen

### Autosomal dominante LGMDs

#### LGMD1A

Die Erkrankung beginnt mit Paresen und Atrophien im Beckengürtel mit Ausbreitung auf den Schultergürtel und Dysarthrie im weiteren Krankheitsverlauf. Der Erkrankungsbeginn ist weit gestreut (Tab. 2). Der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt bei 27 Jahren. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Beteiligung distaler Muskeln und die Sprunggelenke werden kontrakt. In späten Stadien der Erkrankung kann die Atemmuskulatur betroffen sein. Eine Herzbeteiligung wurde bislang nicht beschrieben. Die CK ist nur geringfügig erhöht. Die Erkrankung ist nur langsam progredient. Gehunfähigkeit tritt meist erst sehr spät auf. In der Muskelbiopsie finden sich nur geringe Veränderungen wie z. B. „Z-line streaming“ [10, 11].

Die LGMD1A wird durch Mutationen im Gen für Myotilin auf Chromosom 5q31 verursacht (Tab. 1). Bisher wurden 2 „missense“-Mutationen (erhaltener Leserahmen) (C456T, C164T) in 2 nicht miteinander verwandten Familien in den USA und Argentinien beschrieben. Interessanterweise wurde bei der LGMD1A das von dynamischen Mutationen bei

Trinukleotiderkrankungen (z. B. spinocerebellärer Ataxie oder myotoner Dystrophie) bekannte Phänomen der Antizipation beobachtet. Eine Erklärung für dieses Phänomen fehlt allerdings noch. Bei Myotilin handelt es sich um ein Sarkomerprotein [12, 13]. Eine Form der myofibrillären Myopathie ist allelisch zur LGMD1A [14].

#### LGMD1B

Die Betroffenen präsentieren sich mit Paresen und Atrophien im Becken- und Schultergürtelbereich. Die untere Extremität ist zeitlich vor der oberen Extremität betroffen. Kontrakturen im Ellbogengelenk stellen eine Spätmanifestation dar. Der Erkrankungsbeginn ist weit gestreut (Tab. 2). Die Krankheit ist nur sehr langsam progredient. Herzbeteiligung in Form von AV-Überleitungsstörungen und einer dilatativen Kardiomyopathie findet sich in mehr als der Hälfte der Patienten. Unbehandelte Patienten versterben häufig an plötzlichem Herztod. Üblicherweise geht die Affektion der Skelettmuskulatur den kardialen Manifestationen voraus. Bei einigen Patienten ist der neurologische Status unauffällig und die CK normal oder nur mäßig erhöht (Tab. 2) [3, 6, 9].

Die Erkrankung wird durch Mutationen im Lamin-A/C-Gen auf Chromosom 1q11-q21.2 verursacht (Tab. 1). Mutationen in diesem Gen verursachen darüber hinaus die autosomal dominante Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie und die Kardiomyopathie Typ 1A. Beim nukleären Lamin A/C handelt es sich um ein Protein der Kernmembran [15, 16].

#### LGMD1C (Caveolinopathie)

Neben leichten Paresen und Atrophien im Bereich der Becken- und Schultergürtelmuskulatur manifestiert sich die Erkrankung in Form spontaner und belastungsinduzierter Muskelkrämpfe und Wadenhypertrophie. Selten finden sich ein positives Gower-Zeichen oder eine *Scapula alata*. Histologisch auffällig ist die Akkumulation von Caveolin-3 im Golgi-Apparat. Die Erkrankung beginnt vor dem 10. Lebensjahr (L) und ist langsam progredient. Die Gehfähigkeit

Tabelle 1: Genetik der Gliedergürtelmuskeldystrophien

Erkrankung	Locus	Symbol	Genprodukt	MG (kDa)	PGM	AARL/AADL
<b>Autosomal dominant</b>						
LGMD1A	5q31	TTID	Myotilin	57	Keine	nb
LGMD1B <sup>§</sup>	1q11-q21.2	LMNA	Lamin A/C	nb	Keine	nb
LGMD1C <sup>#</sup>	3p25	CAV3	Caveolin-3	22	Keine	nb
LGMD1D	7q	nb	ub	nb	Keine	nb
LGMD1E	6q23	nb	nb	nb	Keine	nb
LGMD1F	7q32.1-32.2	nb	nb	nb	Keine	nb
<b>Autosomal rezessiv</b>						
LGMD2A	15q15.1-21.1	CAPN3	Calpain-3	94	Amish, Reunion, Island, Basken, Türkei	10-30 %
LGMD2B*	2p13.3-13.1	DYSF	Dysferlin	230	Lybische Juden	ca. 10 %
LGMD2C	13q12	SGCG	$\gamma$ -Sarkoglykan	35	Nordafrikaner, Zigeuner	ca. 10 %
LGMD2D	17q12-q21.33	SGCA	$\alpha$ -Sarkoglykan	50	keine	ca. 10 %
LGMD2E	4q12	SGCB	$\beta$ -Sarkoglykan	43	Amish	ca. 10 %
LGMD2F**	5q33-q34	SGCD	$\delta$ -Sarkoglykan	35	Brasilianer	ca. 10 %
LGMD2G	17q11-q12	TCAP	Telethonin	19	Italiener	Selten
LGMD2H	9q31-q34.1	TRIM32	E3-Ubiquitin-Ligase	72	Manitoba-Hutteriten	nb
LGMD2I <sup>§</sup>	19q13.3	FKRP	„Fukutin-related protein“	nb	nb	nb
LGMD2J <sup>§</sup>	2q31	TNN	Titin	nb	nb	nb

MG: Molekulargewicht, PGM: Population mit Gründer-Mutation, AARL/AADL: Anteil an den autosomal rezessiven/dominanten LGMDs, §: Mutationen im Lamin-A/C-Gen verursachen auch die autosomal dominante Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie und die Kardiomyopathie 1A, #: Mutationen im Caveolin-3-Gen verursachen auch die „Rippling muscle disease“, eine distale Myopathie, eine isolierte Hyper-CK-Amie und eine hypertrophe Kardiomyopathie, \*: Mutationen im Dysferlin-Gen verursachen auch die Miyoshi-Myopathie, \*\*: Mutationen in diesem Gen verursachen auch die dilatative Kardiomyopathie 1L und die „distal anterior compartment myopathy“, §: Mutationen im FKRP-Gen verursachen auch eine kongenitale Muskeldystrophie, %: Titin-Mutationen verursachen auch eine hypertrophe und dilatative Kardiomyopathie und die „tibial muscular dystrophy“, nb: nicht bekannt

bleibt meist bis ins Erwachsenenalter erhalten, eine Herz-beteiligung wurde in Einzelfällen beschrieben [17].

Die Erkrankung ist bedingt durch Mutationen im Caveolin-3-Gen auf Chromosom 3p25 (Tab. 1). Bisher wurden 9 Punktmutationen und eine Deletion beschrieben.

Üblicherweise liegen Caveolin-3-Mutationen in heterozygoter Form vor. Bei einzelnen Fällen mit Homozygotie war das Krankheitsbild deutlich schwerer ausgeprägt. Caveolin-3-Mutationen verursachen neben der LGMD1C auch die Krankheitsbilder „muscle rippling disease“, die durch mechanisch getriggerte Kontraktionen der Skelettmuskulatur charakterisiert ist, die distale Myopathie, die isolierte Hyper-CK-Ämie ohne klinische Manifestationen und die hypertrophe Kardiomyopathie [17–19].

Caveolin-3 ist die wichtigste Komponente von sogenannten Caveolae. Dabei handelt es sich um Invaginationen von Zellmembranen mit einem Durchmesser von 50–100 nm. Die genaue Funktion dieser Caveolae ist nicht bekannt. Es gibt aber Hinweise, daß sie im Membranverkehr, Membrantransport und bei der Signalübertragung eine Rolle spielen. Das Grundgerüst dieser Caveolae entsteht durch Oligomerisation von Caveolin-3-Monomeren. In der Muskelzellmembran ist Caveolin-3 mit Dystrophin, dem Dystroglykan-Komplex (DGC) und Dysferlin assoziiert. Prinzipiell kommen Caveolae in fast allen Zelltypen vor, gehäuft aber in Muskelzellen, Adipozyten und Endothelzellen [20].

### LGMD1D

Die Betroffenen präsentierten sich mit Paresen und Atrophien zuerst im Beckengürtel- und später im Schultergürtelbereich sowie mit kardialen Manifestationen, wie Überleitungsstörungen, ventrikulären Tachykardien, paroxysmalem Vorhofflimmern, Rechtsschenkelblock und dilatativer Kardiomyopathie. Bei einem Fünftel der Patienten ist eine Dysphagie auffällig. In späten Stadien der Erkrankung können Kontrakturen auftreten. Die CK ist normal oder leicht erhöht. EMG und Muskelbiopsie können völlig normal sein.

Die Erkrankung beginnt im Erwachsenenalter (2. bis 6. Dekade) und ist langsam progredient. Die Gehfähigkeit bleibt bis zum Tod erhalten [21].

Die LGMD1D ist durch Mutationen in einem nicht identifizierten Gen, das auf Chromosom 7q lokalisiert wird, bedingt. Immer wieder wird die LGMD1D mit der LGMD1E verwechselt. Die mit dem Locus 7q assoziierte Form wurde aber zeitlich vor (Chutkow et al., 1986; Speer et al., 1995) jener, welche mit dem Locus 6q23 assoziiert ist (Messina et al., 1997), beschrieben. Aus diesem Grund scheint es gerechtfertigt, die mit dem Locus 7q assoziierte Form als LGMD2D und die mit dem Locus 6q23 assoziierte Form als LGMD1E zu bezeichnen [21, 22].

### LGMD1E

Die Erkrankung manifestiert sich in Form von Paresen und Atrophien des Becken- und Schultergürtels. Auffällig ist eine ausgeprägte kardiale Mitbeteiligung mit Rhythmusstörungen, dilatativer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz. Die kardialen Manifestationen können den muskulären Manifestationen vorausgehen. Die CK ist normal oder auf das 2–4fache erhöht (Tab. 2). In den Leukozyten dieser Patienten kann das Pelger-Huetsche Phänomen beobachtet werden. Der Beginn der Erkrankung ist sehr variabel (Tab. 2). Der Verlauf der neuromuskulären Manifestationen ist langsam progredient. Die Lebenserwartung ist häufig durch die ausgeprägte kardiale Mitbeteiligung verkürzt. Die Erkrankung wurde bisher erst in einer aus 25 Mitgliedern bestehenden und 4 Generationen umfassenden italienischen Familie beschrieben [22].

Durch genomweite Linkage-Analysen wurde eine Region auf Chromosom 6q23 als Ort des mutierten Gens identifiziert. In dieser Region lokalisierte Kandidatengene sind Laminin- $\alpha$ 2, Laminin- $\alpha$ 4, Triadin und Phospholamban [23].

### LGMD1F

Die Erkrankung manifestiert sich in Form von Becken- und Schultergürtelparesen und Atrophien. Die Beckengürtel-

Tabelle 2: Klinische Besonderheiten der LGMDs

Erkrankung	Beginn (J)	Präsentation	Gehfähigkeit Ø	Verlauf	CK-Erhöhung	Muskelbiopsie
<b>Autosomal dominant</b>						
LGMD1A	18–35	PP, BI (Dysarthrie), FK, DP	ab ~40	moderat	1–9fach	Myotilin ↓ (IH)
LGMD1B	4–38	PP, CI, SK	nein	schwer	⊥ bis leicht.	nb
LGMD1C	< 10	PP, Krämpfe, vereinzelt CI, WH, SA	nein	mild	4–25fach	Caveolin-3 ↓ (IH, IB)
LGMD1D	20–60	PP, CI, BI	nein	mild	⊥ bis 4fach	normal
LGMD1E	9–49	PP, BI (Dysphagie), Pelger-Huet, SK	nein	schwer, LEW ↓	⊥ bis 3fach	nb
LGMD1F	1–58	PP, DP, SA, SK	nb	mild, moderat	⊥ bis 20fach	unspezifisch
<b>Autosomal rezessiv</b>						
LGMD2A	2–45	GS, PP, SA, FK	11–28	mild, schwer, LEW ↓	> 10fach	Calpain-3 ↓ (IB)
LGMD2B	15–26	GS, PP, DP, WH	~30	mild	>100fach	Dysferlin ↓ (IH, IB), Myositis-like
LGMD2C	2–10	GS, PP, CI, SA, WH, SK	~15	schwer, LEW ↓	>100fach	γ-Sarkoglykan ↓ (IH)
LGMD2D	2–15	GS, PP, CI, SA, WH, SK	~15–~60	mild, schwer	>100fach	α-Sarkoglykan ↓ (IH, IB)
LGMD2E	2–15	GS, PP, CI, SA, WH, SK	15–25	mild, schwer	>100fach	β-Sarkoglykan ↓ (IH)
LGMD2F	1–10	GS, PP, CI, SA, WH, SK	~16	schwer	>100fach	δ-Sarkoglykan ↓ (IH, IB)
LGMD2G	9–15	GS, PP, CI, DP,	30–35	mild	3–30fach	Telethonin 0 od. ↓, „rimmed vacuoles“
LGMD2H	1–9	GS, PP, „flat smile“, Atrophien	60	mild	4–30fach	nb
LGMD2I	2–27	GS, PP, CI, WH, SK	30–40	mild, schwer, LEW ↓	15–150fach	α-Dystroglykan variabel, Laminin-2α ↓
LGMD2J	1–25	PP	nb	mild, moderat	⊥ bis 20fach	Laminin-2α leicht ↓

J: Jahre, PP: proximale Paresen, BI: Beteiligung bulbärer Muskeln, FK: frühe Kontrakturen, DP: distale Paresen, CI: Herzbeteiligung, SK: späte Kontrakturen, WH: Wadenhypertrophie, SA: Scapula alata, GS: Gangstörung, LEW: Lebenserwartung, IH: Immunhistologie, IB: Immunoblot, nb: nicht bekannt

muskulatur ist früher und stärker als die Schultergürtelmuskulatur betroffen. Distale Paresen treten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf oder früh im Krankheitsverlauf bei schweren juvenilen Fällen. Eine *Scapula alata* kommt vereinzelt vor. Kontrakturen im Sprunggelenk treten vereinzelt in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf. Die Atemhilfsmuskulatur ist bei einigen Patienten betroffen. CK im Serum ist entweder normal oder bis zu 20fach erhöht. Bei einigen Patienten zeigt die Muskelbiopsie COX-negative Fasern, „ragged red fibres“ und abnorme subsarkolemmal akkumulierte Mitochondrien. Der Beginn der Erkrankung zeigt eine große interindividuelle Variabilität (Tab. 2) [24].

Genetisch war dieser Phänotyp keinem bisher bekannten LGMD-Subtyp zuzuordnen. Durch genomweite Koppelungsanalysen wurde eine Region auf Chromosom 7q32.1-32.2 als Ort des mutierten Gens identifiziert. Das in dieser Region lokalisierte Kandidatengen Filamin C wurde als Ursache der Erkrankung ausgeschlossen. Auch bei dieser Erkrankung wurde das Phänomen der Antizipation beobachtet [24].

### **Autosomal rezessive LGMDs**

#### *LGMD2A (Calpainopathie)*

Die Erkrankung beginnt mit einer Gangstörung, die durch Paresen und Atrophien im Beckengürtel, Stamm- und Oberschenkelbereich bedingt sind. Paresen und Atrophien breiten sich mit Fortschreiten der Erkrankung auf den Schultergürtel aus. Es kann sich eine *Scapula alata* entwickeln. Wadenhypertrophie kommt häufig vor. Kontrakturen sind häufig und können im Sprunggelenk bereits sehr früh auftreten, weswegen ein beeinträchtigter Fersengang häufig den Beginn der Erkrankung darstellt. Der Stand ist breitbeinig und hyperlordotisch. Der Krankheitsbeginn ist variabel und liegt zwischen dem 2. und 40. LJ. Der Zeitpunkt der Gehunfähigkeit ist ebenfalls sehr variabel und liegt zwischen dem 4. und 39. LJ. Ungefähr ein Fünftel der Erkrankten ist um das 30. LJ rollstuhlpflichtig. In der Muskelbiopsie sind die Sarkoglykane normal ausgeprägt, Calpain-3 fehlt oder ist stark vermindert [6, 7, 25, 26].

Die LGMD1A wird durch Mutationen im Calpain-3-Gen auf Chromosom 15q15.1-21.1 verursacht (Tab. 1). Bisher wurden mehr als 100 Mutationen beschrieben, meist Basensubstitutionen, aber auch kleine Deletionen und Insertionen. Bei einem von Richard et al. 1999 [25] durchgeführten Mutationsscreening wurden unter 97 Calpain-3-Mutationen 4 „nonsense“-Mutationen (aufgehobener Leserahmen), 32 Deletionen/Insertionen, 8 „splice-site“-Mutationen und 53 „missense“-Mutationen entdeckt. Bei Calpain-3 handelt es sich um eine Protease, deren genaue Lokalisation und Funktion im Stoffwechsel der Muskelzelle noch nicht bekannt ist. LGMD2A und LGMD2H stellen bisher die einzigen Muskeldystrophien dar, die durch einen Enzymdefekt verursacht werden [2, 7, 9, 10, 27].

#### *LGMD2B (Dysferlinopathie)*

Die Erkrankung beginnt zwischen dem 15. und 26. LJ mit einer Gangstörung. Letztere ist bedingt durch diffuse, proximal betonte Paresen, die in vermindertem Ausmaß bei Fortschreiten der Erkrankung auch auf die oberen Extremitäten übergehen, ohne aber eine *Scapula alata* zu verursachen. Bereits sehr früh ist der Zehenspitzen gang beeinträchtigt. Der Verlauf ist langsam progredient. Rollstuhlpflicht wird um das 30. LJ erreicht. Insgesamt werden ca. 10% der Patienten rollstuhlpflichtig. Herzbeteiligung wurde bei LGMD2B bisher nicht beschrieben. Die CK kann deutlich erhöht sein.

In der Muskelbiopsie ist Dysferlin deutlich vermindert oder fehlt gänzlich. Calpain-3 und die Sarkoglykane lassen sich normal nachweisen. Vereinzelt finden sich CD3-positive lymphozytäre Infiltrate, was manchmal zur Verwechslung mit einer Polymyositis oder Einschlusskörpermyositis führt. Aus diesem Grund sollten Patienten mit Polymyositis, die nicht auf immunmodulierende Therapie reagieren, in Hinblick auf Dysferlindefizienz getestet werden [5, 28, 29].

Die LGMD2B wird durch Mutationen im Dysferlin-Gen auf Chromosom 12p13.2-13.1 verursacht (Tab. 1). Bei Dysferlin handelt es sich um ein membranassoziertes Protein, das im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert ist und dessen Funktion im Detail nicht bekannt ist. Es gibt aber Hinweise darauf, daß Dysferlin für die Reparatur von Membranen wichtig ist. Dysferlin wird hauptsächlich im Skelettmuskel, im Herz und in der Plazenta, und in geringerem Ausmaß im Hirn, in Niere, Lunge und Pankreas exprimiert. Bisher wurden mehrere „missense“-Mutationen beschrieben, bei denen es zu einem kompletten Verlust von Dysferlin kommt. Es werden aber auch immer wieder Patienten mit nur partiellem Dysferlin-Mangel beschrieben. Mutationen im Dysferlin-Gen verursachen auch die Miyoshi-Myopathie, bei der in erster Linie die distalen Muskeln betroffen sind. Wodurch diese unterschiedlichen Phänotypen entstehen, ist bisher nicht bekannt, vermutet wird ein modifizierendes Gen [6, 30, 31].

#### *LGMD2C*

Die LGMD2C ist eine von 4 Sarkoglykanopathien, bei denen es zu einer Verminderung oder zum Fehlen eines der Sarkoglykane kommt. Sarkoglykane sind membranständige Glykoproteine, die zusammen mit den beiden Dystroglykanen den sogenannten Dystroglykoprotein-Komplex (DGC, „dystrophin-associated glycoprotein complex“) bilden. Bisher sind 5 Sarkoglykane ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) bekannt. Weitere Proteine, die mit dem DGC assoziiert sind, sind Sarkospan, Dystrophin, Syntrophin, Dystrobrevin, Utrophin in der Nähe von Acetylcholin-Rezeptoren und Laminin- $\alpha 2$ . Dieser Komplex stabilisiert die Assoziation von Dystrophin mit den Proteinen der Basalmembran und damit das Zytoskelett der Muskelzelle. Vom DGC wird angenommen, daß er die Muskelzelle vor kontraktionsbedingten Schädigungen bewahren soll. Sarkoglykane lassen sich immunhistologisch nachweisen. Bei gleichzeitiger Verwendung von Antikörpern gegen  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Sarkoglykan ergibt sich jedoch bei keiner der Sarkoglykanopathien ein spezifisches Muster. Da auch bei Dystrophinopathien (Duchenne-Muskeldystrophie (DMD), Becker-Muskeldystrophie (BMD)) die Sarkoglykane vermindert sein können, sollte bei Patienten mit Sarkoglykandefizienz auch immer eine DMD bzw. BMD ausgeschlossen werden [7, 32].

Die LGMD2C beginnt zwischen dem 2. und 10. LJ mit Paresen und Atrophien der Beckengürtelmuskulatur und Ausbreitung auf die Schultergürtelmuskulatur mit Fortschreiten der Erkrankung. Pseudohypertrophie der Waden ist häufig. Bei einigen Patienten wird eine Hypakusis berichtet, die Progredienz ist sehr variabel. Ca. 50% der Patienten folgen einem rasch progredienten, 25% einem intermediären und 25% einem langsam progredienten Verlauf. Bei der schweren Verlaufsform ist die Rollstuhlpflicht meist um das 15. LJ erreicht, die Patienten versterben um das 20. LJ. In der Muskelbiopsie ist  $\gamma$ -Sarkoglykan stark reduziert oder nicht nachweisbar.  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\delta$ -Sarkoglykan sind in normaler Menge nachweisbar oder vermindert [6, 30, 33, 34].

Verursacht wird die LGMD2C durch Mutationen im Gen für  $\gamma$ -Sarkoglykan auf Chromosom 13q12 (Tab. 1). In Abhängigkeit von der Art der Mutation wird  $\gamma$ -Sarkoglykan nicht oder nur in vermindertem Maße exprimiert. Sekundär können Mutationen im  $\gamma$ -Sarkoglykan zu einer Downregulation auch der anderen Sarkoglykane führen. Die anderen Sarkoglykanopathien werden durch Mutationen im Gen für  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\delta$ -Sarkoglykan verursacht. Lediglich im  $\epsilon$ -Sarkoglykan wurden bisher keine Mutationen nachgewiesen. Die relative Frequenz von Mutationen in den 4 Sarkoglykanen  $\alpha : \beta : \gamma : \delta$  beträgt 8 : 4 : 2 : 1. Die Prävalenz der LGMD2C ist am höchsten bei Zigeunern und Nordafrikanern, LGMD2C kommt aber vereinzelt auch in Frankreich, Italien, Japan, Griechenland und Brasilien vor [35].

#### LGMD2D (Adhalinopathie)

Die LGMD2D manifestiert sich klinisch in Form von Paresen der Beckengürtel- und Schultergürtelmuskulatur inklusive einer *Scapula alata*. In Einzelfällen wurde eine Kardiomyopathie beschrieben. Die klinischen Manifestationen können in Abhängigkeit von der vorhandenen Menge an  $\alpha$ -Sarkoglykan sehr variabel ausgeprägt sein. Häufig ähnelt der Phänotyp dem der DMD. Der Beginn der Erkrankung schwankt zwischen früher Kindheit und Adoleszenz (Tab. 2). Patienten mit frühem Beginn werden rasch rollstuhlpflichtig, während bei Patienten mit spätem Beginn die Gehfähigkeit bis ins hohe Alter erhalten bleiben kann. Unter allen Sarkoglykanopathien ist die CK bei LGMD2D am höchsten. In der Muskelbiopsie fehlt  $\alpha$ -Sarkoglykan oder ist stark vermindert. Die anderen Sarkoglykane sind ebenfalls stark vermindert, nur in Einzelfällen sind sie in normaler Menge vorhanden [7, 9].

Die LGMD2D wird durch Mutationen im  $\alpha$ -Sarkoglykan auf Chromosom 17q12-q21.33 verursacht (Tab. 1). Bei  $\alpha$ -Sarkoglykan handelt es sich um ein 50 kDa schweres Glykoprotein, das auch als Adhalin (von arabisch „adhal“ für Muskel) bezeichnet wird.  $\alpha$ -Sarkoglykan wird am stärksten in Skelettmuskel, Diaphragma und Herzmuskel exprimiert und in geringerem Ausmaß in Blase und Darm. Bisher wurden „missense“- und „nonsense“-Mutationen beschrieben. Bei „nonsense“-Mutationen fehlt  $\alpha$ -Sarkoglykan komplett und der Verlauf ist rasch progredient. Bei „missense“-Mutationen ist Adhalin vermindert und der Verlauf ist mild. Die meisten Mutationen führen aber zu einer deutlichen Reduktion von Adhalin [36, 37].

#### LGMD2E

Das klinische Erscheinungsbild ist charakterisiert durch proximale Paresen und Atrophien, die zuerst im Beckengürtel auftreten und zu einer Gangstörung führen. Im weiteren Verlauf breiten sich die Paresen und Atrophien auch auf die Schultergürtelmuskulatur aus, was häufig zu einer *Scapula alata* führt. Viele Patienten zeigen eine auffällige Wadenhypertrophie. Kontrakturen und Skoliose treten meist erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf (Tab. 2). Herzbeteiligung in Form einer dilatativen Kardiomyopathie kommt vor. Die CK ist deutlich erhöht (Tab. 2). In der Muskelbiopsie fehlt  $\beta$ -Sarkoglykan oder ist stark vermindert. Auch die übrigen Sarkoglykane können leicht vermindert sein. Der Beginn der Erkrankung liegt zwischen dem 2. und dem 15. LJ. Rollstuhlpflicht tritt um das 15. LJ ein. Selten bleibt die Gehfähigkeit bis zum 25. LJ erhalten. Vor allem Patienten aus brasilianischen Familien zeigen bezüglich des Verlaufes eine große inter- und intrafamiliäre Variabilität. Der Schweregrad der Erkrankung ist abhängig vom Grad der  $\beta$ -Sarkoglykan-

Verminderung. Partielle Defizienz manifestiert sich oft nur in Form von Muskelkrämpfen und Belastungsintoleranz [7, 9].

Verursacht wird die LGMD2E durch Mutationen im  $\beta$ -Sarkoglykan auf Chromosom 4q12 (Tab. 1). Bei  $\beta$ -Sarkoglykan handelt es sich um ein 43 kDa schweres Glykoprotein, das am stärksten im Herzen und im Skelettmuskel exprimiert wird. Gründer-Mutationen bei  $\beta$ -Sarkoglykanopathien sind aus der Amish-Population bekannt (Tab. 1). Die Erkrankung verläuft bei „nonsense“-Mutationen deutlich schwerer als bei „missense“-Mutationen [38].

#### LGMD2F

Klinisch ist die Erkrankung charakterisiert durch rasch progrediente proximale Paresen und Atrophien der Becken- und Schultergürtelmuskulatur. Der Beginn der Erkrankung liegt zwischen dem 1. und dem 10. LJ. Die Rollstuhlpflicht wird um das 16. LJ erreicht. Häufig sind Muskelkrämpfe und eine Wadenhypertrophie. Die Patienten sterben meist vor dem 20. LJ. In der Muskelbiopsie fehlt  $\delta$ -Sarkoglykan oder es ist stark vermindert. Auch  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Sarkoglykan können komplett fehlen,  $\beta$ -Sarkoglykan ist meist stark vermindert [7, 9].

Die Erkrankung wird durch Mutationen im  $\delta$ -Sarkoglykan auf Chromosom 5q33-q34 verursacht. Bei  $\delta$ -Sarkoglykan handelt es sich um ein 35 kDa schweres Glykoprotein, das ausschließlich im Skelettmuskel, Herzmuskel und der glatten Muskulatur exprimiert wird. Eine Gründer-Mutation im  $\delta$ -Sarkoglykan kommt in Brasilien vor. Mutationen im  $\delta$ -Sarkoglykan führen auch zur dilatativen Kardiomyopathie Typ 1L [39, 40].

#### LGMD2G (Telethoninopathie)

Der Phänotyp ist charakterisiert durch diffuse Paresen mit proximaler Betonung an der unteren Extremität und proximalen Paresen an der oberen Extremität. Die Paresen führen zu einer Gangstörung und einem Fallfuß. Eine Herzbeteiligung wurde in Einzelfällen beschrieben. Die CK ist bis zu 30fach erhöht. Die Muskelbiopsie zeigt immunhistologisch eine Verminderung von Telethonin. Die klinischen Manifestationen sind durch große inter- und intrafamiliäre Variabilität gekennzeichnet. Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 9. und dem 15. LJ. Bei den meisten Patienten nimmt die Erkrankung einen milden Verlauf. Rollstuhlpflicht wird ca. 20 Jahre nach Erstmanifestation erreicht [5, 7–10].

Die LGMD2G ist bedingt durch Mutationen im Telethonin auf Chromosom 17q11-q12 (Tab. 1). Bei Telethonin handelt es sich um ein Sarkomerprotein mit einem Molekulargewicht von 19 kDa, das mit dem Z-Band assoziiert ist und ausschließlich im Skelett- und Herzmuskel exprimiert wird. Die Funktion von Telethonin ist bisher nicht bekannt. Mutationen im Telethonin wurden bisher in 2 brasilianischen Familien nachgewiesen. Außerhalb Brasiliens wurde die Erkrankung bisher nicht beschrieben [5, 8, 41].

#### LGMD2H

Häufig beginnt die Erkrankung mit Rückenschmerzen und verstärkter Müdigkeit. Auffällig ist bei diesen Patienten die Beteiligung der Gesichtsmuskulatur, die zu einem „flat smile“, wie bei fazioskapulohumeraler (FSH) Muskeldystrophie führt. In weiterer Folge entwickeln sich Paresen und Atrophien der Nackenmuskulatur und Beckengürtelmuskulatur mit Ausbildung einer Gangstörung im Sinne eines „Watschelganges“ und Schwierigkeiten beim Stiegensteigen. Eine Herzbeteiligung wurde bisher nicht beobachtet. Der

Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 8. und 27. LJ. Bei den meisten Fällen findet sich ein milder Verlauf, wobei die Patienten bis zum 60. LJ gehfähig bleiben [7, 42].

Bei allen bisher beschriebenen Fällen wurde die Erkrankung durch die homozygote D487N-Mutation im „tripartitemotif-containing (TRIM32) gene“ verursacht (Tab. 1). Diese Mutation wurde bisher nur bei einer Population von miteinander verwandten Hutteriten aus Manitoba nachgewiesen. Das TRIM32-Gen kodiert für eine E3-Ubiquitin-Ligase, die die posttranslationale Regulation von Proteinen steuert [12].

#### LGMD2I

Die LGMD2I ist klinisch charakterisiert durch proximale Paresen und Atrophien im Becken- und Schultergürtel. Der Phänotyp variiert sehr stark und kann bei schwerem Verlauf dem der DMD ähneln. Der Krankheitsbeginn liegt dabei in der frühen Kindheit und die Gehfähigkeit bleibt lediglich bis zum Anfang der zweiten Lebensdekade erhalten. Mildere Verlaufsformen ähneln einem BMD-Phänotyp mit Beginn zwischen dem 6. und dem 23. LJ und erhaltener Gehfähigkeit bis zum 30.–40. LJ. Die CK ist 15–150fach erhöht, also deutlich niedriger als bei anderen autosomal rezessiven LGMDs. Bei einigen Patienten wurde eine dilatative Kardiomyopathie beschrieben. In der Muskelbiopsie finden sich eine geringe, sekundäre Reduktion von Laminin- $\alpha$ 2 und eine deutlich verminderte Expression von  $\alpha$ -Dystroglykan, während  $\beta$ -Dystroglykan normal exprimiert wird. Bei schwerer Verlaufsform ist auch  $\alpha$ -Dystroglykan deutlich vermindert. Patienten mit mildem Verlauf sind meist homozygot für die C826A-Mutation und zeigen nur eine leichte Verminderung von  $\alpha$ -Dystroglykan [43].

Die Erkrankung wird durch Mutationen in dem Gen, das für das „Fukutin-related protein“ (FKRP) kodiert, hervorgerufen (Tab. 1). Beim FKRP handelt es sich um eine Glykosyltransferase, ein Enzym, welches Zelloberflächenmoleküle wie Glykoproteine und Glykolipide modifiziert. Das FKRP ist bei der LGMD2I meist nur geringgradig vermindert. Alle bisher beschriebenen Patienten sind für die FKRP-Mutation C826A entweder homozygot oder „compound“-heterozygot. Patienten, die für diese Mutation homozygot sind, haben einen milderen Verlauf als jene, die „compound“-heterozygot sind. FKRP-Mutationen führen sekundär zu Störungen im Bereich der Laminin- $\alpha$ 2-Expression. Die LGMD2I ist allel mit der kongenitalen Muskeldystrophie Typ 1C [44–47].

#### LGMD2J

LGMD2J-Patienten präsentieren sich mit proximalen Paresen und Atrophien. In der Muskelbiopsie ist Titin deutlich vermindert und Calpain-3, ein Ligand von Titin, fehlt komplett.

Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen im Titingen auf Chromosom 2q31 (Tab. 1). Die bisher detektierten Mutationen lagen nur in homozygoter Form vor. Mutationen im Titingen verursachen auch die „tibial muscular dystrophy“. Bei Titin handelt es sich um ein Sarkomerprotein mit noch ungeklärter Funktion [48, 49].

### Diagnose

Die Diagnose der LGMDs basiert auf Anamnese inklusive Familienanamnese, Neurostatus, Blutchemie, Elektromyographie, Muskelbiopsie, DNA-Analyse und dem Ausschluß aller in Tabelle 3 angeführten Differentialdiagnosen. Vielfach

**Tabelle 3:** Differentialdiagnosen der LGMDs

Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)
Becker-Muskeldystrophie (BMD)
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FHSMD)
Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EDMD)
Kongenitale Muskeldystrophien (CMD)
Mitochondriopathien
Bethlem-Myopathie
Kongenitale Myopathien
Glykogenosen
Lipidspeicher-Krankheiten
Skapulo-peroneales Syndrom
Thyreotoxische Myopathie
Kortison-Myopathie
Dermatomyositis/Polymyositis
Spinale Muskelatrophie

kann die verminderte Genexpression immunhistologisch oder mittels Immunoblot nachgewiesen werden. Die Diagnose kann molekulargenetisch bei jenen LGMDs bestätigt werden, bei denen Mutationen in den entsprechenden Genen bekannt sind [1].

### Therapie

Für die LGMDs gibt es keine kausale Therapie. Die Therapie beschränkt sich daher auf unterstützende Maßnahmen und die Vermeidung von Komplikationen, bedingt durch die eingeschränkte Mobilität, Kontrakturen, bulbäre Beteiligung oder kardiale Manifestationen. Die Therapie sollte individuell auf jeden einzelnen Fall abgestimmt werden. Sinnvoll sind regelmäßige körperliche Aktivität ohne Erreichen des Leistungsmaximums und physikalische Therapie zur Kräftigung von nicht betroffenen Muskeln und zur Kontrakturprophylaxe. Die Mobilität kann weiters durch Verwendung von Schienen, Orthesen, Gehhilfen und Rollstühlen verbessert werden. Nützlich sind Modifikationen der häuslichen Umgebung mit Anpassung an die Bedürfnisse und Möglichkeiten des Betroffenen, Anziehhilfen und Kommunikationsmittel. Übergewicht sollte unbedingt vermieden werden, weiters kann eine emotionale und soziale Unterstützung zum Erhalt der Aktivität und zur Vermeidung von Ausgrenzung und sozialer Isolierung beitragen.

### Genetische Beratung

Ca. 90% der LGMDs folgen einem autosomal rezessiven Erbgang. Für die Manifestation der Erkrankung sind also 2 mutierte Allele erforderlich. Ist ein Elternteil betroffen, sind in der Folgegeneration 100% der Nachkommen Überträger. Ist ein Elternteil asymptomatischer Überträger, sind 50% der Nachfolgegeneration ebenfalls asymptomatische Überträger. Sind beide Elternteile Überträger, sind 50% der Folgegeneration ebenfalls Überträger und 25% erkrankt. Bei den rezessiven Formen ist also die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines erkrankten Kindes relativ gering. Bei autosomal dominanter Vererbung reicht ein mutiertes Allel für die Manifestation der Erkrankung aus. Ist ein Elternteil erkrankt, erkranken auch 50% der Folgegeneration. Da aber der Phänotyp zwischen Betroffenen sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann, lassen sich Erkrankungsbeginn und Prognose nicht vorhersagen. Wenn der Erbgang, wie in vielen Familien, nicht sicher bestimmt werden kann, bleibt die genetische Beratung schwierig. Pränataldiagnostik steht nur für jene Familien zur Verfügung, in denen bereits eine



Mutation identifiziert werden konnte. Die schwierige Entscheidung für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch sollte aber, nach ausreichender Beratung und Information, eine individuelle bleiben [1, 9, 50].

## Schlußbemerkung

Für das Management von Patienten mit LGMD, inklusive Prognoseerstellung und genetischer Beratung, ist die exakte Diagnose des Subtyps entscheidend. Ist die Diagnose mittels Muskelbiopsie nicht möglich und besteht weiterhin der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer bestimmten Form einer LGMD, sollte die genetische Abklärung versucht werden. Bei Erhebung der Familienanamnese ist zu bedenken, daß die meisten autosomal rezessiven Fälle isoliert auftreten und daß autosomal dominanten Fällen häufig *De-novo*-Mutationen zugrundeliegen. Zukünftige Forschung sollte sich vor allem auf die weitere Aufdeckung des genetischen Hintergrundes der LGMDs konzentrieren. Nur ein umfassendes Verständnis der molekularen Zusammenhänge wird es zukünftig ermöglichen, eine rationale und evtl. kausale Therapie dieser seltenen Muskelerkrankungen zu entwickeln.

## Literatur:

- Gordon E, Pegoraro E, Hoffman EP. Limb girdle muscular dystrophy overview. GeneReviews ([www.geneclinics.org/servlet/access?](http://www.geneclinics.org/servlet/access?)) 2003.
- Bushby KM. Making sense of the limb-girdle muscular dystrophies. *Brain* 1999; 122: 1403–20.
- Van der Kooij AJ, Ledderhof TM, De Voogt WG, Res JCI, Bouwsma G, Troost D, Busch F, Bocher AE, De Visser M. A newly recognized autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with cardiac involvement. *Ann Neurol* 1996; 39: 636–42.
- Fanin M, Duggan DJ, Mostacciolo ML, Martinello F, Freda MP, Soraru G, Trevisan CP, Hoffman EP, Angelini C. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet* 1997; 34: 973–7.
- Zatz M, Vainzof M, Passos-Bueno MR. Limb-girdle muscular dystrophy: one gene with different phenotypes, one phenotype with different genes. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 511–7.
- Gordon ES, Hoffman EP. The ABC's of limb-girdle muscular dystrophy: alpha-sarcoglycanopathy, Bethlem myopathy, calpainopathy and more. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 567–73.
- Lopate G. Limb girdle muscular dystrophy. *Emedicine* 2001, ([www.emedicine.com/neuro/topic189.htm](http://www.emedicine.com/neuro/topic189.htm)) 2003.
- Zatz M, De Paula F, Starling A, Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 532–44.
- Bushby K. The limb-girdle muscular dystrophies. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 213–4.
- Gilchrist JM, Pericak-Vance MA, Silverman L, Roses AD. Clinical and genetic investigations in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy. *Neurology* 1988; 37: 5–9.
- Van der Kooij AJ, De Visser M. Limb girdle muscular dystrophy. (<http://orphanet.infobiogen.fr/data/patho/GB/uk-LGMD.html>) 2002.
- Salmikangas P, Van der Ven PF, Lalowski M, Taivainen A, Zhao F, Suila H, Schroder R, Lappalainen P, Furst DO, Carpen O. Myotilin, the limb-girdle muscular dystrophy 1A (LGMD1A) protein, cross-links actin filaments and controls sarcomere assembly. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 189–203.
- Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P, Torian UM, Viles KD, Dancel R, Tim RW, Taivainen A, Bartoloni L, Gilchrist JM, Stajich JM, Gaskell PC, Gilbert JR, Vance JM, Pericak-Vance MA, Carpen O, Westbrook CA, Speer MC. Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2141–7.
- Selcen D, Engel AG. Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. *Neurology* 2004; 62: 1363–71.
- Van der Kooij AJ, Van Meegen M, Ledderhof TM, McNally EM, De Visser M, Bolhuis PA. Genetic localization of a newly recognized autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac involvement (LGMD1B) to chromosome 1q11-21. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 891–5.
- Muchir A, Van Engelen BG, Lammens M, Mislou JM, McNally E, Schwartz K, Bonne G. Nuclear envelope alterations in fibroblasts from LGMD1B patients carrying nonsense Y259X heterozygous or homozygous mutation in lamin A/C gene. *Exp Cell Res* 2003; 291: 352–62.
17. Minetti C, Sotgia F, Galbiati F, Minetti C, Lisanti MP. Caveolinopathies. Mutations in caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle diseases. *Neurology* 2004; 62: 538–43.
18. McNally EM, Ly CT, Kunkel LM. Human epsilon-sarcoglycan is highly related to alpha-sarcoglycan (adhelin), the limb girdle muscular dystrophy 2D gene. *FEBS Lett* 1998; 422: 27–32.
19. Minetti C, Sotgia F, Bruno C, Scartezzi P, Broda P, Bado M, Masetti E, Mazzocco M, Egeo A, Donati MA, Volonte D, Balbiati F, Cordone G, Bricarelli FD, Lisanti MP, Zara F. Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 18: 365–8.
20. Limb girdle muscular dystrophy. ([www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?)) 2003.
21. Chutkow JG, Heffner RR Jr, Kramer AA, Edwards JA. Adult-onset autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1986; 20: 240–8.
22. Speer MC, Vance JM, Grubber JM, Lennon Graham F, Stajich JM, Viles KD, Rogala A, McMichael R, Chutkow J, Godsmith C, Tim RW, Pericak-Vance MA. Identification of a new autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy locus on chromosome 7. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 556–62.
23. Messina DN, Speer MC, Pericak-Vance MA, McNally EM. Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 909–7.
24. Palenzuela L, Andreu AL, Gamez J, Vila MR, Kunimatsu T, Meseguer A, Cervera C, Fernandez Cadenas I, Van der Ven PF, Nygaard TG, Bonilla E, Hirano M. A novel autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD 1F) maps to 7q32.1–32.2. *Neurology* 2003; 61: 404–6.
25. Richard I, Roudaut C, Saenz A. Calpainopathy – A survey of mutations and polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1524–40.
26. De Paula F, Vainzof M, Passos-Bueno MR, de Cassia M, Pavanello R, Matioli SR, Anderson L, Nigro V, Zatz M. Clinical variability in calpainopathy: what makes the difference? *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 825–32.
27. Richard I, Broux O, Allamand V, Fougerousse F, Chiannikulchai N, Bourg N et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995; 81: 27–40.
28. Beckmann JS, Richard I, Hillaire D, Broux O, Antignac C, Bois E, Chan H, Cottingham RW Jr, Feingold N, Feingold J. A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage. *C R Acad Sci* 1991; 312: 141–8.
29. Serratrice G, Pellissier JF, N'Guyen V, Attarian S, Pouget J. Dysferlinopathy. Example of a new myopathy. *Bull Acad Natl Med* 2002; 186: 1025–32.
30. McNally EM, Ly CT, Rosenmann H, Mitrani Rosenbaum S, Jiang W, Anderson LV, Soffer D, Argov Z. Splicing mutation in dysferlin produces limb-girdle muscular dystrophy with inflammation. *Am J Med Genet* 2000; 91: 305–12.
31. Liu J, Aoki M, Illa I, Wu C, Fardeau M, Angelini C, Serrano C, Urtizberea JA, Hentati F, Hamida MB, Bohlega S, Culper EJ, Amato AA, Bossie K, Oeltjen J, Bejaoui K, McKenna-Yasek D, Hosler BA, Schurr E, Arahata K, De Jong PJ, Brown RH Jr. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 20: 31–6.
32. Noguchi S, McNally EM, Ben Othmane K, Hagiwara Y, Mizuno Y, Yoshida M et al. Mutations in the dystrophin-associated protein gamma-sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy. *Science* 1995; 270: 819–22.
33. Merlini L, Kaplan JC, Navarro C, Barois A, Bonneau D, Brasa J, Echenne B, Gallano P, Jarre L, Jeanpierre M, Kalaydjieva L, Leturcq F, Levi-Gomes A, Toutain A, Tournev I, Urtizberea A, Vallat JM, Voit T, Warter JM. Homogeneous phenotype of the gypsy limb-girdle MD with the gamma-sarcoglycan C283Y mutation. *Neurology* 2000; 54: 1075–9.
34. Azibi K, Bachner L, Beckmann JS, Matsumura K, Hamouda K, Chaouch M, Chaouch A, Ait-Ouarab R, Vignal A, Weissenbach J, Vinet M-C, Leturcq F, Collin H, Tome FMS, Reghis A, Fardeau M, Campbell KP, Kaplan J-C. Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy with the deficiency of the 50kDa dystrophin-associated glycoprotein maps to chromosome 13q12. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1423–8.
35. Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N Engl J Med* 1997; 33: 618–24.
36. Roberds SL, Leturcq F, Allamand V, Piccolo F, Jeanpierre M, Anderson RD. Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 1994; 78: 625–33.
37. Piccolo F, Roberds SL, Jeanpierre M, Leturcq F, Azibi K, Beldjord C, Carrie A, Recan D, Chaouch M, Reghis A, El Kerch F, Sefiani A, Voit T, Merlini L, Collin H, Eymard B, Beckmann JS, Romero NB, Tome FMS, Fardeau M, Campbell KP, Kaplan J-C. Primary adhalinopathy: a

- common cause of autosomal recessive muscular dystrophy of variable severity. *Nat Genet* 1995; 10: 213–5.
38. Lim LE, Duclos F, Broux O, Bourg N, Sunada Y, Allamand V, Meyer J, Richard I, Moomaw C, Slaughter C. Beta-sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nat Genet* 1995; 11: 257–65.
  39. Nigro V, Piluso G, Belsito A, Politano L, Puca AA, Papparella S, Rossi E, Viglietto G, Eposito MG, Abbondanza C, Medici N, Molinari AM, Nigro G, Puca GA. Identification of a novel sarcoglycan gene at 5q33 encoding a sarcolemmal 35 kDa glycoprotein. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1179–86.
  40. Nigro V, De Sa Moreira E, Piluso G, Vainzof M, Belsito A, Politano L, Puca AA, Passos-Bueno MR, Zatz M. Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the delta-sarcoglycan gene. *Nat Genet* 1996; 14: 195–8.
  41. Moreira ES, Wiltshire TJ, Faulkner G, Nilforoushan A, Vainzof M, Suzuki OT et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin. *Nat Genet* 2000; 24: 163–6.
  42. Weiler T, Greenberg CR, Zelinski T, Nysten E, Coghlan G, Crumley MJ, Fujiwara TM, Morgan K, Wrogemann K. A gene for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in Manitoba Hutterites maps to chromosome region 9q31–q33: evidence for another limb-girdle muscular dystrophy locus. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 140–7.
  43. Harel T, Goldberg Y, Shalev SA, Chervinski I, Ofir R, Birk OS. Limb-girdle muscular dystrophy 2I: phenotypic variability within a large consanguineous Bedouin family associated with a novel FKRP mutation. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 38–43.
  44. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, Herrmann R, Anderson LV, Bashir R, Burgunder JM, Fallet S, Romero N, Fardeau M, Straub V, Storey G, Pollitt C, Richard I, Sewry CA, Bushby K, Voit T, Blake DJ, Muntoni F. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2851–9.
  45. Brown SC, Torelli S, Brockington M, Yuva Y, Jimenez C, Feng L, Anderson L, Ugo I, Kroger S, Bushby K, Voit T, Sewry C, Muntoni F. Abnormalities in alpha-dystroglycan expression in MDC1C and LGMD2I muscular dystrophies. *Am J Pathol* 2004; 164: 727–37.
  46. Poppe M, Cree L, Bourke J, Eagle M, Anderson LV, Birchall D, Brockington M, Buddles M, Busby M, Muntoni F, Wills A, Bushby K. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 2003; 60: 1246–51.
  47. Mercuri E, Brockington M, Straub V, Quijano-Roy S, Yuva Y, Herrmann R, Brown SC, Torelli S, Dubowitz V, Blake DJ, Romero NB, Estournet B, Sewry CA, Guicheney P, Voit T, Muntoni F. Phenotypic spectrum associated with mutations in the fukutin-related protein gene. *Ann Neurol* 2003; 53: 537–42.
  48. Haravuori H, Vihola A, Straub V, Auranen M, Richard I, Marchand S, Voit T, Labeit S, Somer H, Peltonen L, Beckmann JS, Udd B. Secondary calpain3 deficiency in 2q-linked muscular dystrophy: titin is the candidate gene. *Neurology* 2001; 56: 869–77.
  49. Udd B, Haravuori H, Kalimo H, Partanen J, Pulkkinen L, Paetau A, Peltonen L, Somer H. Tibial muscular dystrophy—from clinical description to linkage on chromosome 2q31. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 327–32.
  50. Eggers S, Zatz M. How the magnitude of clinical severity and recurrence risk affects reproductive decisions in adult males with different forms of progressive muscular dystrophy. *J Med Genet* 1998; 35: 189–95.

---

**Univ.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Josef Finsterer**

*Medizin- und Biologiestudium an der Universität Wien. Zwischen 1985 und 1990 Turnusausbildung, 1992–1996 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie am NKH Rosenhügel, Wien. 1996–2002 NKH Rosenhügel und Leitung der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen, 1999 Erteilung der Lehrbefugnis als Universitätsdozent für Neurologie der Universität Wien, seit 2003 Neurologische Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung.*

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)