

Kathryn Elizabeth Birch, Ph.D.

Das McArdle-Handbuch

**Ein Leitfaden der wissenschaftlichen und
medizinischen Forschung zur McArdle-Krankheit,
in einfacher und verständlicher Sprache**

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V. (Hrsg.)

Disclaimer

Unless otherwise stated, this Handbook represents the views and opinions of the author, Kathryn Birch, and does not represent the views and opinions of AGSD-UK or Vodafone World of Difference. The purpose of this Handbook is to explain scientific research and knowledge about McArdle disease in layman's language so that it can be understood by people with McArdle disease or those interested in McArdle disease. It is not intended to replace medical advice from your family doctor or specialist. The information provided in this Handbook is correct to the best of the author's knowledge. If you have any doubts about the accuracy of the information in this Handbook, it is recommended that you read the original source (full details in the reference list). Where no definitive information is available, the author has sought to suggest scientific rationale behind anecdotal observations reported by people with McArdle's. It is stated where a theory or opinion of the author is given. Due to the nature of scientific research, current theories and understanding of the science behind McArdle's may change over time and subsequently be proven or disproven. It is recommended that you check the AGSD-UK website frequently to ensure you are reading the most up-to-date version of the Handbook.

Übersetzt mit Erlaubnis von Kathryn Birch und der AGSD-UK für die Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei der Autorin (siehe Disclaimer). Für die Übersetzung zeichnet verantwortlich Frau Dr. Monika Weingartz. In Zweifelsfällen ist das englische Original maßgeblich.

First published in August 2011 by

Association for Glycogen Storage Disease (UK) Ltd

Old Hambledon Racecourse, Sheardley Lane, Droxford, Hants. SO32 3QY

Registered Charity number 1132271

Company limited by guarantee, registered in England number 698112

www.agsd.org.uk

© Kathryn Birch 2011

For personal use only, not be copied, distributed or sold in any form without the prior permission of the author and publisher.

In case of discrepancies between the different language versions of the Handbook, the English version is the original version and will prevail.

Liebe Betroffene und Angehörige,

dieses Handbuch richtet sich nicht nur an Euch, sondern kann auch Medizinern und Therapeuten Hilfestellung geben.

Die meisten Mitmenschen, auch in meiner Umgebung und im Freundeskreis, wissen nichts über unsere Krankheit. Da wird man dann oft gefragt: Was ist denn McArdle? Nicht jeder kann es humorvoll erklären, wie wir es einst auf dem ersten internationalen Treffen mit Andrew Wakelin in Wales festgestellt haben.

„Sieht man bei strömendem Regen aus dem Bürofenster auf den unten liegenden Parkplatz und entdeckt einen Menschen, der langsam und ohne Schirm zu seinem Auto geht, denkt man an alles, aber nicht an McArdle. Man weiß ja auch nichts darüber. Man versteht den Menschen einfach nicht. Dabei ist die Auflösung so einfach. Ein McArdle kann nicht schnell laufen. Er würde dann zwar sein Auto relativ trocken erreichen, aber er könnte nicht mehr fahren, weil seine Muskeln sich verkrampft haben.“

Dabei sieht er doch so normal aus. Ja, das ist das fatale an dem Syndrom. Wir sehen alle so normal aus, dass man sich kaum vorstellen kann, welche Schwierigkeiten wir mit uns herumtragen. Dabei geht es doch „nur“ um die Unterscheidung zwischen aerober und anaerober Belastung. Dazu aber mehr im Handbuch selbst.

Die jahrelange internationale Zusammenarbeit trägt Früchte und soll darum auch weiter ausgebaut werden. In Europa und Amerika sprechen ebenfalls immer mehr Betroffene über ihre Krankheit. Das bietet ein großes Potential, das es zu erschließen und zu nutzen gilt.

Es war wohl mein zweiter oder dritter Besuch bei Andrew, als ich Kathryn Birch kennenlernte. Sie war mittlerweile nicht mehr für die „McArdle Clinic“ in Oswestry tätig, sondern direkt beim AGSD beschäftigt. Sie erfaßte alle bisherigen Veröffentlichungen und Fallberichte zum Thema und schrieb auf dieser Grundlage „The McArdle Disease Handbook“. Als ich die ersten Kapitel gelesen hatte, war ich begeistert von dieser Arbeit. Nirgends und zu keiner Zeit hatte man jemals soviel über diese Krankheit geschrieben und erklärt. Als die ersten Exemplare ausgegeben wurden, nahm ich ein paar mit nach Deutschland zu unserem Treffen der SHG Glykogenose. Man war begeistert. Das betraf allerdings hauptsächlich die, die der englischen Sprache mächtig waren. Das war vor einem Jahr.

Es bedurfte nicht viel Überzeugungskunst, beim Vorstand dieses Projekt zur Übersetzung des fast 200 Seiten starken Handbuches aus der Taufe zu heben. Die Übersetzung stellte nur 50% unseres Projekts dar. Die andere Hälfte betraf die Organisation auch der finanziellen Seite. Viele Anläufe wurden gemacht. Aber es wurde bald klar, dass es nicht funktionierte, mal hier und da eine Seite ins Deutsche zu bringen. Es sind immerhin hunderte von Seiten.

Wir McArdles hatten wirklich Glück, als sich bei mir Frau Monika Weingartz als Mutter eines Betroffenen meldete. Neben allgemeinen Ratschlägen kamen wir auch auf ihren Beruf zu sprechen und den Wunsch, noch mehr über diese Krankheit zu erfahren. Wie

geht es besser, als vorhandene Fähigkeiten einzusetzen. Es stellte sich nämlich heraus, dass ich in ihr endlich eine adäquate Gesprächspartnerin gefunden hatte. Sie verstand mein Problem und wollte auch für ihren Sohn mehr wissen. Sie erklärte sich bereit, das Werk zu übersetzen. Sie nahm Kontakt mit dem englischen Herausgeber und der Autorin auf. Es dauerte nicht lange, bis dass sie in dieser Aufgabe aufging.

Es war eine Arbeit, die nicht in ein paar Monaten zu bewältigen war. Auf dem diesjährigen Glykogenose-Treffen stellten wir die ersten Teile des Werkes vor. Auch Fachkundige bügeln dabei manche Übersetzungsprobleme aus.

Dabei merkten wir aber auch, dass so manche Information nach heutigen Kenntnissen nicht unbedingt korrekt wiedergegeben ist bzw. sich überholt hat. Ein Beispiel ist die Diagnose mittels Laktat-Ischämie Test. Der hat sich nun wirklich überholt. Auch atypische Fälle werden nicht beschrieben, obwohl man inzwischen davon ausgeht, dass es davon eine große Anzahl gibt. Das Handbuch hat sein Ziel erreicht, wenn es zur Verbreitung der Kenntnisse sorgt und Anregung und Motivation für weitere Forschung gibt.

Das Handbuch soll aber keine medizinische Untersuchung oder gar eine Diagnose ersetzen. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. Ich hege dabei den Wunsch, dass der sich wirklich mit dieser Krankheit auseinandersetzt. In der heutigen Gesundheitspolitik bleibt den Medizinern oftmals leider nicht so viel Zeit. Es bleibt also kaum etwas anderes übrig, als sich dieser Herausforderung zu stellen und sich zunächst selber kundig zu machen. Dabei soll das Handbuch helfen.

Ich danke Kathryn Birch und Andrew Wakelin für die jahrelange gute Zusammenarbeit und die Erlaubnis, das Handbuch übersetzen und veröffentlichen zu lassen. Ich danke weiter unserem Alt-Vorstand in der SHG Glykogenose Thomas Schwagenscheidt, der sich sehr in den eigenen Reihen für dieses Projekt eingesetzt hat. Einen weiteren großen Dank möchte ich der Frau überbringen, die den Löwenanteil an dieser Übersetzung geleistet hat: Monika Weingartz.

In der Hoffnung allen Betroffenen eine große Hilfestellung gegeben zu haben, wünsche ich allen ein interessantes Studium.

Norbert Eckelmann (Abteilungsleitung Glykogenose Typ V, McArdle)

1. Morbus McArdle (Glykogenose Typ V) – Eine Einführung	7
2. Symptome und Diagnose der McArdle-Krankheit	13
3. Die Genetik der McArdle-Krankheit	34
4. Körperliche Belastung, Muskelkontraktionen und Kontrakturen	52
5. Erhöhte Creatinkinase-Werte und Myoglobinurie durch Muskelschäden	64
6. Energiequellen in Muskelzellen	71
7. Nahrungsergänzungsmittel und McArdle	91
8. Auswirkungen des Alters auf McArdle-Symptome	101
9. Individuelle Unterschiede der Symptom-Intensität	114
10. Mentale und emotionale Aspekte der McArdle-Krankheit	126
11. McArdle und Sexualität, Schwangerschaft und Geburt	136
12. Medikamente und andere Gefahrenquellen für McArdle-Betroffene	144
13. McArdle und Risiken für andere Krankheiten und gesundheitliche Probleme	151
14. McArdle-Spezialisten und Hausärzte	159
15. Modelle für McArdle als Objekte für Therapieversuche	164
16. Potentielle Therapien für McArdle	169
17. Über das Handbuch	186
18. Glossar	197
19. Literatur	201
20. Index	216

1. Morbus McArdle (Glykogenose Typ V) – Eine Einführung

Die McArdle-Krankheit wird verursacht durch das Fehlen eines Enzyms in den Muskelzellen – der Muskelphosphorylase (auch Myophosphorylase oder Muskel-Glykogenphosphorylase). Dieses Enzym ist ein Protein, das bei der Umwandlung von Glykogen in Glukose in den Muskelzellen eine Schlüsselrolle einnimmt. Glukose wird gebraucht, um die Energie bereitzustellen, die dem Muskel erlaubt, sich zusammenzuziehen und Bewegung auszulösen. Bei McArdle-Betroffenen funktioniert die Muskelphosphorylase nicht. Während körperlicher Belastung verbrauchen ihre Muskelzellen die ganze gespeicherte Energie und sind nicht in der Lage, neue Energie zu produzieren. Der kurzfristige Mangel an Glukose während körperlicher Aktivitäten verursacht Erschöpfung und Muskelverspannungen bei McArdle-Betroffenen und kann zu starken Muskelschmerzen und Muskelzerstörungen führen.

Ohne Muskelphosphorylase kann das Glykogen, das in den Muskelzellen gespeichert wird, nicht in Glukose verwandelt werden. Das Glykogen wird in den Muskelzellen angehäuft – daher wird die McArdle-Krankheit auch als „Glykogenspeicherkrankheit“ oder „Glykogenose Typ V“ bezeichnet. Die Krankheit ist nach Dr. Brian McArdle benannt, einem Arzt, der die entsprechenden Symptome bei einem seiner Patienten zum ersten Mal in einer Veröffentlichung beschrieb.

1.1 Eine kurze Einführung in die McArdle-Krankheit

Muskelkontraktionen sind eine notwendige Voraussetzung für Bewegung. Die Muskelzellen benötigen eine Energiequelle, damit der Muskel sich zusammenziehen (kontrahieren) kann. Anaerobe Aktivität ist eine kurzfristige hochintensive körperliche Anstrengung, wie z.B. der Spurt, um den Bus noch gerade zu erreichen. Während anaerober Aktivitäten wird die in den Muskelzellen vorhandene Glukose verwendet, um ATP zu produzieren (Adenosintriphosphat). ATP ist die Energiequelle der Muskelzellen. Das Aufschlüsseln der Glukose für die Produktion von ATP wird „Glykolyse“ genannt. Jede Muskelzelle speichert allerdings nur eine kleine Menge an Glukose, die während anaerober Aktivitäten innerhalb von wenigen Minuten verbraucht ist.

Muskelzellen bevorraten außerdem wesentlich größere Mengen an Glykogen. Glykogen kann in einem „Glykogenolyse“ genannten Prozess in Glukose umgewandelt werden. Dieser Prozess wird bei Menschen, die kein McArdle haben (Nichtbetroffene), durch mehrere Enzyme gesteuert, von denen eines „Muskelphosphorylase“ genannt wird.

Die McArdle-Krankheit ist verursacht durch einen Mangel an Muskelphosphorylase in den Muskelzellen. Bei McArdle-Betroffenen ist diese Muskelphosphorylase entweder nicht vorhanden oder nicht funktionsfähig. Daher sind die Muskelzellen nicht in der Lage, das gespeicherte Glykogen in Glukose zu verwandeln. Die Muskelzellen verbrauchen ihren Vorrat an Glukose und damit an Energie sehr schnell. Der kurzfristige Mangel an Glukose

während anaerober Aktivitäten verursacht Müdigkeit und Muskelversteifungen (Rommel u.a., 2006), nach einer Unterbrechung der körperlichen Aktivitäten tritt jedoch eine Verbesserung des Zustands ein.

McArdle-Betroffene müssen eine Pause einlegen, bis die Energie (ATP) in den Muskelzellen durch eine andere Methode reproduziert worden ist, wie z.B. der Fettsäureoxidation (Fettverbrennung) oder der Zufuhr von Glukose aus der Leber über das Blut. Eine Ruhepause ist notwendig, weil diese anderen Methoden mehr Zeit für die Produktion von Energie brauchen als die Glykogenolyse (die Einbeziehung von Muskelphosphorylase). Wenn auf diesen Wegen der Vorrat an ATP in den Muskelzellen wieder aufgefrischt wurde, können McArdle-Betroffene mit ihren körperlichen Aktivitäten fortfahren. Dieses Phänomen ist als „second wind“ bekannt (Amato, 2003).

Wenn McArdle-Betroffene jedoch ohne Unterbrechung mit ihrer körperlichen Belastung fortfahren, verbrauchen die Muskelzellen den ganzen Vorrat an ATP und können keine Energie mehr bereitstellen. Dies kann zu einer Zerstörung der Muskelzellen (Rhabdomyolyse) und Muskelkrämpfen (fixierten Kontrakturen) führen, wobei beides Muskelschmerzen verursacht. Als Folge der Rhabdomyolyse werden Teile der zerstörten Muskelzellen in den Blutkreislauf freigesetzt. Das Enzym Creatinkinase (CK), auch bekannt als Creatinphosphokinase (CPK), das normalerweise ein Bestandteil der Muskelzellen ist, gelangt als Folge der Muskelzerstörung in den Blutkreislauf. Eine Blutuntersuchung zur Messung des CK-Wertes – durch den Hausarzt oder im Krankenhaus – ist ein Indikator für das Ausmaß der eingetretenen Muskelzerstörung. Die Elemente der zerstörten Muskelzellen werden durch das Blut in die Nieren transportiert. Dazu gehört auch Myoglobin, ein weiteres Protein aus den zerstörten Muskelzellen. Myoglobin wird durch das Blut in die Nieren transportiert und mit dem Urin ausgeschieden, das dadurch eine Färbung von dunkelrot bis cola-farben erhält (bekannt als Myoglobinurie oder Proteinurie). Ein seltener, aber schwerwiegender Effekt starker Muskelzerstörung kann die Blockierung des Filtersystems der Nieren sein, die zu totalem Nierenversagen führen kann (Martin u.a., 2001; DiMauro u.a., 2002; Quinlivan u.a., 2008).

1.2 Was ist die Ursache der McArdle-Krankheit?

Die McArdle-Krankheit wird verursacht durch das Fehlen des Enzyms Muskelphosphorylase (Mommaerts, 1956; Schmid u.a., 1959). Ein Enzym ist ein Protein, das eine Funktion hat bei der Umwandlung oder der Aufschlüsselung einer Verbindung in eine andere. Muskelphosphorylase baut Glykogen ab zu Glukose-1-Phosphat. Eine Mutation auf dem *PYGM*-Gen, das verantwortlich ist für die Bildung von Muskelphosphorylase, verhindert die Produktion funktionsfähiger Muskelphosphorylase.

1.3 Die McArdle-Krankheit gehört zu den Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen)

An der Umwandlung von Glykogen in Glukose sind viele Enzyme beteiligt. Wenn ein Enzym von einer Mutation betroffen ist, die seine normale Funktion verhindert, kann Glykogen und seine Komponenten nicht in Glukose umgewandelt werden. Krankheiten, die verursacht sind durch die Mutation eines der Enzyme, die für die Umwandlung von Glykogen notwendig sind, werden Glykogenspeicherkrankheiten oder Glykogenosen genannt. Die bisher bekannten Glykogenosen werden in der Tabelle 1.1 aufgelistet. Weiterführende Informationen sind verfügbar auf der Website der AGSD-UK (<http://www.agsd.org.uk>). [In Deutschland ist das die Selbsthilfegruppe Glykogenose; www.glykogenose.de; Anmerk. des Übers.]

Das Hauptmerkmal jeder Glykogenose ist eine Intoleranz hinsichtlich körperlicher Belastungen. Das Speichern von Glykogen ist charakteristisch für alle Krankheiten mit Ausnahme von Glykogenose Typ 0. Tarnopolsky u.a. (2006) beschrieben McArdle als die am meisten verbreitete Glykogenose.

Glykogenose VIII wird verursacht durch eine Mutation der Phosphorylase-B-Kinase. Phosphorylase-B-Kinase ist entscheidend für die Aktivierung des Enzyms Muskelphosphorylase. Die Krankheitsmerkmale der Glykogenose VIII sind jedoch denen der McArdle-Krankheit nicht sehr ähnlich, wahrscheinlich, weil es bei Fehlen von Phosphorylase-B-Kinase noch andere Mechanismen für die Aktivierung von Muskelphosphorylase gibt (Orngreen u.a., 2009).

1.4 Woher kommt der Name „McArdle-Krankheit“?

Die McArdle-Krankheit ist nach Dr. Brian McArdle benannt, einem britischen Hausarzt, der als erster die Beschreibung eines McArdle-Patienten veröffentlicht hat. Im Jahre 1951 beschrieb Dr. McArdle einen 30 Jahre alten männlichen Patienten, bei dem leichte körperliche Belastung Muskelschmerzen verursachte, und die Fortsetzung der Aktivitäten zu Schwäche und Versteifungen führte. Schmerzen traten während der aktiven Phase in jedem Muskel des Körpers auf, am deutlichsten jedoch in Armen und Beinen. Die Schmerzen zwangen den Patienten zu einer Ruhepause, aber es wurde bemerkt, dass der Patient nach einer Zeit der Erholung wieder in der Lage war, seine Aktivitäten fortzusetzen. Dr. McArdle entdeckte, dass der Laktatwert (Milchsäure) des Patienten nach körperlicher Belastung nicht wie erwartet anstieg, und dass die Glykogenolyse unvollständig war. Er stellte außerdem fest, dass die Muskeln des Patienten sehr schwach waren, obwohl sie eine beachtliche Masse aufwiesen. Seine erstaunlich scharfsichtige Theorie besagte, dass es ein Fehler im Zusammenspiel der Enzyme sein müsse und der Patient anscheinend eine Störung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels habe, da während körperlicher Belastung eine Veränderung der Muskel-Chemie stattfand, die zu einem Zusammenbruch der Glykogenolyse führte (McArdle, 1951).

Mommaerts u.a., (1956) haben entdeckt, dass McArdle einzig durch den Mangel an Muskelphosphorylase verursacht wird, und andere Enzyme daran nicht beteiligt sind. Schmid u.a. (1959) nahmen verschiedene Proben von Skelettmuskulatur eines McArdle-Patienten (zwischen Rücken und Schulter, Rückenmitte und Wade) und fanden einen Mangel an funktionsfähiger Muskelphosphorylase in allen diesen Muskeln. Sie testeten alle an der Umwandlung von Glykogen beteiligten Enzyme und identifizierten die Ursache der Krankheit in dem Verlust der Fähigkeit, Glukose-1-Phosphat zu produzieren, da die Muskelphosphorylase nicht funktionsfähig war.

1.4.1 Andere Namen für die McArdle-Krankheit

Die McArdle-Krankheit wird auch bezeichnet als McArdle's, McArdle- Syndrom, McArdle's Syndrom, Muskelphosphorylase-Mangel, Myophosphorylase-Mangel, Phosphorylase-Mangel, McArdle-Myopathie, Glykogenspeicherkrankheit Typ V bzw. Glykogenose Typ V. („Myopathie“ ist die allgemeine Bezeichnung für Muskelerkrankungen aller Art).

1.4.2 Andere Namen und Abkürzungen für Muskelphosphorylase

Glykogenphosphorylase, Phosphorylase,
Muskelphosphorylase A und B, Myophosphorylase,
PYGM, GP-M, MGP,
Alpha-1,4-Glukan-Orthophosphat-Glykosyltransferase oder EC 2.4.1.1.

1.5 Wie kann ich meine McArdle-Krankheit

Familie und Freunden erklären, die noch nie davon gehört haben?

Dies ist mein Vorschlag, wie ich es Freunden und Familie erklären würde, die nie von McArdle gehört haben: „Deine Muskeln benötigen Glukose, um Energie bereitzustellen. Es ist nicht viel Glukose in deinen Muskeln, so dass sie nach einigen Minuten kräftiger (anaerober) Anstrengung verbraucht ist. Der Muskel hat außerdem einen Vorrat an Glykogen, der normalerweise durch das Enzym Muskelphosphorylase in Glukose verwandelt wird und dadurch dem Muskel mehr Energie zur Fortführung der körperlichen Aktivität gibt. Bei McArdle-Betroffenen ist dieses Enzym nicht funktionsfähig, so dass der Muskel die Energie sehr schnell verbraucht und weitere nicht geliefert werden kann. Wenn der McArdle-Betroffene mit der körperlichen Belastung fortfährt, beginnt der Muskel in der Tat zu „hungern“ und kann dadurch geschädigt werden. Wenn der Betroffene jedoch eine kurze Pause macht, kann der Muskel Energie durch Glukose aus dem Blut oder anderen Quellen erhalten, wie z.B. Fettreserven aus dem Körper. Der McArdle-Betroffene kann dann seine körperliche Tätigkeit fortsetzen.“

Glykogenspeicherkrankheit	Alternativer Name	Enzymdefekt	Name des Gens
GSD 0		Glykogensynthase	<i>GYS2</i>
GSD Ia	Von Gierke	Glukose-6-Phosphatase	<i>G6PC</i>
GSD Ib		Glukose-6-phosphat-Translokase	<i>G6PT1</i>
GSD Ic		Endoplasmatisches Retikulum – anorganischer Phosphat-Transporter	<i>NPT-I/NPT-II</i> (noch nicht vollständig bestimmt)
GSD II	Pompe	Lysosomale Alpha-1,4- und Alpha-1,6-Glukosidase (Saure Maltase)	<i>GAA</i>
GSD III	Cori	Amylo-1,6-Glukosidase (Debranching Enzym)	<i>AGL</i>
GSD IV	Andersen	Branching Enzym	<i>GBE1</i>
GSD V	McArdle	Muskelphosphorylase	<i>PYGM</i>
GSD VI (und X)	Hers	Leberphosphorylase (Laktathydrogenase)	<i>PYGL</i>
GSD VII	Tarui	Muskelphospho-fruktokinase (Aldolase)	<i>PFK</i>
GSD IX	Phosphorylase-B-Kinase-Mangel	Phosphorylase-B-Kinase (Phosphoglyceratkinase)	<i>PHKA2</i>
GSD XI	Fanconi-Bickel-Syndrom	Glukose-Transporter (Glut 2)	<i>GLUT2</i>

Tabelle 1.1 Zusammenfassung der bisher bekannten Glykogenspeicherkrankheiten

1.6 Die Zukunft für McArdle-Betroffene ist vielversprechend

Die Zukunft für McArdle-Betroffene sieht positiv aus. In den 60 Jahren, seit Brian McArdle die erste Beschreibung der Krankheit veröffentlicht hat, ist sehr viel Forschung zum besseren Verständnis von McArdle durchgeführt worden (wie in diesem Handbuch dargestellt). Es gibt Forschungsgruppen auf der ganzen Welt, die Forschungsprojekte zu McArdle betreiben. Diese Projekte erstrecken sich von der Forschung über Hirnfunktionen durch Drs. Quinlivan und Edelstyn in Großbritannien, über Untersuchungen zu körperli-

cher Belastung und Ernährungsweisen durch Drs. Vissing und Haller in Dänemark und den USA, bis zu Prof. Howell und Kollegen in Australien, die mit ihrer Forschung das Ziel verfolgen, durch den Einsatz des Medikamentes Valproat die Hirn-Isoform der Phosphorylase (einer anderen Form der Phosphorylase) bei McArdle-Schafen erhöhen.

Auf kürzere Sicht gibt es einige exzellente Spezialisten mit profunden Kenntnissen zu McArdle, die McArdle-Betroffenen im täglichen Leben praktische Ratschläge zu Ernährungsweise und körperlicher Betätigung geben können. Auch das Internet hat McArdle-Betroffene in die Lage versetzt, Symptome und Ratschläge zu vergleichen, und über Online-Selbsthilfe-Gruppen weltweit gemeinsam Unterstützung aufzubauen.

Zur Verbesserung des alltäglichen Lebens mit McArdle wird laufend geforscht, einschließlich der Frage, ob andere Gene (Phänotyp-Modulatoren) Einfluß auf die Ausprägung von Symptomen haben könnten. Auf lange Sicht werden viele verschiedene Wege für Behandlungen in Betracht gezogen, einschließlich der Korrektur der Bildung der Muskelphosphorylase, die eine Mutation enthält, oder ihrer Ersetzung durch das Enzym der Hirnphosphorylase.

Online-Quellen:

Informationen zu McArdle und anderen Glykogenspeicherkrankheiten sind auf folgender Website zu finden:

www.agsd.org.uk

www.glykogenose.de

2. Symptome und Diagnose der McArdle-Krankheit

Das typische Symptom der McArdle-Krankheit sind Schmerzen, die durch anaerobe körperliche Belastung (z.B. eine sich ständig wiederholende Bewegung, schnelle Bewegungen oder das Halten einer Pose) verursacht werden. Die Schmerzen treten innerhalb weniger Minuten ein. Wenn der McArdle-Betroffene die körperliche Aktivität nicht unterbricht, kann diese zu schmerzhaften Krämpfen führen und möglicherweise wenige Stunden später zu rotem/colafarbenem Urin.

Wenn der McArdle-Betroffene die körperliche Belastung durch kurze Erholungspausen unterbricht, kann er in den sogenannten „second wind“ kommen, der ihm erlaubt, mit der körperlichen Aktivität für längere Zeit fortzufahren. Das Phänomen des „second wind“ ist einzigartig für die McArdle-Krankheit, so dass es von Spezialisten als Schlüssel für eine Diagnose benutzt werden kann.

Zur Zeit wird die Diagnose in der Regel durch Muskelbiopsie und/oder DNA-Test durchgeführt. Die Muskelbiopsie ist ein invasiver Eingriff, aber hat den Vorteil, dass mit einer Probe viele verschiedene Muskelerkrankungen getestet werden können. Der DNA-Test zielt gewöhnlich auf einen bestimmten DNA-Abschnitt ab und ist deswegen vor allem angemessen, wenn schon ein Verdacht auf McArdle besteht. Die Gen-Analyse wird durch eine Blutprobe gewonnen und ist somit nur minimal invasiv.

Da die McArdle-Krankheit selten ist, werden McArdle-Betroffene häufig falsch diagnostiziert, bevor sie schließlich die korrekte Diagnose erhalten. Zu den Fehldiagnosen gehören andere Muskelerkrankungen, Krankheiten, die Entzündungen der Muskeln verursachen oder Chronische Erschöpfung.

2.1 Die persönliche Geschichte der Symptome eines typischen McArdle-Betroffenen

Ein typischer McArdle-Betroffener hat Schmerzen innerhalb weniger Minuten anaerober körperlicher Belastung. Sie erinnern sich dieser Symptome von Kindheit an. Oft haben sie im Schulsport vergebliche Kämpfe ausgestanden. Kinder mit McArdle haben große Schwierigkeiten zum Beispiel beim Langlauf, wenn der Lehrer ihnen nicht die Pausen erlaubt, um in den „second wind“ zu kommen. Außerhalb der Schule haben Kinder und Erwachsene mit McArdle Bewältigungsmechanismen entwickelt, die es ihnen erlauben, auszuruhen ohne Aufmerksamkeit zu erregen. Diese Techniken sind z.B. das ständige Zubinden der Schnürsenkel, das Schaufenstergucken oder die Vorgabe, man würde telefonieren. Einige McArdle-Betroffene werden das „second wind“-Phänomen entdeckt haben. Sie werden gelernt haben, dass eine Pause bei ersten Muskelschmerzen sie in die Lage versetzt, ihre körperlichen Aktivitäten über einen sehr viel längeren Zeitraum fortzusetzen. Einige McArdle-Betroffene werden die Erfahrung des „second wind“ nicht gemacht haben, aber alle sind in der Lage, es zu erlernen und zu praktizieren. (Quinlivan und Vissing,

2007). Die meisten McArdle-Betroffenen haben Muskelkontrakturen erfahren (versteifte, verkürzte, verdickte Muskeln), oft nach intensiver körperlicher Belastung. Beispiele für körperliche Belastung, die ziemlich sicher zu Kontrakturen führen, sind Aktivitäten wie zum Bus rennen, sich wiederholende körperliche Tätigkeiten wie Kauen oder Kartoffeln schälen oder das lange Posieren in einer Position wie Hocken oder einige Yoga-Stellungen. Einige McArdle-Betroffene werden dunkelroten/colafarbenen Urin an sich erlebt haben, das insbesondere nach einem Muskelkrampf auftritt. Davon werden einige schon einmal wegen der Colafärbung des Urins und der Muskelkrämpfe eine Notfallstation im Krankenhaus aufgesucht haben. In seltenen Fällen werden sie ein Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Dialyse erfahren haben. McArdle-Betroffene empfinden typischerweise eine mehr sitzende Lebensweise als sehr viel schwerer in Einklang zu bringen mit regelmäßiger körperlicher Betätigung. Sie werden aber entdecken, dass sie ihre Leistung steigern können, wenn sie sich fit halten. Das andere Extrem jedoch – intensive körperliche Belastung, die zu Muskelschmerzen führt – zwingen den McArdle-Betroffenen für viele Tage zur Ruhe, damit der Muskel sich wieder aufbauen und erholen kann. Nach solch einer Zeit können sie das Gefühl haben, dass die körperliche Belastung größer und der Muskel schwächer ist als vorher. Für die meisten McArdle-Betroffenen bleiben die Symptome lebenslang die gleichen, mit dem Alter können jedoch gelegentlich auch Muskelschwächen auftreten.

Die oben gegebene Beschreibung ist eine Zusammenstellung von Informationen, die von Quinlivan und Vissing (2007) und von Lucia u.a. (2008a) veröffentlicht wurden, und von Online-Diskussionsgruppen mit McArdle-Betroffenen.

2.1.1 Aktivitäten, die nach Aussage von McArdle-Betroffenen Schmerzen/Müdigkeit in den Muskeln verursachen können

Hier sind einige Beispiele von Aktivitäten, die nach Aussage von McArdle-Betroffenen Schmerzen oder Erschöpfung verursachen können (aus Veröffentlichungen, Internet-Gesprächsgruppen und email-Korrespondenz. Dies ist eine kleine Zusammenstellung, um einige Beispiele verschiedener Typen an Aktivitäten zu geben.

2.2 Symptome der McArdle-Krankheit

Die Symptome der McArdle-Krankheit sind sehr gut charakterisiert und unten zusammengefasst. Ausnahmen sind einige Fälle spät auftretender Symptome, die in Abschnitt 8.1.3 diskutiert werden. Hinsichtlich der Stärke der Symptome sind Unterschiede berichtet worden; mögliche Erklärungen dafür werden in Abschnitt 9 diskutiert.

Wiederholende Bewegungen	Halten einer Pose	Schnelle Bewegungen
Kauen (McArdle,1951)	Hocken oder Kauern	Laufen (Lucia u.a., 2008a), z.B. um den Bus zu erreichen
Dosenöffner benutzen	Auf Zehenspitzen stehen	Treppensteigen (Lucia u.a., 2008a)
Zähne putzen (Lucia u.a., 2008a)	Ein schweres Gewicht heben, z.B. eine Kiste oder Taschen tragen	Sehr zügiges Gehen ohne Unterbrechung (Lucia u.a., 2008a)
Käse reiben oder Gemüse schälen	Einige Yoga-Stellungen	Schnelles Radfahren

Tabelle 2.1 Aktivitäten, die bei McArdle-Betroffenen Muskelschmerzen verursachen können. Aus Veröffentlichungen (in Klammern) und persönlichen Berichten von McArdle-Betroffenen (ohne Angaben).

Sehr verbreitete Symptome der McArdle-Krankheit (bei fast allen McArdle-Betroffenen beobachtet):

- Belastungsintoleranz; schnelle Ermüdung und Energieverlust der Muskeln (Lucia u.a., 2008a).
- Schmerzhafte Muskelkrämpfe (Kontrakturen) bei Fortsetzung der Belastung (Lucia u.a., 2008a).
- Myoglobinurie; dunkelroter/colafarbener Urin nach intensiver körperlicher Belastung. Lucia u.a. (2008a) berichten, dass McArdle-Betroffene die Färbung des Urins durch Myoglobinurie wie „Cola, Marsala oder Rotwein“ beschreiben.
- Muskelschmerzen während intensiver körperlicher Belastung existieren gewöhnlich seit der Kindheit (Quinlivan und Vissing, 2007).
- McArdle-Betroffene können den „second wind“ erfahren; wenn sie behutsam trainieren um sich aufzuwärmen und unterbrechen, sobald sie Schmerzen spüren, werden sie entdecken, dass sie sich über einen sehr viel längeren Zeitraum körperlich betätigen können. Es sollte hier festgehalten werden, dass der „second wind“ einzigartig ist für die McArdle-Krankheit (Lucia u.a., 2008a). Einige McArdle-Betroffene kennen das Phänomen jedoch nicht, bzw. wissen nicht, wie sie es erreichen können, benötigen daher eine Anleitung durch den Hausarzt oder einen Spezialisten (Quinlivan und Vissing, 2007).
- Hohe Blutwerte an Creatinkinase (CK) im Ruhezustand, auch wenn ein McArdle-Betroffener sich seit Stunden oder sogar Tagen nicht intensiv körperlich betätigt hat. Lucia u.a. (2008a) berichten, dass 100% der McArdle-Betroffenen einen durchschnittlichen CK-Wert über 200U/l haben, und schätzungsweise 50% einen durchschnittlichen CK-Wert über 1000U/l (siehe Abschnitt 5.3.2 für weitere Informationen über Creatinkinase).
- Gelegentliche Fälle sehr hoher Werte an Creatinkinase (CK) im Blut. (Lucia u.a., 2008a)

definieren ‚sehr hoch‘ als im Bereich von mehreren Tausend U/l). Das ist wahrscheinlich Stunden oder Tage nach intensiver körperlicher Belastung nachgewiesen worden.

**Weniger häufige Symptome der McArdle-Krankheit
(nur bei einigen McArdle-Betroffenen beobachtet):**

- Einige McArdle-Betroffene haben eine fixierte proximale Schwäche („fixed proximal weakness“). Diese ist bei ca. 33% der McArdle-Betroffenen gefunden worden (Lucia u.a., 2008a). Es war nicht möglich, eine Definition des Begriffs zu finden, aber ich glaube, dass „fixed“ in diesem Zusammenhang „nicht umkehrbar/permanent“ bedeutet, während „proximal“ die Muskeln nahe des Körperrumpfes bezeichnet, wie Schultern oder der Bereich des Beckens.
- Ein Merkmal, weniger ein Symptom, ist die Tatsache, dass manchen McArdle-Betroffenen die körperliche Belastung leichter fällt, wenn sie vorher zucker-/glukosehaltige Getränke oder Kohlenhydrate (wie Nudeln oder Reis) zu sich genommen haben (Lucia u.a., 2008a).

Schwerwiegendere Symptome, die zur Diagnose von McArdle führen können:

- Nierenversagen, verursacht durch Rhabdomyolyse und Myoglobinurie können zu stationären Untersuchungen führen, durch die eine McArdle-Krankheit festgestellt wird (Biller, 2007).
- Muskelschmerzen (Myalgie), Entzündungen (Myositis) und Schädigungen, die durch Statine verursacht wurden (Medikamente zur Senkung des Cholesterinwertes), können manchmal stationäre Untersuchungen zur Folge haben, die zur Diagnose einer McArdle-Krankheit führen (Biller, 2007).

2.3 Diagnose der McArdle-Krankheit

Wenn Symptome wie die oben beschriebenen auftreten, oder McArdle schon bei einem Geschwisterkind diagnostiziert wurde, kann eine McArdle-Krankheit vermutet werden.

Es gibt mehrere Methoden, die für eine Diagnose der McArdle-Krankheit verwendet werden. In Tabelle 2.2 werden sie kurz beschrieben, einschließlich ihrer Vor- und Nachteile und ihrer Grenzen. Die Auflistung folgt keiner besonderen Ordnung. Außerdem wird ein Hinweis darauf gegeben, wie gebräuchlich jede Methode zur Diagnose von McArdle meiner Meinung nach ist.

Testmethode	Wie oft wird dieser Test zur Diagnose von McArdle eingesetzt?	Ist ein positives Resultat eine definitive Diagnose für McArdle?	Anmerkungen
Ischämischer/nicht-ischämischer Unterarm-Belastungstest	Sehr häufig	nein	Dieser Test wurde zuerst beschrieben von Dr. Brian McArdle und wird seit etwa 50 Jahren eingesetzt.
Fahrradergometer-Belastungstest	manchmal	nein	Wird häufig von Wissenschaftlern eingesetzt, um die Auswirkungen von körperlicher Belastung und Ernährung zu testen.
Laufband-Belastungstest	selten	nein	Wurde vor allem im britischen McArdle-Hospital eingesetzt.
Muskelbiopsie; Einfärben von Schnittpräparaten	Sehr häufig	ja	Untersucht Mangel an Enzym und Überschuss an Glykogen. Hohe Erfolgsrate; invasivste Methode.
Muskelbiopsie; Messung der Enzym-Aktivität	selten	wahrscheinlich nicht	Hohes Risiko eines falschen Ergebnisses; invasiv (s.o.). Wurde in der Vergangenheit häufig von Wissenschaftlern benutzt.
DNA/genetischer Test	Erst in letzter Zeit eine der häufigsten Methoden	ja	Hohe Erfolgsrate. Nicht sehr invasiv. Sehr teuer, wahrscheinlich in Zukunft billiger.
Creatinkinase-Bluttest	Sehr häufig	nein	Der CK-Wert bei McArdle ist ständig erhöht; daher ein nützliches erstes Zeichen für Notwendigkeit weiterer Untersuchungen.
Elektromyogramm	manchmal	nein	Nicht diagnosefähig
Magnetresonanztomographie (31P-MRS)	selten	nein	Von Wissenschaftlern angewandt, um Veränderungen in den Muskelzellen bei körperlicher Belastung zu erforschen. Verlangt teure und komplexe Ausrüstung.

Tabelle 2.2 Methoden zur Diagnose der McArdle-Krankheit. Eine Übersicht über die Gebräuchlichkeit der Methoden (nach meiner Einschätzung), der Sicherheit der Diagnose und einige wichtige Anmerkungen.

2.3.1 Belastungstest

Es gibt drei Arten von Belastungstests: der Unterarmtest, Ergometertest oder das Laufband. Alle drei zielen darauf ab, festzustellen, ob der Körper während körperlicher Belastung in der Lage ist, Glykogen in Glukose zu verwandeln, um die Muskeln mit Energie zu versorgen.

Was wird getestet: Wenn der Muskel eines Nichtbetroffenen intensiv belastet wird (anaerobe Aktivität), wird die vorhandene Glukose sehr schnell verbraucht. Um weitere Energie zu erzeugen, wird das gespeicherte Glykogen im Prozess der Glykogenolyse „aufgebrochen“. Dabei werden Laktat und Pyruvat erzeugt. Bei Nichtbetroffenen steigt Laktat (Milchsäure) und Pyruvat um das 5-6 fache an (Dubowitz u.a., 2007). Die Glykogenolyse ist erforderlich für den Anstieg des Laktat- und Pyruvatwertes. Bei McArdle-Betroffenen verhindert der Mangel an Muskelphosphorylase die Glykogenolyse. McArdle-Betroffene haben daher nicht den erwarteten Anstieg der Laktat- und Pyruvatwerte.

Beim ischämischen Unterarmtest wird der Blutstrom zum Arm mit einer Manschette reduziert (ischämisch bedeutet die Reduktion des Blutstroms). Es soll verhindert werden, dass das Blut den Muskel mit Glukose oder Fettsäuren versorgt. Damit wird eine anaerobe – keine aerobe – Belastungssituation hergestellt. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass ähnliche Resultate mit einem geringeren Risiko an Muskelschädigungen durch einen nicht-ischämischen Unterarmtest erreicht werden können (Niepel, 2004).

Nachteile aller Belastungstests: Das Belastungsniveau muß unterhalb der Höchstgrenze liegen, so dass schwerwiegende Komplikationen wie Rhabdomyolyse und Myoglobinurie nicht auftreten (Fernandes, 2006).

Eine häufige Folge der Tests ist ein Anstieg der Werte von Ammoniak, Harnsäure (siehe Abschnitt 13.1 zum Zusammenhang von Harnsäurewerten und Gicht) und Creatinkinase (Milunsky, 2010).

Einschränkungen: Die Belastungstests stellen keine wirklich sichere Diagnose für McArdle dar. Das Ausbleiben des Anstiegs der Laktat- und Pyruvatwerte weist auf eine Stoffwechselkrankheit hin, die durch eine Blockade der Glykogenolyse verursacht wird. Viele Glykogenosen verhindern die Laktat-Produktion nach anaerober Belastung (Lane, 1996). Der Belastungstest unterscheidet nicht zwischen McArdle und anderen Stoffwechselkrankheiten, z.B. anderen Glykogenosen, wie der Tarui-Krankheit (Mangel an Phosphofruktokinase; Abramsky, 2001). Cori- und Tarui-Krankheit können niedrige (nicht steigende) Laktatwerte nach dem Unterarmtest aufzeigen (Biller, 2007).

Ein kleiner Anstieg des Laktatwertes (das 1,5-3 fache des Ruhewertes) und ein sehr hoher Anstieg des Ammoniakwertes weisen auf eine Krankheit hin, bei der eine geringe Menge des Enzyms noch funktionsfähig ist, z.B. eines Mangels an Phosphoglyceratmutase, Phosphoglyceratkinase oder Laktathydrogenase (Abramsky, 2001).

Eine andere Krankheit – Myoadenylat-Desaminase-Mangel (MAD-Mangel) – ist eine weitere Stoffwechselkrankheit, die durch eine zu niedrige Ammoniak-Produktion cha-

rakterisiert ist (Lane, 1996). (MAD-Mangel wird in Abschnitt 9.3.2 besprochen). Wenn ein von MAD-Mangel Betroffener körperlich aktiv wird, steigt der Laktatwert, und der Ammoniakwert ist niedriger als erwartet (Lane, 1996; Abramsky, 2001). Aus diesem Grunde wird der Ammoniakwert im Blut (Plasma-Ammoniak) gewöhnlich vor und nach dem ischämischen Unterarmtest gemessen (Lane, 1996).

2.3.1.1 Ischämischer oder nicht-ischämischer Unterarmtest

Wie der ischämische Unterarmtest durchgeführt wird: Vor dem Test wird eine Blutprobe genommen. Eine Manschette (enges Band) wird um den Unterarm gelegt (gelegentlich um den Schenkel). Der Unterarm-Muskel wird verkürzt (kontrahiert) durch Drücken eines Balls oder Ballons, oder der Schenkel für eine Minute oder bis zum extremen Schmerz mit maximaler Kraft kontrahiert. Die Manschette wird gelöst; im Anschluß an die körperliche Belastung werden Blutproben genommen (z.B. nach 1, 3, 5 und 10 Minuten). Die Analyse soll feststellen, ob der erwartete Anstieg an Laktat und Pyruvat stattgefunden hat.

Bei McArdle-Betroffenen wird der Laktatwert nach körperlicher Belastung nicht angestiegen sein (Cush, 2005), aber der Ammoniakwert im Blut wird erhöht sein, bis zu 360 bis 560 µg/dl (Lane, 1996). Es ist wichtig, dass der Ammoniakwert im Blut steigt, da dies zeigt, dass die Testperson sich ausreichend körperlich belastet hat, eine zu schwache körperliche Belastung kann hingegen zu falschen Resultaten führen (Lane, 1996).

Nachteile des ischämischen Unterarmtests: Der Test kann zu Muskelschädigungen führen. Krämpfe, Schmerzen und Kontrakturen des Muskels können im Anschluß an den Test auftreten (Cush, 2005). Es besteht ein geringes Risiko hinsichtlich des schwerwiegenden Problems eines Kompartment-Syndroms (Abschnitt 12.3.2). Das Risiko eines Kompartment-Syndroms ist bei einem nicht-ischämischen Unterarmtest viel geringer. Außerdem besteht das Risiko einer schwerwiegenden Muskelschädigung, die zu Nierenversagen führen kann (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5 zu Rhabdomyolyse und Nierenversagen). Meinck u.a. (1982) veröffentlichten einen Bericht über einen 57 Jahre alten McArdle-Betroffenen, der einen ischämischen Unterarmtest ausführen sollte. Der getestete Unterarm-Muskel wurde geschädigt, mit dem Resultat einer Myoglobinurie und einem gestiegenen Creatinkinasewert im Blut. Die Testperson kam unter medizinische Beobachtung und wurde angehalten, große Mengen an Flüssigkeit zu trinken. Es kam nicht zu Nierenversagen, aber die Autoren (Meinck u.a., 1982) warnten vor dem potentiell gefährlichen Nebeneffekt des ischämischen Unterarmtests.

Wie der nicht-ischämische Unterarm-Test durchgeführt wird: Der nicht-ischämische Unterarm-Test ist ähnlich dem oben beschriebenen, aber ohne Gebrauch der Manschette. Eine Untersuchung von Kazemi u.a., (2002) hat gezeigt, dass der nicht-ischämische Unterarm-Test es ermöglicht, McArdle-Betroffene von Nichtbetroffenen zu unterscheiden. Der nicht-ischämische Test verursacht mit sehr viel geringerer Wahrchein-

lichkeit Schädigungen (Niepel, 2004). Der ischämische Unterarm-Test kann erhebliche Schmerzen und Unbequemlichkeiten bereiten, der nicht-ischämische Test dagegen verursacht fast keinerlei Beschwerden (Abramsky, 2001).

Nachteile des nicht-ischämischen Unterarm-Tests: Ich denke, dass es auch beim nicht-ischämischen Unterarm-Test zu Muskelschädigungen kommen kann, wenn die körperliche Belastung zu heftig ausfällt (wie beschrieben von Meinck u.a., 1982 für den ischämischen Unterarm-Test).

Die Vorteile des ischämischen und des nicht-ischämischen Unterarm-Tests: Sie stellen keinen großen Eingriff dar (der einzige invasive Teil ist die Blutentnahme). Sie können mit verhältnismäßig einfacher Ausstattung durchgeführt werden.

Nachteile des ischämischen und des nicht-ischämischen Unterarm-Tests: Wenn Personen, die nicht McArdle haben, sehr schwach sind oder während des Belastungstests unmotiviert, wird kein Anstieg der Laktat- und Pyruvatwerte nachgewiesen werden können, damit kann eine falsche Diagnose der McArdle-Krankheit die Folge sein (Lucia u.a., 2008a).

Positive Resultate sind auch möglich bei Personen mit ähnlichen Krankheiten, die die Glykogenolyse oder die Glykolyse beeinträchtigen (z.B. einige Glykogenosen).

Ist nur einsetzbar für Kinder, die alt genug sind, einen Ball/Ballon zu drücken.

Lane (1996) hat vermutet, dass falsche negative Resultate bei den seltenen Fällen von McArdle-Betroffenen mit noch geringen Mengen funktionsfähiger Muskelphosphorylase auftraten, aber die Forschungsergebnisse haben diese Theorie nicht bestätigt.

Wenn sowohl Laktat- als auch Ammoniakwerte nur gering ansteigen, ist das entweder ein Zeichen dafür, dass die Testperson sich nicht genügend belastet hat, oder dass die falsche Vene für die Blutentnahme gewählt wurde. Die richtige Vene ist die Vena mediana cubiti, falsch ist zum Beispiel der Gebrauch der Vena Basilica (Abramsky, 2001). Die Blutproben müssen unverzüglich untersucht werden, deswegen ist es entscheidend, dass ein biochemisches Labor direkt in der Nähe ist (Barnes, 2003).

2.3.1.2 Belastungstest mit dem Fahrradergometer

Ein Fahrradergometer ist ein statisches Fahrrad, wie man es in jedem Fitnesscenter findet. Durch das Treten der Pedale wird ein Rad gedreht, das über ein Band läuft. Dieses kann gestrafft werden, um mehr Widerstand zu erzeugen, so dass das Radeln anstrengender wird und mehr Energie eingesetzt werden muß, um die Pedale zu bewegen (die Energie wird als Watt gemessen).

Was wird getestet: Der Test misst, ob die körperliche Belastung zu einem Anstieg an Laktat und Pyruvat im Blut führt. Zusätzlich wird häufig ein Gerät benutzt, das die Sauerstoffmenge misst, die für die körperliche Belastung benötigt wird (VO_{2max}).

Wie der Test mit dem Fahrradergometer durchgeführt wird: McArdle-Betroffene haben eine sehr geringe Belastungskapazität, das Fahrrad sollte daher exakt auf einen

geringen Widerstand eingestellt sein (0-50W). Die Testperson fängt sanft an zu treten, wobei der Widerstand nach jeder Minute um 5-10W erhöht wird. Sie trägt dabei eine Maske, die den Sauerstoffgehalt beim Einatmen (Sauerstoffverbrauch, genannt VO_2), und die Menge an Kohlendioxyd beim Ausatmen (genannt VCO_2) misst. Diese beiden Werte kombiniert geben das Verhältnis VCO_2/VO_2 an. Ein Monitor kann benutzt werden, um die Herzfrequenz zu messen. Eine Blutprobe wird vor und im Anschluß an die Übung genommen, um die Laktatwerte im Blut zu bestimmen (Abramsky, 2001).

Wenn der Laktatwert im Blut nicht ansteigt, ist die Diagnose McArdle oder Tarui wahrscheinlich. Um eine dieser Krankheiten auszuschließen, wird die Testperson gebeten, sich kurzfristig und mit maximaler Kapazität zu belasten (VO_{2max}). Anschließend soll die Belastung auf ungefähr 40% des VO_{2max} reduziert werden (Abramsky, 2001). Bei McArdle-Betroffenen führt dieser Belastungsgrad zu einer hohen Herzfrequenz und dem Gefühl starker Erschöpfung (das Treten der Pedale wird als harte Arbeit wahrgenommen), bis zu dem Moment nach 8-10 Minuten, wenn der „second wind“ einsetzt. An diesem Punkt (nach 8-10 Minuten) haben McArdle-Betroffene einen dramatischen Abfall der Herzfrequenz, so dass die körperliche Arbeit wesentlich leichter fällt, auch wenn die Pedale mit demselben Krafteinsatz getreten wird. Der Test kann fortgeführt werden, indem der Widerstand erhöht wird (das Band wird enger gespannt, so dass die Pedale sich härter tritt). Das bringt die Herzfrequenz wieder zum Anstieg. In einigen Experimenten wird der Testperson intravenös Glukose verabreicht (Glukose wird mit einer Nadel in den Arm gespritzt; 50ml einer 50% Lösung). Bei McArdle-Betroffenen löst die Glukose einen zweiten „second wind“ aus, die Herzfrequenz sinkt wieder, und es fällt leichter, die Pedale zu treten.

Diese Änderungen in der Herzfrequenz und der „second wind“ sind Diagnose-Merkmale für die McArdle-Krankheit. Bei der Tarui-Krankheit tritt kein „second wind“ auf und die Injektion von Glukose wirkt sich erschwerend auf die körperliche Belastung aus (Abramsky, 2001). Um sicher zu stellen, dass die Testperson sich nicht maximal belastet, sollte die Pulsrate bei Erwachsenen unter 150 Schläge/Min. und bei Kindern bei 150-180 Schlägen/Min. gehalten werden (Fernandes, 2006).

Vorteile des Fahrradergometers für Belastungstests (die Vorteile gelten nicht nur speziell für McArdle): Die Testperson bleibt an einem Ort, so dass das Tragen einer Gesichtsmaske zur Messung des eingeatmeten Sauerstoffs bzw. des ausgeatmeten Kohlendioxyds einfach ist. Es wird dadurch auch einfacher, die erforderlichen Blutproben zu nehmen. Das Standfahrrad erleichtert die genaue Messung des Belastungsniveaus (übernommen von Cooper und Storer, 2001). Aus diesem Grund wird das Fahrradergometer häufig von Forschern benutzt, die den Effekt von Ernährung oder körperlicher Aktivität auf die Belastungskapazität von McArdle-Betroffenen untersuchen, z.B. veröffentlichen die Drs. Vissing und Haller regelmäßig Forschungsergebnisse, für die sie das Ergometer benutzen (z.B. Vissing u.a., 2009).

Nachteile des Fahrradergometers für Belastungstests (nicht spezifisch für McArdle): Wenn man nicht regelmäßig Rad fährt, mag es sich fremd anfühlen und zu vor-

zeitiger Erschöpfung der Beinmuskulatur führen, da diese Form der körperlichen Belastung nicht vertraut ist (übernommen von Cooper und Storer, 2001). Kinder müssen alt genug sein, um Fahrrad fahren zu können.

2.3.1.3 Laufband-Test

Wie der Test funktioniert: Dieser ist dem ischämischen/nicht-ischämischen Unterarm-Test und auch dem Fahrradergometer-Test ähnlich.

Was wird getestet: Der Laufband-Test wird benutzt, um das Vorhandensein des „second wind“ und die Wirkung auf die Herzfrequenz zu messen und um festzustellen, ob Muskelschmerzen auftreten. Das Atem-Messgerät kann benutzt werden, um den Sauerstoffgehalt beim Einatmen und den Kohlendioxydgehalt beim Ausatmen zu kontrollieren (Berechnung von $VO_2\max$) (Perez u.a., 2009).

Wie der Test auf dem Laufband durchgeführt wird: Die Testperson geht auf dem Laufband. Die Geschwindigkeit und der Grad der Steigung des Bandes kann angepaßt werden, so dass die Person mit einer Geschwindigkeit von 3-5km/h und einem Pulsschlag von 150-180 in der Minute geht. Die Zeitdauer bis zur Erschöpfung der Testperson kann einen Hinweis auf die Art der Krankheit geben. Bei Personen mit Glykogenspeicher-Krankheiten setzt die Erschöpfung schneller ein, während Störungen der Fettsäure-Oxydation zu einem späteren Zeitpunkt zu Erschöpfung führen (Fernandes,2006).

Vorteile des Laufbandes: Es kann für den Test von Kleinkindern angewandt werden (sobald sie laufen können) (Fernandes, 2006; Perez u.a., 2009). Jedermann ist normales Gehen gewohnt, so dass es eine sehr natürliche und vertraute Testart ist (Cooper und Storer, 2001).

Nachteile des Laufbandes: Die Messung von Sauerstoff und Kohlendioxyd kann schwieriger sein. Es ist vielleicht schwieriger, Blutproben zu entnehmen.

Anmerkung: In der McArdle-Sprechstunde in Großbritannien ist das Laufband manchmal von erfahrenen Physiotherapeuten eingesetzt worden, um McArdle-Betroffenen beizubringen, wie sie den „second wind“ erreichen können, wenn sie dieses Phänomen noch nicht erfahren hatten (persönliche Beobachtung während der Zeit an der RJAH Orthopädischen Klinik in Oswestry, UK).

2.3.2 Muskelbiopsie

Was wird getestet:

Mit einer Muskelbiopsie können zwei Dinge getestet werden:

- Eine Anhäufung von Glykogen. Bei McArdle und anderen Glykogenspeicher-Krankheiten (mit Ausnahme von Glykogenose 0) weisen die Muskelzellen eine erhöhte Menge

an Glykogen auf. Nichtbetroffene haben einen wesentlich niedrigeren Gehalt an Glykogen in ihren Muskelzellen.

- Ein Nichtvorhandensein funktionierender Muskelphosphorylase in den Muskelzellen. Nichtbetroffene haben einen hohen Wert an Muskelphosphorylase in ihren Muskelzellen.

Wie wird die Muskelbiopsie durchgeführt: Der Betroffene erhält eine lokale Betäubung oder eine Vollnarkose. Der Chirurg entnimmt einem der großen Muskeln (Oberarm, Oberschenkel oder Wade) ein Stück Gewebe. Das Muskelstück wird in die Histologie (Untersuchung von Gewebeproben) geschickt, wo die notwendigen Tests ausgeführt werden. Es sollte mit einem gesunden Gewebestück verglichen werden (Negativkontrolle). Dem Hausarzt oder Spezialisten sollte anschließend ein Ergebnisbericht zugeschickt werden.

Es sollte angemerkt werden, dass eine Muskelbiopsie entweder als Nadelbiopsie (die Muskelprobe wird mit einer Hohlnadel entnommen) oder als offene Biopsie (ein Chirurg schneidet eine kleine Muskelprobe heraus) durchgeführt werden kann. Eine Nadelbiopsie ist normalerweise kleiner als eine offene Biopsie, die Verletzung des Muskels ist daher geringer, und die Heilung verläuft schneller. Eine Nadelbiopsie wird empfohlen von Dubowitz und Sewry (Heckmatt u.a., 1984; Dubowitz u.a., 2007).

Einige Lehrbücher empfehlen die Durchführung der Muskelbiopsie in den am meisten betroffenen Bereichen (Cush, 2005). Theoretisch sollte die Wahl des Muskels allerdings keine Rolle spielen, da McArdle durch das Fehlen/Nichtfunktionieren der Muskelphosphorylase in allen Skelettmuskeln des Körpers gekennzeichnet ist. Chirurgen wählen gewöhnlich Oberschenkel, Wade oder Bizeps, da der Muskel so groß ist, dass eine Biopsie das umgebende Gewebe nicht verletzen kann.

Nachteile der Muskelbiopsie: Maligne Hyperthermie ist eine vererbte Veranlagung, wodurch manche Anästhetika ungünstige Reaktionen einschließlich extremer Erhöhung der Körpertemperatur auslösen können (siehe Abschnitt 12.3.1). McArdle-Betroffene neigen verstärkt zu Maligne Hyperthermie-ähnlichen Symptomen, gehen daher ein erhöhtes Risiko in der Vollnarkose ein. Der Chirurg muß unbedingt vor einer Operation darauf hingewiesen werden. Dubowitz und Sewry (2007) empfehlen, die Muskelbiopsie unter lokaler Betäubung durchzuführen, dadurch wird das Risiko für Nebenwirkungen wie der malignen Hyperthermie reduziert.

Einschränkungen: Wenn eine Muskelbiopsie kurz nach Auftreten einer Rhabdomyolyse und einer Muskelschädigung durchgeführt wird, kann das Ergebnis ungenau sein. Kleine (unreife/regenerierende) Muskelfasern können im Phosphorylase-Farbttest als positiv gedeutet werden, da sie andere Isoformen des Enzyms der Glykogenphosphorylase enthalten (Lane, 1996). (Eine Erklärung der anderen Isoformen der Glykogenphosphorylase wird in Abschnitt 6.5 gegeben). Serienschnitte einer Muskelprobe können mit Antikörpern für andere unreife Proteine wie Myosin gefärbt werden, um zu bestätigen, dass diese Fasern unreif sind (Dubowitz u.a., 2007). Im Phosphorylase-Farbttest ist es nicht möglich,

zwischen den verschiedenen Isoformen der Enzyme der Glykogenphosphorylase zu unterscheiden. Daher kann eine Muskelbiopsie nach einer Rhabdomyolyse zu falschen Resultaten führen; ein McArdle-Betroffener kann das Ergebnis erhalten, dass alles in Ordnung ist.

Anmerkungen: Es sollte festgehalten werden, dass die McArdle-Krankheit nicht durch eine Hautbiopsie diagnostiziert werden kann, da nur die Skelettmuskelzellen davon betroffen sind. Hautzellen haben eine andere Form der Glykogenphosphorylase.

Die Muskelprobe sollte durch das Labor eingelagert werden, bis das Ergebnis bestätigt ist (in flüssigem Stickstoff oder gefroren bei -80°). Wenn irgendwelche Fragen oder Ungewissheiten auftreten sollten, kann die Muskelprobe für weitere Tests verwendet werden. Das schließt die Notwendigkeit einer wiederholten Biopsie aus.

2.3.2.1 Färbung von Muskelschnitten auf Objektträgern

Was wird getestet: Im Anschluß an eine Muskelbiopsie wird die Muskelprobe in dünne Scheiben geschnitten, die auf Glasobjektträger aufgezogen werden. Die Muskelfasern können gefärbt werden, um die Menge des vorhandenen Glykogens zu bestimmen. Zur Färbung des Glykogens wird ein Spezialmittel, die PAS-Färbung (Reaktion mit Perjodsäure und Schiff'schem Reagenz) benutzt (DiMauro u.a., 2002; Dubowitz u.a., 2007).

Um zu bestimmen, ob funktionierende Muskelphosphorylase in den Muskelfasern vorhanden ist, wird eine chemische Reaktion ausgelöst (Amato, 2003). Die Muskelphosphorylase produziert eine Verbindung, die bei der Färbung eine violett-braune Farbe zeigt. Wenn die Muskelphosphorylase nicht funktionsfähig ist, wird diese Substanz nicht produziert und eine Färbung tritt nicht auf.

Nach der Färbung werden die Muskelschnitten auf den Objektträgern unter dem Mikroskop untersucht. Es ist wichtig, dass das ausführende Labor zur gleichen Zeit eine „gesunde“ Muskelprobe testet (negative Kontrolle). Das schließt die Möglichkeit eines falschen negativen Resultates aus, falls der Test nicht ganz korrekt verläuft.

Vorteile der Färbung der Muskelpräparate: Wenn das Färben der Phosphorylase korrekt durchgeführt wird, bietet es eine präzise Diagnose der McArdle-Krankheit. Das Fehlen der Muskelphosphorylase belegt die Diagnose der McArdle-Erkrankung. Der Test funktioniert, gleichgültig, ob es sich um eine bekannte oder eine noch nicht identifizierte Mutation handelt. Eine Muskelbiopsie kann außerdem verwendet werden, um mehrere Muskelerkrankungen zu testen (und auszuschließen).

Nachteile der Färbung der Muskelpräparate: Es soll angemerkt werden, dass eine Anhäufung des Glykogens bei fast allen Glykogenosen auftritt, und daher keine spezifische Diagnose für McArdle darstellt. Die Biopsie kann bis zur Heilung lokale Schmerzen verursachen und eine Narbe hinterlassen. Von allen Tests stellt sie den größten Eingriff dar.

2.3.2.2 Bestimmung der Enzym-Aktivität

Wie wird ein Enzym-Aktivitätstest durchgeführt: Die Menge an funktionierender Muskelphosphorylase kann bei der Muskelbiopsie auch auf andere Weise getestet werden. Eine Muskelprobe wird wie oben beschrieben gewonnen. Anstatt dünne Scheiben zu schneiden, wird die Probe homogenisiert (püriert), und mit einer chemischen Reaktion wird gemessen, ob bzw. wie viel funktionierende Muskelphosphorylase vorhanden ist. Diese Technik wird nicht häufig benutzt.

Vorteile der Bestimmung der Enzym-Aktivität: Es mag möglich sein, ihn für eine Diagnose zu benutzen. Es mag einfacher sein, geringe Mengen an Muskelphosphorylase zu quantifizieren, aber mit den unten beschriebenen Einschränkungen.

Nachteile der Bestimmung der Enzym-Aktivität: Eine Einschränkung dieser Technik besteht darin, dass auch andere Isoformen der Glykogenphosphorylase (die sich in den Blutgefäßen des Muskels befindet) erfaßt werden. Diese anderen Isoformen können ein falsches positives Resultat bewirken.

Es gibt m.E. keinen Vorteil der Bestimmung der Enzym-Aktivität gegenüber der Färbung.

2.3.3 DNA-Test

Wie der DNA-Test für die McArdle-Krankheit durchgeführt wird: Die DNA kann auf verschiedene Weise getestet werden, indem entweder mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) nach spezifischen Mutationen eines Gens geforscht wird, oder durch genetische Sequenzierungen das gesamte Genom auf Mutationen getestet wird.

Die 'PCR' ist eine Labortechnik, bei der eine kleine Menge DNA zu einer großen Menge verstärkt werden kann. Bei der PCR-basierten Technik wird eine DNA-Probe zunächst durch die Polymerasekettenreaktion verstärkt, anschließend werden spezielle Proteine (Restriktions-Enzyme) benutzt, um die DNA zu zerschneiden. Jedes Enzym schneidet nur eine spezielle DNA-Sequenz, zum Beispiel die DNA mit der Mutation, aber nicht die DNA mit der normalen Sequenz. Die Probe kann anschließend analysiert werden. Falls das Enzym die DNA zerteilt hat, ist das ein Indikator für eine Mutation. Genetische/DNA-Sequenzierung ist eine Abweichung vom PCR-basierten Test, die benutzt werden kann, um die genaue genetische Sequenz des Gens zu bestimmen. Diese Sequenz kann dann verglichen werden mit der Referenzsequenz des Wildtyps und auf Mutationen analysiert werden.

Wie der DNA-Test durchgeführt wird: Es wird eine Blutprobe genommen. Die DNA wird den Zellen der Blutprobe entnommen (Tsujino u.a., 1993). Die DNA wird im Labor entweder durch einen PCR-basierten Test oder durch genetische Sequenzierung analysiert.

Vorteile beider DNA-Tests: Es handelt sich um einen hochpräzisen Test. Er verursacht geringe Schmerzen während oder nach dem Test und ist minimal-invasiv.

Vorteile des PCR-basierten DNA-Tests: Er ist für erfahrene Labors relativ billig und mit Standardausrüstung leicht durchzuführen.

Nachteile des PCR-basierten DNA-Tests: Der PCR-basierte Test kann nur häufig vorkommende Mutationen identifizieren. Er ist daher nur sinnvoll für Bevölkerungsgruppen, in der gewöhnlich nur wenige Mutationen allgemein verbreitet sind; die R50X-Mutation ist zum Beispiel in Großbritannien und Nordamerika sehr verbreitet. Eine wenig verbreitete Mutation oder eine noch nicht erforschte kann nicht entdeckt werden. In einigen Ländern wird der Test nicht zur Verfügung stehen.

Vorteile der genetischen Sequenzierung: Der Test kann zur Identifizierung aller Mutationen verwendet werden, sogar bei seltenen oder unbekanntem Mutationen. In jüngster Zeit ist die Sequenzierung billiger geworden und entwickelt sich zu einer erschwinglichen Diagnose-Methode. Ein Gen besteht aus der Kodierungssequenz (Exon) und der Nichtkodierungssequenz (Intron), mit der Spleiß-Sequenz dazwischen. Auch die Spleiß-Sequenz sollte getestet werden, da eine wachsende Anzahl an Mutationen auf ihr gefunden wurde (wird in Abschnitt 3.2.4 näher erklärt).

Nachteile der genetischen Sequenzierung: Der Test ist zur Zeit sehr teuer und möglicherweise in einigen Ländern nicht verfügbar.

2.3.4 Creatinkinase-Blutuntersuchung

Was wird getestet: Creatinkinase (CK) (auch bekannt als Creatinphosphokinase CPK) ist ein Enzym (eine bestimmte Protein-Art), das gewöhnlich in Muskelzellen gefunden wird. Geschädigte Muskelzellen geben Creatinkinase an das Blut ab.

Wie wird der Creatinkinase-Bluttest durchgeführt: Es wird eine Blutprobe genommen und an das Labor geschickt. Das Blut wird nach Blutserum (das die Creatinkinase enthält) und Blutzellen geschieden. Durch eine chemische Reaktion wird der Gehalt an Creatinkinase im Blutserum gemessen. Der Gehalt an Creatinkinase wird ausgedrückt als Einheit pro Liter Blut (U/l) oder internationaler Einheit pro Liter (IU/l).

Die Labors mögen leicht unterschiedliche Creatinkinase-Blutuntersuchungen durchführen. Auf jeden Fall ist es sinnvoll, das Resultat Ihrer CK-Untersuchungen mit einem Referenzwert zu vergleichen. Der Referenzwert ist der Gehalt an Creatinkinase bei nicht von McArdle betroffenen Personen, die in jüngster Zeit keine Muskelschädigung erlitten haben. Referenzwerte sind abhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Muskelmasse. Als Faustregel haben Nichtbetroffene einen CK-Wert unter 190 IU/l (Quinlivan u.a., 2010) oder 220 U/l (Miteff u.a., 2011). McArdle-Betroffene haben auch im Ruhezustand erhöhte CK-Werte, zwischen 200 U/l und 1000 U/l (Lucia u.a., 2008a). Bei intensiver körperlicher Betätigung, die zu Rhabdomyolyse (Muskelschädigung) führt, kann der CK-Wert auf „mehrere Tausend“ U/l ansteigen (Lucia u.a., 2008a). In extremen Fällen der Rhabdomyolyse haben Betroffene von Hunderttausenden U/l berichtet.

Vorteile der Creatinkinase-Blutuntersuchung: Sie verursacht sehr wenig Schmer-

zen während und nach dem Test. Ein hoher CK-Wert ist ein Hinweis auf eine Muskelschädigung. Das kann auf eine Muskelerkrankung hinweisen.

Nachteile der Creatinkinase-Blutuntersuchung: Erhöhte CK-Werte sind symptomatisch für viele Muskelerkrankungen (einschließlich Muskelentzündungen und verschiedener Muskeldystrophien), so dass er keine spezifische Diagnose für McArdle bieten kann. Erhöhte CK-Werte treten unabhängig von Muskelerkrankungen auch bei Personen auf, die in jüngster Zeit extremer Belastung oder Muskelverletzungen ausgesetzt waren, z.B. durch einen Autounfall. Tabelle 5.1 in Abschnitt 5 zeigt andere Ursachen für Rhabdomyolyse /Muskelschädigung), die zu erhöhten CK-Werten bei Nichtbetroffenen führen können.

Anmerkung: Bei McArdle-Betroffenen wird die Creatinkinase von den Skelettmuskeln freigesetzt (zum Beispiel die Muskeln in Armen und Beinen). Eine andere Ursache für erhöhte CK-Werte kann jedoch auch ein Herzinfarkt sein. Das Herz ist eine andere Muskelart, kann jedoch bei Schädigung auch Creatinkinase freisetzen. Ein Herzinfarkt kann zu erhöhten CK-Werten führen. In den meisten Fällen wird ein McArdle-Betroffener sich bewußt sein, dass der erhöhte CK-Wert wahrscheinlich durch Schädigung der Skelettmuskeln verursacht wurde. Wenn Verdacht auf Herzinfarkt besteht, kann das medizinische Personal weitere spezifische Tests durchführen.

Rhabdomyolyse und Creatinkinase werden im Detail in Abschnitt 5 besprochen.

2.3.5 Elektromyogramm (EMG)

Was wird getestet: Eine Muskelkontraktion tritt ein, wenn ein elektrischer Impuls/Signal von einem Nerv zu einer Muskelfaser oder einer Gruppe von Muskelfasern wandert. Das Kontrahieren und Entspannen der Muskeln bei einer nicht von McArdle betroffenen Person zeigt das Standardmuster der elektrischen Aktivität. Bei derselben Person im Ruhezustand zeigen die Muskeln ebenso ein Standardmuster der elektrischen Aktivität. Einige Muskelerkrankungen beeinflussen die elektrischen Impulse, entweder durch Auslösung elektrischer Aktivität im ruhenden Muskel oder durch Herabsetzen der beobachteten elektrischen Impulse (Lane, 1996).

Wie wird das EMG durchgeführt: Ein Elektromyogramm mißt die elektrische Aktivität in den Muskeln. Oberflächen-Elektroden werden auf die Haut über dem zu testenden Muskel gesetzt oder eine sehr feine Nadel-Elektrode wird in den Muskel eingeführt. Diese Sonde/Elektrode wird mit einem Apparat verbunden, der die elektrischen Signale im Muskel mißt.

Braakhekke u.a. (1986) führte den Test bei McArdle-Betroffenen wie folgt durch: Oberflächen-EMG wurde am Oberschenkel vorgenommen. Zwei Elektroden wurden in 5cm Entfernung aufgesetzt. Das elektrische Signal wurde während der Anwendung aufgezeichnet. Anschließend wurden durch einen Computer Ausschläge der elektrischen Impulse identifiziert. Der Test deckt auf, ob die elektrischen Wellen das erwartete Muster zeigen. Bei McArdle-Betroffenen erhöhte sich die EMG-Aktivität während der ersten 6-7 Minuten

der Anwendung, stabilisierte sich dann aber. Bei Nichtbetroffenen trat dieser Effekt nicht auf (Braakhekke u.a., 1986). Eine Erhöhung der elektrischen Aktivität wurde auch während des ischämischen Unterarmtests im Oberarm-Muskel von McArdle-Betroffenen nachgewiesen (Linssen u.a., 1990). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass – wenn die Muskelfasern ihre Energie verbraucht haben und nicht mehr kontrahieren können – verstärkte elektrische Signale weitere Muskelfasern stimulieren, um die Bewegung des Muskels zu ermöglichen (Braakhekke u.a., 1986). Untypische EMG-Werte zeigten sich bei ungefähr der Hälfte (49%) der getesteten McArdle-Betroffenen (Darras und Friedman, 2000).

Vorteile des EMG-Tests: Bei Oberflächen Elektroden ist die Methode nicht-invasiv.

Nachteile des EMG-Tests: In Einzelfällen wird er als unangenehmer Test beschrieben. Er bietet keine definitive Diagnose, d.h. er gibt nur die Möglichkeit an, dass eine McArdle-Erkrankung vorliegen könnte. Nach den Ergebnissen von Darras und Friedman (2000) haben 51% der McArdle-Betroffenen ein normales EMG. Wenn EMG als Diagnose-Instrument benutzt würde, hätte die Hälfte der Getesteten eine falsche negative Diagnose. Abhängig davon, an welche Stelle des Muskels die Elektroden gesetzt werden, oder welcher Muskel überhaupt getestet wird, treten unterschiedliche Resultate auf. Die verschiedenen Muskeln haben unterschiedliche Kombinationen der Typ I- und Typ II-Fasern, was die EMG-Messung beeinflussen kann.

2.3.6 ^{31}P Magnetresonanzspektroskopie (^{31}P MRS)

Diese Technik wird nicht routinemäßig eingesetzt, aber einige Arbeiten berichten über die Verwendung von ^{31}P MRS (auch: 31-Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie), um McArdle zu diagnostizieren. Greutter u.a. (1990) beschrieben die Anwendung von ^{31}P MRS bei der Diagnose von Kindern, von deren Eltern bekannt war, dass sie beide McArdle haben. Ross u.a. (1982) setzten ebenfalls ^{31}P MRS für die Diagnose von McArdle ein. ^{31}P MRS ist von einigen Wissenschaftlern benutzt worden, um die Auswirkungen von Behandlungen auf McArdle-Betroffene zu erforschen (wie Martinuzzi, 2007 und auch Vorgerd u.a., 2000).

Was wird getestet: ^{31}P MRS wurde von Greutter u.a. (1990) eingesetzt, um den PH-Wert (Säure- bzw. alkalischer Gehalt) in den Muskelzellen während körperlicher Belastung zu untersuchen. Bei Nichtbetroffenen wird während körperlicher Belastung Milchsäure in den Muskeln erzeugt, wodurch der PH-Wert verringert wird, und der Inhalt der Muskelzellen immer saurer wird. Bei McArdle-Betroffenen sinkt der PH-Wert während körperlicher Belastung nicht (und mag leicht ansteigen, mehr alkalisch werdend).

McArdle-Betroffene zeigen keine Senkung des intrazellulären PH-Wertes nach körperlicher Belastung, ein niedriges ATP-Potential und keine Anhäufung von Phosphomonoestern (phosphorylierte Zucker) (Lane, 1996).

Wie wird der Test durchgeführt: Die Testperson liegt auf dem Rücken mit dem dicksten Teil der Wade oder dem Unterarm im MRS-Gerät (de Kerviler u.a., 1991). Das Gerät zeichnet Messwerte im Ruhezustand auf. Anschließend muß die Testperson den Fuß mit steigender Intensität auf- und abbewegen oder die Unterarm-Muskeln mit Hilfe von Handgriffen betätigen. Die Messwerte werden ebenfalls aufgezeichnet.

Vorteile: Die Technik ist nicht-invasiv (Boesch, 2007). ^{31}P MRS kann verwendet werden, um asymptotische McArdle-Betroffene zu diagnostizieren (Gruetter u.a., 1990).

Nachteile: ^{31}P MRS kann nicht zwischen anderen Glykogenosen unterscheiden, zum Beispiel kann nicht zwischen McArdle und Phosphofruktokinase-Mangel unterschieden werden (de Kerviler u.a., 1991). In den meisten Fällen wird ein ischämischer Test durchgeführt, d.h. es wird eine Manschette angelegt, um den Blutstrom zum untersuchten Körperteil zu reduzieren – das kann ebenso Schäden verursachen wie für den ischämischen Unterarm-Test beschrieben (Abschnitt 2.3.1.1). ^{31}P MRS ist zeitaufwendig und teuer (Lane, 1996). Die Anwendung von MRS verlangt den Zugriff auf spezielle Ausrüstung und speziell trainiertes Personal. Das MRS-Gerät befindet sich in der Regel in Krankenhäusern; McArdle-Ambulanzen werden nicht immer die angemessene Ausstattung haben, um ^{31}P MRS durchzuführen (Boesch, 2007).

2.4 Ursachen von Symptomen, die denen der McArdle-Krankheit gleichen (bei Nicht-Betroffenen)

Muskelschmerzen und Erschöpfungszustände können durch viele andere Krankheiten verursacht werden, von denen einige unten aufgelistet werden (Abschnitt 2.5.2).

Muskelschädigungen und Rhabdomyolyse (Muskelzerstörungen) können auch bei Nichtbetroffenen auftreten und durch viele Faktoren verursacht werden (siehe Abschnitt 5), einschließlich exzessiver körperlicher Belastung oder als Nebeneffekt während der Einnahme von Statinen (Medikament zur Reduzierung des Cholesterinspiegels).

Blut im Urin kann verursacht werden durch Harnwegsentzündungen (Cystitis). Menstruation (die monatliche Blutung der Frau) kann auch zu Blut im Urin führen.

Einige Nahrungsmittel wie zum Beispiel Rote Beete, Rhabarber und Blaubeeren können dem Urin eine rote Färbung geben. Auch einige Medikamente, wie Warfarin oder Abführmittel mit Sennablättern können den Urin rot färben.

2.5 Andere Krankheiten, die Ähnlichkeiten mit McArdle haben

Viele McArdle-Betroffene erhalten vor dem endgültig richtigen Befund falsche Diagnosen. Pavic u.a. (2003) führten eine Studie mit McArdle-Betroffenen durch, die zwischen 1962 und 2002 diagnostiziert worden waren, und stellten fest, dass ein Drittel der

Personen bis zur korrekten Diagnose wenigstens drei Muskelbiopsien hatte. Die Autoren nennen einige Gründe, die Hausärzten eine Diagnose von McArdle erschweren. Danach können durch McArdle verursachte Schädigungen von Muskelzellen zu Entzündungen führen. Eine Muskelbiopsie kann daher aussehen wie bei anderen entzündlichen Muskelkrankungen (z.B. Polymyositis). Sie weisen außerdem darauf hin, dass bei Muskelzerstörungen, die zu Zelltod geführt haben (Nekrose), nicht festgestellt werden kann, ob eine Anhäufung von Glykogen stattgefunden hat. Viele McArdle-Betroffene werden nicht vor dem Erwachsenenalter diagnostiziert, obwohl die meisten seit der Kindheit Symptome erfahren haben (Quinlivan u.a., 2007; Quinlivan u.a., 2010). Es mag schwieriger bei Kindern sein, eine richtige Diagnose zu stellen, teilweise, weil Muskelschmerzen bei körperlicher Belastung häufig irreführend als „Wachstumsschmerzen“ beurteilt werden. Die Diagnose von McArdle bei Kindern wird ausführlicher diskutiert in Abschnitt 8.2.2.1.

2.5.1 Einige Krankheiten, mit denen McArdle-Betroffene bis zur endgültigen Diagnose falsch diagnostiziert wurden

Es ist über wenige McArdle-Fälle in Veröffentlichungen berichtet worden, die ursprünglich falsch diagnostiziert wurden. Es ist anzunehmen, dass die meisten Fälle nicht publiziert werden, da dies wahrscheinlich nicht im Interesse der Ärzteschaft liegt.

2.5.1.1 Polymyositis

O'Brian u.a. (1998) berichteten über zwei männliche McArdle-Betroffene, die mit einer entzündlichen Muskelerkrankung mit der Diagnose einer idiopathischen Polymyositis (Muskelentzündung mit unbekannter Ursache) falsch diagnostiziert wurden. Beide Männer, 50 und 62 Jahre alt, berichteten über keine klassischen McArdle-Symptome; Symptome seien relativ spät erst aufgetreten. Beiden sind Immunsuppressiva als Behandlung gegen idiopathische Polymyositis verschrieben worden. Erst später wurde durch eine Muskelbiopsie festgestellt, dass die Muskelphosphorylase keinerlei Aktivitäten zeigte. Paradas u.a. (2005) berichteten über eine weibliche McArdle-Betroffene, die mit Polymyositis falsch diagnostiziert wurde und zunächst mit Steroiden behandelt wurde.

2.5.1.2 Therapierefraktäre Dermatomyositis

Gómez-Cerezo u.a. (2008) berichteten über den Fall einer 25jährigen Frau, die mit therapierefraktärer Dermatomyositis falsch diagnostiziert wurde (eine Entzündung von Muskeln und Haut, die auf keine Behandlung reagiert). Neben McArdle-Symptomen wie Muskelschwäche und einem hohen CK-Wert (93728 U/l), hatte sie Hautveränderungen

Bezeichnung der Krankheitsgruppe	Kurze Beschreibung	Beispiele einiger spezifischer Krankheiten jeder Gruppe
Glykogenspeicherkrankheit	Anhäufung von Glykogen (außer bei Glykogenose Typ 0)	Tarui-Erkrankung, Pompe-Erkrankung
Lipidspeicherkrankheit	Erbliche Stoffwechselstörungen, die zur schädlichen Anhäufung von Fetten (Lipiden) in Körperzellen und -gewebe führen.	Gaucher-Erkrankung, Fabry-Erkrankung
Muskeldystrophien	Muskelerkrankungen (gewöhnlich erblich), die zu Muskelschwächen in verschiedenen Muskelpartien führen.	Muskeldystrophie Duchenne, Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp
Myositis	Entzündung der Muskeln; man geht häufig von Autoimmun-Erkrankungen aus und behandelt mit Immunsuppressiva. In vielen Fällen nicht erblich.	Polymyositis
Mitochondriale Myopathien/ Störungen des Fettsäurestoffwechsels	Verursacht durch Defekte in den Mitochondrien, die Teil der Zelle sind und bei der Energie-Produktion von Bedeutung sind. Erblicher Mangel an funktionsfähigem Enzym für die Umwandlung von Fettsäure zu Energie.	Carnitin-Palmitoyltransferase I-Mangel (CPT I) Carnitin-Palmitoyltransferase II-Mangel CPT II Medium-Chain- Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD); Short-Chain-Acyl-CoA- Dehydrogenase-Mangel (SCAD)
Chronisches Erschöpfungssyndrom	Primär-Symptom ist extreme Müdigkeit und Erschöpfung; häufig auch Muskelschmerzen und Krankheitsgefühl nach Belastung. Ursache ist nicht bekannt, tritt häufig nach Viruserkrankung oder Infektion auf. Erblichkeit wird nicht vermutet.	Chronisches Erschöpfungssyndrom/ME/ Postvirales Erschöpfungssyndrom

Tabelle 2.3 Andere Muskelerkrankungen mit McArdle-ähnlichen Symptomen.

an beiden Armen, die bei drei Hausärzten unabhängig voneinander zur Diagnose von Dermatitis führte. Sie wurde behandelt mit Predisolon (einem Steroid) 60mg/tgl., 150mg/tgl. Azathioprin, und 7,5mg/wöchentl. Methotrexat, die den CK-Wert zu senken schienen. Eine spätere Biopsie zeigte die Abwesenheit von Muskelphosphorylase, bestätigt durch die genetische Identifizierung der Mutationen des *PYGM*-Genes.

2.5.2 Andere Muskelerkrankungen mit McArdle-ähnlichen Symptomen

Manchmal wird McArdle vermutet, wenn in der Tat eine andere, ähnliche Krankheit vorliegt. Eine kurze Liste einiger dieser Krankheiten mit ähnlichen Symptomen wird in Tabelle 2.3 abgebildet.

2.6 In der Fernsehserie „House“ wurde bei einem Patienten mit chronischen Schmerzen McArdle als mögliche Diagnose gestellt

Die Herausforderungen der korrekten Diagnose eines McArdle-Betroffenen werden in der Fernsehserie „House“ erwähnt. („House“ wird von 'Universal Playback' produziert und gesendet). Es geht dabei um Krankenhausgeschichten, mit Hugh Laurie als Dr. Gregory House, der als Facharzt auf die Diagnose von Patienten spezialisiert ist, die kein anderer Arzt vorher erfolgreich diagnostizieren konnte. In Folge 5 geht es in der Episode „Painless“ um die Diagnose eines Patienten mit chronischen Schmerzen. Das medizinische Team vermutet unter anderem, dass der Patient McArdle hat.

Die Informationen über McArdle sind im wesentlichen zutreffend beschrieben. In der Sendung vermuten die Hausärzte, dass die Schmerzen des Patienten durch die McArdle-Krankheit verursacht sein könnten, die sie korrekt als Glykogenspeicher-Krankheit beschreiben. Der Patient leidet an chronischen Schmerzen im ganzen Körper (chronische/permanente Schmerzen werden von einigen McArdle-Patienten berichtet, siehe 9.4). In der Sendung wird behauptet, dass es Muskelzellen in der Darmwand gibt, die zu Schmerzen führen können (ich bin nicht sicher, ob diese Behauptung stimmt). Die Darmwand enthält sogenannte glatte Muskelfasern, die durch McArdle nicht betroffen ist und daher auch nicht schmerzhaft sein kann. Es ist jedoch möglich, dass Skelettmuskeln der Bauchdecke, die von McArdle betroffen sind, die Schmerzen verursachen. Es wird richtig vorgeschlagen, den ischämischen Unterarm-Test durchzuführen, um zu testen, ob der Patient McArdle hat (diese gebräuchliche Diagnose-Methode wird in Abschnitt 2.3.1.1 diskutiert). Dem Patienten wird Blut abgenommen, während er sich des ischämischen Unterarm-Tests unterzieht, und der Laktat-Wert im Blut wird kontrolliert. Das Ärzte-Team teilt der Frau des Patienten mit, dass McArdle mit Genersatztherapie und einer Änderung des Lebensstils behandelt werden kann (zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine Genersatztherapie nicht verfügbar, sie wird allerdings als potentielle Therapie in der Forschung überprüft, siehe Abschnitt 16). Änderungen des Lebensstils, wie moderate körperliche Belastung, werden als gute Behandlung empfohlen, siehe Abschnitt 4.2.2). Alles in allem ist der größte Teil der Informationen in der Fernsehsendung korrekt oder fast korrekt.

Die Popularität der Sendung müsste dazu führen, dass sehr viel mehr Menschen von McArdle gehört haben und eine ungefähre Vorstellung darüber haben.

Online-Quellen und Literaturempfehlungen:

Informationen zur McArdle-Krankheit und anderen Glykogenspeicherkrankheiten finden Sie auf folgenden Websites: www.agsd.org.uk www.glykogenose.de

Informationen zur McArdle-Krankheit und anderen Muskelerkrankungen einschließlich Muskeldystrophien finden Sie auf

www.muscular-dystrophy.org/about_muscular_dystrophy/conditions

Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment by John Fernandes, Jean-Marie

Saudrubray, Georges van den Berghe, John H. Walter (Für eine kurze Beschreibung jeder Krankheit); Google-Books, Gratis-Download.

3. Die Genetik der McArdle-Krankheit

Die McArdle-Krankheit wird verursacht durch einen Mangel an funktionsfähiger Muskelphosphorylase. Enzyme wie Muskelphosphorylase sind spezielle Proteine. Ein Gen ist der Teil der DNA, der die Zelle mit Informationen für die Proteinsynthese versorgt. Jedes Gen hat einen Eigennamen, das Gen für die Muskelphosphorylase heißt „PYGM“. Die McArdle-Krankheit wird verursacht durch Mutationen auf dem *PYGM*-Gen. Unterschiedliche Mutationen auf dem Gen können unterschiedliche Auswirkungen haben; die Folge kann zum Beispiel eine verkürzte Version des Enzyms oder eine vermischte Version des Enzyms mit falschen Komponenten sein. In fast allen Fällen führt dies zur totalen Abwesenheit funktionsfähiger Muskelphosphorylase. Die speziellen Mutationen eines Individuums sind gewöhnlich abhängig von der ethnischen Herkunft, zum Beispiel wurde eine Mutation, die bei Japanern auftritt, nicht bei Briten gefunden.

Die McArdle-Krankheit wird rezessiv vererbt. Das bedeutet, dass beide Eltern Träger einer fehlerhaften Kopie des *PYGM*-Gens sein müssen, damit das Kind zwei fehlerhafte Kopien des Gens erbt. Eltern, die Träger einer fehlerhaften Kopie des *PYGM*-Gens sind, haben keine Symptome der McArdle-Krankheit und werden sich wahrscheinlich nicht bewusst sein, dass sie Träger der Krankheit sind. Die Chance, dass ein Kind McArdle hat, wenn beide Eltern Träger sind, liegt bei 25%. In der Realität bedeutet das, wenn ein Kind mit McArdle geboren wird, ist es gewöhnlich der erste Betroffene in der Familie. Die Erbllichkeit von McArdle ist nicht durch das Geschlecht beeinflusst; die Wahrscheinlichkeit, die Krankheit zu erben, ist also bei Männern und Frauen gleich groß. Wenn ein Elternteil McArdle-Betroffener ist, der andere nicht, sind alle Kinder Genträger der Krankheit. Genträger haben gewöhnlich keine Krankheits-Symptome. In diesem Kapitel werden verschiedene Szenarien der Erbllichkeit ausführlich diskutiert.

3.1 Gene, Boten-RNA und Protein

3.1.1 Gene werden eingesetzt zur Herstellung von Boten-RNA, die für die Proteinsynthese gebraucht wird

Das Thema erscheint ein wenig kompliziert, aber ein Grundverständnis der Gene, der Boten-RNA (messenger RNA=mRNA) und der Funktion des Proteins ist wichtig, um zu verstehen, wie Mutationen auf dem *PYGM*-Gen zur McArdle-Krankheit führen können.

Proteine haben wesentliche Funktionen im Körper. Sie helfen, die Struktur des Körpers aufzubauen und die meisten Prozesse im Körper zu kontrollieren. Der Körper ist in der Lage, mit Hilfe genetischer Informationen fast das ganze benötigte Protein herzustellen. Jedes Gen speichert die genetische Information (den genetischen Code), die der Körper verwendet, um ein spezielles Protein zu produzieren (Proteinsynthese). Das *PYGM*-Gen kodiert die geni-

sche Information für die Zelle, um Muskelphosphorylase herzustellen. Muskelphosphorylase ist ein Enzym. Ein Enzym ist ein spezielles Protein, das in der Lage ist, einen Stoff in einen anderen umzuwandeln. Muskelphosphorylase kann zum Beispiel Glykogen in Glukose-1-Phosphat verwandeln. Glukose-1-Phosphat wird dann durch mehrere andere Enzyme „heruntergebrochen“ zu Glukose.

Gene setzen sich zusammen aus DNA-Sequenzen. DNA besteht aus chemischen Komponenten, genannt „Nukleotide“. Es gibt vier Nukleotide in der DNA, Cytosin (C), Thymin (T), Guanin (G) und Adenin(A). Die verschiedenen Gene haben jeweils eine einzigartige Anordnung oder Sequenzierung der Nukleotide. Durch spezielle Techniken („Gensequenzierung“) kann die Sequenz der Nukleotide/DNA bestimmt werden. Auf dem *PYGM*-Gen setzt sich die genetische Information, die die Muskelphosphorylase kodiert, aus 2523 Nukleotiden zusammen (Burke u.a., 1987; Kubisch u.a., 1998; DiMauro u.a., 2002). Die DNA-Sequenz des *PYGM*-Gens wurde zuerst von Burke u.a. im Jahre 1987 veröffentlicht.

Die genetische Information ist in Chromosomen enthalten. Chromosomen stellen im Prinzip eine Gen-Kette dar. Menschen haben 23 Paar Chromosomen. Davon sind 22 geschlechtsunabhängig; sie werden „Autosome“ genannt. Die X- und Y- Chromosomen sind die Geschlechts-Chromosomen, die das Geschlecht festlegen. Männer haben ein X- und ein Y-Chromosom, Frauen dagegen zwei X-Chromosomen. Das *PYGM*-Gen, das die Muskelphosphorylase kodiert, befindet sich auf dem 11. Chromosom. Das 11. Chromosom ist ein Autosom (daher ist die McArdle-Krankheit nicht geschlechtsspezifisch, und Männer wie Frauen können betroffen sein). Die Chromosomen befinden sich im Zellkern (einem speziellen Teil der Zelle).

Die Proteinsynthese findet in einem anderen Teil der Zelle statt, dem endoplasmatischen Retikulum (ER). Diese Protein-Fabrik befindet sich jedoch in einem anderen Bereich als der Zellkern. Wie oben ausgeführt, hat das Gen die Information, die die Zelle für die Proteinsynthese benötigt. Das Gen kann jedoch nicht vom Chromosom im Zellkern zur Proteinfabrik (ER) transportiert werden. Um dieses Problem zu lösen, wird vorübergehend eine Kopie des Gens hergestellt. Diese Kopie wird mRNA genannt (messenger= Boten-RNA). Die mRNA ist eine Kopie der DNA-Sequenz des Gens, die im Zellkern hergestellt wird. Die mRNA ist sehr klein und in der Lage, vom Zellkern zur Proteinfabrik (ER) zu schlüpfen, um dort zur Proteinsynthese eingesetzt zu werden. Ein einfacher Vergleich ist das Backen eines Kuchens. Das Chromosom ist ein Kochbuch mit verschiedenen Rezepten auf jeder Seite. Jedes Gen ist ein Rezept. Sie brauchen das Rezept zu Hause, um den Kuchen in Ihrer Küche zu backen. Aber das Rezept kann nicht aus der Bücherei entfernt werden (ein Gen kann nicht den Zellkern verlassen). Die Fotokopie einer Seite mit einem Rezept ist wie eine Boten-RNA (mRNA). Sie können das Rezept mit nach Hause nehmen und es in Ihre Küche legen (mRNA kann vom Kern zur ER transportiert werden). Das Rezept wird verwendet, um zu Hause in Ihrer Küche einen Kuchen zu backen (mRNA wird gebraucht, um Protein in der ER herzustellen). Die Fotokopie ist schnell zerstört (mRNA ist nur von kurzer Dauer in den Zellen).

In der ER wird die Boten-RNA übersetzt (Translation), um Protein zu produzieren. Eine Komponente der Protein-Fabrik (ER), Ribosome genannt, stellt das Protein her, indem es Aminosäuren zu langen Ketten verbindet. Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine. Die Ribosome benutzen den Code der mRNA, um die Anordnung der Aminosäuren festzulegen. Die mRNA wird in Tripletts (Drillinge) übersetzt; jeweils drei Nukleotide (Basentripletts) der mRNA kodieren eine bestimmte Aminosäure. Diese Tripletts sind als „Codons“ bekannt. Für Muskelphosphorylase zum Beispiel kodieren die ersten drei Nukleotide (ATG) die Aminosäure Methionin (der Buchstabencode ist „M“). (Die Situation ist noch ein bißchen komplizierter, weil die erste Aminosäure während der Synthese der Muskelphosphorylase von dieser beseitigt wird (dies wird ausführlicher diskutiert in Abschnitt 17.5.1.7)).

Es gibt 20 Aminosäuren, jede hat einen Buchstabencode. Jede Aminosäure hat eine andere chemische Struktur. Innerhalb des Proteins können Aminosäuren zusammen interagieren, um eine komplexe Struktur zu bilden, durch die das Protein als Enzym funktionieren kann. In einigen Proteinen (einschließlich Muskelphosphorylase) ist die Anordnung der Aminosäuren sehr wichtig für das richtige Funktionieren des Proteins. Die Anordnung der Aminosäuren ist bekannt als „Proteinsequenz“ oder „Aminosäuresequenz“. Die Proteinsequenz der Muskelphosphorylase beginnt mit „MSRPLSDQEKRKQISVRGLAGVENVTE ...“. Muskelphosphorylase hat eine Länge von 842 Aminosäuren (Kubisch u.a., 1998).

3.2 Mutationen auf dem *PYGM*-Gen verhindern die Produktion funktionsfähiger Muskelphosphorylase und verursachen McArdle

Die McArdle-Krankheit wird verursacht durch einen Mangel an funktionsfähiger Muskelphosphorylase in den Muskelzellen. Fast alle bekannten Mutationen haben einen kompletten Mangel an funktionsfähiger Muskelphosphorylase zur Folge. Es ist möglich, dass einige Mutationen noch zur Produktion von Muskelphosphorylase führen, aber diese nicht korrekt gefaltet wird bzw. nicht als Enzym funktioniert und daher Glykogen nicht in Glukose-1-Phosphat verwandeln kann.

Es gibt mehrere Mutations-Typen auf dem *PYGM*-Gen, die eine Produktion funktionsfähiger Muskelphosphorylase verhindern. Diese sind in Tabelle 3.2 dargestellt und weiter unten genauer erklärt.

3.2.1 Stopcodons

Stopcodons treten von Natur aus am Ende eines jeden Gens auf. Sie geben während der Übersetzung (Translation) der mRNA das Signal an das Ribosom, dass das Ende der Anleitung zur Herstellung des Proteins erreicht ist. Mutationen jedoch, die Stopcodons am falschen Platz einführen, zum Beispiel mitten im Gen, führen zu einem Translations-Stop. Mutationen, die Stopcodons am falschen Platz einführen, sind auch bekannt als „vorzeitige

Mutationstyp		Ein Beispiel, wie jede Mutation die Übersetzung der mRNA in Protein beeinträchtigt. (Der Satz repräsentiert <i>PYGM</i> mRNA).	Effekt auf die Proteinsynthese
Korrekte <i>PYGM</i> mRNA ohne Mutation	Der Satz kann korrekt gelesen werden	Die Katze sah die Ratte.	Korrekte Proteinsynthese
Mutationen:	Vorzeitiges Stopcodon führt zu nonsense-vermitteltem Abbau der mRNA. Der Satz ist unlesbar.		Es wird kein Protein hergestellt
	Vorzeitiges Stopcodon zwischen „s“ und „a“	Die Katze s	Verkürztes Protein wird hergestellt
	Missense-Mutation (das „s“ verändert sich zu einem „p“)	Die Katze pah die Ratte	Die Proteinsequenz ist fehlerhaft
	Frameshift-Mutation (das „s“ wird entfernt); Verschiebung des Leserasters	Die Katze ahd ieR atte	Die Proteinsequenz ist fehlerhaft
	Splice-site-Mutation (der Raum vor dem „s“ wird entfernt)	Die Katesah die Ratte	Die Proteinsequenz ist fehlerhaft

Table 3.1 Wie unterschiedliche Mutationstypen das Leseraster zerstören können, am Beispiel des Satzes „Die Katze sah die Ratte“, der für die PYGM mRNA mit den Triplettcodons steht. Der Lesende (Sie!) vertritt das Ribosom, das die mRNA entschlüsseln muß. Auch der Effekt der Mutation auf die Proteinsynthese wird dargestellt.

Stopcodons“, „Nonsense-Mutationen“ oder „Nonsense-Codons“. Stopcodons in einer Protein-Sequenz werden mit einem „X“ bezeichnet. Ein Beispiel für die Schreibweise einer Protein-Sequenz wäre „R50X“. „50“ bezeichnet die Nummer der Aminosäure in der Proteinsequenz; Arginin (mit der Nummer 50 und dem Buchstabencode „R“) ist die ursprüngliche Aminosäure, die durch ein vorzeitiges Stopcodon ersetzt wurde, wie durch „X“ gezeigt wird. Mutationen, die vorzeitige Stopcodons einführen, können verschiedene Auswirkungen haben: nonsense-vermittelten Abbau der mRNA oder die Produktion eines funktionsunfähigen Proteins.

3.2.1.1 Nonsense-vermittelter Abbau zerstört mRNA, die vorzeitige Stopcodons enthält

Einige vorzeitige Stopcodons machen die mRNA anfällig für eine vorzeitige Zerstörung, bevor sie zur Produktion eines Proteins benutzt werden kann. Die mRNA mit einem vorzeitigen Stopcodon könnte zur Produktion eines verkürzten Proteins führen. Der Körper hat jedoch ein Überwachungssystem, das mRNA mit Mutationen erkennt. Die mRNA mit vorzeitigen Stopcodons wird identifiziert und in einem Prozess zerstört, der sich „nonsense-vermittelter Abbau“ nennt. Vermutlich liegt der Vorteil eines nonsense-vermittelten Abbaus in der Verhinderung einer Proteinsynthese, die aufgrund der vorliegenden Mutation schädlich für die Zelle sein könnte (Frischmeyer und Dietz, 1999). (Verkürzte Proteine oder eine inkorrekte Proteinsequenz können zur Fehlfaltung führen, zusammenklumpen und die korrekte Zellarbeit verhindern.

Es sind mehrere vorzeitige Stop-Mutationen bekannt, die nonsense-vermittelten Abbau der mRNA für die Kodierung der Muskelphosphorylase bei McArdle-Betroffenen verursachen. Im Laborversuch kann bei einem nonsense-vermittelten Abbau eine vorzeitige Stopcodon-Mutation in den Genen/der genomischen DNA identifiziert werden, aber mRNA ist nicht nachzuweisen. Bis heute (August 2011) ist bei der *PYGM* mRNA nonsense-vermittelter Abbau nachgewiesen worden mit den vorzeitigen Stopcodon-Mutationen R50X, L5VfsX22, Q73HfsX7, E125X, N134KfsX161, W338_V390delinsSfsX33, R491AfsX7 und D534VfsX4 (Bartram u.a., 1993; Nogales-Gadea u.a., 2008; Sohn u.a., 2008). Jede dieser Mutationen führt dazu, dass keine Muskelphosphorylase hergestellt wird. In Zukunft werden m.E. noch weitere vorzeitige Stopcodon-Mutationen identifiziert werden können, die zu nonsense-vermitteltem Abbau führen.

3.2.1.2 Es könnte ein funktionsunfähiges Protein hergestellt werden

Durch den nonsense-vermittelten Abbau wird nicht die ganze mRNA mit den Mutationen zerstört. Der Körper ist nicht immer in der Lage, Mutationen zu erkennen. Wenn der Körper eine Mutation nicht identifiziert, wird die mRNA mit der Mutation im Zellkern hergestellt und zur Protein-Fabrik (ER) transportiert, wo sie zur Proteinsynthese benutzt wird. Das Protein wird jedoch nicht die korrekte Sequenz haben, da es die Mutation enthält. Wenn die Mutation ein Stopcodon war, ist das Protein verkürzt. Beide Enden der Aminosäure-Sequenz der Muskelphosphorylase sind wichtig für die korrekte Form und Funktionsfähigkeit der Muskelphosphorylase. Sie ist nicht funktionsfähig, wenn das Protein wegen des vorzeitigen Stopcodons verkürzt ist. Das auf dem *PYGM*-Gen dem Ende am nächsten gelegene vorzeitige Stopcodon ist – soweit bisher bekannt – das C784X (Rubio u.a., 2007). Muskelphosphorylase ist 842 Aminosäuren lang, die C784X-Mutation führt zu einem Protein, dem 58 Aminosäuren fehlen. Daher fehlt schätzungsweise ein Viertel des Proteins. Das Fehlen dieser Aminosäuren macht die Muskelphosphorylase funktionsunfähig.

3.2.2 Missense-Mutationen

Missense-Mutationen (sinnverändernde Mutationen) ändern den Code des Gens, so dass der Code einer Aminosäure ersetzt wird durch den Code einer anderen Aminosäure. Das Ribosom wird nicht erkennen, dass eine Missense-Mutation in der mRNA vorliegt und wird die falsche Aminosäure in das Protein einbauen. Einige Proteine können mit einer falschen Aminosäure funktionieren, andere sind dazu nicht in der Lage. Missense-Mutationen (die zur Einbeziehung der falschen Aminosäure in das Protein führen) können das Protein veranlassen, eine falsche Form anzunehmen (oder sich nicht richtig zu falten). In manchen Fällen wird die Zelle die falsche Form des Proteins erkennen und es zerstören. Bis August 2011 waren 61 Missense-Mutationen identifiziert worden, die eine Funktionsfähigkeit der Muskelphosphorylase verhindern (Tabelle 3.2).

Ein Beispiel, wie die Missense-Mutation in eine Protein-Sequenz aufgenommen würde, wäre G205S, wobei hier „205“ anzeigt, dass es die Aminosäure Nummer 205 in der Sequenz (die Nummern beginnen mit 1) ist. Das „G“ (Buchstaben-Code für Glyzin) war die ursprüngliche Aminosäure. Und „S“ (Buchstaben-Code für Serin) bedeutet, dass die Missense-Mutation die DNA-Sequenz so verändert hat, dass sie nun Serin kodiert.

3.2.3 Frameshift-Mutationen

Frameshift-Mutationen (Mutationen mit Verschiebung des Leserasters) kommen vor, wenn Nukleotide dem Gen hinzugefügt oder gelöscht werden, wodurch das Ribosom die durch die mRNA kodierte Aminosäuren-Sequenz falsch liest. Eine Fehldeutung der Ami-

nosäuren-Sequenz führt zur Produktion eines Proteins mit falscher Aminosäuren-Sequenz, das nicht normal funktionieren kann. Frameshift-Mutationen verändern die Art und Weise der Entschlüsselung der Aminosäuren-Sequenz durch das Ribosom und resultieren häufig in einem vorzeitigen Stopcodon. Die Formel L5VfsX22 ist ein Beispiel für eine derartige Mutation. Die Aminosäure 5 war hier ursprünglich L (Leuzin), „fs“ gibt an, dass eine Frameshift-Mutation aufgetreten ist. „22“ gibt an, dass nach Fehldeutung von 22 Aminosäuren ein vorzeitiges Stopcodon eingeführt wurde (dargestellt durch „X“).

3.2.4 Splice site-Mutationen

Gene sind ein wenig komplizierter als bisher beschrieben. Grundsätzlich bestehen Gene aus Kodierungsbereichen (Exons), die mRNA herstellen und die Sequenz für die Proteinsynthese kodieren, und aus Nicht-Kodierungsbereichen (Introns), die nicht zur Herstellung von Proteinen benutzt werden. Während des Prozesses des Aufbaus von mRNA sind zunächst sowohl Exons als auch Introns beteiligt, dann erst findet der Prozess des Spleißens statt. Während dieses Prozesses werden Introns aus der mRNA entfernt. An den Spleißstellen (splice sites) werden die Exons zusammengefügt. Eine Mutation an dieser Stelle kann das Abspalten der Introns unterbrechen oder die Verknüpfung der Exons verhindern, so dass die mRNA-Sequenz nicht mehr korrekt ist. Diese mRNA kann kein funktionsfähiges Protein mehr produzieren. Splice-site-Mutationen können McArdle verursachen. Fernandez-Cadenas u.a. (2003) beschrieben einen McArdle-Betroffenen mit einer Splice-site-Mutation (K608K) auf dem Gen der Muskelphosphorylase. Eine Untersuchung der mRNA zeigte wesentliche Änderungen beim Spleißen (Zusammenfügen) der mRNA und wie die mRNA vom Ribosom abgelesen wurde. Garcia-Consuegra u.a., (2009) identifizierten eine Veränderung der Nukleotide c.529-8g>a auf der Spleiß-Sequenz von Intron 4, dadurch wurden 6 Nukleotide im Kodierungsbereich von Intron 4 zurückgehalten, was zur Einfügung von zwei Aminosäuren in den Kodierungsbereich führte. Es gibt jedoch sehr seltene Fälle, bei denen Mutationen an Spleiß-Stellen eine – wenn auch sehr geringe – Produktion funktionsfähigen Enzyms zur Folge haben (siehe Abschnitt 9.1.3).

3.2.5 Theoretisch mögliche Folgen verschiedener Mutationen

Es fehlen publizierte Daten zu der Frage, ob spezifische Mutationen einen Einfluß darauf haben, ob mRNA nachgewiesen werden kann und ob Muskelphosphorylase überhaupt vorhanden ist. Wissenschaftler haben von verschiedenen Mengen der mRNA und des Proteins der Muskelphosphorylase berichtet, aber in vielen Fällen war die spezifische Mutation nicht bekannt. Das Flußdiagramm in Abbildung 3.1 ist meine eigene theoretische Erklärung für die veröffentlichten unterschiedlichen Mengen von mRNA und Protein.

PYGM mRNA mit einem vorzeitigen Stopcodon kann zu nonsense-vermitteltem Abbau führen und – abgebaut – die Übersetzung der mRNA in eine Aminosäuren-Sequenz

verhindern. Wenn mRNA mit einem Stopcodon nicht Gegenstand eines nonsense-vermittelten Abbaus ist, kann das Protein stabil und nachweisbar sein oder es ist instabil und durch die Zelle schnell zerstört. Andere Mutationen, wie Missense (Sinnveränderung), Splice-Site (Spleißstelle), Insertion (Einschub), Inversion (Umkehrung) oder Deletion (Löschung) führen wahrscheinlich zu nachweisbarer, stabiler mRNA, wenn nicht ein vorzeitiges Stopcodon eingeführt wurde, das zu nonsense-vermitteltem Abbau führt. Diese mRNAs können entweder zur Produktion von stabilem, nachweisbarem Protein führen, oder zu instabilem Protein, das schnell von der Zelle zerstört wird. Die Mechanismen bei der Erkennung und Zerstörung inkorrekten Proteins sind bekannt als Protein-Abbauprozesse (protein degradation pathways). Die verschiedenen Möglichkeiten, wie sie in Abbildung 3.1 gezeigt werden, stammen aus Untersuchungen der Muskelphosphorylase von McArdle-Betroffenen. Bei McArdle-Betroffenen ist von normalen Mengen, reduzierten Mengen oder einem totalen Fehlen von Muskelphosphorylase berichtet worden (obwohl in allen diesen Fällen das Protein nicht funktionsfähig war).

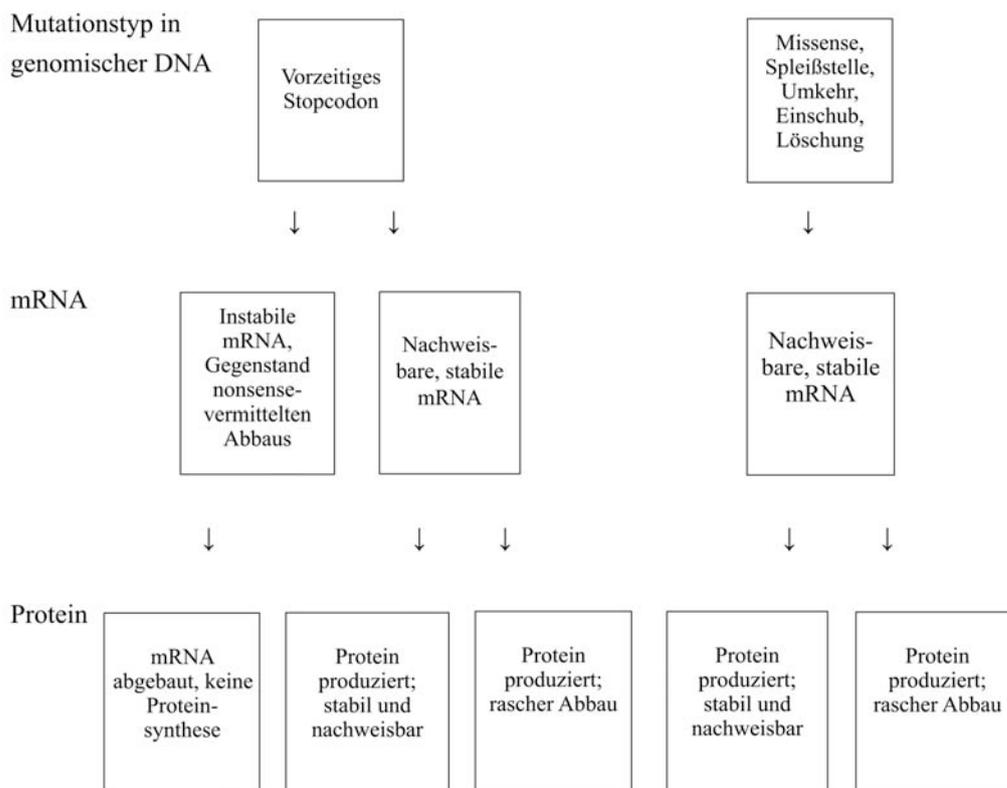


Abbildung 3.1 Grafische Darstellung möglicher Auswirkungen verschiedener Mutationen auf das PYGM-Gen hinsichtlich der Stabilität der mRNA und der Produktion von Protein.

3.2.6 Wie viele Mutationen auf dem *PYGM*-Gen sind bisher entdeckt worden?

Zur Zeit sind 137 Mutationen auf dem *PYGM*-Gen bekannt, die McArdle verursachen (zusammengestellt in Wright, 2009). Auf dem *PYGM*-Gen wurden Missense-Mutationen, vorzeitige Stopcodons, Spleißstellen-Mutationen, Einfügungen (insertion), Umkehrungen (inversion) und Deletionen (Löschung) einer Base beschrieben (zusammengefasst in Tabelle 3.2). Diese Mutationen sind über die gesamte Aminosäuren-Sequenz der Muskelphosphorylase verstreut und nicht nur in bestimmten Bereichen zu finden.

3.2.6.1 Die meisten Mutationen sind spezifisch für bestimmte ethnische Gruppen

Die Position der Mutation auf dem *PYGM*-Gen hängt von der ethnischen Herkunft ab. Die häufigste Mutation bei Kaukasiern in Europa und Nordamerika ist die R50X-Mutation auf Exon 1 (DiMauro u.a., 2002). Dabei ist ein Arginin (CGA) zum vorzeitigen Stopcodon mutiert (TGA). Die R50X-Mutation ist die Ursache für McArdle bei 81% der britischen Betroffenen, zwischen 63% (DiMauro u.a., 2002) und 75% (Tsujino u.a., 1995) der US-amerikanischen McArdle-Betroffenen, 56% der deutschen Betroffenen und 32% der italienischen und spanischen Betroffenen (DiMauro u.a., 2002; Quintans u.a., 2004).

Auch andere Mutationen scheinen spezifisch für ethnische Gruppen zu sein. Die „Single Codon- Löschung“ 708/709“ ist zum Beispiel nur in Japan gefunden worden. Andere ethnische Mutationen, wie R270X und R602Q wurden bei zwei nichtverwandten jemenitisch-jüdischen Familien gefunden (Hadjigeorgiou u.a., 2002).

Bis vor kurzem gab es in einigen ethnischen Gruppen überhaupt keine McArdle-Betroffenen. Quinlivan u.a. beschrieben 2010 einen betroffenen Pakistani mit einer neu entdeckten Deletion eines einzelnen Basenpaares im Exon 1 (c.14delT) auf beiden *PYGM*-Genen, was ein vorzeitiges Stopcodon zur Folge hatte (pL5RfsX20). Von Sohn u.a. (2008) wurde ein koreanischer Betroffener mit einer neuen Deletion eines einzelnen Codons (p779delE) zusätzlich zur R50X-Mutation beschrieben. Es ist von mehreren Fällen berichtet worden, bei denen McArdle verursacht wurde durch die V456M-Mutation auf Exon 11 auf beiden Kopien des *PYGM*-Gens. Diese Mutation wurde bei einem marokkanischen Säugling gefunden (Manusco u.a., 2003), ebenso bei einem Lateinamerikaner aus Ecuador (Fernandez-Cadenas u.a., 2007) und bei einigen Tunesiern und Algeriern (Aqaron u.a., 2007).

Mutationstyp	Anzahl der bisher identifizierten Positionen für Mutationen auf dem <i>PYGM</i>-Gen
Verlust der Startsequenz	2
Vorzeitiges Stopcodon (davon mit nonsense-vermitteltem Abbau)	15 (2)
Missense-Mutation	61
Löschung einer oder mehrerer Aminosäure(n) (davon Löschung einer Aminosäure)	6 (5)
Spleißstellen- oder Intron-Mutationen	20
Stille Polymorphismen	3
Insertion/Deletion	3
Frameshift (Leseraster-Verschiebung) davon (vorzeitiges Stopcodon als Folge) (mit nonsense-vermitteltem Abbau)	27 (13) (6)
Gesamtzahl bisher identifizierter Mutationen	137

*Tabelle 3.2 Zusammenfassung der Mutationen auf der Kodierungssequenz und den Spleißstellen (splice sites) des menschlichen *PYGM*-Gens, die bekannt sind als Ursache für McArdle (Gültigkeit von August 2011).*

3.2.7 Was verursachte die erste Mutation auf dem *PYGM*-Gen?

Es ist nicht bekannt, wodurch die erste Mutation auf dem *PYGM*-Gen verursacht wurde. Der Körper muß bei der Produktion von Ei- und Spermazellen die ganze DNA (einschließlich des *PYGM*-Gens) kopieren. Wenn sich während dieses Prozesses ein Fehler einschleicht auf dem *PYGM*-Gen einer Ei- oder Spermazelle, die dann Teil einer Befruchtung wird, kommt es zur Vererbung dieser Mutation. Mutationen im menschlichen Genom kommen relativ häufig vor, haben aber oft keinen oder nur einen milden Effekt. Im allgemeinen entfernt die natürliche Selektion Mutationen mit tödlichem Effekt, aber rezessive Mutationen bleiben in geringem Ausmaß bestehen. Es ist in hohem Maße wahrscheinlich, dass Mutationen auf dem *PYGM*-Gen und die McArdle-Krankheit schon seit tausenden von Jahren existieren, lange bevor Dr. Brian McArdle seine Entdeckung im Jahre 1951 veröffentlichte.

3.3 Wie wird die McArdle-Krankheit vererbt?

3.3.1 Von jedem Elternteil wird eine Kopie von jedem Gen vererbt

Während der Empfängnis erbt der Mensch jeweils einen Chromosomen-Satz von der Mutter und vom Vater. Man erbt eine Kopie des *PYGM*-Gens von jedem Elternteil – jeder Mensch hat also zwei Kopien des *PYGM*-Gens.

Um mit der Analogie des Kuchenbackens mit einem Kochbuch fortzufahren (siehe Abschnitt 3.1.1) erhält jeder Mensch je einen Satz Bücher von der Mutter und vom Vater. Das Chromosom (Buch) der Mutter und das Chromosom (Buch) des Vaters hat jeweils ein Gen (Rezept wie z.B. das *PYGM*-Gen) für jedes Protein (z.B. Muskelphosphorylase). Jeder Mensch hat auf diese Weise zwei Kopien des Gens (*PYGM*), das die genetische Information für Muskelphosphorylase enthält.

3.3.2 Welche Kombinationen normaler und fehlerhafter Kopien des *PYGM*-Gens können auftreten?

Nichtbetroffene haben zwei normale Kopien des *PYGM*-Gens. Die normale Kopie des *PYGM*-Gens produziert funktionsfähige Muskelphosphorylase, die normal im Muskel arbeitet.

Träger eines Gens der Krankheit haben eine normale Kopie und eine fehlerhafte Kopie des *PYGM*-Gens. Sie haben normalerweise keine Symptome der McArdle-Krankheit (siehe Abschnitt 9.1.1). Die fehlerhafte Kopie des *PYGM*-Gens kann keine funktionsfähige Muskelphosphorylase produzieren, die normale Kopie ist dazu fähig. Träger haben also schätzungsweise die halbe Menge an funktionsfähiger Muskelphosphorylase verglichen mit Nichtbetroffenen (siehe Abschnitt 9.1.1), das ist jedoch ausreichend, um dem Muskel normale Arbeit zu ermöglichen.

McArdle-Betroffene haben Mutationen auf beiden Kopien des *PYGM*-Gens. Die Mutationen auf jeder Kopie können unterschiedlich sein. Keine der mutierten Kopien kann funktionsfähige Muskelphosphorylase produzieren (siehe Abschnitt 9.1.3 für seltene Ausnahmen). McArdle-Betroffene haben überhaupt keine funktionsfähige Muskelphosphorylase in den Muskeln – und daher McArdle.

3.3.3 Methoden der Vererbung

3.3.3.1 Rezessive Krankheit versus dominante Krankheit

Die McArdle-Krankheit ist rezessiv, d.h. es müssen zwei fehlerhafte Kopien des *PYGM*-Gens vorliegen, damit die Krankheit auftritt. Im Falle einer rezessiven Krankheit

hat der Träger eines veränderten Gens keinerlei Symptome, da er neben der fehlerhaften Kopie auch eine normale Kopie besitzt.

Bei einer dominanten Krankheit haben auch Träger eines veränderten Gens Symptome. Nur eine fehlerhafte Kopie des Gens ist ausreichend, um alle Symptome der Krankheit zu haben, auch wenn der Träger eine normale Kopie des Gens hat. Ein Beispiel für eine dominante Krankheit ist maligne Hyperthermie (die in Abschnitt 12.3.1 eingehender diskutiert wird).

Das Ergebnis eines Forschungsbericht, dass McArdle dominant oder pseudo-dominant vererbt sei, war ein Trugschluß aufgrund der Kombination eines asymptomatischen Träger-Elternteils mit einem McArdle-Elternteil, das sowohl die R50X- als eine neue bis dahin unentdeckte Mutation hatte (Tsujino u.a.,1993; Isackson u.a., 2005).

3.3.3.2 Autosomale Krankheit versus geschlechtsspezifische Krankheit

McArdle ist eine autosomal vererbte Krankheit, d.h. die Erblichkeit ist nicht abhängig vom Geschlecht, und Männer und Frauen können gleichermaßen betroffen sein.

Geschlechtsspezifisch vererbte Krankheiten sind gewöhnlich Folge einer Mutation auf dem X-Chromosom. Wenn die Krankheit geschlechtsspezifisch und rezessiv vererbt wird, sind Frauen weniger häufig von der Krankheit betroffen, da sie zwei X-Chromosomen haben. Wenn die fehlerhafte Kopie des Gens sich auf einem ihrer X-Chromosomen befindet, ist es wahrscheinlich, dass sie auf dem anderen X-Chromosom eine normale Kopie des Gens haben. Männer haben nur ein X-Chromosom; wenn sich darauf die Mutation eines Gens befindet, haben sie keine Absicherung auf einem zweiten X-Chromosom. Männer haben wahrscheinlich häufiger geschlechtsspezifisch vererbte Krankheiten als Frauen. Ein Beispiel dafür ist Hämophilie (Bluterkrankheit), von der Männer wesentlich häufiger betroffen sind als Frauen.

3.3.3.3 Nomenklatur der Genetik

In den folgenden Beispielen stellt der Großbuchstabe „M“ die normale Kopie des *PYGM*-Gens für Muskelphosphorylase dar, „m“ stellt die fehlerhafte Kopie des *PYGM*-Gens dar. Es gibt keinen Buchstabencode für *PYGM*, daher wird für folgende Darstellung „m“ gewählt. Der Gebrauch von Groß- und Kleinbuchstaben ist in der Genetik jedoch Standard.

Informationen über den Genotyp eines Menschen (welche Kopien sich auf dem *PYGM*-Gen befinden) können daher wie folgt geschrieben werden:

- Ein McArdle-Betroffener wird beschrieben als „mm“
- Ein Träger wird beschrieben als „Mm“
- Ein Nichtbetroffener wird beschrieben als „MM“.

Menschen haben zwei Kopien des *PYGM*-Gens. Ein Säugling erbt eine Kopie von der Mutter und eine vom Vater, denn während der Entstehung von Ei und Sperma (Keimzellen) erhält jede Keimzelle nur eine der beiden Kopien des *PYGM*-Gens. (Der Prozess ist in Wirklichkeit ein wenig komplizierter und beinhaltet ein paar mehr Schritte, aber dies ist der wesentliche Teil und reicht zum Verständnis der Vererbung). Wenn die Eltern nicht betroffen sind („MM“) werden alle Keimzellen „M“ sein, und das Kind kann nur „M“ erben. Wenn der Elternteil ein Träger eines veränderten Gens ist („Mm“), kann das Kind entweder „M“ oder „m“ erben. Wenn der Elternteil McArdle hat („mm“), kann das Kind nur „m“ erben. Die möglichen Resultate können in einem Diagramm dargestellt werden, dem sogenannten Punnet-Quadrat (nach Reginald Punnet). Die Chancen für jedes weitere Kind sind exakt dieselben, und werden nicht dadurch verändert, dass ein älteres Kind bereits McArdle hat, Träger ist oder nicht betroffen ist.

3.3.4 Wie viele Menschen haben McArdle oder sind Träger einer Mutation auf dem *PYGM*-Gen?

McArdle ist eine seltene Krankheit. Eine Schätzung geht von einem Fall unter 100,000 aus (Applegarth u.a., 2000; Haller, 2000; Tarnopolski, 2006; Beynon u.a., 2002). Auch die Anzahl der Träger ist niedrig. Die Angaben schwanken zwischen 1 von 66 (Tarnopolski, 2006) und 1 von 158 (Isackson u.a., 2005). Weiter unten werden Beispiele beschrieben, wie McArdle vererbt wird. Da McArdle so selten ist, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass ein McArdle-Betroffener einen Partner hat, der nichtbetroffen ist. Der Vollständigkeit halber werden mehrere unterschiedliche Szenarien beschrieben.

3.3.5 Beispiele dafür, wie McArdle vererbt wird

Da McArdle autosomal vererbt wird, ist das mögliche Resultat nicht beeinflusst dadurch, ob der Betroffene der Vater oder die Mutter ist. In den folgenden Beispielen wird angenommen, dass die Eltern nicht verwandt sind. In diesem Fall würde ein anderes Vererbungsmuster vorliegen, das in Abschnitt 3.3.6 erklärt wird.

Die Beispiele zeigen die Wahrscheinlichkeit für ein Kind, die McArdle-Krankheit zu bekommen, abhängig davon, ob die Eltern selbst McArdle haben, Nichtbetroffene oder Träger sind. Für ein Elternpaar ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind McArdle hat, für jedes weitere Kind genau so hoch wie für das erste Kind. Zum Beispiel hat das erste Kind von Eltern, die beide Träger sind, eine Wahrscheinlichkeit von 25% McArdle zu haben. Beim zweiten Kind liegt die Wahrscheinlichkeit ebenfalls bei 25%, ebenso wie bei allen weiteren Kindern. Einige Familien werden keine Kinder mit McArdle haben, einige Familien haben Kinder mit McArdle und nichtbetroffene Kinder, bei anderen Familien haben alle Kinder McArdle – aber in jedem Fall war das Risiko dasselbe.

ANMERKUNG: Die Darstellung folgt der Theorie der Vererbung. Sie kann geneti-

sche Beratung nicht ersetzen. Medizinische/genetische Beratung sollte wahrgenommen werden, falls Sie noch genauere Kenntnisse darüber wünschen, wie McArdle vererbt wird und wie hoch die Chancen einer Vererbung sind.

3.3.5.1 Keiner von meinen Eltern hatte Symptome, aber ich habe McArdle

Es ist wahrscheinlich, dass beide Eltern Träger waren (jedes Elternteil hat eine normale und eine fehlerhafte Kopie des *PYGM*-Gens). Träger einer einzelnen falschen Kopie haben gewöhnlich keine Symptome der McArdle-Krankheit. Ein Kind mit McArdle muß eine fehlerhafte Kopie des *PYGM*-Gens von beiden Elternteilen geerbt haben – das Resultat sind zwei fehlerhafte und keine normale Kopie des *PYGM*-Gens.

Genträger-Elternteil (Mm) plus Genträger-Elternteil (Mm):

Wenn beide Eltern Träger sind, gibt es eine Wahrscheinlichkeit von 25% (1 von 4), dass das Kind nicht betroffen ist und kein verändertes Gen hat, eine 50% Wahrscheinlichkeit (2 von 4), dass das Kind Träger eines veränderten Gens ist und eine Wahrscheinlichkeit von 25% (1 von 4), dass das Kind McArdle hat.

		Vater (Träger Mm) Spermazellen haben:	
		M	m
Mutter (Träger Mm) Eizellen haben:	M	MM (nicht betroffen)	Mm (Träger, nicht erkrankt)
	m	Mm (Träger, nicht erkrankt)	mm (McArdle)

Abbildung 3.2 Ein Punnet-Quadrat zeigt die möglichen Ergebnisse, wenn ein Vater, der Träger ist (Mm), ein Kind mit einer Mutter hat, die auch Träger ist (Mm). Es gibt eine Wahrscheinlichkeit von 25% (1 von 4), dass das Kind nicht betroffen ist und kein Träger eines veränderten Gens ist (MM), eine Wahrscheinlichkeit von 50% (2 von 4), dass das Kind Träger ist (Mm) ohne zu erkranken und eine Wahrscheinlichkeit von 25% (1 von 4), dass das Kind McArdle hat (mm).

**3.3.5.2 Ich habe McArdle und mein Partner nicht;
wird mein Kind McArdle haben?**

Der Elternteil mit McArdle ist homozygot (reinerbig); er hat zwei fehlerhafte Kopien des *PYGM*-Gens. Es gibt zwei mögliche Situationen für den Partner. Der Partner könnte nicht betroffen sein und zwei normale Kopien des *PYGM*-Gens haben oder Träger eines mutierten Gens sein.

McArdle-Elternteil (mm) plus nichtbetroffener Elternteil (MM):

Das einzig mögliche Ergebnis ist, dass das Kind Genträger ist; die Wahrscheinlichkeit liegt bei 100% (4 von 4). Das Kind ist Träger eines mutierten Gens und hat keine McArdle-Symptome.

		Vater (McArdle, mm) Spermazellen haben:	
		m	m
Mutter (nichtbetroffen, MM – zwei normale Kopien des <i>PYGM</i> - Gens) Eizellen haben:	M	Mm (Träger)	Mm (Träger)
	M	Mm (Träger)	Mm (Träger)

Abbildung 3.3 Ein Punnet-Quadrat zeigt die möglichen Ergebnisse, wenn ein Vater mit McArdle (mm) ein Kind mit einer nichtbetroffenen Mutter hat (MM). Das einzig mögliche Ergebnis ist, dass das Kind Träger eines mutierten Gens ist (Mm). Die Wahrscheinlichkeit dazu liegt bei 100% (4 von 4).

McArdle-Elternteil (mm) plus Träger-Elternteil (Mm):

Es gibt eine Wahrscheinlichkeit von 50% (2 von 4), dass das Kind Träger ist und eine Wahrscheinlichkeit von 50% (2 von 4), dass das Kind McArdle hat. Das Erbe wenigstens einer fehlerhaften Kopie des *PYGM*-Gens ist nicht zu vermeiden. Die Wahrscheinlichkeit ist 50%, dass sowohl das Elternteil (in diesem Fall der Vater) als auch das Kind McArdle haben. Dies kann die Erklärung dafür sein, dass McArdle sich in manchen Familien über Generationen fortsetzt. Das passiert nicht oft, da McArdle relativ selten ist.

		Vater (McArdle mm) Spermazellen haben:	
		m	m
Mutter (Träger Mm) Eizellen haben:	M	Mm (Träger)	Mm (Träger)
	m	mm (McArdle)	mm (McArdle)

Abbildung 3.4 Ein Punnet-Quadrat zeigt die möglichen Ergebnisse, wenn ein Vater mit McArdle (mm) ein Kind mit einer Mutter hat, die Träger ist eines mutierten Gens (Mm). Es gibt eine Wahrscheinlichkeit von 50% (2 von 4), dass das Kind gesunder Träger eines veränderten Gens ist (Mm) und eine Wahrscheinlichkeit von 50% (2 von 4), dass das Kind McArdle hat (mm)

3.3.5.3 Mein Partner und ich haben beide McArdle

Diese sehr ungewöhnliche Situation wird der Vollständigkeit halber mit einbezogen. Wenn beide Eltern McArdle haben, müssen sie beide homozygot (reinerbig) sein; sie haben zwei fehlerhafte Kopien des *PYGM*-Gens.

McArdle-Elternteil (mm) plus McArdle-Elternteil (mm):

Die Wahrscheinlichkeit ist 100% (4 von 4), dass das Kind McArdle hat.

		Vater (McArdle mm) Spermazellen haben:	
		m	m
Mutter (McArdle mm) Eizellen haben:	m	mm (McArdle)	mm (McArdle)
	m	mm (McArdle)	mm (McArdle)

Abbildung 3.5 Ein Punnet-Quadrat zeigt die möglichen Ergebnisse, wenn der Vater, der McArdle hat (mm) ein Kind mit einer Mutter hat, die McArdle hat (mm).

3.3.5.4 Ich bin Träger der McArdle-Krankheit.

Werden meine Kinder McArdle haben?

Die Antwort hängt davon ab, ob Ihr Partner fehlerhafte Kopien des *PYGM*-Gens hat. Ein Träger kann einen Partner haben, der entweder

- a) McArdle hat (siehe Abbildung 3.4)
- b) ein Träger ist (siehe Abbildung 3.2)
- c) nichtbetroffen ist (siehe unten).

Träger-Elternteil (Mm) plus nichtbetroffener Elternteil (MM)

Die Wahrscheinlichkeit liegt bei 50% (2 von 4), dass das Kind nicht betroffen ist und bei 50% (2 von 4), dass das Kind gesunder Träger ist.

		Vater (nichtbetroffen MM) Spermazellen haben:	
		M	M
Mutter (Träger Mm) Eizellen haben:	M	MM (nichtbetroffen)	MM (nichtbetroffen)
	m	Mm (Träger)	Mm (Träger)

Abbildung 3.6 Ein Punnet-Quadrat zeigt die möglichen Ergebnisse, wenn der Vater, der nichtbetroffen ist (MM), mit einer Mutter, die gesunde Trägerin ist (Mm), ein Kind hat. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind nichtbetroffen ist (MM) liegt bei 50%, die Wahrscheinlichkeit ist 50%, dass das Kind gesunder Träger ist (Mm).

3.3.5.5 Mein(e) Großmutter/Großvater/Tante/Onkel hat McArdle

Einen Großvater, eine Tante usw. mit McArdle zu haben, legt es nahe, dass Sie Träger von McArdle sind. Das ist jedoch nur mit einem genetischen Test definitiv festzustellen. Wenn nicht Familienmitglieder untereinander Kinder haben, ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Träger einen Partner hat, der ebenfalls Träger ist, relativ unwahrscheinlich. Es ist daher auch sehr unwahrscheinlich, dass Sie ein Kind mit McArdle haben würden. Aus diesem Grunde ist zu vermuten, dass viele Hausärzte nicht daran interessiert sein werden, eine Untersuchung durchführen zu lassen, ob Sie Träger eines entsprechenden Gens sind.

3.3.6 Warum ist die Wahrscheinlichkeit bei blutsverwandten Eltern höher, ein Kind mit einer Erbkrankheit zu bekommen?

Blutsverwandt meint, dass die Eltern enge Verwandte sind, wie z.B. Geschwister oder Vettern/Cousinen ersten Grades. Es gibt sehr viele rezessiv vererbte Krankheiten, die ein Elternteil haben kann, aber wenn die Eltern nicht verwandt sind, ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass beide Eltern Träger einer fehlerhaften Kopie desselben Gens sind. Wenn das Kind nur eine fehlerhafte Kopie eines Gens erbt, wird es Träger sein, aber gewöhnlich keinerlei Symptome haben. Im Gegensatz dazu sind Geschwister oder Vettern/Cousinen mit größerer Wahrscheinlichkeit Träger einer fehlerhaften Kopie auf demselben Gen und für die gleiche rezessiv vererbte Krankheit, oder sogar von fehlerhaften Kopien mehrerer verschiedener rezessiv vererbter Krankheiten. Das Resultat kann ein Kind mit multiplen Erbkrankheiten sein.

Mancuso u.a. (2003) berichteten von einer blutsverwandten Ehe; das gemeinsame Kind hatte McArdle und das Syndrom der mitochondrialen DNA-Depletion (siehe Abschnitt 8.1.1). Beide Krankheiten werden autosomal rezessiv vererbte Krankheiten. Es ist wahrscheinlich, dass beide Elternteile Träger beider Krankheiten waren, das Kind damit mehrere Krankheiten geerbt hat.

Literaturempfehlungen:

Basic Genetics: Textbooks and Activities By Ahmed Abouelmagd, Hussein M. Ageely (Google free books). (*Allgemeine Informationen über die Vererbung, da vor allem „autosomal rezessive Vererbung“*).

4. Körperliche Belastung, Muskelkontraktionen und Kontrakturen (Muskelkrämpfe)

Anaerobe körperliche Aktivität bedeutet eine hochintensive Belastung aus dem Stand, zum Beispiel ein Sprint, um den Bus zu erreichen. Bei McArdle-Betroffenen kann eine Belastung dieser Art schon nach wenigen Sekunden Muskelschäden verursachen und zu Muskelkrämpfen (Kontrakturen) führen. Das Sprichwort „No pain, no gain“ (ohne Schmerzen kein Gewinn) hat für McArdle-Betroffene keine Gültigkeit. Wenn Schmerzen auftreten, muß der McArdle-Betroffene die körperliche Aktivität unterbrechen. Nach einer Pause jedoch wird der Muskel durch andere Quellen mit Energie versorgt. Dieser sogenannte „second wind“ ermöglicht es McArdle-Betroffenen, mit der körperlichen Belastung fortzufahren. Es ist mehr Kraft erforderlich, einen schweren Körper zu bewegen, daher wird empfohlen, ein gesundes Gewicht zu halten und Übergewicht zu vermeiden.

Muskelkontrakturen sind schmerzhafte Muskelkrämpfe, die über mehrere Stunden oder Tage anhalten können. Zur Zeit gibt es keine wissenschaftliche Erklärung für diese Schmerzen. Die einzige empfohlene Behandlung für Kontrakturen ist Ruhe. McArdle-Betroffene haben von folgenden Hausmitteln berichtet: kalte Umschläge, warme Wickel, starke Schmerzmittel und Massage. Es gibt keine veröffentlichten Daten über diese Hausmittel, und einige, wie Massage, könnten zu weiteren Muskelschäden führen. Schmerzen können als Warnsignal verstanden werden, um den Muskel vor weiteren Schäden zu schützen, dem Betroffenen sollte daher bewußt sein, dass Schmerzmittel zu weiterem Gebrauch des verletzten Muskels und damit zu weiteren Muskelschäden führen können.

4.1 Belastungsarten

Körperliche Belastung kann grundsätzlich in zwei Arten unterteilt werden: aerobe und anaerobe.

4.1.1 Anaerobe Aktivität

Während anaerober körperlicher Belastung wird in den Muskelzellen ohne Einsatz von Sauerstoff Energie produziert. Das passiert, wenn das Blut die Muskelzellen nicht mit ausreichend Sauerstoff versorgen kann, zum Beispiel bei einem plötzlichen Ausbruch körperlicher Anstrengung wie das schnelle Rennen, um den Bus zu erreichen (Sleamaker und Browning, 1996). Die Muskelzellen erhalten Energie gewöhnlich aus einer Kombination von aerober und anaerober Belastung. Die ersten 10-30 Sekunden jedoch sind ausschließlich anaerob (Sleamaker und Browning, 1996).

Anfänglich wird freie Glukose in den Muskelzellen benutzt, um Bewegungsenergie aufzubauen. Diese ist jedoch innerhalb weniger Minuten verbraucht. Bei Nichtbetroffenen wird die Energie-Versorgung anschließend durch die Glykogenolyse gewährleistet. In die-

ser chemischen Reaktion wird das gespeicherte Glykogen abgebaut, um Glukose zu produzieren, die gebraucht wird, um Adenosintriphosphat herzustellen (ATP). Muskelphosphorylase ist für diese chemische Reaktion in den Muskelzellen wesentlich. McArdle-Betroffene können diese Energiequelle nicht nutzen, da die Muskelphosphorylase nicht funktionsfähig ist.

4.1.2 Aerobe Aktivität

Bei aerober körperlicher Belastung (z.B. Ausdauertraining) wird der Muskel über das Blut mit Sauerstoff versorgt. Durch Einatmen werden die Lungen mit Luft gefüllt. Die Lungen bestehen aus winzigen Lungenbläschen (Alveolen). Die Oberfläche der Lungenbläschen ist bedeckt mit feinen Blutgefäßen. Der Sauerstoff aus der Luft bindet sich an das Hämoglobin in den roten Blutkörperchen. Das mit Sauerstoff angereicherte Hämoglobin wird durch den Körper, auch in die Muskeln, gepumpt. In den Muskeln wird das Hämoglobin von den Blutgefäßen in die Muskelzellen geleitet. Der Sauerstoff, zusammen mit anderen Energiequellen wie freie Fettsäuren, durchläuft eine chemische Reaktion, deren Endprodukt ATP ist (Energie). Aerobe Aktivität ist definiert als Belastung von mindestens 10 Minuten (Sleamaker, 1996). Gehen auf einer Strecke oder auf dem Laufband für 20 Minuten ist ein Beispiel für aerobe körperliche Betätigung.

4.2 Belastungsempfehlungen für McArdle-Betroffene

4.2.1 Anaerobe körperliche Aktivitäten oder konstante Muskelkontraktionen sollten vermieden werden

Anstrengende Belastungen sollten vermieden werden, da diese zu Muskelschäden, Zusammenbruch der Muskelzellen und eventuell Nierenversagen führen können. Lucia u.a. (2008a) empfehlen McArdle-Betroffenen, Belastung zu vermeiden, die zu heftigen Schmerzen führt, insbesondere auch anhaltende Muskelkontraktionen. Konstante Muskelkontraktionen (auch isometrische Kontraktionen genannt) sind solche, die das Verharren in einer Pose über längere Zeit verlangen, wie zum Beispiel Hocken oder das Tragen einer schweren Tasche oder eines Gewichts.

Andrew Wakelin, der McArdle-Koordinator der AGSD-UK, schlägt eine „Sechs Sekunden-Regel“ vor (siehe Kasten 4.1). Dieser Vorschlag beruht auf Erfahrungen von McArdle-Betroffenen, ist aber wissenschaftlich nicht überprüft.

Die Sechs Sekunden-Regel

Um bei maximaler körperlicher Belastung Schaden zu vermeiden, sollte man diese auf sechs Sekunden begrenzen, indem man „eintausend, zweitausend...“ bis sechs zählt. Wenn die Aufgabe bei 6 nicht beendet ist, unterbrechen Sie. Machen Sie eine Pause zur Erholung der Muskeln und versuchen Sie es dann erneut.

Kasten 4.1 Die Sechs Sekunden-Regel, wie von Andrew Wakelin vorgeschlagen (übernommen von www.agsd.org.uk).

4.2.2 Moderates aerobes Konditionstraining mildert McArdle-Symptome

Die Aufspaltung von Fettsäuren und Aminosäuren und die Freisetzung von Glukose durch die Leber liefern die Energie für den „second wind“. Beim „second wind“ wird Energie erzeugt, indem Sauerstoff für die oxidative Phosphorylierung verwandt wird – es ist also ein aerober Prozess. McArdle-Betroffene können aerobe körperliche Belastung – wobei die Energieversorgung über die Fettsäure-Oxidation stattfindet – über eine lange Periode aufrecht erhalten (Quinlivan und Vissing, 2007).

Regelmäßiges, sanftes Training verbessert die aerobe Kondition, d.h. die Fähigkeit der Lungen, mehr Sauerstoff aufzunehmen und die Kraft des Herzens, Blut durch den Körper zu pumpen. Aerobes Konditionstraining verbessert die Versorgung der Muskeln über das Blut mit Glukose, Fettsäuren und Sauerstoff; es verbessert außerdem die Fähigkeit der Mitochondrien, Energiequellen zu nutzen (Vissing und Haller, 2003; Quinlivan und Vissing, 2007, Quinlivan u.a., 2008). Eine Aufwärmphase vor dem Training verbessert die Blutversorgung der Muskeln und kann den Übergang zum „second wind“ unterstützen (Haller, 2000).

Eine moderate Aufwärmphase (Amato, 2003) und regelmäßiges, leichtes aerobes Training können einen angenehmen Übergang zum „second wind“, von der anaeroben Energie zur Fettsäureoxidation, beschleunigen (Quinlivan u.a., 2008). Perez u.a. (2008) beschreiben einen 9 Jahre alten Jungen mit McArdle, der nach körperlicher Belastung schwerwiegende Myalgien (Muskelschmerzen), Muskelschwäche, Myoglobinurie und einen erhöhten Creatinkinase-Wert aufwies. Ihm wurde empfohlen, 20g Kohlenhydrate vor jedem Training zu sich zu nehmen und ein altersgemäßes Training durchzuführen. Ein Jahr später hatte sein Zustand sich verbessert; er konnte sein Training durchführen und normalen Tätigkeiten nachgehen; sein Creatinkinase-Wert war fast normal. Es gab keine akuten klinischen Vorfälle mehr wie zum Beispiel Myoglobinurie. Haller u.a. (2006) untersuchten, ob aerobes Konditionstraining (Ausdauertraining) die körperliche Belastungsfähigkeit bei McArdle-Betroffenen verbessert. Mit acht Betroffenen wurde folgendes Programm durchgeführt: ein Training auf dem Fahrradergometer für 30-40 Minuten, vier Tage in der Woche über 14 Tage. Die Probanden

trainierten mit einer mittleren Geschwindigkeit, nicht mit ihrer maximalen Belastungsfähigkeit. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Teilnehmer durch das Training ihre Leistung steigern konnten, ebenfalls die Aufnahme an Sauerstoff (der zur Produktion von Energie für den „second wind“ benötigt wird) und die Herztätigkeit (die Versorgung des Körpers mit Blut). Sie fanden außerdem eine Zunahme der Werte bei einigen Enzymen, die an der Energieproduktion beteiligt sind (Citrat-Synthase und 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase). Die Teilnehmer hatten keine Schmerzen und Krämpfe, und der Creatinkinase-Wert stieg nicht während des Trainings – ein Hinweis darauf, dass die Belastung keine Muskelschäden verursacht hat. Die Teilnehmer konnten den „second wind“ auf dieselbe Weise erreichen wie vor dem Training. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass moderates Ausdauertraining die Belastungsfähigkeit von McArdle-Betroffenen steigert. Das Trainingsprogramm verbesserte die Herzleistung für die Versorgung des Körpers mit Blut, dadurch konnten mehr Energiequellen durch das Blut zu den Muskeln transportiert werden.

Auch andere Wissenschaftler haben positive Auswirkungen eines Ausdauertrainings beschrieben. Quinlivan und Vissing (2007) beschreiben unveröffentlichte Daten von Portero u.a. Diese führten einen Versuch durch, bei dem McArdle-Betroffene 30-45 Minuten, drei Mal die Woche für acht Wochen trainierten. Die Resultate zeigten eine Verbesserung in der Sauerstoff-Aufnahme des Körpers, der Menge an Glukose, die vom Blut zu den Muskelzellen transportiert wurde, der Belastungsfähigkeit hinsichtlich Intensität und Zeitdauer, und eine Senkung des Creatinkinase-Wertes im Blut. Quinlivan und Vissing (2007) beschreiben auch eine unveröffentlichte Untersuchung von Zange u.a., die zwei McArdle-Betroffene während eines täglichen Ausdauertrainings über 12 Wochen beobachteten. Danach wurde ebenfalls eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit ohne negative Nebeneffekte wie zum Beispiel Schmerzen oder Krämpfe festgestellt.

4.2.3 Übergewicht erschwert McArdle-Betroffenen körperliche Bewegung

Ein großer Anteil der McArdle-Betroffenen ist übergewichtig. Quinlivan u.a. (2010) berichteten, dass 71% (32 von 45) der an der McArdle-Klinik in Großbritannien vorstellig gewordenen McArdle-Betroffenen übergewichtig waren, mit einem „body mass index“ (BMI) über 26. Das ist nicht überraschend, wenn man sich vergegenwärtigt, dass McArdle-Betroffenen in der Vergangenheit empfohlen wurde, körperliche Belastung zu vermeiden. Außerdem wurde empfohlen, dass sie vor sportlicher Betätigung ein zuckerhaltiges Getränk zu sich nehmen sollten. Wenn ein mehr sitzender Lebensstil mit einem hohen Konsum an Zucker kombiniert wird, ist eine Gewichtszunahme wahrscheinlich. Die Empfehlung an McArdle-Betroffene lautet heute anders: moderate sportliche Betätigung wird ausdrücklich empfohlen (siehe Abschnitt 4.2.2), und obwohl ein zuckerhaltiges Getränk unter gewissen Umständen sinnvoll sein kann, sollte es sehr sparsam eingesetzt werden (siehe Abschnitt 7.1.6.2). Inzwischen warnen McArdle-Experten ausdrücklich vor den Nachteilen zuckerhaltiger Getränke. Hausärzte sollten im Gespräch über den Konsum zuckerhaltiger

Getränke vor körperlicher Betätigung auf jeden Fall auf die Bedeutung eines eingeschränkten Gebrauchs zur Vermeidung überflüssigen Gewichts hinweisen (Vissing und Haller, 2003).

Für Nichtbetroffene sind ausgewogene Ernährung und regelmäßige Bewegung die Voraussetzung für ein gesundes Körpergewicht. Für McArdle-Betroffene ist die Gewichtung von Kohlenhydraten versus Proteinen umstritten (siehe Abschnitt 6.6), aber die Tatsache bleibt bestehen, dass, wenn der Konsum von Kalorien höher ist als der Verbrauch, das Resultat eine Gewichtszunahme ist. Die durch die Ernährung zugeführte Energie wird im alltäglichen Leben verbraucht (herumgehen, Hausarbeiten machen), zusätzlich durch sportliche Betätigung.

Für jedermann (mit oder ohne McArdle) führt Übergewicht zu einem erhöhten Risiko hinsichtlich anderer ernsthafter Gesundheitsprobleme wie Herzerkrankungen, Brustkrebs, Darmkrebs und Prostatakrebs.

(Quelle: <http://www.nhs.uk/Livewell/loseweight/Pages/Whyourweightmatters.aspx>).

Zusätzlich zu diesen Risiken und Nachteilen des Übergewichts wird es für einen McArdle-Betroffenen noch schwieriger, sich körperlich zu betätigen (Amato, 2003). Ein schwererer Körper erhöht die notwendige Arbeitsleistung, die der Muskel vollbringen muß, um den Körper aufrecht zu halten und ihn zu bewegen. Eine Muskelschädigung (Rhabdomyolyse und Muskelschmerzen) wird wahrscheinlicher, wenn die Muskeln nicht trainiert sind.

4.3 Muskelkontraktion (Anspannung) und -relaxation (Entspannung)

Die sehr vereinfachte Beschreibung einer Muskelzelle ist die eines Beutels mit Flüssigkeit. Die Flüssigkeit heißt Zytoplasma oder Sarkoplasma. Der Beutel hat kleine Fächer (Kompartimente), einer davon ist das sarkoplasmatische Retikulum (SR). Das Sarkoplasma hat eine hohe Konzentration an Kalium, und das SR hat eine hohe Konzentration an Natrium. Natrium spielt eine bedeutende Rolle, da es bei der Übertragung von Nervenimpulsen zur Stimulierung von Muskelkontraktionen gebraucht wird.

Muskelkontraktionen werden durch Nervenzellen stimuliert. Die Stelle, an der ein Nerv auf einen Muskel trifft, wird „neuromuskuläre Synapse“ genannt. Um eine Kontraktion auszulösen, gibt der Nerv eine Verbindung namens Acetylcholin ab. Diese passiert die neuromuskuläre Synapse und bindet sich an das Muskelende. Der Vorgang öffnet bestimmte Kanäle, durch die Natrium von dem SR in das Sarkoplasma gelangt, das wiederum Kalium in die umgekehrte Richtung transportiert. Wenn der Gehalt an Natrium im Sarkoplasma zu steigen beginnt, öffnen sich nach und nach benachbarte Kanäle, wodurch eine Wellenbewegung entlang der Muskelzelle ausgelöst wird.

Der Natriumgehalt im Sarkoplasma steigt schnell. Das setzt Calcium aus den Calciumkanälen frei, das von dem SR in das Sarkoplasma gelangt, wo es sich an Troponin bindet (eine Komponente des Muskels). Dieser Vorgang stimuliert Myosin und Aktin (zwei

Hauptproteine im Muskel), gegeneinander zu ziehen; dadurch entsteht die Muskelkontraktion. Für den Aufbau einer Muskelkontraktion durch Myosin und Aktin ist auch Energie (in Form von ATP) erforderlich. Eine Muskelkontraktion findet statt bei einer hohen Konzentration an Natrium im Sarkoplasma und einer hohen Konzentration an Kalium in der SR. Wenn der Nerv weiterhin Acetylcholin freisetzen würde, könnte kein Natrium zur Verfügung stehen, das durch die speziellen Kanäle in das Sarkoplasma fließen würde. Die Freisetzung von Calcium unterbleibt, und der Muskel ist zu einer Kontraktion nicht fähig.

Um den Muskel für eine weitere Kontraktion vorzubereiten, muß Natrium zurück zur SR und Kalium zurück zum Sarkoplasma. Die Muskelzelle verfügt über eine Natrium-Kalium-Pumpe und eine Calcium-Pumpe. Die Natrium-Kalium-ATPase-Pumpe verwendet ATP, um den Fluß von Natrium in das sarkoplasmatische Retikulum, und von Kalium in das Sarkoplasma mit Energie zu versorgen. Zusätzlich zur Übermittlung von Nervenimpulsen sorgt die Natrium-Kalium-ATPase-Pumpe für den Erhalt einer hohen Natriumkonzentration im SR, die wiederum den angemessenen Wassergehalt der Zelle erhält. Wenn Natrium nicht mehr herausgepumpt wird, könnte Wasser in einem „Osmose“ genannten Prozess in die Zelle dringen und eine Schwellung der Zelle verursachen.

Im Anschluß an eine Muskelkontraktion benötigen die Calcium-ATPase-Pumpen ATP, um den Calciumfluß vom Sarkoplasma zum SR mit Energie zu versorgen. Calcium wird dem Troponin entzogen, eine Entspannung des Muskels ist die Folge (Martonosi, 2000). Bei Nichtbetroffenen wird das gesamte Kalzium innerhalb von 30 Millisekunden in das sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt und dadurch eine Entspannung des Muskels veranlasst (Alberts u.a., 1994).

4.3.1 Muskeln benötigen Energie (ATP) zur Anspannung und Entspannung bei körperlichen Aktivitäten

Muskelkontraktionen erfordern Energie. Nahrung ist die ursprüngliche Quelle der Energie. Die Nahrung wird im Verdauungssystem zersetzt und anschließend im Blut zu den Muskelzellen transportiert, wo sie durch weitere verschiedene Mechanismen abgebaut wird um Energie freizusetzen (als ATP). Die Muskelzellen benötigen für Kontraktionen ATP. Muskelkontraktionen sind erforderlich, um alle Formen körperlicher Betätigung auszuführen. Bei McArdle-Betroffenen jedoch steht den Muskeln aufgrund des Mangels an Muskelphosphorylase kein ATP zur Verfügung, das durch den Abbau von Glykogen in Glukose produziert wurde.

In den Muskelzellen (und anderen Körperzellen) wird die Energie in Verbindungen von Adenosin und Phosphaten gespeichert. Bis zu drei Phosphaten können sich an Adenosin binden, und der Name der Zusammensetzung ändert sich entsprechend (siehe Tabelle 4.1). Wenn die Verbindung zwischen einem Phosphat und dem Adenosin sich löst, wird Energie freigesetzt. Zum Beispiel wird Adenosin-Triphosphat (ATP) umgewandelt in Phosphat (bezeichnet als „Pi“) und Adenosin-Diphosphat, wodurch Energie freigesetzt

wird. Diese Freisetzung von Energie kann für viele Zwecke gebraucht werden, einschließlich des Antriebs einer Calcium-Pumpe, wie in Kapitel 4.4.1 beschrieben.

Anzahl der an Adenosin gebundenen Phosphate	Name der Verbindung
1	Adenosin-Monophosphat (AMP)
2	Adenosin-Diphosphat (ADP)
3	Adenosin-Triphosphat (ATP)

Tabelle 4.1 Der Name der Verbindung hängt von der Anzahl der gebundenen Phosphate ab.

Die Calcium-Pumpen und die Natrium-Kalium-Pumpen benötigen zur Arbeit ATP. Die Glukose in den Muskelzellen wird benötigt, um ATP zu produzieren. Muskelzellen enthalten eine geringe Menge an Glukose, die während intensiver körperlicher Betätigung schnell verbraucht ist. Glykolyse ist der Prozess, in dem Muskelphosphorylase und andere Enzyme das in den Muskelzellen gespeicherte Glykogen in Glukose umwandeln, das zur Produktion von ATP gebraucht wird. Für Nichtbetroffene wird geschätzt, dass ungefähr 20% des ATP, das von der Muskelzelle während körperlicher Aktivität gebraucht wird, durch Glykolyse produziert wird (Conley u.a., 2001). Bei McArdle-Betroffenen kann dieses ATP nicht hergestellt werden, erwartungsgemäß wird den Zellen das ATP während der körperlichen Belastung vorübergehend ausgehen. Wenn der „second wind“ einsetzt, können die Muskelzellen Glukose durch die Leber und Blutfette erhalten, mit denen ebenso ATP produziert werden kann.

4.3.2 Muskelkontraktion und Muskelentspannung bei McArdle-Betroffenen

Die meisten veröffentlichten Untersuchungen zu McArdle haben die Wirkung exzessiver körperlicher Betätigung auf die Muskeln beobachtet. Es war nicht möglich, Untersuchungen zur Arbeit der ATPase-Pumpen, oder von Calcium, Natrium und Kalium in den Muskeln von McArdle-Betroffenen zu finden, die nur kurzzeitig bzw. aerob aktiv waren. Die Vermutung liegt nahe, dass bei aerober Aktivität Muskelanspannung und -entspannung bei McArdle-Betroffenen grundsätzlich dieselben sind wie bei Nichtbetroffenen.

4.4 Anaerobe Aktivitäten können zu Muskelschmerzen bei McArdle-Betroffenen führen

Es ist nicht bekannt, warum intensive körperliche Betätigung bei McArdle-Betroffenen Schmerzen verursacht. Bei Nichtbetroffenen lautet eine Theorie, dass die während in-

tensiver körperlicher Betätigung in den Muskelzellen produzierte Milchsäure (Laktat) Schmerzen verursacht. Milchsäure wird während der Glykolyse produziert (der Prozess, bei dem aus Glykogen Glukose und dann Energie produziert wird). Durch die Milchsäure werden die Zellen säurehaltiger, dadurch werden die Nerven zu schmerzhaften Reaktionen gereizt. McArdle-Betroffene können keine Energie durch Glykolyse produzieren, Milchsäure entsteht also nicht während einer körperlichen Belastung. Eine Untersuchung von Malucelli u.a. (2005) zeigt, dass der pH-Wert bei McArdle-Betroffenen während der körperlichen Aktivität nicht säurehaltiger wird (sondern im Gegenteil leicht alkalisch). Das legt die Vermutung nahe, dass Muskelschmerzen bei McArdle-Betroffenen nicht durch Milchsäure verursacht werden. Da McArdle-Betroffene nach intensiver körperlicher Belastung Schmerzen haben, halten manche Wissenschaftler die Theorie für widerlegt, dass Milchsäure die Muskelschmerzen verursacht, aber zur Zeit ist nicht bekannt, ob die Ursache für Muskelschmerzen bei McArdle-Betroffenen dieselbe ist wie bei Nichtbetroffenen.

4.4.1 Das Sprichwort „No pain, no gain“ (ohne Schmerzen kein Gewinn) ist für McArdle-Betroffene nicht gültig

Der McArdle-Betroffene spürt Schmerzen in den Muskeln, wenn der Muskelzelle die Energie ausgeht. Dieser Schmerz ist ein Signal des Körpers, dass eine Ruhepause notwendig ist. Danach wird die Energie über den „second wind“ geliefert, und eine Fortsetzung der körperlichen Aktivität sollte möglich sein. Die Fortsetzung der Aktivität „in den Schmerz hinein“ führt zu Muskelschädigungen. Lucia u.a. (2008a) beschreiben den starken Schmerz, der während der körperlichen Belastung auftritt, als Selbstschutz-Mechanismus, und weisen darauf hin, dass eine Fortsetzung das Risiko für Muskelschädigung, Myoglobi-nurie und Nierenversagen erhöht. Für McArdle-Betroffene ist der Spruch „no pain, no gain“ nicht gültig und kann gefährliche Konsequenzen haben!

4.5 Ein Muskelkrampf (Kontraktur) kann auftreten, wenn McArdle-Betroffene anaerobe Aktivitäten trotz Schmerzen fortsetzen

4.5.1 Eine Kontraktur ist ein Muskelkrampf ohne elektrische Signale der Muskelzellen

Muskelkontrakturen (Krämpfe) sind ein bekanntes Phänomen bei McArdle-Betroffenen nach intensiver körperlicher Belastung (Rommel u.a., 2006; Lucia u.a., 2008a und viele andere Veröffentlichungen). Bei Kontrakturen wird der Muskel hart und schwillt an, es wird sehr schwierig, ihn zu bewegen oder zu entspannen. Kontrakturen treten auf, wenn der Muskel intensiv belastet wird, und der Betroffene trotz Schmerzen weiter fortfährt.

Vom medizinischen Standpunkt ist eine Kontraktur eine spezielle Art von Muskelkrampf ohne elektrische Signale der Nervenzellen (die durch ein EMG nachgewiesen wer-

den könnten). Die physiologischen Kontrakturen bei McArdle-Betroffenen sollten nicht verwechselt werden mit Kontrakturen anderer Erkrankungen, durch die Bindegewebe wie Gelenkkapseln und Sehnen sich allmählich verändern und verkürzen. Die Steifheit bei physiologischen Kontrakturen von McArdle-Betroffenen ist etwas ganz anderes als die Steifheit, die durch Rheumatische Arthritis oder hohes Alter verursacht wird.

4.5.2 Was verursacht Muskelkontrakturen?

Die biochemischen Hintergründe für Kontrakturen sind noch nicht richtig verstanden (Lucia u.a., 2008a). In der zur Zeit gängigsten Theorie treten Kontrakturen auf, wenn die Natrium-Kalium-ATPase-Pumpen, die Calcium-ATPase-Pumpen oder beide ihre Arbeit einstellen. Swift und Brown (1978) untersuchten zwei McArdle-Betroffene. Sie machten mit Radioaktivität die Abläufe in Knochen und Muskeln während der Kontrakturen sichtbar. Die Resultate legten nahe, dass Calcium bei Kontrakturen eine Rolle spielt. Die Autoren vermuten, dass entweder die körperliche Belastung Muskelschäden verursachte, die zur Anhäufung von Calcium in den Muskeln führte (während der Kontraktur), oder dass das sarkoplasmatische Retikulum das Calcium im Anschluß an die Aktivität nicht zurückpumpen konnte, so dass das Calcium im Hauptteil der Zelle (dem Zytoplasma/ Sarkoplasma) verbleibt. Diese Forschung könnte Quinlivan und Vissing zu der Aussage veranlaßt haben, dass Kontrakturen verursacht werden durch eine Hemmung der Calcium-ATPase.

Wenn das Abpumpen von Natrium gestoppt wird, verbreitet sich in einem „Osmose“ genannten Prozess Wasser in der Zelle, was die Zellen zum Schwellen bringt. Es ist die Frage, ob das Anschwellen der Muskelzellen bei Kontrakturen von McArdle-Betroffenen dieselbe Ursache hat; Untersuchungsergebnisse dazu liegen leider nicht vor.

ATPase-Pumpen erfordern Energie in der Form von ATP. Wenn nicht genügend ATP vorhanden ist, können die Pumpen nicht arbeiten. Die Pumpen können auch gehemmt werden durch die Ansammlung von Abfallprodukten, wie zum Beispiel ADP. Diese Theorien werden im folgenden genauer erklärt:

4.5.2.1 Theorie eins: Ein Mangel an ATP verhindert die Arbeit der ATPase-Pumpen

Während intensiver körperlicher Belastung ist das freie ATP in den Muskelzellen schnell verbraucht. Bei Nichtbetroffenen wandelt Muskelphosphorylase Glykogen in Glukose um, die dann zur Herstellung von ATP verwendet wird. Bei McArdle-Betroffenen können die Muskelzellen Glykogen nicht zu Glukose umsetzen, und daher auch kein ATP produzieren. Bei einem McArdle-Betroffenen fließt während körperlicher Belastung Calcium vom sarkoplasmatischen Retikulum in das Sarkoplasma der Muskelzelle, dadurch wird eine Muskelkontraktion stimuliert. Normalerweise würde das ATP in der Muskelzelle die Calcium-ATPase-Pumpe aktivieren, die das Calcium vom Sarkoplasma in die SR transpor-

tiert. Sobald das Calcium an die SR zurückgegeben ist, kann die Muskelzelle ein Nervensignal empfangen und eine Kontraktion erzeugen. Bei McArdle-Betroffenen jedoch kann Glykogen wegen der fehlenden Muskelposphorylase nicht in Glukose umgewandelt werden. Das führt wiederum zu einem Mangel an ATP. Ohne ATP kann die ATPase-Pumpe nicht arbeiten. Zu diesem Zeitpunkt besteht eine hohe Konzentration an Natrium im Sarkoplasma, und an Kalium im SR. Wenn weiterhin Acetylcholin vom Nerv freigesetzt würde, wäre kein Natrium verfügbar, das durch die speziellen Kanäle in das Sarkoplasma fließen könnte. Die Freisetzung von Calcium wäre nicht möglich, und der Muskel könnte nicht kontrahieren. Wahrscheinlich verhindert ein Mangel an ATP die Funktion sowohl der Natrium-Kalium-ATPase-Pumpe als auch der Calcium-ATPase-Pumpe.

Schon 1968 hat eine Forschungsgruppe, der auch Dr. Brian McArdle angehörte, ursprünglich angenommen, dass es der Mangel an ATP sein könnte, die zu einer Kontraktur ähnlich einer Totenstarre führt (Gruener u.a., 1968). Untersuchungen von Gruener u.a. zeigten, dass es eine geringe oder keine Reduktion des ATP-Wertes während einer Muskelkontraktion gibt; das wurde später bestätigt durch Lewis u.a. (1985), Lewis und Haller (1986) und Lofberg u.a. (2001). Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass die ATP-Werte in den Muskeln von McArdle-Betroffenen während körperlicher Belastung nur gering abnehmen (die Abnahme ist vergleichbar den Werten bei Nichtbetroffenen), was darauf hindeutet, dass Kontrakturen auf andere Weise verursacht werden als eine Totenstarre.

4.5.2.2 Theorie zwei:

Die ATPase-Pumpen werden blockiert durch ADP und Pi

Eine alternative Hypothese besagt, dass die Verbindungen, die entstehen, wenn ATP zur Energiegewinnung genutzt wird, die Arbeit der ATPase-Pumpen verhindern. Wenn ATP zur Energiegewinnung für Muskelkontraktionen gebraucht wird, wird es abgebaut zu Pi (Orthophosphat) und ADP (Adenosindiphosphat). Nach Lewis und Haller (1986) führt körperliche Aktivität zu einem erhöhten Pi- und ADP-Wert in den Muskelzellen. Sie behaupten, dass Anhäufungen von Pi und ADP dafür bekannt sind, die Natrium-Kalium ATPase und die Calcium-ATPase zu hemmen.

4.5.3 McArdle-Betroffene haben weniger Natrium-Kalium-Pumpen

Haller u.a. (1998) stellten fest, dass McArdle-Betroffene weniger Natrium-Kalium-Pumpen haben als Nichtbetroffene. In einer Untersuchung von sechs McArdle-Betroffenen fanden Haller u.a. heraus, dass McArdle-Betroffene schätzungsweise ein Drittel weniger Natrium-Kalium-Pumpen haben als Nichtbetroffene. Wie oben beschrieben, spielen Natrium-Kalium-Pumpen eine wesentliche Rolle beim Rücktransport von Natrium zum sarkoplasmatischen Retikulum (SR), so dass der Muskel bereit ist zu kontrahieren, sobald ein Nerv ihn stimuliert. Es ist wahrscheinlich, dass die Natrium-Kalium-Pumpen von McArd-

le-Betroffenen bei moderater körperlicher Belastung in ausreichender Weise funktionieren, um eine Muskelkontraktion auszulösen. Wenn McArdle-Betroffene sich jedoch intensiv belasten, könnten die Pumpen nicht in der Lage sein, schnell genug zu arbeiten, eine Muskelkontraktion als Antwort auf ein Nervensignal wird daher nicht möglich sein. Selbst wenn die Natrium-Kalium-Pumpen mit normaler Geschwindigkeit arbeiten, würde der Muskel bei reduzierter Anzahl an Pumpen wesentlich mehr Zeit beanspruchen für den Rücktransport von Natrium zum SR und von Kalium zum Sarkoplasma. Die Zeit, die ein Muskel braucht, um auf ein Nervensignal zur Stimulierung einer Kontraktion zu reagieren, wird möglicherweise dadurch zunehmen.

Haller u.a. beobachteten außerdem, dass im Anschluß an die körperliche Belastung der Kaliumwert im Blut von McArdle-Betroffenen viel höher anstieg als bei Nichtbetroffenen. Sie nahmen an, dass der Körper bei dem Versuch, die geringere Leistung der Natrium-Kalium-Pumpen auszugleichen, mehr Kalium an das Blut abgibt.

Untersuchungen von Nichtbetroffenen zeigen, dass der Kaliumwert im Blut proportional zum Ausmaß der körperlichen Aktivitäten steigt (Medbo und Sejersted, 1990). Regelmäßiges Training erhöht offensichtlich die Anzahl der Natrium-Kalium-Pumpen in den Muskelzellen. Es scheint möglich, dass die Natrium-Kalium-Pumpen im Anschluß an die körperliche Belastung Kalium aus dem Blut und dem Bereich zwischen den Zellen abziehen und zum Sarkoplasma zurück transportieren. Es hat sich bestätigt, dass regelmäßiges aerobes Training die Belastungsfähigkeit von McArdle-Betroffenen erhöht (siehe Abschnitt 4.2.2). Wenn aerobes Training dazu beiträgt, die Anzahl der Natrium-Kalium-Pumpen zu erhöhen, ist dies ein weiterer Hinweis auf den positiven Effekt regelmäßigen körperlichen Trainings für McArdle-Betroffene.

4.5.4 Behandlung von Kontrakturen

Kontrakturen treten auf, wenn ein McArdle-Betroffener die Belastung des Muskels trotz Schmerzen fortsetzt. Körperliche Aktivitäten, die zu Kontrakturen führen können, sind sowohl Bewegung (wie laufen) als auch statische Belastung (wie hocken). Eine Liste verschiedener Belastungstypen, die zu Muskelschmerzen und Kontrakturen führen können, finden Sie in Tabelle 2.1. Wenn möglich, sollte eine Kontraktur am besten vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, warum Kontrakturen Schmerzen verursachen. Ein Muskel, zum Beispiel ein Beinmuskel, besteht aus vielen Muskelzellen, die Muskelfasern bilden. Wenn einige der Muskelfasern krampfen und sich verkürzen, ziehen sie vielleicht gegen andere entspannte, weiche Muskelfasern. Mense u.a. vermuteten, dass der Zug der verkraмпften Muskelfasern gegen die nichtverkraмпften Muskelfasern die Nerven stimuliert und dabei Schmerzsignale auslöst.

Es gibt sehr wenig veröffentlichte Informationen, wie man Kontrakturen behandeln sollte. Mense u.a. (2001) sagen, dass Kontrakturen durch Ruhe gelöst werden. McArdle-

Betroffene haben individuell von folgenden Behandlungen berichtet: Gebrauch von Eisbeuteln/Kühlelementen, heiße Umschläge, starke Schmerzmittel, sanfte Massage. Publierte Informationen zu diesen Hausmitteln gibt es nicht, einige, wie Massage, könnten auch zu weiteren Muskelschädigungen führen. Schmerzen können als Signal dienen, den Muskel vor weiteren Schäden zu schützen, während der Gebrauch von starken Schmerzmitteln zu weiterem Einsatz des Muskels führen könnte und damit zu weiteren Schäden.

WICHTIG: Kontrakturen können mit Rhabdomyolyse (Muskelzerstörung) einhergehen, die zu einem erhöhten Creatinkinase-Wert und Myoglobinurie führen kann. Schwere Muskelschäden können zu Nierenversagen führen, das tödliche Folgen haben kann (für weitere Informationen siehe Kapitel 5). Im Falle schwerwiegender Muskelschäden sollte ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Weitere Leseempfehlungen:

Serious training for endurance athletes by Rob Sleamaker, Ray Browning, 1996

(Informationen über verschiedene Trainingsarten).

Biologie: Concepts and Applications Without Physiology By Cecie Starr, Christine A.

Evers, Lisa Starr (Eine leichtere Erklärung zur Rolle von Calcium-, Natrium- und Kalium-Pumpen, siehe S. 85).

Essential medical physiology By Leonard R. Johnson, John H. Byrne (Eine kompliziertere Erklärung zur Rolle von Calcium-, Natrium- und Kalium-Pumpen).

Muscle pain: understanding its nature, diagnosis, and treatment By Siegfried Mense, David G. Simons, I. Jon Russell, 2001

5. Erhöhte Creatinkinase-Werte und Myoglobinurie durch Muskelschäden

Die meisten McArdle-Betroffenen haben nach einigen Minuten intensiver körperlicher Belastung Muskelschmerzen und sollten eine Ruhepause einlegen, bis der Schmerz nicht mehr spürbar ist. Wenn McArdle-Betroffene trotzdem weiter fortfahren, können Muskelschädigungen auftreten. Der Zusammenbruch von Skelettmuskelzellen als Ursache von Muskelschädigungen nennt sich „Rhabdomyolyse“. Ein Muskelschaden setzt viele verschiedene Proteine und Komponenten aus den Muskelzellen frei, die – einschließlich Creatinkinase (CK) und Myoglobin – in den Blutstrom gelangen.

Der CK-Wert im Blut ist ein Indikator dafür, wie stark die aufgetretene Muskelschädigung ist. Ein höherer CK-Wert in der Blutprobe zeigt also einen größeren Muskelschaden an. McArdle-Betroffene haben jedoch auch im Ruhezustand einen höheren CK-Wert als Nichtbetroffene, daher ist es wichtig, dass jeder McArdle-Betroffene seinen normalen CK-Wert kennt, um eine Abweichung, zum Beispiel sehr hohe Werte, sofort erkennen zu können.

Die zerstörten Teile der Muskelzellen (CK, Myoglobin und andere Komponenten) kommen in den Blutstrom. Die Nieren sind wie Siebe; nach einer Muskelschädigung wird Myoglobin aus dem Blut herausgefiltert und im Urin ausgeschieden. Myoglobin färbt Urin von rot bis cola. Für einige ist diese Färbung des Urins der erste Hinweis auf eine Muskelschädigung. McArdle-Betroffene, die Erfahrung mit ihrem Körper und den entsprechenden Symptomen haben, werden bei leicht gefärbtem Urin sehr viel Flüssigkeit zu sich nehmen. Wenn es das erste Mal ist, dass gefärbter Urin oder eine dunklere Farbe als üblich, auftritt, sollte unbedingt ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden, da ein Risiko für Nierenversagen besteht. Bei schwerwiegenden Muskelschädigungen können die zerstörten Zellteile die Niere verstopfen und zu Nierenversagen führen. Auch wenn man nicht in der Lage ist zu urinieren, sollte ein Arzt aufgesucht werden, da dies auf Nierenversagen hinweisen kann. Nierenversagen kann tödliche Folgen haben, aber bei frühzeitiger Behandlung kann die Niere sich gewöhnlich wieder erholen.

5.1 Rhabdomyolyse und akutes Nierenversagen

Rhabdomyolyse tritt auf, wenn Muskelschädigungen zum Zusammenbruch der Skelettmuskelzellen führen. Muskelzellen sind wie ein Ballon, der mit Wasser und vielen kleinen Teilchen – einschließlich Creatinkinase und Myoglobin – gefüllt ist. Bei Muskelschädigung werden diese Komponenten freigesetzt. Die zerstörten Teile der Zelle und diese Komponenten kommen in den Blutstrom und passieren die Niere. Die Nieren funktionieren wie Siebe und filtern diese Teilchen aus dem Blut. Die kleineren Elemente, wie Myoglobin, werden durch den Urin ausgeschieden und färben diesen dunkelrot/braun – bekannt als Myoglobinurie (auch Proteinurie, ein allgemeiner Begriff, der auch die Anwesenheit anderer Proteine bezeichnen kann). Bei schwerwiegenden Muskelschäden können die Zellteile

Ursachen für Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen
Ruhigstellung: Wenn jemand für längere Zeit still liegt, kann der Muskel gedrückt (und geschädigt) werden. Wenn ein älterer Mensch nach einem Sturz oder Schlaganfall längere Zeit in einer Position verharren muß, oder wenn ein Betrunkener bewegungslos liegen bleibt.
Chirurgischer Eingriff: Durchführung einer Operation in ungeeigneter Haltung, oder wenn für längere Zeit ein Stauschlauch benutzt wird.
Extreme körperliche Anstrengung, besonders bei hohen Temperaturen und hoher Luftfeuchtigkeit.
Hypokaliämie (zu niedrige Kalium-Werte im Blut) erhöht das Risiko für Rhabdomyolyse bei starker Belastung. Diuretika (Arzneimittel zur Wasserausscheidung über die Niere) erhöhen die Urinproduktion und können damit zu einem Mangel an Elektrolyten wie Kalium führen. Mißbrauch von Diuretika kann den Kalium-Wert senken und erhöht für den Athleten das Risiko einer Rhabdomyolyse bei starker körperlicher Anstrengung.
Elektrolyt-Verluste und Dehydrierung wie bei schwerer Diarrhöe, Erbrechen oder Bulimie kann Rhabdomyolyse verursachen.
Elektrischer Schock und Blitzschlag.
Überwärmung einschließlich maligner Hyperthermie (siehe Abschnitt 12.3.1): ein Symptom für maligne Hyperthermie ist ein extremer Anstieg der Körpertemperatur, die damit verbundene Neigung zu extremem Schwitzen kann zur Reduktion des Kalium-Wertes führen. Das neuroleptische maligne Syndrom ist eine Reaktion auf Antipsychotika wie Butyrophenon, Phenotiazin und Thioxanthen. Es kann zu Hyperthermie, Muskelstarre und Rhabdomyolyse führen.
Hitzschlag: Wenn die Kerntemperatur des Körpers bei über 40,5°C liegt.
Unterkühlung (Hypothermie) kann den Blutstrom zu den Muskeln reduzieren, ebenso den Glukosegehalt und die verfügbare Energie für Bewegung. Die Unterkühlung von Muskelzellen kann diese zerstören.
Drogen wie Kokain und LSD. Kokain kann aufgrund seiner toxischen Wirkung auf die Muskelzellen Rhabdomyolyse verursachen. Anhaltender Konsum kann die Blutversorgung der Muskeln beeinträchtigen, und zu Koma und langfristiger Immobilität führen.
Verschreibungspflichtige Medikamente. Statine gehören zu den am meisten verschriebenen Medikamenten in den USA. Der Nebeneffekt einer Rhabdomyolyse ist bekannt. Rhabdomyolyse kann direkt nach Einnahme von Statinen ausgelöst werden, aber auch erst viele Jahre später. Statine können außerdem Entzündungen der Muskeln (Myositis), Schmerzen und Muskelschwächen verursachen.
Starker Alkoholgenuß, Alkoholexzesse oder Alkoholmißbrauch kann zu Schmerzen und Schwellungen der Muskeln führen.
Konsum großer Mengen an Lakritz, das Kalium-Werte in der Niere senken kann.
Infektionen einschließlich Grippe, Epstein-Barr Virus, Herpes- simplex Virus, HIV, Vereiterungen (Sepsis), Legionärskrankheit, bakterielle Pyomyositis (eine Infektion der Skelettmuskeln).
Stoffwechselerkrankungen wie McArdle, Tarui, Phosphoglycerat-Mutase-Mangel und Carnitin-Palmitoyltransferase-Mangel.

Tabelle 5.1 Ursache von Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen (zusammengefaßt von Huerta-Alardín, 2005).

die Niere verstopfen. Eine Verstopfung führt zu Funktionsunfähigkeit der Niere und damit zu Nierenversagen.

Die Nieren spielen auch eine wichtige Rolle für den Bestand der richtigen Konzentration verschiedener Komponenten im Blutstrom – einschließlich Kalium, Natrium und Calcium („Elektrolyte“). Die Nieren sorgen dafür, dass Kalium- und Calciumwerte kon-

stant bleiben. Bei Nierenversagen können die Nieren die angemessene Konzentration der Elektrolyte-Werte nicht mehr erhalten.

Bei einer kleinflächigen Rhabdomyolyse wird der Betroffene sich wahrscheinlich gut fühlen, aber erhöhte CK-Werte haben. Höchstwahrscheinlich wird es zu Schwäche und Schmerzen in den betroffenen Muskeln und dunklem Urin kommen. Eine großflächige Rhabdomyolyse kann zu extrem hohen CK-Werten im Blut führen, zu Störungen des Elektrolyt-Haushaltes, zu akutem Nierenversagen und zu Blutgerinnseln in den Gefäßen (Huerta-Alardín, 2005).

5.2 Ursachen der Rhabdomyolyse

5.2.1 Ursache der Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen

Es gibt viele Ursachen für Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen. Sie sind dargestellt in Tabelle 5.1. Es ist wahrscheinlich, dass diese auch bei McArdle-Betroffenen das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöhen, und daher am besten vermieden werden sollten.

5.2.2 Ursachen der Rhabdomyolyse bei McArdle-Betroffenen

Bei McArdle-Betroffenen wird Rhabdomyolyse mit großer Wahrscheinlichkeit durch starke Anstrengung während körperlicher Belastung verursacht. Wenn die Aktivität trotz Schmerzen fortgesetzt wird, ist eine Rhabdomyolyse wahrscheinlich.

Einige Medikamente können als Nebeneffekt bei Nichtbetroffenen Rhabdomyolyse auslösen. Seit kurzem ist bekannt, dass einige davon auch das Risiko für Rhabdomyolyse bei McArdle-Betroffenen erhöhen. Von cholesterinsenkenden Medikamenten – bekannt als Statine – wurde zum Beispiel berichtet, dass sie die Wahrscheinlichkeit für Rhabdomyolyse bei McArdle-Betroffenen erhöhen. In Kapitel 12.1 finden Sie eine Liste von Medikamenten, die eine Rhabdomyolyse bei Personen mit McArdle-Erkrankung auslösen können.

Voduc u.a. (2004) empfehlen McArdle-Betroffenen, Dehydrierung zu vermeiden (Wassermangel und Mangel an essentiellen Salzen wie Kalium) und bei dunklem Urin ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

5.3 Symptome der Rhabdomyolyse

5.3.1 Allgemeine Symptome

Allgemeine Symptome sind ein Krankheitsgefühl, Fieber, eine höhere Herzfrequenz (Tachykardie oder Herzrasen), Übelkeit und Erbrechen. Die frühen Komplikationen schließen einen erhöhten Kaliumwert im Blut ein (Hyperkaliämie), einen sehr niedrigen Calci-

umwert im Blut (Hypocalcämie), erhöhte Leberwerte, Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand, zu den späten Komplikationen gehören akutes Nierenversagen und Blutgerinnsel in den Gefäßen (disseminierte intravaskuläre Gerinnung).

5.3.2 Erhöhte Creatinkinase-Werte im Blut

Creatinkinase (CK) ist auch bekannt als Creatinphosphokinase (CPK). CK-Werte im Blut können als Indikator für Muskelschädigungen benutzt werden, da die in das Blut freigesetzte Menge an CK ungefähr dem Ausmaß der Muskelschädigung entspricht; je mehr Muskelzellen während der körperlichen Belastung zerstört werden, desto höher ist die CK-Menge, die von den zerstörten Zellen an das Blut abgegeben wird. Normale CK-Werte bei Nichtbetroffenen liegen bei 50-500U/l, bei Frauen sind sie häufig 25% niedriger (Cush, 2005). Bei Nichtbetroffenen weist ein erhöhter CK-Wert über 5000U/l auf schwerwiegende Muskelverletzungen und ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen hin (Huerta-Alardín, 2005). Ein Anstieg der CK als Folge einer Rhabdomyolyse tritt innerhalb von 12 Stunden nach Verletzung des Muskels ein. Der CK-Wert wird einen Höhepunkt nach 1-3 Tagen erreichen und sinkt allmählich nach 3-5 Tagen. Der höchste CK-Wert weist auf die Wahrscheinlichkeit eines Nierenversagens hin (Huerta-Alardín, 2005). Bei McArdle-Betroffenen kann der CK-Wert auf mehrere Tausend U/l steigen, ein Hinweis auf eine ausgeprägte Rhabdomyolyse nach intensiver körperlicher Belastung (Lucia u.a., 2008a). (Dies ist bekannt als „Hyper-CK-ämie“).

CK wird im Labor anhand einer Blutprobe bestimmt (genauere Informationen zu CK-Tests finden sich in Abschnitt 2.3.4). Eine Blutprobe wird gewöhnlich der Arm- oder Handvene entnommen; es nimmt eine gewisse Zeit in Anspruch, bis die CK von den feinen Kapillargefäßen des geschädigten Muskels (z.B. der Beinmuskeln) bis in die Armvene gelangt ist. Wenn im Anschluß an die körperliche Belastung wiederholte Blutproben genommen werden, ist zu erwarten, dass der CK-Wert im Blut allmählich ansteigt, einen Höhepunkt erreicht und wieder absinkt, da die Nieren die CK (und andere Proteine) wieder aus dem Blut entfernen und sie als Abfall ausscheiden (z.B. im Urin).

Bei Nichtbetroffenen steigen die CK-Werte bei Muskelschädigungen durch körperliche Aktivität ebenso (auf einem relativ niedrigeren Niveau). Garrett und Kirkendall (2000) behaupten dass der maximale CK-Wert gewöhnlich 2-4 Tage im Anschluß an die Belastung nachweisbar ist. Verschiedene Belastungsarten erzeugen jedoch den maximalen CK-Wert zu unterschiedlichen Zeiten. Garrett und Kirkendall (2000) stellten fest, dass Nichtbetroffene nach einem Gang bergab den maximalen CK-Wert nach 24 Stunden haben, während bei Krafttraining des Bizeps oder der Beine der maximale CK-Wert erst nach 3-4 Tagen erreicht wird. CK-Werte in Ruhe variieren bei Nichtbetroffenen abhängig von Geschlecht, Alter, Ethnizität, Muskelmasse und Gesamtkondition (Brancaccio u.a., 2007). Vermutlich gelten ähnliche Bedingungen auch für McArdle-Betroffene.

Obwohl viele wissenschaftliche Arbeiten die CK-Werte von McArdle-Betroffenen in

der Ruhephase und nach intensiver körperlicher Belastung nennen, war es nicht möglich, Daten zur Veränderung des CK-Wertes Stunden und Tage nach einer Belastung zu finden. Persönlichen Berichten ist zu entnehmen, dass der CK-Wert bei McArdle-Betroffenen das Maximum etwa 24 Stunden nach einer Muskelschädigung erreicht, und danach alle 24 Stunden 30 bis 50% sinkt.

5.3.2.1 McArdle-Betroffene haben immer – auch im Ruhezustand – einen erhöhten CK-Wert

McArdle-Betroffene haben in jeder Lebenslage einen erhöhten CK-Wert. Alle (100%) haben einen CK-Wert über 200 U/l im Ruhezustand (Lucia u.a., 2008a). Lucia u.a. fanden heraus, dass ungefähr die Hälfte der McArdle-Betroffenen (ca. 50%) einen CK-Wert über 1000U/l im Ruhezustand haben. In einer Untersuchung von 45 McArdle-Betroffenen berichten Quinlivan u.a. (2010), dass der durchschnittliche CK-Wert bei 2471 IU/l lag. Persönliche Berichte zeigen, dass die „normalen“ CK-Werte (im Ruhezustand) bei McArdle-Betroffenen von Individuum zu Individuum schwanken. Bei einem Test des CK-Wertes sollte der Arzt über das Vorliegen von McArdle informiert sein. Es ist auch nützlich, den eigenen „normalen“ Spielraum des CK-Wertes zu kennen.

5.3.3 Myoglobulinurie

Um einen Maßstab für das Ausmaß der aufgetretenen Muskelschädigung zu haben, kann es sinnvoll sein, den Myoglobingehalt in Blut und Urin zu messen. Obschon der Myoglobinwert im Blut gemessen werden kann, bleibt der CK-Wert im Blut für längere Zeit erhöht, wenn Myoglobin schon nicht mehr nachweisbar ist. (Die Halbwertszeit von CK beträgt 1,5 Tage).

Myoglobulinurin kann den Urin von rosa über cola bis fast schwarz färben (Huerta-Alardín, 2005). Die rot-braune Färbung tritt gewöhnlich auf, wenn die Konzentration an Myoglobin im Urin über 300mg/l liegt. Mit einem Urin-Teststreifen kann Myoglobulinurie nachgewiesen werden. Diese sind zum Nachweis von Hämoglobin (bei Konzentrationen von 0,3mg/l) gedacht, können aber auch Myoglobin feststellen (Huerta-Alardín, 2005). **WICHTIG:** Bei Unfähigkeit zu urinieren muß dringend ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden, da dies auf Nierenversagen hinweisen könnte (Greenberg, 2005).

5.3.4 Behandlung der Rhabdomyolyse

Um die Nieren zu schützen, ist eine starke Flüssigkeitszufuhr notwendig (Huerta-Alardín, 2005). Die Hauptbehandlung besteht in radikalem Flüssigkeitsaustausch durch intravenös gegebene Kochsalzlösung. Wahrscheinlich wird die abgegebene Urinmenge gemessen, um festzustellen, wie viel Flüssigkeit die Niere passiert. Um dies zu ermögli-

chen, wird ein Katheter in die Harnröhre geschoben, oder man muß in ein Gefäß urinieren. Je schneller die Rehydrierung erreicht wird, desto geringer das Risiko für Nierenversagen.

Im Anschluß an die Kochsalzlösung wird häufig Mannitol und Bikarbonat gegeben. Mannitol kann das Ausmaß der Zellzerstörung senken, den Häm-Gehalt (Farbstoffanteil im Hämoglobin) reduzieren, das sich in den Nierengängen festsetzt (Häm-Ablagerungen sind gefährlich für die Nieren), und außerdem die Nierengänge freihalten (wirkt gefäßerweiternd in den Nieren). Manchmal werden andere Diuretika wie Furosemid gegeben, um die Spülung der Nieren zu forcieren. Nach einer Rhabdomyolyse wird eine große Menge sauren Urins die Niere passieren. Saurer Urin kann die Nieren zerstören. Hier hilft Bikarbonat, um den Urin zu neutralisieren und das Ausmaß der Zerstörung zu reduzieren. Es gibt jedoch keinen klinischen Beweis für den Einsatz von Mannitol und Bikarbonat, nur der Gebrauch von Kochsalzlösung scheint gleichbleibende Resultate zu bringen (Huerta-Alardín, 2005).

Auch wenn sofortige Behandlung möglich ist, kommt es bei manchen Patienten zu akutem Nierenversagen. Die Behandlung ist in diesem Fall eine genau bemessene Infusion an Flüssigkeit, um den korrekten Säurewert zu gewährleisten und um notwendige Elektrolyte (wie Kalium und Calcium) hinzufügen zu können. Um Harnstoff und Kalium auszuschwemmen, die während der Muskelschädigung freigesetzt wurden, mag eine Dialyse notwendig sein. Eine Überprüfung und Korrektur der Kalium-Konzentration im Blutstrom ist sehr wichtig, da eine Hyperkaliämie zu Herzstillstand führen kann.

In extremen Fällen sind weitergehende lebensrettende Maßnahmen erforderlich (Atemwege, Atmung und Kreislauf).

WICHTIG: Nierenversagen kann tödlich sein, aber frühzeitige Behandlung erlaubt den Nieren in der Regel eine vollständige Erholung. Es wird empfohlen, sofortige ärztliche Hilfe aufzusuchen bei Symptomen, die auf Nierenversagen hinweisen, wie Myoglobinurie, geschwollene und empfindliche Muskeln oder grippeartige Symptome (Quelle: http://www.muscular-dystrophy.org/about_muscular_dystrophy/conditions/124_mcardles_disease).

5.3.5 McArdle-Betroffene haben ein erhöhtes Risiko für Rhabdomyolyse, erhöhte Creatinkinase-Werte und Nierenversagen

Das Risiko für Muskelschädigungen (Rhabdomyolyse) bei körperlicher Betätigung ist für McArdle-Betroffene erhöht. Die Creatinkinase-Werte sind immer erhöht, auch im Ruhezustand, was vermuten läßt, dass auch minimale Bewegungen zu kleinen Muskelschäden führen. McArdle-Betroffene sollten bei ersten Muskelschmerzen die körperliche Belastung unterbrechen. Die Fortsetzung der Belastung „in den Schmerz hinein“ kann zu Muskelschäden und Nierenversagen führen. Lucia u.a. (2008a) berichteten über McArdle-Betroffene, die sich trotz schwerwiegender Schmerzen weiter belastet haben: in 50% der Fälle kam es zu Myoglobinurie, ein Viertel davon (25%) erlitt akutes Nierenversagen, das stationäre Behandlung erforderlich machte.

Literaturempfehlungen:

Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians by Ana L. Huerta-Alardin, Joseph Varon und Paul E. Marik Crit Care. 2005; 9(2): 158-169. (*Diese Veröffentlichung ist die Quelle für die meisten hier dargestellten Informationen über Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen*).

McArdle disease: what do neurologists need to know? Alejandro Lucia, Gisela Nogales-Gadea, Margarita Pérez, Miguel A. Martín, Antoni L. Andreu and Joaquín Arenas. (*Über Informationen zu den CK-Werten von McArdle-Betroffenen im Normalzustand und bei Rhabdomyolyse*).

6. Energiequellen in Muskelzellen

Ernährung liefert die Energie für Muskelkontraktionen. Während der Verdauung in Magen und Darm wird die Nahrung in kleinere Einheiten umgewandelt; zum Beispiel Kohlenhydrate in einfache Bestandteile wie Glukose. Die während der Verdauung freigesetzte Glukose wird durch den Blutstrom im Körper verteilt. Muskelzellen nehmen Glukose vom Blut auf, innerhalb der Muskelzelle geht der größte Teil davon eine Verbindung namens Glykogen ein. Auch Kohlenhydrate werden hauptsächlich als Glykogen in den Muskelzellen gespeichert.

Während einer körperlichen Aktivität ist die freie Glukose in den Muskelzellen schnell verbraucht. Bei Nichtbetroffenen beginnt die Muskelphosphorylase, das gespeicherte Glykogen freizusetzen. Die dadurch entstehende Glukose wird zur Energieversorgung des Muskels gebraucht. McArdle-Betroffene haben keine funktionsfähige Muskelphosphorylase, daher hat die Zelle keine Energie mehr, wenn die freie Glukose verbraucht ist. Der Energiemangel verhindert weitere Muskelbeanspruchung und führt zu Schmerzen und Muskelschäden. Wenn Schmerzen auftreten, sollten McArdle-Betroffene eine Pause machen. Diese Unterbrechung ermöglicht es dem Körper, Energie aus anderen Quellen zu schöpfen; Fette und Proteine aus der verdauten Nahrung können zu Energieversorgern umgewandelt werden. Muskelzellen können auch von der Leber produzierte Glukose verwenden, die über das Blut von der Leber zum Muskel transportiert wird. Da diese Energiequellen ohne Muskelphosphorylase arbeiten, können sie die Muskelzellen bei McArdle-Betroffenen mit Energie versorgen. Bei beiden Methoden nimmt die Energieversorgung mehr Zeit in Anspruch als mit Muskelphosphorylase, daher braucht der McArdle-Betroffene eine Unterbrechung der körperlichen Belastung. Die aus diesen Quellen gewonnene Energie führt zum Effekt des „second wind“, der dem McArdle-Betroffenen ermöglicht, seine körperlichen Aktivitäten fortzusetzen.

Viele Untersuchungen sind der Frage nachgegangen, welche Ernährung für McArdle-Betroffene die beste ist, aber zur Zeit gibt es dazu keine klare Übereinstimmung. Es ist wahrscheinlich, dass sowohl Proteine als auch Kohlenhydrate und Fette notwendig sind. Für die Rückbildung von zerstörten Muskeln und auch als Energiequelle scheinen einige Proteine erforderlich zu sein. Kohlenhydrate sind die Hauptquelle der Energie für Muskelzellen. Einfache Kohlenhydrate wie Zucker können schnell verdaut werden und die Muskelzellen mit Energie versorgen, komplexe Kohlenhydrate setzen Energie langsamer frei. Fett ist eine Energiequelle, die zur Entwicklung des „second wind“ gebraucht wird, aber eine künstliche Erhöhung der Fette im Körper scheint die Belastungsfähigkeit nicht zu verbessern.

Ein zuckerhaltiges Getränk vor körperlicher Belastung kann die Muskelzellen über das Blut mit Glukose versorgen und damit die körperliche Betätigung für McArdle-Betroffene erleichtern. Das Risiko für Übergewicht spricht jedoch gegen zu häufige zuckerhaltige Getränke.

6.1 Arten der Energieerzeugung in Muskelzellen bei Nichtbetroffenen

Muskelzellen benötigen ATP (eine Energieform), um zu kontrahieren und zu entspannen wie in Abschnitt 4.3 beschrieben. Nahrung ist die ursprüngliche Energiequelle. Proteine, Kohlenhydrate und Fette werden als Teil der Nahrung aufgenommen. Während der Verdauung werden diese zu kleineren Einheiten aufgeschlüsselt, Fette zu Fettsäuren und Glycerin, Proteine zu Aminosäuren und Kohlenhydrate zu verschiedenen Zuckerarten.

6.1.1 Speicherung, Freisetzung und Abbau von Kohlenhydraten für die Energieproduktion

Kohlenhydrate werden meistens als Glykogen im Körper gespeichert, und ungefähr 75% des gesamten Körper-Glykogens ist im Muskel gespeichert. Im Ruhezustand wird die über das Blut in den Muskel gelangende Glukose zu Glykogen umgewandelt und nur sehr wenig für die Produktion von ATP gebraucht. Im Ruhezustand ist die Hauptquelle für ATP die Fettsäure-Oxidation (weiter unten beschrieben). Fettsäure-Oxidation ist ein aerober Prozeß, der 85% des Energiebedarfs liefert (Berg u.a., 2008).

Bei körperlicher Belastung benötigen die Muskelzellen Energie zur Kontraktion und Entspannung. Während der ersten Momente intensiver körperlicher Belastung versorgt die freie Glukose den Muskel mit Energie. Bei nicht von McArdle Betroffenen setzt dann die Glykogenolyse ein. Glykogenolyse ist der Abbau des gespeicherten Glykogens in Glukose. Eines der an diesem Prozeß beteiligten Schlüssel-Enzyme ist Muskelphosphorylase.

Die durch Glykogenolyse produzierte Glukose wird bei der Glykolyse gebraucht. Glykolyse ist ein Vorgang im Zytoplasma/Sarkoplasma, in dem Glukose zu Pyruvat abgebaut wird. Die Glykolyse kann ATP ohne Einsatz von Sauerstoff herstellen (ist also anaerob). Während der Glykolyse wird ATP, NADH und Pyruvat produziert. Pyruvat wird anschließend vom Zytoplasma in die Mitochondrien transportiert, um dort in Acetyl-CoA umgewandelt zu werden. Acetyl-CoA wird durch den Zitronensäure-Zyklus weiter abgebaut.

6.1.2 Speicherung, Freisetzung und Abbau von Fetten für die Energieproduktion

Fette aus der Nahrung werden im Darm verdaut und in den ganzen Körper transportiert, zum Beispiel in die Muskeln. Sie werden in den Muskeln zu freien Fettsäuren umgewandelt oder im Fettgewebe gespeichert. Wenn Energie benötigt wird, können Fettsäuren aus dem Fettgewebe freigesetzt werden. Ein hoher Glukagon-Wert (siehe Abschnitt 6.2.3) ist einer von mehreren Auslösern für die Zellen Fettsäuren freizusetzen, aber Insulin kann die Freisetzung von Fettsäuren hemmen. Freie, vom Fettgewebe freigesetzte, Fettsäuren können über das Blut zu den Muskelzellen transportiert werden.

In den Mitochondrien werden Fettsäuren in der sogenannten „Fettsäure-Oxidation oder Beta (β)-Oxidation“ abgebaut. Fettsäure-Oxidation produziert NADH, FADH₂ und Acetyl-CoA. Acetyl-CoA wird im Zitronensäure-Zyklus weiter abgebaut zu weiterem NADH, FADH₂ und ATP. Der Abbau von NADH und FADH₂ dient der weiteren Produktion von Energie.

Bei Fettsäure-Oxidation in hohem Ausmaß (insbesondere in der Leber) wird eine große Menge an Acetyl-CoA produziert. Diese sogenannte Ketogenese kann zur Produktion von Ketonkörpern führen. Wenn Fett die hauptsächliche/einzige Quelle der Energie ist, verwendet der Muskel diese Ketonkörper für die Energieproduktion und beläßt die gesamte Glukose im Blut, die zum Hirn transportiert und dort auch verwendet werden kann. Diese Fette können im Zitronensäure-Zyklus weiter abgebaut werden.

6.1.3 Abbau von Proteinen für die Energieproduktion

Proteine haben eine stärkere Bedeutung als Bausteine für Aufbau, Stärkung und Reparatur des Körpers, denn als Quelle der Energie. Einige Aminosäuren können jedoch – während der Verdauung von Proteinen freigesetzt – über das Blut in die Muskelzellen gelangen. Diese Aminosäuren können im Zitronensäure-Zyklus abgebaut werden.

6.1.4 Acetyl-CoA von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen kann im Zitronensäure-Zyklus abgebaut werden

Der Zitronensäure-Zyklus ist auch bekannt als Trikarbonsäure-Zyklus (TCA) oder Krebs-Zyklus. Acetyl CoA wird wie oben beschrieben durch den Abbau von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen produziert. Im Zitronensäure-Zyklus wird Acetyl CoA abgebaut zu NADH, FADH₂ und Kohlendioxid. Mit NADH und FADH₂ wird dann durch oxidative Phosphorylierung ATP produziert.

6.1.5 Mit NADH und FADH₂ aus dem Abbau von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen wird durch oxidative Phosphorylierung ATP produziert

NADH wird produziert beim Abbau von Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren. FADH₂ entsteht ebenfalls aus dem Abbau von Fetten und Aminosäuren. Der Prozeß des Abbaus von NADH und FADH₂ wird oxidative Phosphorylierung genannt (er wird oxidativ genannt, weil Sauerstoff benötigt wird, er daher aerob ist). Sowohl NADH als auch FADH₂ sind „aufgeladen“ mit Wasserstoff, das den Prozeß der sogenannten Elektronen-Transportkette in Gang setzen kann, wodurch große Mengen an ATP produziert werden.

6.2 Glukose aus dem Blut ist eine wichtige Energiequelle für Muskelzellen

6.2.1 Glukose wird vom Blut in die Muskelzellen transportiert

Muskelzellen benötigen Energie für Kontraktion und Relaxation (Entspannung). Als Energiequelle wird Glukose gebraucht, die von den Muskelzellen abgebaut wird, um ATP freizusetzen.

GLUT-4 ist ein spezielles Protein (als „Transporter“ bezeichnet), das Glukose vom Blut in die Muskelzellen bringt. Im Ruhezustand kann Insulin sich an GLUT-4 binden und damit den GLUT-4-Transporter stimulieren, Glukose vom Blut zu den Muskelzellen zu bringen. Während körperlicher Belastung wird GLUT-4 auf andere Weise stimuliert, wahrscheinlich durch Calcium und Pi (auf die Rolle von Calcium und Pi im aktiven Muskel wird in Abschnitt 4.3 näher eingegangen).

6.2.2 Überschüssige Glukose wird als Glykogen gespeichert

Ein Überschuß an Glukose im Blut kann von den Muskelzellen aufgenommen werden und in einem Prozeß namens Glykogen-Synthese zu Glykogen umgewandelt werden. Dieses Glykogen kann in den Muskelzellen gespeichert werden, bis Energie benötigt wird (z.B. während körperlicher Belastung). Bei nicht von McArdle Betroffenen wird bei Energiebedarf eine Gruppe von Enzymen, einschließlich Muskelphosphorylase, aktiv, um Glykogen in Glukose zu verwandeln, und mit Glukose Energie zu produzieren. McArdle-Betroffene sind in der Lage, Glukose normal als Glykogen zu speichern, aber können Glykogen nicht zurückverwandeln in Glukose. Das führt zu einer erhöhten Speicherung von Glykogen in den Muskelzellen von McArdle-Betroffenen. Daher ist McArdle auch bekannt als „Glykogenspeicher-Krankheit“.

6.2.3 Insulin und Glukagon sind zwei Hormone, die den richtigen Glukose-Wert im Blut erhalten

Der menschliche Körper benötigt einen konstanten Glukose-Wert im Blut. Das wird erreicht durch die Hormone Insulin und Glukagon, die beide in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) produziert werden. Insulin und Glukagon arbeiten in gegenläufiger Richtung bei der Hebung bzw. Senkung des Glukose-Wertes im Blut.

Wenn der Glukose-Wert im Blut hoch ist, werden Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse stimuliert Insulin freizusetzen. Insulin hat Einfluß auf verschiedene Zellen, einschließlich Muskelzellen, roten Blutkörperchen und Fettzellen. Diese Zellen reagieren auf Insulin und absorbieren Glukose aus dem Blut. Das senkt den Glukose-Wert im Blut auf das normale Niveau. Wenn der Glukose-Wert noch mehr abfällt, wird weniger Insulin produziert.

Insulin kann GLUT-4 stimulieren zum Glukose-Transport vom Blutstrom in die Muskelzellen und zur Glykogen-Synthese. Insulin kann außerdem den Körper stimulieren, überschüssige Glukose zur Speicherung in Fette zu verwandeln.

Umgekehrt wird mehr Glukagon in der Bauchspeicheldrüse produziert, wenn der Glukose-Wert abfällt (z.B. zwischen Mahlzeiten oder während körperlicher Belastung); das hat Einfluß auf viele Zellen, besonders der Leber. Überschüssige Glukose wird in der Leber als Glykogen gespeichert (wie in den Muskeln), und Glukagon stimuliert Leberphosphorylase Glykogen in Glukose umzuwandeln, die dann an das Blut abgegeben wird (Bialsaki, 2005).

Diabetes ist die Unfähigkeit, den Glukose-Wert im Blut zu kontrollieren. Auf Diabetes und McArdle wird in Abschnitt 13.4 näher eingegangen.

6.3 Bei Nichtbetroffenen wird die Enzym-Aktivität der Muskelphosphorylase gesteuert, um den richtigen Glukose-Wert in der Zelle aufrecht zu erhalten

Bei nicht von McArdle betroffenen Menschen besteht eine strikte Kontrolle der Enzym-Aktivität der Muskelphosphorylase, wodurch der korrekte Glukose-Wert in der Zelle erhalten wird. Muskelphosphorylase hat die Aufgabe, Glykogen zu Glukose abzubauen, um Energie für Muskelaktivitäten bereitzustellen. Aber ebenso wichtig ist eine Deaktivierung der Muskelphosphorylase, damit eines Abbruchs des Prozesses, wenn die Muskeln im Ruhezustand sind, da ansonsten ein Überschuß an Glukose in der Zelle die Folge wäre. Muskelphosphorylase kann unzählige Male aktiviert und wieder deaktiviert werden. (Ein einfacher Vergleich wäre das An- und Abschalten eines Lichtschalters). Es gibt mehrere Kontrollebenen für die Aktivität der Muskelphosphorylase, einschließlich der physikalischen Struktur des Enzyms und der Anwesenheit von Liganden und Kofaktoren. Die Zusammenhänge sind sehr kompliziert, so dass weiter unten nur eine kurze Erklärung gegeben wird.

6.3.1 Muskelphosphorylase besteht aus mehreren identischen Komponenten, die die Anwesenheit von Phosphat erfordern

Wie schon in Abschnitt 3.1 beschrieben, benutzen Ribosome *PYGM*-mRNA als Schablone, um Aminosäuren zu einer Kette zu verknüpfen (auch Polypeptid-Ketten genannt). Anfänglich verbinden sich zwei dieser Ketten zu einem sogenannten „Dimer“ (Abbildung 6.1). Das Dimer ist bekannt als „Phosphorylase B“. Ein Dimer hat nicht die richtige Form für Enzym-Aktivitäten. Um dem Dimer die richtige Gestalt zu geben, sind noch mehrere Schritte notwendig. Mehrere Komponenten (wie ATP) binden sich an die Dimer-Ketten, und ein anderes Enzym – Phosphorylase-B- Kinase – fügt jeder Kette ein Phosphat hinzu. Die Anwesenheit von Phosphat stimuliert die Polypeptid-Ketten des Dimers, die Gestalt zu ändern und sich mit einem anderen Dimer zu verbinden. Diese vier verbundenen

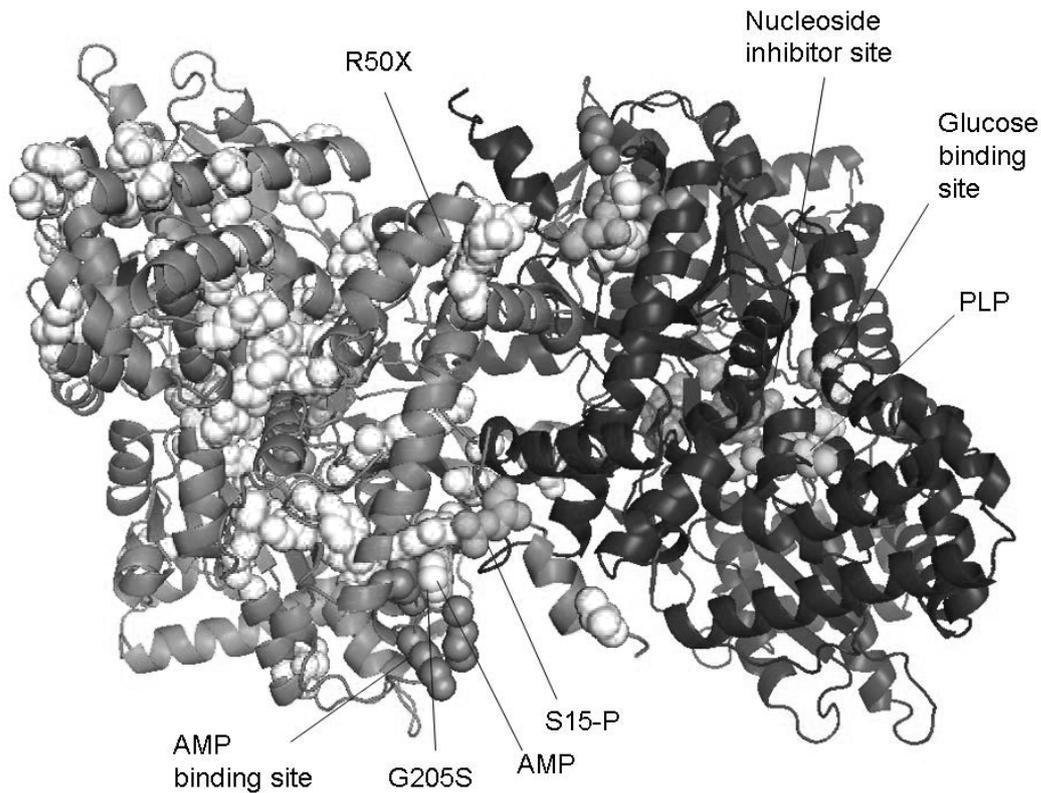


Abbildung 6.1 3D-Modell der menschliche Muskelphosphorylase A, gezeigt als Dimer mit einer grünen und einer blauen Polypeptid-Kette. Die Position entscheidender Stellen ist durch Farbe gekennzeichnet, die Atome der Nebenketten als Kugeln dargestellt. AMP ist aquamarin, die Bindungsstelle von AMP ist himmelblau, Serin-15 ist magenta, der Nucleosidhemmer-Standort violett, die Bindungsstelle von Glukose orange und die Bindungsstelle von PLP gelb. Alle bekannten Mutationen sind auf der grünen Polypeptid-Kette rot dargestellt und mit R50X und G205S (nicht sichtbar) bezeichnet. Das Bild wurde entwickelt auf der Grundlage des PyMol-Programms unter Verwendung der Datei 1z8d.mmol der EBI-Website (basierend auf PDB ID 1z8d; Lukacs u.a., 2006).

Polypeptid-Ketten werden auch „Tetramer“ genannt. Das Tetramer ist auch bekannt als „Phosphorylase A“ (Barford und Johnson, 1992; Johnson, 1992). Das Tetramer kann nun aktiviert werden.

Protein-Phosphatase 1 kann gegenläufig zu Phosphorylase-B-Kinase wirken. Protein-Phosphatase 1 kann Phosphat entfernen, wodurch das Tetramer wieder zu Dimeren auseinanderfällt. Insulin stimuliert Protein-Phosphatase 1, das Phosphat zu entfernen (Johnson, 1992).

6.3.2 Die Aktivität der Muskelphosphorylase wird gesteuert durch Liganden und Kofaktoren

Muskelphosphorylase muß nicht immer aktiv sein. Ihre Aktivität wird verlangt bei körperlicher Betätigung, wenn Energie erforderlich ist. Die Aktivität der Muskelphosphorylase wird präzise gesteuert (Mutalik und Venkatesh, 2005). Spezielle Verbindungen, die Liganden, heften sich an Bindungsstellen, die über das Enzym verteilt sind. Liganden steuern die Geschwindigkeit, mit der die Muskelphosphorylase das Glykogen abbaut (Johnson, 1992). Diese Stellen heißen „katalytisches Zentrum“, „aktives Zentrum“ und „Nukleosid/AMP-Hemmer-Zentrum“. Wenn Glykogen sich an das aktive Zentrum bindet, kann sie zu Glukose-1-Phosphat abgebaut werden (die dann durch andere Enzyme zu Glukose verwandelt wird). Muskelphosphorylase hat auch einen Kofaktor, der für ihre Aktivierung benötigt wird. Der Kofaktor wird als Pyridoxalphosphat (PLP) bezeichnet und wird aus Vitamin B6 produziert. PLP heftet sich in nahe des katalytischen Zentrums an die Muskelphosphorylase (Johnson, 1992; Klinov und Kurganov, 2001).

6.3.3 Die Glykogenwerte können die Aktivität der Muskelphosphorylase beeinflussen

Während der Aktivierungsphase der Muskelphosphorylase kann ein wenig Glykogen den Grad der Aktivität der Muskelphosphorylase erhöhen. Extrem hohe Glykogenwerte jedoch können die Aktivität der Muskelphosphorylase reduzieren. Schliselfeld u.a. (2002) verglichen Glykogenwert und Aktivität der Phosphorylase zwischen normalen Mäusen und genetisch manipulierten Mäusen mit einer erhöhten Glykogen-Konzentration in ihren Muskeln. Sie fanden eine gegenläufige Beziehung zwischen der Aktivität der Muskelphosphorylase und der Glykogen-Konzentration. Die normalen Mäuse hatten eine 52% höhere Aktivität der Muskelphosphorylase. Wenn dasselbe auf Menschen zutrifft, könnte dies bedeuten, dass mögliche, wenn auch geringe Aktivitäten der Muskelphosphorylase bei McArdle-Betroffenen (siehe Abschnitt 9.1.4), durch hohe Glykogenwerte in den Muskelzellen blockiert werden.

6.4 Wie wird Energie in den Muskeln von McArdle-Betroffenen produziert?

6.4.1 Glykogen kann für die Energieversorgung nicht zu Glukose abgebaut werden

Im Ruhezustand werden bei McArdle-Betroffenen Kohlenhydrate als Glykogen in den Muskelzellen gespeichert. Die Muskelzellen werden im Ruhezustand in erster Linie über Fettsäure-Oxidation mit Energie versorgt (Abschnitt 6.1.2).

Während körperlicher Betätigung ist die freie Glukose in den Muskelzellen innerhalb weniger Minuten verbraucht. Normalerweise würde das gespeicherte Glykogen dann zu Glukose abgebaut, um die Muskelzellen mit Energie zu versorgen. Dies kann jedoch bei McArdle-Betroffenen aufgrund des Mangels an funktionsfähiger Muskelphosphorylase nicht stattfinden. Die Muskelzellen von McArdle-Betroffenen können Glykogen nicht in Glukose verwandeln.

Wenn McArdle-Betroffene die körperliche Belastung fortsetzen, werden Muskelschmerzen und Müdigkeit die Folge sein, da die Muskelzellen keine Energie mehr haben. Das ist das Signal für McArdle-Betroffene, die Aktivität zu unterbrechen. Bei Fortsetzung der Belastung können Rhabdomyolyse (Muskelschäden) und Kontrakturen (siehe Abschnitt 4.3) auftreten.

Im Anschluß an die erforderlichen ca. 10 Minuten Pause jedoch lassen Schmerz und Müdigkeit nach, und der Betroffene kann über längere Zeit mit seiner Tätigkeit fortfahren bei nur minimalen oder überhaupt keinen Schmerzen. Dies ist das Phänomen des „second wind“. Der „second wind“ tritt ein, sobald die Muskeln Energie von anderen Quellen erhalten, Glukose von der Leber und freie Fettsäuren aus dem Fettgewebe (Vissing und Haller, 2003).

6.4.2 Andere Mechanismen liefern die Energie für den „second wind“

Wenn McArdle-Betroffene für einige Minuten eine Ruhepause einlegen, beginnen die Muskelzellen mit der Produktion von Energie über die Umwandlung von Fettsäuren und Aminosäuren. Fettsäuren werden aus dem Fettgewebe über den Blutstrom in die Muskelzellen gebracht. Die Fette werden abgebaut durch Fettsäure-Oxidation, Zitronensäure-Zyklus und oxidative Phosphorylierung. Diese Prozesse erzeugen ATP (Energie). Aminosäuren können ebenso über den Zitronensäure-Zyklus und die oxidative Phosphorylierung zu ATP umgewandelt werden. Da diese Prozesse Sauerstoff benötigen, beginnen McArdle-Betroffene heftiger zu atmen; dadurch wird der Sauerstoffgehalt im Blut erhöht, das nun in die Muskelzellen gelangt (Hilton-Jones, 2001).

Zusätzlich wird auch von der Leber Glukose freigesetzt und über das Blut zu den Muskelzellen transportiert. Diese Glukose kann durch Glykolyse abgebaut werden zu Pyruvat und NADH. Pyruvat wird im Zitronensäure-Zyklus weiter abgebaut zu NADH und FADH₂. Mit NADH und FADH₂ wird durch oxidative Phosphorylierung Energie erzeugt.

Obwohl einige McArdle-Betroffene noch nie die Erfahrung des „second wind“ gemacht haben, sind sich die Fachleute einig, dass alle McArdle-Betroffene dazu in der Lage sind (Quinlivan und Vissing, 2007).

Während eines ischämischen Unterarm-Tests (siehe Abschnitt 2.3.1.1) wird durch eine Manschette an Arm oder Bein die Blutzufuhr eingeschränkt. Bei einer Behinderung des Blutstroms spricht man von Ischämie. Dadurch wird auch die Versorgung des aktiven Muskels mit Glukose und freien Fettsäuren eingeschränkt und der „second wind“ verhindert.

6.4.3 Die Energieerzeugung durch andere Mechanismen ist bei McArdle-Betroffenen nicht so effizient

Normalerweise führt der Abbau von Glukose (aus Glykogen) zur Erzeugung von Pyruvat. McArdle-Betroffene erzeugen nicht so viel Pyruvat, und dies hat einen Domino-Effekt, der die Fähigkeit einschränkt, Energie über die oxidative Phosphorylierung zu produzieren. Die Einschränkung der oxidativen Phosphorylierung führt zu einem geringeren Verbrauch an Sauerstoff (Sauerstoffmenge für die Energieerzeugung) bei McArdle-Betroffenen (Haller u.a., 2006).

6.4.4 Wie der Körper eines McArdle-Betroffenen auf Belastung reagiert

Während körperlicher Belastung erhöht das Herz die Anzahl der Kontraktionen pro Minute. Das erhöht die Puls- und Herzfrequenz. Porte u.a. (1966) haben als erste den Effekt körperlicher Belastung auf das Herz-Lungen-System untersucht und festgestellt, dass eine beschleunigte Herzfrequenz die normale Reaktion ist. Die Herzfrequenz steigt bei McArdle-Betroffenen während körperlicher Belastung viel steiler an als bei Nichtbetroffenen. Das könnte so sein, damit das Blut mehr Sauerstoff von den Lungen zum Muskel pumpen kann und ebenso mehr Glukose von der Leber zu den Muskeln transportieren kann.

Während körperlicher Belastung bauen Muskeln Energiequellen wie Kohlenhydrate und Fette ab und erzeugen Abfallprodukte, wie Kalium, Phosphat, Laktat und Kohlendioxid (näher beschrieben in Abschnitt 5). Wenn die Menge an Abfallprodukten steigt, werden in den aktiven Muskeln Nerven stimuliert. Diese Nerven sind verbunden mit Nerven, die durch den ganzen Körper laufen (das sympathische Nervensystem). Die Stimulierung von Nerven in aktiven Muskeln führt zur Stimulierung des sympathischen Nervensystems. Der Sympathikus lässt das Herz schneller schlagen, erhöht also die Herzfrequenz. (Darüber hinaus können auch Muskelschmerzen den Sympathikus stimulieren). (Voduc u.a., 2004; Khan, 2005).

Als Reaktion auf körperliche Belastung atmen McArdle-Betroffene auch intensiver. Heftiges Ein- und Ausatmen wird auch „Hyperventilation“ genannt. McArdle-Betroffene brauchen jedoch nicht so viel Sauerstoff wie erwartet. Die entsprechende Maßeinheit ist VO_2max .

6.4.4.1 VO_2max/VO_2peak

Es scheint, dass die McArdle-Krankheit einen Effekt auf die Atemfrequenz hat, indem sie Hyperventilation verursacht (schneller und tiefer als gewöhnlich atmen), ebenso auf die Sauerstoffmenge, die vom Körper gebraucht wird. Die in die Lungen eingeatmete Luft enthält verschiedene Gase, einschließlich Sauerstoff und Kohlendioxid. Die eingeat-

mete Luft hat mehr Sauerstoff und weniger Kohlendioxid. In den Lungen wandert eine große Menge Sauerstoff in winzige Blutgefäße und bindet sich an rote Blutkörperchen. Dieser Sauerstoff wird in den ganzen Körper an viele Stellen, einschließlich der Muskeln, transportiert. Er wird bei chemischen Reaktionen mit Energiequellen wie Fett oder Kohlenhydrate gebraucht. Durch diese chemischen Reaktionen wird Energie erzeugt und Kohlendioxid als Abfallprodukt. Kohlendioxid wird durch die roten Blutkörperchen zurück zur Lunge transportiert. Die ausgeatmete Luft hat mehr Kohlendioxid und weniger Sauerstoff. Eine exakte Messung dieser Kohlendioxid-Werte bzw. Sauerstoff-Werte ist möglich. Diese Messung ermöglicht auch eine Bestimmung der Sauerstoffmenge, die für die chemischen Reaktionen in den Muskeln benötigt wurde.

Um den $VO_2\max$ zu bestimmen, trägt die Testperson eine Sauerstoffmaske über dem Kopf. Das ermöglicht die Messung der eingeatmeten Sauerstoffmenge (Sauerstoffverbrauch, genannt VO_2) und des ausgeatmeten Kohlendioxid-Wertes (genannt VCO_2). Die Kombination dieser beiden Werte gibt das Verhältnis von VCO_2/VO_2 an. Die maximale körperliche Belastungsfähigkeit mit dem höchsten Sauerstoffverbrauch wird $VO_2\max$ genannt. Bei aerober körperlicher Belastung mit dem höchstmöglichen Einsatz wird $VO_2\max$ bestimmt durch die Kapazität von Herz, Lungen und Blut für den Transport von Sauerstoff zu den Muskeln sowie den Sauerstoffverbrauch durch die Muskeln während der Aktivität (Heyward, 2006).

In Belastungstests kann ein McArdle-Betroffener aufgefordert werden, die Aufgabe mit ungefähr 40% der $VO_2\max$ auszuüben. Dieser Belastungsgrad führt bei einem McArdle-Betroffenen zu einer hohen Herzfrequenz und zu einer subjektiv empfundenen starken Erschöpfung (das Treten der Pedale wird als harte Arbeit empfunden), bis etwa nach 8-10 Minuten der „second wind“ einsetzt (Abramsky, 2001).

Einige Belastungsarten führen eher zu einer Spitze (peak) statt zu einer anhaltenden maximalen Rate des Sauerstoffverbrauchs. $VO_2\text{peak}$ ist der höchste Wert des Sauerstoffverbrauchs. Der absolute VO_2 gibt die tatsächliche Sauerstoffmenge an, die für das Bein- oder Arm-Fahrradergometer gebraucht wird. Der relative $VO_2\max$ wird bestimmt zur Beurteilung der Leistungsstärke von Herz, Lungen und Blut (Heyward, 2006).

Viele Untersuchungen geben an, dass die von McArdle-Betroffenen benötigte Sauerstoffmenge im Vergleich zu Nichtbetroffenen reduziert ist. Hagberg u.a. (1982) zeigten, dass McArdle-Betroffene auf körperliche Belastung mit Hyperventilation reagierten, aber nicht so viel Sauerstoff wie erwartet verbrauchten. (Sauerstoff wird zur Energieerzeugung in den Muskelzellen gebraucht, aber wenn ein Teil des Sauerstoffs wieder ausgeatmet wird, ist nicht so viel wie erwartet gebraucht worden.) Einige Forschungsberichte legen nahe, dass eine verminderte oxidative Phosphorylierung zu einem Sauerstoffverbrauch führt ($VO_2\max$; Sauerstoffmenge für die Energieerzeugung), der halb so groß wie der von Nichtbetroffenen ist. $VO_2\max$ war im Durchschnitt $14\text{ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ bei McArdle-Betroffenen im Vergleich zu $37,7\text{ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ bei Nichtbetroffenen (Haller u.a., 1985).

Obwohl berichtet wurde, dass die von McArdle-Betroffenen gebrauchte Sauerstoffmenge (VO_2) kleiner ist als bei Nichtbetroffenen, ist vorstellbar, dass diese Messungen sehr schwierig waren, da es bei McArdle-Betroffenen im Vergleich zu Nichtbetroffenen große Unterschiede hinsichtlich der möglichen Belastungsintensität gibt (Dochartaigh, 2004). Dochartaigh u.a. legen nahe, dass bei Einhaltung der gleichen Belastungsintensität deutlich wird, dass VO_2 bei McArdle-Betroffenen höher ist als bei Nichtbetroffenen. Sie fanden heraus, dass sowohl die gebrauchte Sauerstoffmenge (VO_2) als auch die ausgeatmete Menge an Kohlendioxid (VCO_2) bei McArdle-Betroffenen höher ist. Danach benötigen McArdle-Betroffene mehr Sauerstoff, da für die Energieerzeugung über den Abbau von Fetten mehr Sauerstoff benötigt wird als über den Abbau von Kohlenhydraten. Auch Riley u.a. (1993) haben beobachtet, dass der Gehalt an freier Fettsäure im Blut während körperlicher Belastung stieg. Sie sind der Meinung, dass der Verbrauch von Fett zur Energieerzeugung die ungewöhnliche Atmung (wie Hyperventilation) bei McArdle-Betroffenen erklärt.

6.4.5 Wie kann ein zuckerhaltiges Getränk vor körperlicher Belastung die verfügbare Energie in den Muskeln von McArdle-Betroffenen erhöhen?

Ein zuckerhaltiges Getränk (Saccharose in Wasser aufgelöst) kann schnell verdaut werden (zu Glukose und Fruktose abgebaut werden) und vom Blutstrom aufgenommen werden. Die Glukose wird zu den Muskelzellen transportiert. Von den Muskelzellen wird im Prozeß der Glykolyse aus der Glukose Pyruvat hergestellt, die für die Energieerzeugung gebraucht wird. Ein zuckerhaltiges Getränk einige Minuten vor einer körperlichen Aktivität scheint die Glukose schneller in den Blutstrom zu bringen als die Leber in der Lage ist. In der Leber muß das gespeicherte Glykogen erst zu Glukose umgewandelt werden (durch die Leberphosphorylase), bevor diese an das Blut abgegeben werden kann.

6.4.5.1 Ein zuckerhaltiges Getränk könnte den „second wind“ hemmen

Es gibt Hinweise darauf, dass ein sehr hoher Glukosewert im Blut den Übergang zum „second wind“ behindert. Ein zuckerhaltiges Getränk (oder eine intravenöse Glukose-Infusion) führen zu einem sehr hohen Glukosewert im Blut. Vissing u.a. (1992) untersuchten die Wirkung von Glukose-Infusionen auf McArdle-Betroffene. Sie fanden heraus, dass Glukose-Infusionen die Glukosewerte und die Insulin-Werte im Blut erhöhten (Hyperglykämie und Hyperinsulinämie). Außerdem stellten sie fest, dass die Glukose-Infusion den normalen Anstieg der Glukose-Produktion (Freisetzung von Glukose durch die Leber) und die Menge der in den Blutstrom abgegebenen freien Fettsäuren reduzierte. Auch die Herzfrequenz erhöhte sich nicht in dem für McArdle-Betroffene normalen Maße. Dies legt nahe, dass ein zuckerhaltiges Getränk höchst sinnvoll für eine kurzfristige körperliche Belastung ist, aber nicht für eine anhaltende Aktivität.

6.4.6 Als Ausgleich für den Mangel an Muskelphosphorylase könnte der Wert anderer Enzyme in den Muskelzellen ansteigen

Es ist festgestellt worden, dass die Menge einiger Proteine bei McArdle-Betroffenen erhöht ist, wahrscheinlich, um den Mangel an Muskelphosphorylase auszugleichen. Robertshaw u.a. (2008) fanden heraus, dass McArdle-Betroffene mehr Phosphofruktokinase-Enzym (PFK) haben als Nichtbetroffene. Es sind viele Enzyme am stufenweisen Prozeß der Glykolyse beteiligt (Abbau der Glukose, um Energie als ATP freizusetzen). PFK ist nur eines von vielen Enzymen, die am Abbau von Glykogen beteiligt sind.

Robertshaw u.a. (2008) fanden auch, dass McArdle-Betroffene eine höhere Konzentration an Glukose-Transporter 4-Protein (GLUT-4) haben als Nichtbetroffene. GLUT-4 ist am Transport der Glukose vom Blut in die Muskelzellen beteiligt (GLUT-4 wird in Abschnitt 6.2.1 näher diskutiert). Die Autoren nehmen an, dass diese Veränderungen in den Zellen von McArdle-Betroffenen auftreten, um die Menge der vom Blut in die Muskelzellen transportierten Glukose zu erhöhen, und dies auch erklären könnte, warum die orale Gabe von Saccharose die Symptome während körperlicher Belastung mildert.

Muskel- α 2AMP-aktivierte Proteinkinase (α 2AMPK) ist ein Enzym, das in verschiedener Weise an der Energieerzeugung beteiligt ist. Wenn Muskelzellen aktiv werden und ein Mangel an Energie eintritt, wird AMPK stärker aktiviert, indem es durch erhöhte Aufnahme von Muskelglukose und Stimulierung der Fettsäure-Oxidation zur Steigerung der für die Muskelzelle verfügbaren Energie beiträgt. Nielsen u.a. (2002b) fanden, dass bei McArdle-Betroffenen die Aktivität von Muskel- α 2AMPK während körperlicher Belastung anstieg, nicht aber bei Nichtbetroffenen. Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass der Körper eines McArdle-Betroffenen den Mangel an Muskelphosphorylase durch Steigerung der Aktivität anderer Enzyme auszugleichen versucht.

Bei übermäßigen Glukosewerten im Körper, wenn zum Beispiel durch Verdauung einer Mahlzeit sehr viel Glukose freigesetzt wird, wird diese zur Speicherung in Glykogen umgewandelt. Glykogen-Synthase ist ein Enzym, das an der Umwandlung von Glukose zu Glykogen beteiligt ist. (Bei der Bildung von Glykogen arbeitet Glykogen-Synthase in entgegengesetzter Weise zur Muskelphosphorylase). Die Aktivität der Glykogen-Synthase ist bei McArdle-Betroffenen während körperlicher Belastung gesenkt und bei Nichtbetroffenen erhöht. Die Aktivität der Glukose-Synthase scheint durch Abbau von Glykogen gesteigert zu werden und durch Aktivierung von AMPK gesenkt zu werden (Nielsen u.a., 2002b)

6.5 Nicht-Muskel-Isoformen der Glykogen-Phosphorylase bauen Glykogen in anderen Körperbereichen zu Glukose-1-Phosphat ab

Im Körper von Säugetieren gibt es drei verschiedene Formen von Glykogen-Phosphorylase. Die DNA-Sequenz und die Aminosäuren, die diese Enzyme bilden, sind sehr ähnlich; aus diesem Grunde sind diese Enzyme bekannt als „Isoformen“. Jede Isoform

zeigt sich überwiegend im jeweiligen Gewebe, Hirn, Muskel oder Leber (Newgard u.a., 1988). Die Muskel- und Hirn-Isoformen haben größere Ähnlichkeit miteinander als mit der Leber-Isoform (Hudson u.a., 1993). Die menschliche Hirn-Isoform ist etwas länger, 862 Aminosäuren lang, verglichen mit 846 der menschlichen Leber-Isoform und 841 der menschlichen Muskel-Isoform. Jedes Gen befindet sich auf einem anderen Chromosom. Das *PYGB*-Gen für die Hirn-Isoform liegt auf Chromosom 20, das *PYGL*-Gen für die Leber-Isoform auf Chromosom 14 und das *PYGM*-Gen für die Muskel-Isoform auf Chromosom 11 (Newgard u.a., 1988; Glaser u.a., 1989). Jedem Gen zugeordnet ist ein Kontrollbereich, durch den der Herstellungsort jeder Isoform überwacht wird. Alle drei Isoformen, Hirn-, Muskel- und Leberphosphorylase bauen Glykogen ab zu Glukose-1-Phosphat.

6.5.1 Muskel-Glykogen-Phosphorylase (Muskelphosphorylase)

Muskelphosphorylase ist die einzige Form der Glykogen-Phosphorylase, die von den Skelettmuskeln produziert wird (Ausnahmen siehe 6.5.4). Bei Nichtbetroffenen kann Muskelphosphorylase Glykogen zu Glukose-1-Phosphat abbauen, einer Energiequelle für Muskelkontraktionen. Die Skelettmuskeln von McArdle-Betroffenen haben keine (oder nur sehr wenig) Muskelphosphorylase, die Ursache für McArdle-Krankheit. Hirnphosphorylase und Leberphosphorylase sind in den Skelettmuskeln von Erwachsenen nicht entdeckt worden, wie durch den Mangel an positiver Phosphorylase-Färbung in der Muskelbiopsie eines McArdle-Betroffenen gezeigt werden konnte (Abschnitt 2.3.2). Die Skelettmuskulatur eines Erwachsenen enthält die Gene für Hirn- und Leber-Phosphorylase, aber sie sind „abgestellt“, so dass sie zur Herstellung von Enzymen nicht gebraucht werden. Als mögliche Therapie für die McArdle-Krankheit ist vorgeschlagen worden, mit Medikamenten diese Gene zu aktivieren, um Hirn- oder Leberphosphorylase in den Skelettmuskeln zu produzieren (siehe Abschnitt 16.3.1).

6.5.2 Hirn-Glykogen-Phosphorylase (Hirnphosphorylase)

Hirnphosphorylase ist eine Form der Glykogen-Phosphorylase, die sich in der glatten Muskulatur befindet (Magenwände, Darmwände, Blase, wahrscheinlich Gebärmutter). Hirnphosphorylase wurde auch in Hirn und Herz gefunden.

6.5.2.1 Die Hirn-Isoform ist auch bekannt als fötale Isoform

Ursprünglich wurde angenommen, dass die Hirn-Isoform die einzige Form der Glykogen-Phosphorylase im Fötus ist (das Kind in der Gebärmutter vor der Geburt). Einige Wissenschaftler bestreiten das. Newgard u.a. (1991) stellten fest, dass die *Pygm* mRNA die vorherrschende mRNA im fötalen Muskel des Kaninchens ist, und dass *Pygb* mRNA kaum nachweisbar war. Folglich geben diese Untersuchungen der Phosphorylase mRNA beim

Kaninchen keine Hinweise auf die generelle Vorherrschaft der Hirn-Isoform im fötalen Gewebe, oder eines Umschaltens der Isoform von Hirn- zu Leber- oder Muskelformen während der Entwicklung, wie von anderen vorgeschlagen wurde (Newgard u.a., 1991). Walker (2006) stellte einen allmählichen Rückgang der Hirn-Isoform bei gleichzeitigem allmählichen Anstieg der Muskel-Isoform im fötalen Muskel des Schafes und im Skelettmuskel des neugeborenen Schafes fest. Bis 15 Tage nach der Geburt waren nur noch Spuren der Hirn-Isoform im Muskel des Schafes nachzuweisen.

6.5.2.2 Von Mutationen der Hirnphosphorylase ist nicht berichtet worden

Es gibt keine Berichte von Menschen mit Mutationen auf dem *PYGB*-Gen, das Hirn-Phosphorylase kodiert. Falls die Hirn-Isoform auch die vorherrschende fötale Isoform ist, könnten Mutationen auf dem *PYGB*-Gen tödlich sein und Entwicklung und Überleben des Fötus verhindern.

6.5.3 Leber-Glykogen-Phosphorylase (Leberphosphorylase)

Leberphosphorylase ist eine Form der Glykogen-Phosphorylase, die in der glatten Muskulatur und in Bereichen gefunden wird, wo auch Hirnphosphorylase zu finden ist. Leberphosphorylase ist nachgewiesen worden in Leber, Darm und Blase.

6.5.3.1 Mutationen der Leberphosphorylase verursachen Hers-Krankheit

Die Hers-Krankheit/Glykogenspeicher-Krankheit Typ VI wird durch Mutationen auf dem *PYGL*-Gen verursacht (Burwinkel u.a., 1998).

6.5.4 Nach einem Muskelschaden wird durch Neubildung unreifen Muskels Hirn- und/oder Leberphosphorylase produziert

Reife Skelettmuskelzellen produzieren nur Muskelphosphorylase. Nach einem Muskelschaden jedoch teilen sich Muskelzellen, um neue Zellen als Ersatz für die zerstörten Zellen zu produzieren. Diese sich teilenden Zellen werden „regenerierend“ oder „unreif“ genannt. Unreife Zellen produzieren andere Formen der Glykogen-Phosphorylase, die nicht der Muskel-Isoform entsprechen. Zur Zeit ist noch nicht bekannt, ob es sich nur um die Hirn-Isoform, die Leber-Isoform oder beide handelt.

6.5.5 Eine kurze Diskussion über die drei Isoformen der Glykogen-Phosphorylase

Eine klare Aussage dazu, welche Isoformen der Phosphorylase in welchem Gewebe vorkommen, ist bisher nicht möglich. In einigen Fällen ist die verfügbare Literatur widersprüchlich. Der Grund liegt in unterschiedlichen Nachweisverfahren und ihren unterschiedlichen Empfindlichkeitsstufen; einige entdecken zum Beispiel eine Form des Enzyms, die in anderen Verfahren unentdeckt bleibt (zum Beispiel werden Methoden für den Nachweis von mRNA auch kleinere Mengen der mRNA finden als Methoden für den Proteinnachweis). Außerdem sollte angemerkt werden, dass ein großer Teil dieser Informationen nicht an Menschen gewonnen wurden, sondern durch Untersuchungen an anderen Säugetieren wie Ratten, Kaninchen und Schafen.

Zusammenfassend sollten zwei generelle Aussagen zu den Isoformen der Glykogen-Phosphorylase gemacht werden:

Hirn- und Leberphosphorylase werden oft am selben Ort gefunden, in der glatten Muskulatur, wie Blase und Darm.

Hirn- und Leberphosphorylase werden nicht in den selben Bereichen wie die Muskelphosphorylase gefunden. Muskelphosphorylase wurde nicht nachgewiesen in Blase und Darm. Hirn- und Leberphosphorylase wurden in den Skelettmuskeln nicht gefunden.

6.5.6 Nicht-Muskel-Isoformen der Glykogen-Phosphorylase halten das glatte Gewebe und die Organe des Körpers frei von Symptomen der McArdle-Krankheit

Zur Frage, welche Isoformen der Glykogen-Phosphorylase in welchem Gewebe vorkommen, sind nur begrenzte Untersuchungen durchgeführt worden. Meine Meinung zum Auftreten der verschiedenen Isoformen bei McArdle-Betroffenen wird in Tabelle 6.1 wiedergegeben.

6.6 Das Gleichgewicht von Protein, Kohlenhydraten und Fett in der Ernährung

Auf der Suche nach einer erfolgreichen Behandlung der McArdle-Krankheit haben sich viele Wissenschaftler der Ernährung zugewandt. Eine Änderung des Gleichgewichts zwischen Protein, Kohlenhydraten und Fett ist ein billiger und einfacher Versuch, die Energieversorgung der Muskeln zu verbessern. Bislang herrscht keine Übereinstimmung hinsichtlich der besten Ernährung vor, im Gegenteil sind verschiedene Theorien vorgeschlagen worden. Die Gründe für die unterschiedlichen Empfehlungen werden weiter unten dargestellt. Es gibt einige klinische Versuche zur Überprüfung dieser Theorien, und es ist wahrscheinlich, dass es in Zukunft weitere geben wird.

Für die allgemeine Bevölkerung sind bereits viele Informationen über eine ausgeglichene und gesunde Ernährung im Internet verfügbar. Der Zweck dieses Kapitels ist eine

Körperbereich des McArdle-Betroffenen	Kommentare in Bezug auf die McArdle-Krankheit
Gehirn	Glykogenphosphorylase im Hirn eines Nichtbetroffenen besteht zu etwa 50% aus Hirnphosphorylase und 50% Muskelphosphorylase. Beim McArdle-Betroffenen ist nur die Hirnphosphorylase vorhanden. Dies scheint keinen wesentlichen Effekt auf die Hirnfunktionen zu haben. Eine möglicherweise geringe Auswirkung auf die Funktionsweise des Hirns bedarf weiterer Untersuchungen (siehe Abschnitt 10.2).
Haut	M.E. weisen Hautzellen entweder Hirn- oder Leberphosphorylase (oder beides) auf. Sie sind nicht betroffen vom Mangel an Muskelphosphorylase bei McArdle.
Herz	Glykogenphosphorylase im Herzen eines Nichtbetroffenen besteht zu etwa 50% aus Hirnphosphorylase und 50% aus Muskelphosphorylase. Beim McArdle-Betroffenen ist nur die Hirnphosphorylase vorhanden. Dies scheint keine Auswirkung auf die Herzfunktionen zu haben (siehe Abschnitt 13.5).
Lungen	Lungen enthalten glatte Muskulatur und weisen Hirn- und Leberphosphorylase auf. Sie sind vom Mangel an Muskelphosphorylase nicht betroffen.
Verdauungssystem: Därme, Verdauungstrakt, Blase, Leber, Nieren	Sie enthalten glatte Muskulatur und zeigen entweder Hirn- oder Leberphosphorylase (oder beides). Muskelphosphorylase ist in den Nieren nichtbetroffener Ratten gefunden worden. Diese Organe scheinen durch den Mangel an Muskelphosphorylase nicht betroffen zu sein.
Reproduktions-system: Gebärmutter, Hoden, wahrscheinlich Eierstöcke	Sie enthalten glatte Muskulatur und zeigen entweder Hirn- oder Leberphosphorylase (oder beides). Hirnphosphorylase ist in den Hoden gefunden worden. Sie sind vom Mangel an Muskelphosphorylase nicht betroffen.
Skelettmuskeln des ganzen Körpers: Bizeps, Trizeps, Quadrizeps, Waden und viele andere.	Die Skelettmuskeln eines Nichtbetroffenen weisen Muskelphosphorylase auf. Bei einem McArdle-Betroffenen ist Muskelphosphorylase nicht vorhanden, was zu den Symptomen der McArdle-Krankheit führt.
Nervensystem: Rückenmark und Nerven	Diese weisen entweder Hirn- oder Muskelphosphorylase (oder beides) auf. Es gibt keine Informationen darüber, ob der Mangel an Muskelphosphorylase einen Effekt auf das Nervensystem des McArdle-Betroffenen hat.

Tabelle 6.1 Der Nachweis verschiedener Isoformen der Glykogen-Phosphorylase im Körper des McArdle-Betroffenen und der Effekt auf Symptome der McArdle-Krankheit. Die Tabelle beruht auf begrenzten veröffentlichten Informationen (zusammengestellt von Wright, 2009) und meinen persönlichen Ansichten.

Überprüfung, ob Ernährung eine Rolle spielen könnte bei der Verbesserung der Energieversorgung der Muskeln und einer Milderung der McArdle-Symptome.

6.6.1 Die Rolle von Protein, Kohlenhydraten und Fett bei McArdle

Proteine sind eine Hauptkomponente bei der Bildung und Erhaltung der Körperzellen. Es ist angenommen worden, dass McArdle-Betroffene zur Wiederherstellung von Muskelzellen als Folge wiederholter Muskelverletzungen einen erhöhten Proteinverbrauch haben (Quinlivan u.a., 2008). Der Körper kann Protein auch zu Aminosäuren abbauen, die als Energiequelle dienen (siehe Abschnitt 6.1.3), aber dies ist eine langsame Form der Versorgung.

Kohlenhydrate werden grundsätzlich benötigt, um Energie zu produzieren. Einfache Kohlenhydrate wie Zucker, Glukose, Fruktose werden schnell verdaut und stellen eine schnell verfügbare Energiequelle dar. Komplexere Kohlenhydrate wie Brot oder Teigwaren benötigen länger um verdaut zu werden und stellen Energie langsamer zur Verfügung.

Fett ist eine Energiequelle. Freie Fettsäuren sind eine Energiequelle während des „second wind“. Theoretisch könnte eine Ernährung mit hohem Fettanteil die Menge der verfügbaren freien Fettsäuren erhöhen.

6.6.2 Auswirkungen der Zusammenstellung von Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten in der Ernährung auf McArdle-Betroffene

Nach einer Theorie von Slonim und Groans (1985) entspricht eine an Protein reiche und angemessen Kohlenhydrate enthaltende Ernährung dem Bedarf an Proteinen, der auf Grund der typischen ständigen Muskelverletzungen und vermehrten Muskelfaser-Neubildungen erforderlich ist. Slonim und Groans (1985) untersuchten einen McArdle-Betroffenen, der entweder mit Glukose oder Proteinen (gebratenes Rindfleisch) ernährt wurde oder eine intravenöse Injektion mit Fruktose bekam. Im Anschluß an ein Training bis zum „second wind“ wurde die Belastungsfähigkeit des Probanden getestet. Diese erwies sich als höher nach einer Protein-Mahlzeit als nach Glukose oder Fruktose. Kushner (1990) und Maclean (1998) versuchten es mit proteinhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln (verzweigt-kettigen Aminosäuren), aber es zeigte sich keinerlei Vorteil (siehe Abschnitt 7.1.1.2).

Jensen u.a. (1990) verglichen bei einem McArdle-Betroffenen eine Ernährung von 15% Protein, 42% Fett und 43% Kohlenhydraten mit einer Ernährung von 28% Protein, 29% Fett und 43% Kohlenhydraten. Die Belastungsfähigkeit im Anschluß an die verstärkt proteinhaltige Ernährung war anhaltender. Sie machten ebenso einen Test nach einer intravenösen Infusion von Aminosäuren (Proteine). Sie fanden danach keine Verbesserung der Belastungsfähigkeit.

Es gibt mehrere Kritiken an den Untersuchungen von Slonim u.a. (1985) und Jensen u.a. (1990). Erstens handelte es sich um Einzelfallstudien, zweitens war es keine Blindstudie – die Untersuchten konnten sehen, was sie aßen, und Placebos wurden nicht verwendet.

Für wissenschaftlich gültige Ergebnisse sind weitaus breiter angelegte Untersuchungen notwendig (siehe Abschnitt 17.6 zu mehr Einzelheiten über die besten klinischen Untersuchungen). Wie bei Quinlivan u.a. (2008) erwähnt, wird die Forschung zur proteinreichen Ernährung auch kritisiert, weil keine randomisierten kontrollierten Studien vorliegen.

Andersen und Vissing (2008) führten eine offene Crossover-Untersuchung mit sieben McArdle-Betroffenen durch. Die Probanden erhielten entweder eine kohlenhydratreiche oder eine proteinreiche Ernährung über drei Tage. Ihre Belastungsfähigkeit und die mögliche Belastungsdauer wurden vor und nach Nahrungsaufnahme verglichen. Jede Testperson wurde jeweils nach beiden Nahrungszusammensetzungen getestet. Das Ergebnis war eine niedrigere Herzfrequenz bei einer kohlenhydratreichen Ernährung; die Teilnehmer empfanden die Belastung als geringer als bei einer proteinreichen Ernährung. Die maximale oxidative Arbeitsleistung verbesserte sich bei kohlenhydratreicher Ernährung versus proteinreicher Ernährung um 25 %. Die Autoren folgerten daraus, dass kohlenhydratreiche Ernährung nicht nur die Toleranz für alltägliche Aktivitäten verbessert, sondern wahrscheinlich auch zur Verhinderung von Muskelverletzungen als Folge körperlicher Belastung beiträgt.

Vorgerd und Zange (2007) testeten eine ketogene Ernährung, die sich durch einen hohen Fettwert und eingeschränkte Kohlenhydrate auszeichnet, in diesem Fall 80% Fett, 14% Protein (und angenommen ca. 6% Kohlenhydrate). Vorgerd und Zange (2007) führten eine Untersuchung mit einem 55-jährigen McArdle-Betroffenen durch, der über ein Jahr diese ketogene Diät erhielt. Der Teilnehmer hatte verbesserte Muskel-Symptome, und seine Belastungsfähigkeit war zwischen drei und zehn Mal höher als vor dem Versuch. Sichtbare Veränderungen des Energiestoffwechsels in den Muskelzellen – getestet mit ³¹P MRS – sind jedoch nicht gefunden worden (siehe Abschnitt 2.3.6 zur Erklärung von ³¹P MRS).

Orngreen u.a. (2009) untersuchten, ob McArdle-Betroffene die Unfähigkeit, Glykogen abzubauen mit einem höheren Fettverbrauch zur Energieerzeugung kompensieren. Sie untersuchten 11 McArdle-Betroffene hinsichtlich ihres Fettverbrauchs zur Versorgung des Muskels mit Energie. Orngreen u.a. (2009) stellten fest, dass Fett und freie Fettsäuren während körperlicher Belastung verstärkt zur Energieversorgung gebraucht werden, Kohlenhydrate dagegen weniger. Zu Beginn des „second wind“ wurde Fett in höherem Maße zur Energieversorgung gebraucht, aber die Gabe von noch mehr freien Fettsäuren erhöhte nicht die körperliche Belastungsfähigkeit. Sie schließen daraus, dass der Körper des McArdle-Betroffenen bei anhaltender, aber gemäßiger körperlicher Belastung Fett zur Energieversorgung braucht, und dies eine partielle Kompensation für die Unfähigkeit ist, in den Muskelzellen Glukose aus Glykogen zu bilden. Sie legen auch nahe, dass Energieerzeugung durch Fett wichtig für die Bildung des „second wind“ sein könnte. Sie vermuten jedoch, dass es hierbei letztlich eine Grenze gibt, die einen Anstieg der Fettmenge nicht zu weiterem Wachstum der Energie führen läßt.

Auch Andersen u.a. (2009) haben die Rolle des Fetts für die Energieversorgung während körperlicher Belastung bei McArdle-Betroffenen untersucht. Sie testeten zehn

McArdle-Betroffene. Sie verglichen die körperliche Belastungsfähigkeit sowohl nach einer Gabe von Nikotinsäure (die den Abbau von Fett zur Energieerzeugung verhindert) als auch nach einer Infusion von 20% Intralipid (freie Fettsäuren). Beides wurde verglichen mit einem Placebo (isotonische Kochsalzlösung – eine Konzentration vergleichbar der des Körpers) und mit Glukose. Jede Behandlung wurde mit intravenöser Injektion durchgeführt. Der Effekt auf die Herzfrequenz während der körperlichen Belastung wurde verglichen. Wie vorausgesagt, wurde bestätigt, dass eine Intralipid-Injektion den Gehalt an freier Fettsäure im Blut erhöhte, während Nikotinsäure diesen um etwa die Hälfte reduzierte. Während der körperlichen Aktivität war die Herzfrequenz unter Wirkung von Intralipid und Nikotinsäure signifikant höher als mit dem Placebo und mit Glukose, ein Effekt, der vor und nach Auftreten des „second wind“ beobachtet wurde. Die Wissenschaftler zogen daraus den Schluß, dass, obwohl freie Fettsäuren eine wichtige Energiequelle für die Muskeln bei McArdle-Betroffenen sind, eine künstliche Erhöhung des Gehalts an freien Fettsäuren über den normalen Wert nicht zu einer Erhöhung der Belastungsfähigkeit führt. Sie vermuten, dass der fehlende Abbau von Glykogen in Glukose (verursacht durch den Mangel an Muskelphosphorylase bei McArdle-Betroffenen) einen Domino-Effekt haben könnte, der auch reduzierend auf die Energieerzeugung durch freie Fettsäuren wirkt. Fett wird in einer Kette von Reaktionen – dem Zitronensäure-Zyklus – zu Energie verwandelt, und Andersen u.a. nehmen an, dass Methoden notwendig sein werden, die diese Reaktionen verbessern, um eine Therapie entwickeln zu können, durch die McArdle-Betroffene mehr Fett zur Energieerzeugung verwenden können.

6.6.3 Kommentare zu den Tests

Die bisher veröffentlichten Untersuchungen (oben beschrieben) legen nahe, dass der McArdle-Betroffene sowohl Protein, als auch Kohlenhydrate und Fett benötigt. Etwas Protein ist wahrscheinlich erforderlich, um geschädigte Muskeln wieder aufzubauen, und auch als Energiequelle, aber Untersuchungen von Andersen und Vissing (2008) weisen darauf hin, dass eine kohlenhydratreiche Ernährung zu einer höheren Belastungsfähigkeit bei McArdle-Betroffenen führt als eine proteinreiche Ernährung. Obwohl freie Fettsäuren für die Energieerzeugung durch oxidative Phosphorylierung notwendig sind, um einen „second wind“ zu entwickeln, weist die Forschung von Orngreen u.a. (2009) und Andersen u.a. (2009) darauf hin, dass hohe Werte an freier Fettsäure im Blut nicht zu einer überdurchschnittlichen Energieproduktion in der oxidativen Phosphorylierung führen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine fettreiche Ernährung nicht zum Wohle des McArdle-Betroffenen ist, und dass eine ausgewogene Ernährung mit einem normalen Fettgehalt ausreichend ist.

Es ist kritisch zu beurteilen, dass es sich bei keiner Untersuchung um einen Blindtest gehandelt hat, d.h. die Teilnehmer waren über ihre Ernährung informiert und wußten, ob sie fettreiche, kohlenhydratreiche oder proteinreiche Nahrung erhielten. Es mag sein, dass ihr Vorverständnis über Nutzen und Vorteil einer bestimmten Ernährung sie unbewußt in

ihrem Urteil beeinflusst hat. Dieser Effekt wird jedoch durch eine höhere Teilnehmerzahl abgeschwächt, da es unwahrscheinlich ist, dass alle dieselben Vorurteile haben.

WICHTIG: Bevor man eine ungewöhnliche Diät, wie oben beschrieben, beginnt, ist medizinischer Rat unbedingt erforderlich. Das Risiko ist groß, nicht alle wesentlichen Nährstoffe zu erhalten und damit Mangelerscheinungen des Körpers zu verursachen. Vorgeord und Zange (2007) weisen darauf hin, dass für eine ketogene Diät eine sehr sorgfältige Kalkulation der Nährstoff-Zusammensetzung kombiniert werden muß mit einer restriktiven und anspruchsvollen medizinischen Überwachung.

6.6.3.1 Die Bedeutung des Maßhaltens beim Essen

Protein, Fett und Kohlenhydrate enthalten Kalorien. Kalorien sind eine Maßeinheit für Energie, die für viele Körperprozesse, einschließlich der Energieversorgung bei körperlicher Belastung benötigt werden. Kalorien werden durch körperliche Belastung, aber auch durch alltägliche Aktivitäten verbrannt. Übermäßiges Essen bedeutet, dass mehr Kalorien konsumiert werden als vom Körper verbraucht werden, und das kann zu Übergewicht führen. McArdle-Betroffene sollten Übergewicht unbedingt vermeiden (siehe Abschnitt 4.2.3).

Weiterführende Literatur:

Die meisten Informationen über Energieerzeugung in Muskelzellen bei Nichtbetroffenen stammen aus: *Molecular Biology of the Cell* by Alberts et al., 2007. Es ist ein akademisches Lehrbuch und daher ziemlich kompliziert. Online kann es gebührenfrei gelesen werden:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mboc4>

Eine gute Quelle für Informationen über gesunde Ernährung (nicht spezifisch für McArdle) ist die NHS-Website:

<http://www.nhs.uk/Livewell/Goodfood/Pages/Goodfoodhome.aspx>

7. Nahrungsergänzungsmittel und McArdle

Sowohl McArdle-Betroffene, als auch Fachleute und Wissenschaftler haben die Ansicht vertreten, dass Nahrungsergänzungsmittel McArdle-Symptome mildern könnten, da sie eine alternative Energiequelle für die Muskelzellen liefern und die Körperfunktionen unterstützen.

Nahrungsergänzungen sind Lebensmittel, Vitamine oder Mineralien, die zusätzlich zur normalen Ernährung gegessen, getrunken oder injiziert werden. Um zu prüfen, ob bestimmte Nahrungsergänzungen die Belastungsfähigkeit erhöhen, sind einige wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt worden. Viele dieser Untersuchungen sind jedoch kritisiert worden, und darauf soll in diesem Kapitel näher eingegangen werden. Vor Gebrauch eines Ergänzungsmittels sollte auf jeden Fall medizinischer Rat eingeholt werden.

Untersuchungen einiger Nahrungsergänzungen deuten auf eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit bei McArdle-Betroffenen hin, aber sie können auch einige Nachteile haben. Ein zuckerhaltiges Getränk vor einer körperlichen Betätigung erhöht die Belastungsfähigkeit. Es kann aber auch vorübergehend den „second wind“ verhindern und langfristig Gewichtszunahme verursachen; es ist nicht geeignet für eine spontane körperliche Aktivität oder für McArdle-Betroffene mit Diabetes. Einige Untersuchungen legen nahe, dass die zusätzliche Einnahme von Creatin in niedriger Dosierung die Energieversorgung der Muskelzellen unterstützen könnte und die Belastungsfähigkeit erhöht. Eine hohe Dosierung an Creatin kann jedoch bei McArdle-Betroffenen in der Belastungsphase zu verstärkten Muskelschmerzen führen.

Es hat sich herausgestellt, dass folgende Ergänzungsmittel nicht zu einer Verbesserung der Belastungsfähigkeit führen: Aminosäuren, verzweigtkettige Aminosäuren, Vitamin B6, Dantrolen-Natrium und Ribose. Eine Untersuchung zu Verapamil blieb ergebnislos.

Einige McArdle-Betroffene haben individuell andere Ergänzungsmittel ausprobiert, zum Beispiel andere Vitamine und andere Aminosäuren. Diese sind jedoch nicht in klinischen Versuchen überprüft worden, daher gibt es keinen Beweis für ihre Wirksamkeit.

Die als hilfreich in Betracht gezogenen Ergänzungsmittel werden weiter unten beschrieben. Beachten Sie bitte, dass diese Liste KEINE Empfehlung für eine Behandlung bedeutet. Um dem Leser eine verständliche Übersicht zu vermitteln, faßt das folgende Kapitel alle Informationen zu Ergänzungsmitteln zusammen, von denen eine positive Wirkung, keine Wirkung oder eine negative Wirkung bekannt ist, oder nur begrenzte Informationen vorhanden sind.

Die medizinisch/wissenschaftliche Begründung der Nahrungsergänzungen und die Ergebnisse aller Untersuchungen werden ebenso dargestellt.

7.1 Nahrungsergänzungen, die als mögliche Behandlung von McArdle untersucht wurden

7.1.1 Aminosäuren

7.1.1.1 Aminosäuren (intravenös gegeben)

Beschreibung: Aminosäuren sind die einfachen Bausteine von Proteinen.

Form der Nahrungsergänzung: Intravenös (als Lösung in eine Vene gespritzt).

Grund, warum sie bei McArdle helfen könnten: Aminosäuren werden gebraucht zur Proteinbildung für Körperwachstum und Erhaltung. Aminosäuren können auch als Kraftstoff für die Energieversorgung bei körperlicher Bewegung dienen. Körperliche Belastung kann bei McArdle-Betroffenen zu Rhabdomyolyse (Muskelschädigungen) führen. Neubildung und Instandsetzung von Muskeln können einen hohen Bedarf an Aminosäuren zur Folge haben.

Ergebnisse der klinischen Versuche: Jensen u.a. (1990) untersuchten einen McArdle-Betroffenen im Anschluß an eine intravenöse Infusion mit Aminosäuren (Proteine). Es wurde keine Verbesserung der Belastungsfähigkeit festgestellt. Kritische Stellungnahmen zu diesen Untersuchungen werden in Abschnitt 6.6.2 diskutiert.

7.1.1.2 Verzweigt-kettige Aminosäuren (BCCAs)

Beschreibung: Wie der Name sagt, besteht diese Aminosäure aus verzweigten Ketten, ist also eine Proteinform von mittlerer Komplexität.

Grund, warum sie bei McArdle helfen könnten: Proteine werden im Zitronensäure-Zyklus abgebaut und für die Energieerzeugung durch oxidative Phosphorylierung gebraucht (siehe Abschnitt 6.1). BCCAs könnten eine alternative Energiequelle für den aktiven Muskel darstellen (Kushner und Berman, 1990), und daher McArdle-Betroffenen körperliche Aktivitäten erleichtern.

Form der Nahrungsergänzung: Oral als Ergänzung zur normalen Ernährung.

Ergebnisse der klinischen Versuche: Kushner (1990) untersuchte drei McArdle-Betroffene vor der Behandlung. Ihre kurzfristige Behandlung sah folgendermaßen aus: Sie untersuchten die Wirkung von 300mg BCCAs pro kg Körpergewicht, eingenommen 45-60 Minuten vor körperlicher Belastung. Außerdem führten sie eine langfristige Behandlung durch: als Gabe von 300mg BCCAs pro kg Körpergewicht täglich, für einen Monat und für zwei Monate. Sie maßen Muskelstärke und Ermüdungsgeschwindigkeit der Muskeln. Weder die kurzfristige noch die langfristige Behandlung hatte irgendeinen positiven Effekt.

Macleane (1998) untersuchte ebenfalls BCCAs und stellte fest, dass die Belastungsfähigkeit sich sogar verschlechterte.

7.1.2 Vitamin B6

Beschreibung: B6 ist ein Vitamin.

Form der Nahrungsergänzung: Ein Beutelchen mit Pulver in Wasser aufgelöst (Beynon u.a., wie beschrieben im Bericht von Quinlivan u.a., 2008). B6 ist auch als Tablette erhältlich.

Grund, warum es bei McArdle helfen könnte: B6 wird gebraucht, um PLP (Pyridoxal-5-Phosphat) herzustellen. PLP ist gewöhnlich an Muskelphosphorylase gebunden. Vitamin B6 ist nicht vollständig an Muskelphosphorylase gebunden. Beynon u.a. (1996) vermuten, dass bei Nichtbetroffenen das an die Muskelphosphorylase gebundene PLP dem Körper als Puffer dient, um Schwankungen des Vitamin B6-Gehalts der täglichen Nahrung auszugleichen. Nach ihrer Theorie müßten McArdle-Betroffene an einem Vitamin B6-Defizit leiden, falls es nicht täglich ausreichend durch die Ernährung zugeführt wird.

Ergebnisse der klinischen Versuche: Phoenix (1998) untersuchte einen McArdle-Betroffenen, der über zwei Jahre 50mg Vitamin B6 täglich einnahm. Ohne sein Wissen erhielt er jedoch zeitweise Vitamin B6 und zeitweise ein Placebo. Die Leistungsfähigkeit wurde verglichen. Während der Placebo-Phase ging es ihm weniger gut; eine Wirkung auf die Muskelstärke war nicht festzustellen.

Quinlivan u.a. (2008) beschrieben einen unveröffentlichten Versuch von Beynon u.a. Die Muskelstärke und der B6-Wert im Körper wurden gemessen. Es wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt zwischen einer Behandlung mit Vitamin B6 und einer Placebo-Behandlung. Es sollte angemerkt werden, dass die Daten von Beynon u.a. nicht publiziert sind, somit keiner Begutachtung unterzogen wurden bzw. von Fachleuten keine Zustimmung für eine Veröffentlichung erhielten.

Izumi u.a. (2010) beschrieben eine McArdle-Betroffene, die für zwei Monate mit einer Vitamin B6 – Nahrungsergänzung behandelt wurde (90mg pro Tag). Verglichen mit vorher sank ihr CK-Wert, ein ischämischer Unterarm-Test zeigte einen Anstieg des Laktatwertes, und sie spürte, dass ihre Muskeln nach der Behandlung nicht so schnell ermüdeten. Ich vermute jedoch, dass diese Frau nicht die McArdle-Krankheit hatte. Die Autoren berichten, dass ihre Enzym-Aktivität auf einem niedrigen Niveau lag, aber sie haben keinen genetischen Test durchgeführt. Es ist die Frage, ob hier eine ungewöhnliche Mutation vorlag, deren Resultat ein geringer Wert an funktionierender Muskelphosphorylase ist. Untersuchungen weisen darauf hin, dass selbst eine geringe Menge funktionsfähigen Enzyms einen großen Unterschied zur Schwere der McArdle-Symptome bewirkt (siehe 9.1.3). Für abschließende Aussagen zum Effekt von Vitamin B6 sind weitere Untersuchungen mit McArdle-Betroffenen notwendig.

7.1.3 Creatin

Beschreibung: Creatin ist eine Komponente, die natürlicherweise in Muskelzellen vorkommt. Es kann vom Körper hergestellt werden aus den Aminosäuren L-Arginin, Glycin und L-Methionin.

Form der Nahrungsergänzung: Kapsel/Tablette

Grund, warum es bei McArdle helfen könnte: Muskelzellen enthalten sowohl Creatin als auch Phosphocreatin. Durch das Gleichgewicht der beiden werden die Werte von ADP und ATP in den Muskelzellen kontrolliert. Dies trägt zur Sicherung der Versorgung mit ATP für die Energiegewinnung und zur Kontrolle des ADP-Wertes bei. Das kann einen Effekt auf die Geschwindigkeit einiger Körper-Reaktionen zur Energiegewinnung haben. Creatin-Nahrungsergänzung ist schon länger bekannt dafür, dass es die Fähigkeit zu intensiver körperlicher Betätigung bei Nichtbetroffenen wie auch bei Menschen mit mitochondrialen Myopathien verbessert (siehe Abschnitt 2.5.2).

Ergebnisse der klinischen Versuche: Vorgerd (2000) führte eine Doppelblind-Crossover-Studie durch, in der McArdle-Betroffene entweder eine niedrige Dosis Creatin (150mg Creatin pro kg Körpergewicht für eine Woche, gefolgt von 60mg Creatin pro kg Körpergewicht für vier Wochen) oder ein Placebo erhielten. Sie zeigten, dass McArdle-Betroffene nach Einnahme von Creatin belastungsfähiger waren. Vorgerd u.a. (2002) haben daraufhin den Effekt der niedrigen Dosierung mit der hohen Dosierung verglichen. Nach Einnahme der hohen Dosierung an Creatin berichteten die Teilnehmer über häufigere und stärkere Muskelschmerzen während der körperlichen Betätigung.

Eine niedrige Dosierung an Creatin schien die Belastungsfähigkeit bei McArdle-Betroffenen positiv zu unterstützen. Vorgerd (2002) glaubt, dass eine effektive Creatin-Dosierung ohne negative Nebenwirkungen zwischen 60 und 150mg/kg täglich liegen könnte, aber dass weitere Untersuchungen dazu notwendig sind.

Es konnte nicht genau ermittelt werden, wie Creatin die Belastungsfähigkeit verbessert hat, da die Behandlung den Creatin-Wert in den Muskeln nicht erhöhte. Es ist daher möglich, dass Creatin einen ganz anderen, wenngleich positiven Effekt auf den Körper hat (Vorgerd und Zange, 2007).

7.1.4 Maisstärke (wie das im Handel erhältliche „Glycosade“)

Beschreibung: Maisstärke ist ein Kohlenhydrat.

Form der Nahrungsergänzung: Oral, als Puder in einem Getränk aufgelöst.

Grund, warum es bei McArdle helfen könnte: Maisstärke ist wahrscheinlich keine Hilfe. Es wird zur Behandlung mehrerer anderer Glykogenspeicher-Krankheiten gebraucht. Maisstärke ist nützlich, wenn das Hauptproblem entweder in der Speicherung von Glykogen in der Leber oder in der Freisetzung von Glykogen von der Leber in das Blut liegt – dies ist sehr wichtig für die Wahrung des Zuckerspiegels im Blut zwischen den Mahlzeiten.

Die Leberphosphorylase arbeitet bei McArdle-Betroffenen einwandfrei, d.h. der Körper ist in der Lage, überschüssigen Zucker als Glykogen in der Leber zu speichern und zu Glukose zurück zu verwandeln, die bei Bedarf an das Blut abgegeben werden kann.

Obwohl es ein oder zwei veröffentlichte Hinweise von Hausärzten gibt, dass Maisstärke eine positive Wirkung auf McArdle hat (ähnlich eines zuckerhaltigen Getränks), scheint die Ansicht der Fachleute zu sein, dass Maisstärke NICHT hilft. Ein zuckerhaltiges Getränk kann eher helfen, weil Zucker sehr schnell über Magen und Darm absorbiert und über das Blut zu den Muskelzellen transportiert wird (zwischen 5 Minuten und zwei Stunden). Maisstärke braucht dagegen sehr viel länger, da es vom Körper erst zu Zucker abgebaut werden muß (Sweetman, 2009).

Stärkemehl ist nicht notwendig für McArdle-Betroffene, es ist in der normalen Ernährung ohnehin enthalten. Essen oder Trinken von Stärkemehl kurz vor körperlicher Betätigung würde bedeuten, dass Zucker aus der Stärke erst lange nach Beendigung der Aktivität freigesetzt würde, währenddessen die Muskeln hierdurch nicht zusätzlich mit Zucker versorgt würden. Stärkemehl hat eher die Wirkung einer zusätzlichen Mahlzeit zur normalen Ernährung, könnte daher zu Übergewicht führen – keine Empfehlung für McArdle-Betroffene.

Ergebnisse der klinischen Versuche: Es gibt eine veröffentlichte Untersuchung zu Maisstärke plus Vitamin B6 von Sugie u.a. (2003), leider nur auf japanisch erhältlich! Laut Zusammenfassung handelte es sich um einen offenen Versuch – d.h. den Teilnehmern war die Behandlung bekannt, was medizinisch/wissenschaftlich weniger brauchbar ist. Die Gabe von Stärkemehl plus Vitamin B6 macht es außerdem unmöglich, ein positives Resultat einer bestimmten Nahrungsergänzung zuzuschreiben.

Weitere Versuche zu Stärkemehl sind nicht durchgeführt worden, weil die meisten Wissenschaftler wahrscheinlich zu dem Schluß gekommen sind, dass Stärkemehl keine Hilfe darstellt, und weitere Tests überflüssig sind.

7.1.5 Dantrolen-Natrium

Beschreibung: Dantrolen-Natrium ist eine chemische Verbindung.

Form der Nahrungsergänzung: Als orale Gabe (wie im Versuch von Poels u.a., 1990) oder als intravenöse Injektion. Im Versuch von Poels u.a. (1990) erhielten die Teilnehmer insgesamt 150mg (in drei Dosierungen von 50mg).

Anmerkung: Eine intravenöse Injektion mit Dantrolen-Natrium kann als Behandlung für maligne Hyperthermie eingesetzt werden (Sweetman, 2009) (siehe Abschnitt 12.3.1).

Grund, warum es bei McArdle helfen könnte: Dantrolen-Natrium ist ein Muskelrelaxans, das direkt auf die Skelettmuskeln wirkt (Sweetman, 2009). Man hat angenommen, dass Dantrolen-Natrium den „second wind“ auslösen oder verbessern kann (Poels u.a., 1990). Es gab auch einen Fallbericht, nach dem Dantrolen-Natrium bei einer Person, die Rhabdomyolyse hatte und deren Muskeln während körperlicher Belastung schnell er-

müdeten, Rhabdomyolyse verhinderte (Haverkort-Poels u.a., 1987). Diese Person war jedoch NICHT diagnostiziert mit McArdle. Die Wissenschaftler mögen die Hoffnung gehabt haben, dass Dantrolen-Natrium einen ähnlich positiven Effekt auf McArdle-Betroffene haben könnte.

Resultate der klinischen Versuche: Poels u.a. (1990) führten eine placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie durch. Hohe Dosierungen hatten Nebeneffekte wie Müdigkeit, Schwindel und Muskelschwäche zur Folge. Ein EMG (Elektromyografie) der Hautoberfläche zeigte, dass die Muskeln von McArdle-Betroffenen nach der Behandlung – je nach Ermüdungsgrad während der Belastung – unterschiedlich reagierten. Man kam jedoch zu dem Ergebnis, dass kein Patient eine wohltuende Wirkung durch Dantrolen-Natrium erfahren hatte (Poels u.a., 1990).

7.1.6 Zucker

7.1.6.1 Ribose

Beschreibung: Ribose ist ein einfacher Zucker. Ribose tritt in zwei Formen auf, eine davon ist D-Ribose.

Formen der Nahrungsergänzung: D-Ribose als Getränk, in Wasser aufgelöst.

Grund, warum es bei McArdle helfen könnte: Ribose hat mehrere Funktionen im Körper. Es ist Teil von Riboflavin, einem Baustein von zwei Komponenten, der am aeroben Energiestoffwechsel beteiligt ist. Ribose wird auch zur Herstellung von ATP gebraucht, der Energiequelle für Muskel-Aktivitäten. Ribose erhält der Körper durch die Ernährung oder durch Umwandlung von Glukose (Kreider, 2009).

Es wurde vermutet, dass zusätzliche Ribose-Gaben bei Nichtbetroffenen (besonders Athleten) den Anstieg des verfügbaren ATP-Wertes in den Muskelzellen unterstützen könnten. Erste Untersuchungen legten nahe, dass ergänzende Ribose sowohl Menschen mit Myoadenylat-Desaminase-Mangel (siehe Abschnitt 2.3.1) als auch mit koronaren Herzerkrankungen hilft (Kreider, 2009). Steele u.a. (1996) glauben, dass bei McArdle-Betroffenen der Körper D-Ribose zur Herstellung von ATP verwenden könnte.

Ergebnisse der klinischen Studien: Mit Nichtbetroffenen sind mehrere Untersuchungen zu der Frage durchgeführt worden, ob ergänzende Ribose die Belastungsdauer positiv unterstützt, die Wirkung war jedoch gering. Steele u.a. (1996) gaben McArdle-Betroffenen D-Ribose. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Belastungsfähigkeit vor und nach der Behandlung beobachtet. Die Teilnehmer nahmen Ribose ungern. Steele u.a. (1996) stellten fest, dass Ribose sichtlich keine wohltuende Wirkung auf McArdle-Betroffene hatte.

7.1.6.2 Saccharose (Glukose)

Beschreibung: Saccharose ist eine Zuckerart.

Grund, warum sie bei McArdle helfen könnte: Saccharose wird in den Muskelzellen schnell zu Glukose und Fruktose aufgespalten. Dieser Prozeß benötigt keine Muskelphosphorylase. Glukose und Fruktose können in der Glykolyse zur Energieversorgung gebraucht werden (Fernandes, 2006). Der Bedarf an einer Umwandlung von Glykogen in Glukose (die Muskelphosphorylase benötigt, die McArdle-Betroffene nicht haben) wird dadurch reduziert (Fernandes, 2009). Ein zuckerhaltiges Getränk direkt vor körperlicher Betätigung kann den Glukose-Wert im Blut erhöhen. Glukose im Blut kann direkt zu den Muskelzellen transportiert werden und dort zur Energieherstellung für körperliche Betätigung gebraucht werden. Diese Glukose-Quelle sollte einen Glukose-Mangel der Muskelzelle verhindern und die typischen, mit körperlicher Betätigung einhergehenden McArdle-Symptome, wie Muskelschmerzen und Krämpfe, reduzieren.

Form der Nahrungsergänzung in den Versuchen: Saccharose-Puder als Getränk in Wasser aufgelöst.

Ergebnisse der klinischen Versuche: Vissing und Haller (2003) gaben McArdle-Betroffenen 660ml eines Getränks entweder mit 75g Saccharose oder mit künstlichem Süßstoff (als Placebo). Das Saccharose-Getränk erhöhte den Glukose-Wert im Blut und erleichterte die körperliche Betätigung. Die Gruppe, die Glukose erhalten hatte, zeigte eine niedrigere Herzfrequenz, und die körperliche Betätigung fiel den Teilnehmern leichter, verglichen mit der Placebo-Gruppe. Die Aktivität wurde 30-40 Minuten nach Einnahme des Getränks durchgeführt und bestand in 15 Minuten fahren auf einem Standfahrrad (Ergometer).

Andersen, Haller und Vissing setzten das Experiment 2008 fort. Den McArdle-Betroffenen wurden entweder 75g Saccharose oder ein Placebo 40 Minuten vor körperlicher Betätigung gegeben, oder 37g Saccharose bzw. ein Placebo 5 Minuten vor Beginn der Aktivität. Alle Teilnehmer wurden mit jeder Behandlung an verschiedenen Tagen getestet, kannten aber ihre eigene Behandlung nicht. Im Ergebnis führten sowohl 75g als auch 37g Saccharose zu einer Erleichterung der körperlichen Betätigung. Die Einnahme von Saccharose 5 Minuten vorher hatte jedoch einen längerfristigen positiven Effekt als die Einnahme schon 40 Minuten vor der Aktivität. Die Autoren folgerten, dass 37g Saccharose, kurz vor einer körperlichen Betätigung eingenommen, einen deutlichen und andauernden Effekt auf die Belastungstoleranz von McArdle-Betroffenen hat. Die Behandlung ist bequemer und spart mehr Kalorien als die zur Zeit empfohlene Behandlung mit Saccharose.

7.1.6.3 Die Vor- und Nachteile eines zuckerhaltigen Getränks vor körperlicher Betätigung

Vorteile: 37g Saccharose in einem Getränk 5 Minuten vor körperlicher Betätigung erleichtern diese nachweislich bei McArdle-Betroffenen (Andersen u.a., 2008). Es ist eine schnelle, einfache und billige Behandlung.

Nachteile: Ein zuckerhaltiges Getränk vor körperlicher Betätigung ist eine kurzfristig wirkende Behandlung und kann zu Gewichtszunahme führen (Amato, 2003; Quinlivan u.a., 2008). (Das Thema Gewichtszunahme und McArdle wird in den Abschnitten 4.2.3 und 6.6.3.1 diskutiert). Es ist nicht hilfreich bei spontanen Aktivitäten (Quinlivan u.a., 2008) (zum Beispiel schnelles Laufen, um noch den Bus zu erreichen). Zucker ist keine angemessene Behandlung für McArdle-Betroffene mit Diabetes (Quinlivan u.a., 2008).

Es ist angenommen worden, dass Saccharose den „second wind“ verhindert oder hemmt. Hohe Saccharose-Werte könnten die Nutzung der Fettsäuren als Kraftstoff für ausgedehnte Aktivitäten verhindern (Amato, 2003). (Siehe 6.4 für eine genauere Beschreibung der Energieerzeugung beim „second wind“).

7.1.7 Verapamil

Beschreibung: Verapamil ist eine chemische Verbindung.

Form der Nahrungsergänzung: Oral als Tablette oder als intravenöse Injektion.

Grund, warum es bei McArdle helfen könnte: Verapamil ist ein Calciumkanalblocker. Es verlangsamt die Herzfrequenz und wird zur Behandlung von Angina benutzt. Vermutlich wurde die Behandlung mit Verapamil vorgeschlagen, um die erhöhte Herzfrequenz, die gewöhnlich bei McArdle-Betroffenen während körperlicher Betätigung auftritt, zu senken. (Ich bin nicht sicher, ob den Autoren die Funktionsweise bekannt war, da sie feststellen, dass der Wirkungsmechanismus des Medikaments in solchen Fällen unklar sei).

Ergebnisse der klinischen Versuche: Die Teilnehmer wurden gebeten, zu Hause zu trainieren und zu auftretenden Schmerzen ein Tagebuch zu führen, um den Effekt der Behandlung zu testen. Keine der Testpersonen protokollierte genügend Informationen. Keiner der McArdle-Betroffenen reagierte auf Verapamil (Lane u.a., 1984).

7.2 Nahrungsergänzungsmittel, die hinsichtlich ihrer Wirkung bei McArdle nicht getestet wurden

Mehrere Nahrungsergänzungsmittel werden von McArdle-Betroffenen in Online-Foren erwähnt. Diese sind nicht in klinischen Versuchen geprüft worden, daher gibt es keine Beweise dafür, dass eine Behandlung sinnvoll ist.

Viele dieser Ergänzungsmittel sind am Abbau von Fettsäuren beteiligt. Fettsäuren können für die Energieerzeugung abgebaut werden, um den „second wind“ mit Energie zu versorgen. Das ist eine Alternative zur Glykolyse (dem Abbau von Glykogen zu Glukose). Ich vermute, dass diese Nahrungsergänzungen in der Hoffnung genommen werden, das Phänomen des „second wind“ zu verbessern. Es gibt hierfür jedoch keinen klinischen Beweis.

Zu diesen Nahrungsergänzungsmitteln gehören:

7.2.1 Vitamine

(Anmerkung: Für Vitamin B6 siehe Abschnitt 7.1.2).

B12: Vitamin B12 ist ein wasserlösliches Vitamin, für Hirn und Nervensystem von wesentlicher Bedeutung, und auch für die Blutbildung. Es ist auch an der Produktion von Fettsäure und Energie beteiligt.

Biotin ist ein wasserlösliches Vitamin des Vitamin B-Komplexes. Biotin trägt zum Abbau von Fettsäuren und der Aminosäure Leucin bei. Biotin ist auch an der Glukoneogenese beteiligt.

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin. Seine Hauptrolle liegt in Knochenwachstum und Erhaltung der Knochenstärke.

7.2.2 Aminosäuren

(Anmerkung: Für verzweigtkettige Aminosäuren siehe Abschnitt 7.1.1.2).

L-Alanin – eine Aminosäure

L-Carnitin – besteht aus einer Verbindung mehrerer Aminosäuren. Carnitin ist beteiligt am Abbau von Fettsäuren zur Energieerzeugung.

7.2.3 Coenzym Q10 (CoQ₁₀; auch bekannt als Ubichinon oder Ubidecarenon)

CoQ₁₀ ist eine natürlich vorkommende Verbindung, die an der Erzeugung von Energie (ATP) während aerober Atmung beteiligt ist (Sweetman, 2009). Coenzym Q10 ist auch bekannt als Ubichinon oder Ubidecarenon. Es gibt keine veröffentlichten Daten oder Hypothesen dazu, dass CoQ₁₀ in irgend einer Weise günstig für McArdle-Betroffene ist. CoQ₁₀ wurde lediglich in Verbindung mit einer Statin-Behandlung erwähnt (siehe 12.1.1 zur weiteren Diskussion von Statinen). Statine können den CoQ₁₀-Wert im Blut reduzieren (Sweetman, 2009). Es gab die Hypothese, dass die gleichzeitige Einnahme von CoQ₁₀ und Statinen die Muskeln gegen Schädigungen schützen könne, die durch Statine verursacht werden. Die Forschung ist jedoch bisher ergebnislos. Molyneaux u.a. (2008) beschreiben einen von ihnen durchgeführten Versuch: Nichtbetroffene nahmen ein Statin (Simvastatin) mit oder ohne CoQ₁₀ ein, aber es gab keinen signifikanten Unterschied im Ausmaß der Muskelschäden in beiden Gruppen.

CoQ₁₀- Nahrungsergänzung wird im Bericht von Kono u.a. (1984) am Rande erwähnt. Sie haben die Wirkung von Glukagon auf eine 26 Jahre alte McArdle-Betroffene untersucht. Sie hatte über ein Jahr ergänzend CoQ₁₀ eingenommen und eine Verbesserung ihrer Symptome gespürt. Die Autoren haben keine weiteren Tests zu der Frage durchgeführt, ob CoQ₁₀ einen Effekt auf McArdle-Symptome hat.

Es gibt keine klinischen Versuche zu CoQ₁₀-Nahrungsergänzung als Behandlung von McArdle.

7.2.4 Vor Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln sollte medizinischer Rat eingeholt werden

WICHTIG: Vor Beginn einer Einnahme sollten alle Nahrungsergänzungsmittel mit dem Hausarzt besprochen werden.

Aus verschiedenen Gründen sollte vor einer Behandlung mit Nahrungsergänzungsmitteln eine medizinische Beratung stattfinden. Ein Übermaß mancher Nahrungsergänzungen könnte die Aufnahme anderer Nährstoffe und Vitamine einschränken, somit zu einem Defizit führen. Einige Nahrungsergänzungen könnten eine Wechselwirkung mit Verordnungen oder pflanzlichen Arzneimitteln aufbauen, die Gesundheitsrisiken birgt.

Empfohlene Literatur:

Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V) Quinlivan R., Martinuzzi A., Schoser B. (2010), Cochrane Database of Systematic Review (Das Deutsche Cochrane finden Sie unter www.cochrane.de)

Exercise&Sport Nutrition: Principles, Science & Recommendations, 2009, by Richard B.Kreider, Brian C. Leutholtz, Frank I. Katch, Victor L. Katch (Nützliche Informationen zu mehreren oben beschriebenen Nahrungsergänzungsmitteln) (Google Gratis Download).

8. Auswirkungen des Alters auf McArdle- Symptome

McArdle-Symptome werden gewöhnlich bei Säuglingen nicht beobachtet, es ist allerdings der Fall eines Kleinkindes mit McArdle bekannt. McArdle-Kinder unter 5 Jahren haben in der Regel keine klassischen McArdle-Symptome und keine Probleme mit körperlicher Betätigung. Aber auch ohne klassische Symptome haben junge McArdle-Kinder wahrscheinlich einen hohen Wert an Creatinkinase (CK) im Blut. Wenn Muskelschmerzen oder Schwierigkeiten bei körperlichen Aktivitäten auftreten, könnte ein hoher CK-Wert im Ruhezustand der erste Hinweis auf McArdle sein. Ab einem Alter von ungefähr 5 Jahren treten gewöhnlich die klassischen McArdle-Symptome auf, wie Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Myoglobinurie und Schwierigkeiten bei körperlicher Betätigung. Diese typischen Symptome der McArdle-Krankheit werden weiterhin beobachtet im höheren Kindesalter, in der Jugend und beim Erwachsenen.

Einige McArdle-Betroffene über 40 Jahre haben Muskelschwund und Schwächen in Armen und Körperrumpf. Die Gründe dafür sind noch nicht bekannt, aber könnten eine normale Begleiterscheinung des Alters sein, wie auch bei Nichtbetroffenen Muskelschwund und Schwächen im Alter häufiger auftreten. McArdle-Betroffene entwickeln in der Regel keine schwere Behinderung und benötigen auch keinen Rollstuhl. Die McArdle-Krankheit scheint die Lebenserwartung nicht zu beeinträchtigen; es gibt mehrere veröffentlichte Berichte über ältere McArdle-Betroffene zwischen 70 und 80 Jahren.

Einige ältere Veröffentlichungen berichten von seltenen Formen der McArdle-Krankheit, einschließlich einer seltenen, tödlich verlaufenden Form beim Säugling und einem spät einsetzenden Krankheitsverlauf. Die Berichte stammen aus einer Zeit, in der die heutigen Tests noch nicht verfügbar waren, daher ist es auch nicht möglich, diese dahingehend zu überprüfen, ob möglicherweise eine zweite, lebensgefährliche Krankheit vorlag. Die jüngsten Untersuchungen – mit einer großen Anzahl an McArdle-Betroffenen – beschreiben nur die klassische Form der McArdle-Krankheit, und es ist anzunehmen, dass diese die einzige Form ist.

8.1 Gibt es mehrere Formen der McArdle-Krankheit?

Ursprünglich ist vermutet worden, dass es mehrere Formen von McArdle gibt, die weiter unten in vier Kategorien zusammengefaßt sind. Die erste bis dritte wird von Roubertie u.a. (1998) beschrieben, drei und vier werden von Papadimitriou u.a. (1990) beschrieben.

1. eine seltene tödlich verlaufende Form beim Säugling
2. eine milde Form mit verzögerter motorischer Entwicklung, Muskelschwächen der Glieder und hohem CK-Wert
3. eine klassische Form, beginnend in der Kindheit, mit Belastungsproblemen und norma-

- len CK-Werten, wechselnd mit akuten Episoden einer Belastungsintoleranz
4. eine spät einsetzende Form, die im Erwachsenenalter beginnt und mit fortschreitenden Muskelschwächen verbunden ist.

Diese Formen werden weiter unten im Detail besprochen. Es ist zu vermuten, dass es sich NUR bei der klassischen Form um McArdle handelt. Dazu sollte angemerkt werden, dass in den letzten zehn Jahren keine Fälle der seltenen tödlich verlaufenden Säuglingsform oder der milden Form gemeldet worden sind. Es ist kritisch anzumerken, dass die alten, hierzu vorliegenden Berichte aus einer Zeit stammen, in der genetische Tests zu McArdle noch nicht möglich waren. Außerdem wird nicht klargestellt, ob im Hinblick auf eine mögliche Zweiterkrankung untersucht wurde bzw. diese ausgeschlossen wurde. Da wahrscheinlich keine Proben mehr existieren, können auch keine weiteren Untersuchungen mit heutigen Mitteln durchgeführt werden, um mögliche falsche Diagnosen bei den Probanden zu ermitteln.

Davon ausgehend, dass es sich nur bei der klassischen Form um McArdle handelt, besteht die Gefahr einer Fortschreibung, damit Verewigung der alten Theorien, bis sie als Tatsachen erscheinen. Vermutlich sind heutige Kliniker und Fachleute auch der Ansicht, dass nur die klassische Form der McArdle-Krankheit entspricht, da in jüngeren Veröffentlichungen keine andere Form erwähnt wird (z.B. Quinlivan und Vissing, 2007; Lucia u.a., 2008a). Eine Übersicht über alle McArdle-Betroffene würde m.E. ergeben, dass 98% von ihnen die klassische Form aufweisen, und die verbleibenden 2% entweder durch ein weiteres Problem (siehe Abschnitt 9.6.1 zu „Double Trouble“) oder durch eine falsche Diagnose (Vorliegen einer anderen ähnlichen Muskelkrankheit; siehe Abschnitt 2.5) zustande kommen.

8.1.1 Eine seltene tödlich verlaufende Säuglingsform

Nur drei Fälle dazu sind berichtet worden (Roubertie u.a., 1998). Zwei dieser Kinder starben nach 13 Wochen bzw. nach 16 Tagen. Alle drei litten an Versagen der Atmung, aber es gab noch andere ungewöhnliche Begleitumstände. Eines der Kinder hatte eine allgemeine Schwäche, eines war Tetraplegiker (Unfähigkeit, die Glieder zu bewegen) und eines war von blutsverwandten Eltern (Bruder und Schwester oder Cousin/Cousine; siehe Abschnitt 3.3.6). Eine mögliche Erklärung für den tödlichen Verlauf ist, dass diese Kinder neben der McArdle-Krankheit noch eine andere rezessive Krankheit geerbt hatten (bekannt als „Double-Trouble“; siehe Abschnitt 9.6).

Es ist bekannt, dass Blutsverwandtschaft bei Eltern zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit rezessiver Krankheiten beim Kind führt. Der Bericht über einen weiblichen Säugling, der mit 5 Monaten starb, beschreibt Mutationen auf beiden Kopien des *PYGM*-Gens und auch auf beiden Kopien des Gens für Desoxyguanosin-Kinase (*dGK*) (Mancuso u.a., 2003). Die marokkanischen Eltern waren verwandt (Cousine/Cousin ersten Grades). Deso-

xyguanosin-Kinase ist ein Enzym, das an der Energieerzeugung in den Mitochondrien beteiligt ist, wobei die genetische Information ebenfalls von den Mitochondrien geliefert wird. Das Syndrom der mitochondrialen DNA-Depletion, verursacht durch einen Mangel an Desoxyguanosin-Kinase, verläuft gewöhnlich tödlich. Dieses Kind hatte ein Leberversagen, typisch für eine mitochondriale DNA-Depletion, aber für McArdle nicht bekannt. Die Mutation auf dem Gen der Desoxyguanosin-Kinase war eine 4bp-Deletion (Löschung) von GATT bei 763. Es ist wichtig anzumerken, dass Salviati u.a. (2002) von einem Kind mit dieser Mutation berichteten, das kein McArdle hatte, und die entsprechenden Symptome mit zwei Monaten auftraten; es starb mit fünf Monaten. Es ist enttäuschend, dass Mancuso u.a. (2003) dies in ihrer Veröffentlichung nicht erwähnen, statt dessen die Diagnose der tödlichen Säuglingsform bei McArdle suggerieren. Es ist m.E. sehr wahrscheinlich, dass die tödliche Ursache in der Mutation der dGK lag.

Der Tod eines McArdle-Kindes kann auch einen ganz anderen, nicht vererbaren Grund haben. Es gibt den Fall eines drei Monate alten McArdle-Kindes, das den Plötzlichen Kindstod starb (el-Schahawi u.a., 1997). Anders als bei den oben erwähnten Kindern, die kurz nach der Geburt starben, haben die Eltern keinerlei Muskelschwäche beobachtet. Plötzlicher Kindstod tritt auch bei Nichtbetroffenen auf, und die Ursache ist noch nicht bekannt (Shaffer, 2009). El-Shahawi legt nahe, dass bei McArdle eine Anfälligkeit für den Plötzlichen Kindstod vorliegt. Ein Einzelfall wie der vorliegende kann jedoch nach Ansicht des Verfassers kein ausreichender Beweis für diese These sein.

8.1.2 Eine mildere Form mit verzögerter motorischer Entwicklung, Muskelschwächen der Glieder und hohen CK-Werten

Nur zwei Fälle sind dazu berichtet worden (Roubertie u.a., 1998). Eines der Kinder zeigte eine verzögerte motorische Entwicklung (späteres Krabbeln, Sitzen, Laufen als andere Kinder), Muskelschwächen der Glieder und hohe CK-Werte. Die Erwähnung in nur zwei Berichten läßt vermuten, dass verzögerte motorische Entwicklung kein typisches Symptom der McArdle-Krankheit ist. Es ist daher möglich, dass falsch diagnostiziert wurde und kein McArdle bei diesem Kind vorlag. Die Symptome sind alle charakteristisch für andere Muskelerkrankungen, wie Kongenitale Myopathie mit Vorherrschaft der Typ 1-Faser (CMT1P) oder Duchenne-Muskeldystrophie (Dubowitz und Sewry, 2007).

8.1.3 Eine spät einsetzende Form, die im Erwachsenenalter beginnt und zu fortschreitender Muskelschwäche führt

Es gibt mehrere Erklärungen dazu. Zum einen ist diese Beobachtung bei Trägern von McArdle mit einer zweiten Muskelerkrankung gemacht worden. Wenn die zweite Muskelerkrankung die Muskeln schwächt, könnten Symptome der McArdle-Krankheit dadurch provoziert werden. Papadimitriou u.a. (1990) geben das Beispiel eines Mannes, der mit 30

Jahren als Träger der Krankheit McArdle-Symptome entwickelte (er hatte 25% funktionsfähige Muskelphosphorylase). (Genaue Details dazu werden in Abschnitt 9.7 gegeben).

Zum anderen könnte ein McArdle-Betroffener einen Lebensstil geführt haben, durch den die typischen Symptome weitgehend vermieden worden sind, ohne zu wissen, dass McArdle vorlag. Ein Büroangestellter zum Beispiel mußte sich im Alltag nie besonderer körperlicher Belastung aussetzen. McArdle-Symptome könnten unerkannt bleiben, bis Alterungsprozesse zu einer Schwächung der Muskeln führen. Tunzun u.a. (2002) äußerten, dass viele lebenslang Betroffene erst in ihren 50ern oder 60ern diagnostiziert werden. Man nimmt heute an, dass viele Fälle unbemerkt bleiben. Makary u.a. (2008) berichteten von einem Mann, der mit 65 Jahren diagnostiziert wurde. Seine Symptome schienen mit dem Alter geringfügig schlechter geworden zu sein, aber er schien keine Kontrakturen oder schwerwiegende Symptome gehabt zu haben. Erst die Behandlung mit Lipidor (einem Statin) schien seine McArdle-Symptome zu verschärfen und führte zu einer Diagnose. Harris u.a. (1985) berichteten von einer Frau, die ihre Diagnose mit 71 Jahren erhielt. Sie hatte Myoglobinurie, Muskelzerstörung nach sehr geringer Anstrengung und hohe CK-Werte (Harris und Dowben, 1985). Sie hatte einen bewegungsarmen Lebensstil geführt. Ihre Muskeln wiesen keine funktionsfähige Muskelphosphorylase auf. Ihre Eltern waren Cousins ersten Grades (zu blutsverwandten Eltern siehe Abschnitt 3.3.6). Die Mutter hatte schwere Muskelkrämpfe bei körperlicher Belastung und die Schwester hohe CK-Werte und Muskelkrämpfe nach anstrengender körperlicher Betätigung (Harris und Dowben, 1985). Es ist ungewöhnlich, dass mehrere Familienmitglieder (Mutter, Schwester und Nichte) alle dieselben Symptome – hohe CK-Werte und Muskelkrämpfe – zeigen. Wolfe u.a. (2000) beschrieben einen Mann, der mit 73 Jahren diagnostiziert wurde. Er hatte keine Historie hinsichtlich Muskelkrämpfen, Muskelschmerzen oder Myoglobinurie nach körperlicher Belastung. Seine CK-Werte waren erhöht, die Laktat-Werte stiegen beim ischämischen Unterarmtest nicht an; er hatte Vakuoläre Myopathie und keine funktionsfähige Muskelphosphorylase.

Eine dritte Erklärung könnte sein, dass Betroffene bei vorhandenen Symptomen niemals einen Hausarzt aufsuchten oder dass der Arzt die Symptome nicht erkannte. Da die McArdle-Krankheit relativ selten ist, mögen einige Hausärzte die Krankheit nicht erkennen. Die Schwierigkeiten, eine Diagnose zu erhalten, werden in Abschnitt 10.3.2 diskutiert. Abgesehen von den oben gegebenen Vorschlägen erscheint eine Erklärung für den späten „Ausbruch“ von McArdle schwierig, zumal McArdle-Betroffene seit ihrer Geburt einen Mangel an Muskelphosphorylase haben, und daher anzunehmen ist, dass Symptome seit der Kindheit vorhanden sind.

8.2 Die klassische Form

Bei der klassischen Form der McArdle-Krankheit sind die Hauptsymptome Schwierigkeiten bei körperlicher Betätigung und relativ normale CK-Werte zwischen akuten Phasen der Belastungsintoleranz.

8.2.1 Die klassische Form von McArdle vom Säugling zum Kleinkind

Ito u.a. (2003) nehmen in Anspruch, den jüngsten klinisch diagnostizierten McArdle-Patienten – bestätigt durch Muskelbiopsie – entdeckt zu haben, ein 14 Monate altes Mädchen. Sie wurde in ein Krankenhaus eingewiesen wegen wiederholter hoher CK-Werte von 5340 U/l, 17700 U/l und 10170 U/l und wegen Fieber. Sie wurde mit McArdle diagnostiziert, nachdem eine Muskelbiopsie einen Mangel an Muskelphosphorylase zeigte, obwohl eine Glykogenspeicherung in den Muskelzellen nicht offensichtlich war. Andere Muskelerkrankungen wurden ausgeschlossen. Diese kleine McArdle-Betroffene eröffnete die seltene Gelegenheit, die Krankheit im frühesten Stadium zu beobachten, und die Autoren liefern viele nützliche Hinweise über die Entwicklung des Kindes. Das Kind wurde zum berechneten Geburtstermin nach einer unauffälligen Schwangerschaft geboren. Innerhalb von 2 Monaten war sie in der Lage, Gegenstände mit den Augen zu verfolgen und durch Lächeln Kontakt aufzunehmen; Kopfkontrolle mit 4 Monaten; freies Sitzen mit 6 Monaten; Rollen mit 6-7 Monaten; unterstütztes Laufen mit 12 Monaten und freies Laufen mit 13 Monaten. Im Alter von 14 Monaten begann sie zu sprechen. Sowohl ihre Entwicklung als auch ihr Körperwachstum waren im Normalbereich. Sie zeigte keinerlei Verzögerung der motorischen Entwicklung, wie in der milden Säuglingsform beschrieben (siehe Abschnitt 8.1.2).

8.2.2 Die klassische Form von McArdle in der Kindheit

Tabelle 8.1 zeigt eine Zusammenfassung der veröffentlichten Berichte über McArdle-Kinder. Die dargestellten Informationen dieses Abschnitts sind in mehrfacher Hinsicht kritisch zu betrachten. Es gibt einen Mangel an Daten, da bislang nur wenige Untersuchungen an McArdle-Kindern durchgeführt wurden. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um nachweisen zu können, dass die bisher untersuchten Kinder repräsentativ für McArdle in der Kindheit sind. Da einige der Publikationen bis zu 30 Jahre alt sind, konnten die Mutationen in einigen Fällen nicht identifiziert werden, und die seither gewonnenen Erkenntnisse über McArdle standen noch nicht unterstützend zur Verfügung.

Angenommen, die Informationen in Tabelle 8.1 sind zuverlässig, dann scheint es möglich, einige Schlußfolgerungen daraus zu ziehen. Die begrenzten Informationen legen nahe, dass Kinder bis zum Alter von 5 oder 6 Jahren kaum McArdle-Symptome haben. Perez u.a. (2009) fanden jedoch bei einem ansonsten symptomfreien Kind einen erhöhten CK-Wert im Ruhezustand (2656 U/l). Da Kindern bis zum Alter von 5 Jahren sprachlich noch kein großer Wortschatz zur Verfügung steht, ist es auch möglich, dass Kinder unter 6 Jahren McArdle-Symptome haben, aber sie nicht in Worte fassen können. Es ist auch möglich, dass Kleinkinder einen etwas anderen Stoffwechsel haben (Neugeborene haben zum Beispiel braunes Fett als eine Quelle der Energie), und das könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass einige Kinder offensichtlich keine McArdle-Symptome haben. Perez u.a. vermuten auch, dass Kinder Energie durch andere Methoden als der Glykogenolyse erhalten.

Typische Symptome der klassischen McArdle-Krankheit bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 oder 6 Jahren an aufwärts (in Tabelle 8.1 zusammengefaßt):

- Völlig symptomfrei; keine körperlichen Merkmale der McArdle-Krankheit
- Keine verzögerte motorische Entwicklung
- Möglicherweise erhöhte CK-Werte im Ruhezustand

Typische Symptome der klassischen McArdle-Krankheit bei Kindern von 5 oder 6 Jahren an aufwärts bis zum Erwachsenenalter (in Tabelle 8.1 zusammengefaßt):

- Belastungsprobleme
- Erhöhte CK-Werte im Ruhezustand
- Muskelkrämpfe
- Myoglobinurie
- Extreme Anstrengungen (Holz hacken oder Schwimmen) können Muskelschmerzen und Myoglobinurie verursachen und potentiell zu Nierenversagen führen.

Diese Symptome, zusammengefaßt in Tabelle 8.1, und individuelle Berichte von McArdle-Betroffenen über ihre Kindheit lassen vermuten, dass die klassische Form die allgemeine, „normale“ Kindheit bei McArdle darstellt.

McArdle-Kinder haben jedoch nicht immer dieselben Symptome wie Erwachsene. Der „second wind“ zum Beispiel ist weniger erkennbar oder nicht vorhanden (Perez u.a., 2008; Perez u.a., 2009), und einige McArdle-Kinder sind in der Lage zu sprinten. Perez u.a. (2009) berichteten, dass bei Kind C der „second wind“ auftrat, die anderen drei Kinder (A, B und D) hatten einen weniger deutlichen „second wind“ als bei Erwachsenen normal ist. Bei Perez u.a. (2008) erlebte das Kind H (8-9 Jahre) keinen „second wind“ – es zeigte keine frühzeitige Ermüdung, schnelle Herzfrequenz oder Atemlosigkeit wie sie bei McArdle-Betroffenen vor Beginn des „second wind“ auftreten. Perez u.a. (2009) merkten an, dass das Phänomen des „second wind“ nicht auftreten würde, wenn die Kinder während des Tests nicht zu ausreichend intensiver Anstrengung aufgefordert worden wären. Außerdem war die Herzfrequenz des jüngsten Kindes (Kind A) nicht so hoch wie erwartet. Sie vermuteten, dass das Kind sich nicht stark genug belastete, um damit den „second wind“ auszulösen. Williams u.a. (1985) machten die überraschende Beobachtung, dass zwei der Kinder (J und K) in der Lage waren, ohne Beschwerden über kurze Strecken zu sprinten; leider machen die Autoren keine Angaben über die Länge der Strecken.

Kind	Alter Jahre	Geschlecht	Methode der Diagnose/ <i>PYGM</i> -Mutationen	Symptome	Veröffentlichung
A	4	männlich	R50X homozygot	Keine Klagen über Symptome, aber ein hoher CK-Wert im Ruhezustand (2656 U/l). Konnte im Sport mithalten; Sauerstoff-Aufnahme war normal für Alter und Geschlecht (VO ₂ peak) (A und B waren Geschwister).	Perez u.a., 2009
B	12	weiblich	R50X homozygot	Belastungsprobleme seit dem Alter von 6 Jahren an aufwärts. CK 829 U/l im Ruhezustand. (A und B waren Geschwister)	Perez u.a., 2009
Nichtbetroffen	6	weiblich	Träger des <i>McArdle</i> -Gens (das fehlerhafte <i>PYGM</i> -Gen zeigte die R50X-Mutation)	CK-Wert im Ruhezustand war 99 U/l. Nicht betroffenes Geschwisterkind von A und B.	Perez u.a., 2009
C	14	männlich	Keine funktionsfähige Muskelphosphorylase in Biopsie. Mutationen nicht bekannt.	Belastungsprobleme seit dem Alter von 6 Jahren an aufwärts. CK-Wert im Ruhezustand war 2855 U/l.	Perez u.a., 2009
D	17	weiblich	R50X homozygot	Belastungsprobleme seit dem Alter von 6 Jahren an aufwärts. CK-Wert im Ruhezustand war 1500 U/l.	Perez u.a., 2009
E	5	nicht angegeben	Diagnose durch 31P-MRS – der pH-Wert fiel nicht unter 6,94 während körperlicher Belastung	Schien keine Symptome zu haben. (ANMERKUNG: Fehlende Symptome könnten im Alter des Kindes und seiner Unfähigkeit, sie zu beschreiben, ihre Erklärung finden. Auch eine falsche Diagnose der Eltern oder eines Elternteils wäre möglich, und das Kind wäre tatsächlich nur Träger). (Beide Eltern hatten <i>McArdle</i> . E und F waren Geschwister).	Gruetter u.a., 1990
F	9	nicht angegeben	Keine Muskelphosphorylase	Berichtete von Muskelkrämpfen seit dem Alter von 5 Jahren an. (Beide Eltern hatten <i>McArdle</i> . E und F waren Geschwister).	Gruetter u.a., 1990
G	8	männlich	Niedrige Werte funktionsfähiger Muskelphosphorylase	Nach anstrengender körperlicher Belastung (Holz hacken) Einweisung in ein Krankenhaus mit Myoglobinurie und Muskelschmerzen. Es lag ein CK-Wert von 33766 U/l vor. Es kam zu Nierenversagen und der Notwendigkeit einer Dialyse.	Delibas u.a., 2008

H	8	männlich	Keine funktionsfähige Muskelphosphorylase in Muskelbiopsie. R50X homozygot	Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Belastungsprobleme ab 5 Jahre. Mit 8 Jahren Krankenhausaufenthalt wegen schwerer Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Myoglobulinurie, Hyperthermie und hohen CK-Werten (4270 U/l) nach dem Schwimmen.	Perez u.a., 2008
I	8	weiblich	Keine funktionsfähige Muskelphosphorylase in Muskelbiopsie	Symptome einer Belastungsintoleranz seit dem Alter von 4 Jahren (Schwierigkeiten bergauf zu gehen). CK von 1500 IU/l und 3234 IU/l nach einer Kontraktion der Finger.	Williams und Hosking, 1985
J	10	weiblich	Keine funktionsfähige Muskelphosphorylase in Muskelbiopsie	Langsames Gehen (vor allem bergauf) führte zu Beinkrämpfen. CK ursprünglich 7548 IU/l. Kein Laktat-Anstieg bei ischämischem Unterarmtest	Williams und Hosking, 1985
K	10	weiblich	Keine funktionsfähige Muskelphosphorylase in Muskelbiopsie	Schwierigkeiten beim Gehen; regelmäßige Pausen waren notwendig. Kein Laktat-Anstieg bei ischämischem Unterarmtest. CK-Wert war 650 IU/l.	Williams und Hosking, 1985
L	12	männlich	Keine funktionsfähige Muskelphosphorylase in Muskelbiopsie. Hohe Glykogenspeicherung.	Als atypischer Fall beschrieben. CK zwischen 127 U/l und 11520 U/l (normal bis zu 70 U/l). Symptome änderten sich nicht zwischen 12 und 15 Jahren. „Träge seit der frühen Kindheit; ständige leichte Muskelschwäche; niemals Krämpfe oder Muskelschmerzen“.	Chiado-Piat u.a., 1993
M	12	männlich	Keine funktionsfähige Muskelphosphorylase; reduzierter Phosphorylase-Wert im Enzym-Aktivitätstest (0,32 U/g; normal ist 25,1-37,0 U/g).	Schnelles Gehen führte von 6 Jahren an zu Muskelererschöpfung. Fähigkeit zum „second wind“. Zweimal Myoglobulinurie. Radfahren führte zu Muskelschmerzen. Der ischämische Unterarmtest verursachte eine Kontraktur, zeigte jedoch einen geringen Anstieg des Laktat-Wertes von 0,86 auf 1,07 mmol/l.	Sengers u.a., 1980
N	8	männlich	R50X homozygot	Durch Belastung verursachte Myoglobulinurie	Kristjansson u.a., 1994

O	12	männlich	Diagnose durch genetische Analyse	Muskelschmerzen während körperlicher Betätigung, die nach einer Pause verschwanden. Erhöhte CK-Werte.	Koenraads u.a.,2011
P	14	weiblich	R50X und G205S	Symptome seit dem Alter von 5 Jahren. Muskelspannungen bei zügigem Gehen von mehr als 300 Metern oder bergauf gehen. CK-Werte sind nicht getestet worden.	Miteff u.a., 2011

Tabelle 8.1 Klinische Merkmale von Kindern mit McArdle, aus Veröffentlichungen. (R50X homozygot heißt, dass beide Kopien des PYGM-Gens diese Mutation zeigen).

8.2.2.1 Diagnose von McArdle-Kindern

Die verfügbaren Informationen legen nahe, dass erhöhte CK-Werte bei Kindern unter 6 Jahren auf McArdle hinweisen könnten, selbst wenn keine anderen Symptome vorliegen.

Bei Kindern über 6 Jahre sind die meisten Symptome (wie oben ausgeführt) ähnlich denen von Erwachsenen.

Auch wenn Kinder nicht alle klassischen Symptome aufzeigen, sollte ein hoher CK-Wert im Ruhezustand als erster Hinweis für McArdle dienen und ein Gen-Test gemacht werden (anstatt einer Muskelbiopsie), wenn irgend möglich (Perez u.a., 2009).

8.2.3 McArdle beim Erwachsenen im mittleren Alter

Die meisten McArdle-Betroffenen haben Symptome in der Kindheit. Quinlivan u.a. (2007; 2010) stellen fest, dass 84% von 45 McArdle-Betroffenen sich an Symptome vor dem Alter von 10 Jahren erinnern, obwohl viele nicht vor dem Erwachsenenalter diagnostiziert wurden. Nur ungefähr die Hälfte (51%) wurde bis zum Alter von 30 Jahren diagnostiziert, die anderen 49% waren älter als 30 Jahre. Die meisten für McArdle klassischen Symptome werden in anderen Abschnitten dieses Handbuchs genauer diskutiert, einschließlich der unten aufgelisteten Symptome.

Typische Symptome und Merkmale der klassischen McArdle-Krankheit im mittleren Alter sind:

- Muskelschmerzen bei körperlicher Belastung
- Kontrakturen
- Erhöhte Creatinkinase-Werte
- Second wind

8.2.4 McArdle im Alter

Wie schon bei Perez u.a. (2008) diskutiert, galt früher die Empfehlung an McArdle-Betroffene, einen ruhigen, bewegungsarmen Lebensstil zu führen und das Risiko körperlicher Belastung und daraus folgender Rhabdomyolyse zu vermeiden. Ältere McArdle-Betroffene sind in der Regel entsprechend beraten worden. Sie haben möglicherweise Lebensgewohnheiten mit wenig Bewegung seit Kindheit oder seit der Diagnosestellung gehabt. Nach Perez u.a. ist es hinreichend bekannt, dass die frühzeitige Gewöhnung an körperliche Bewegung und Aktivität im Kindesalter mit hoher Wahrscheinlichkeit dazu führt, dass dieser Lebensstil als Erwachsener weitergeführt wird. Umgekehrt haben McArdle-Betroffene, denen Ruhe empfohlen wurde, diese Tendenz wahrscheinlich fortgesetzt. Hier

sollte angemerkt werden, dass die Empfehlungen für McArdle-Betroffene sich geändert haben und zu gemäßigter körperlicher Betätigung geraten wird (siehe Abschnitt 4.2.2).

Perez u.a. (2006) berichten von einem 78 Jahre alten McArdle-Betroffenen, der bei der ersten Untersuchung nur gering belastungsfähig war, was er auf einen sehr bewegungsarmen Lebensstil zurückführte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung gab es noch keinerlei Untersuchungen zur Einschätzung der Belastungsgrenze von McArdle-Betroffenen im Alter. Für die Autoren war das hohe Risiko hinsichtlich von Beschwerden und einer Rhabdomyolyse ein Grund, diese Studie nicht zu betreiben. Der 78-jährige erhielt 660ml einer Lösung mit 75g Saccharose. Nach einer Aufwärmphase von 10 Minuten wurde seine Belastungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer getestet (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Auch der eingeatmete Sauerstoff-Wert wurde gemessen (VO_2 peak). Auf der Grundlage dieses Einzelfalls mit einem bewegungsarmen Lebensstil, vermuten die Autoren, dass bei älteren McArdle-Betroffenen ein Rückgang des VO_2 peak wahrscheinlich ist. Sie stellen jedoch auch fest, dass die Forschung (meistens zu Nichtbetroffenen) nahe legt, dass ältere Menschen sehr wohl in der Lage sind, sich körperlich zu betätigen und ihre Belastungsfähigkeit zu erhöhen. Obwohl dieser Bericht interessant ist, muß betont werden, dass eine Einzelfallstudie nicht als Grundlage für medizinischen Rat in Betracht kommt. Diese Studie würde ein Fortschritt bedeuten, wenn im Anschluß an ein Trainingsprogramm der Proband ein Jahr später noch einmal auf eine mögliche Verbesserung von Fitness und Belastungsfähigkeit getestet worden wäre.

8.2.4.1 Muskelschwund und Muskelschwäche als McArdle-Symptom, das mit zunehmendem Alter auftreten oder fortschreiten kann

Es gibt Einzelfallstudien zu mehreren älteren McArdle-Betroffenen. Lucia u.a. (2008) beschreiben einen älteren McArdle-Betroffenen von 81 Jahren – derselbe, der mit 78 Jahren von Perez u.a. (2006) beschrieben wurde. Nach einem bewegungsarmen Lebensstil seit der Kindheit hatte der ältere Mann schwerwiegende Belastungsintoleranzen, Atrophien der rumpfnahen Muskulatur und permanente Schwäche („fixed weakness“). Pourmound u.a. (1983) beschrieben einen 76 Jahre alten McArdle-Betroffenen, bei dem mit 74 Jahren eine Schwäche der rumpfnahen Muskulatur und vermehrter Erschöpflichkeit auftrat. Elektromyografie zeigte adäquate Aktivität der Nerven, die Muskelzellen zeigten das Bild einer entzündlichen Muskelerkrankung. Die Diagnose McArdle wurde auf Grund einer Muskelbiopsie, eines abweichenden ischämischen Laktat-Tests und eines Mangels an funktionsfähiger Muskelphosphorylase gestellt.

Muskelschwund und Schwäche scheinen mit dem Alter zuzunehmen (Amato, 2003; Nadaj-Pakleza u.a., 2009). Quinlivan u.a. (2010) berichteten, dass 24% von 45 McArdle-Betroffenen Muskelhypertrophie (verdickte Muskeln) hatten, und 16% (alle über 40 Jahre) leichte Schwächen der oberen Extremitäten und des Rumpfes hatten. Nadaj-Pakleza u.a. (2009) fanden bei 10% von 80 McArdle-Betroffenen, alle über 40 Jahre, proximale (die

rumpfnaher Muskulatur betreffende), permanente Muskelschwäche und bei 37,5% allgemeine Muskelschwäche.

Für Muskelschwäche gibt es viele mögliche Erklärungen. Es ist noch nicht bekannt, ob ein aktives Leben als jüngerer Mensch einen Effekt auf die Entwicklung von Muskelschwund und Schwäche hat. Es ist möglich, dass durch einen inaktiven Lebensstil die Muskeln nicht gebraucht werden und damit schwächer werden und abbauen.

Eine gegenteilige Möglichkeit ist, dass übermäßige Anstrengungen im jüngeren Alter zu wiederholten Verletzungen führen, die Muskeln mit der Zeit ihre Fähigkeit zur Neubildung verlieren, und damit schwächer werden und abbauen. Voduc (2004) vermutet, dass permanente Muskelschwäche durch wiederholte Muskelverletzungen und Verlust an Skelettmuskelfasern durch Rhabdomyolyse verursacht wird.

Schotland u.a. (1965) untersuchten Muskelbiopsien von zwei McArdle-Betroffenen und kamen zu der Annahme, dass die erhöhte Glykogenspeicherung die Muskelstruktur angreifen könnte, und dies einer der Gründe für permanente Schwäche bei älteren McArdle-Betroffenen sei.

Muskelschwäche könnte auch wenigstens teilweise durch zerstörte Muskeln verursacht werden, die durch Fett ersetzt werden (De Kerviler u.a., 1996). Nadaj-Pakleza u.a. (2009) führten Ultraschall-Untersuchungen durch, die eine Durchdringung mit Fett in den Schulter- und Beckengürtelmuskeln zeigte.

Eine Alternative wäre, dass ein anderes Gen (ein Phänotyp-Modulator) einen Effekt auf die Muskelstärke haben könnte. Das würde erklären, warum einige, aber nicht alle McArdle-Betroffene in höherem Alter Schwäche entwickeln. Dieses Gen mag noch nicht identifiziert sein. Phänotyp-Modulatoren und andere Faktoren, die Einfluß auf die Schwere der McArdle-Symptome haben, werden in Abschnitt 9 diskutiert.

Es sollte daran erinnert werden, dass Muskelschwund und Schwäche im Alter kein spezifisches Symptom von McArdle sind. Es ist eine allgemeine Erscheinung des Alters.

8.2.5 Werde ich im Rollstuhl enden?

Die schnelle Antwort ist nein, die meisten McArdle-Betroffenen benötigen keinen Rollstuhl. Es wird nur von wenigen Patienten berichtet, die schwerwiegend behindert sind und über allgemeine Schmerzen und minimale Belastungsfähigkeit klagen (Rommel u.a., 2006).

McArdle-Betroffene, die einen Rollstuhl benötigen, könnten eine weitere Muskelerkrankung haben (siehe Abschnitt 9.6 zu „double trouble“) oder sie sind falsch diagnostiziert worden und haben in Wirklichkeit eine andere Krankheit. Es können auch auf Grund mangelnder körperlicher Betätigung Muskelschwächen entstehen, so dass nun eine Belastung zu schweren Muskelschäden und Schwäche führen kann, und der Betroffene sich in einer negativen Spirale der Muskelschwächen befindet (persönlicher Bericht).

Einige Nichtbetroffene benötigen im Alter oder aus anderen Gründen einen Roll-

stuhl. Wenn ein McArdle-Betroffener einen Rollstuhl benötigt, hat dies wahrscheinlich nichts mit McArdle zu tun.

8.2.6 Hat McArdle Einfluß auf die Lebenserwartung?

Es gibt keine Veröffentlichungen zu der Frage, ob McArdle einen Effekt auf die Lebenserwartung hat. Es gibt mehrere Berichte über ältere McArdle-Betroffene, einen 76-jährigen (Pourmound u.a., 1983), einen 78-jährigen (Perez u.a., 2006) und eine 81 Jahre alte Person (Lucia u.a., 2008a). Die Tatsache, dass es viele Berichte über ältere McArdle-Betroffene gibt, legt nahe, dass McArdle keinen Effekt auf die Lebenserwartung hat.

Obwohl die Lebenserwartung gemeinhin nicht beeinträchtigt zu sein scheint, gibt es seltene Berichte über Todesfälle, bei denen die McArdle-Erkrankung ein Faktor gewesen sein mag. Die Ursache des tödlichen Unfalls beim Schwimmen oder Klettern war Muskelschwäche.

Quelle: http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Service_Specification_McArdles_Disease.pdf

Es gibt auch einen Pressebericht über einen Todesfall, wonach übermäßige Belastung zu Nieren- und Herzversagen geführt hat. Quelle:

http://www.leadertelegram.com/people/obituaries/article_3cf469d993a3-55ad-b0ad-5783477c2eb9.htm.

Diese Berichte unterstreichen die Bedeutung medizinischer Hilfe bei Rhabdomyolyse und die Gefahr von Situationen wie Gebirgsklettern oder Schwimmen, wenn Muskelschwäche und Erschöpfung eintreten.

9. Individuelle Unterschiede der Symptom-Intensität

Die individuelle Menge an Muskelphosphorylase ist die augenscheinlichste Erklärung für eine unterschiedliche Intensität der Symptome. Je mehr funktionsfähige Muskelphosphorylase vorhanden ist, desto besser die Belastungsfähigkeit. Nichtbetroffene (mit normalen Phosphorylase-Werten) haben eine gute Belastungsfähigkeit, Träger (die ungefähr den halben Wert an Muskelphosphorylase haben) sind ebenso normal belastungsfähig und haben keine McArdle-Symptome. Sehr selten liegt bei McArdle-Betroffenen eine Mutation vor, die eine geringfügige Arbeit des Enzyms ermöglicht. Sogar ein sehr kleiner Wert an Muskelphosphorylase hat bei McArdle-Betroffenen zu einer größeren Belastungsfähigkeit geführt.

Die meisten Mutationen auf dem *PYGM*-Gen führen zu einem vollständigen Mangel an Muskelphosphorylase; das trifft auf nahezu alle McArdle-Betroffenen zu. Daher sollte man annehmen, dass alle Betroffenen ähnliche Symptome haben. Das ist ganz offensichtlich nicht der Fall, da einige Betroffene über wesentlich schwerere Symptome berichten als andere.

Andere Körperproteine, die nicht mit Muskelphosphorylase in Verbindung stehen, könnten einen Effekt auf McArdle-Symptome haben. Zum Beispiel könnten Proteine, die Muskelzellen bei der Aufnahme von Glukose und einer effizienteren Energieerzeugung unterstützen, den Schweregrad der Symptome mildern. Diese Proteinfunktionen können individuell variieren. Interessanterweise ist entdeckt worden, dass einige dieser Proteine bei Frauen einen Effekt auf die Symptome haben, aber nicht bei Männern.

McArdle-Symptome können schwerwiegender sein, wenn der Betroffene noch eine andere Muskelerkrankung hat oder eine andere Krankheit, die Einfluß auf die Fähigkeit hat, körperlich aktiv zu sein oder die Nahrung angemessen in Energie umzusetzen. Träger der McArdle-Krankheit haben gewöhnlich keine Symptome, aber in seltenen Fällen kann eine zweite, die Muskeln betreffende Krankheit Symptome der McArdle-Krankheit hervorrufen.

Eine Untersuchung weiblicher McArdle-Betroffener zeigte, dass es zwei verschiedene Schmerztypen gibt, aktuell durch Belastung ausgelöste Schmerzen oder ständige, chronische Schmerzen. Frauen des ersten Schmerztyps konnten damit zurechtkommen, indem sie sich auf die Bewältigung einer Aufgabe konzentrierten, der zweite Schmerztyp hatte eine größere Auswirkung auf das tägliche Leben, die Arbeit und soziale Aktivitäten.

9.1 Der Muskelphosphorylase-Wert ist ein wichtiger Faktor, der die Schwere der Symptome bestimmt

9.1.1 Die Menge funktionsfähigen Enzyms bestimmt, ob Träger des *PYGM*-Gens McArdle-Symptome haben

McArdle-Träger zeigen normalerweise keine Symptome, da sie in gewissem Umfang über funktionsfähige Muskelphosphorylase verfügen. Andersen u.a. (2006) verglichen McArdle-Betroffene, Träger und Nichtbetroffene während körperlicher Aktivität. Trä-

ger hatten eine normale oxidative Kapazität und normale Laktat-Werte, was in Kontrollen bestätigt wurde. Sie waren also normal belastungsfähig und zeigten keine McArdle-Symptome, eine Beobachtung, die auch schon von Ärzten bestätigt wurde, die McArdle-Betroffene behandeln (Quinlivan und Vissing, 2007). (Eine Ausnahme wird in Abschnitt 9.7 diskutiert). Träger der *PYGM*-Mutation haben verglichen mit Nichtbetroffenen mittlere Werte (ungefähr die Hälfte) an Muskelphosphorylase-Aktivität. Es ist über Werte zwischen 25% und 45% der Werte von Nichtbetroffenen berichtet worden (Bogusky u.a., 1986) und zwischen 30% und 45% (Manfredi u.a., 1993). Es ist wahrscheinlich, dass dieser Wert ausreicht für eine normale Belastungsfähigkeit.

9.1.2 Verschiedene Mutationen korrelieren nicht mit Unterschieden in der Symptom-Intensität

Die auf den ersten Blick einfachste Erklärung für Unterschiede zwischen McArdle-Betroffenen könnte sein, dass unterschiedliche Mutationen auf dem *PYGM*-Gen zu Unterschieden im Ausmaß der Symptome führen. Aus biochemischer Sicht jedoch ist diese Idee abwegig, da das Ergebnis der meisten Mutationen immer eine vollständige Abwesenheit funktionsfähiger Muskelphosphorylase ist. (Eine Ausnahme ist eine kleine Anzahl von McArdle-Betroffenen mit einem „Restwert“ an funktionsfähiger Muskelphosphorylase. Das wird näher in Abschnitt 9.1.4 diskutiert). Wenn Unterschiede in der Mutation (der Genotyp) einen Einfluß auf den physischen Effekt dieser Gene auf den Körper – einschließlich der Symptom-Intensität (dem Phänotyp) – hätten, dann könnte man von einer „Genotyp-Phänotyp“-Beziehung sprechen. Trotz breit angelegter Untersuchungen (hohe Anzahl an McArdle-Betroffenen) wurde aber keine klare Genotyp-Phänotyp-Beziehung beobachtet (Martin u.a., 2001; DiMauro u.a., 2002; Deschauer u.a., 2007; Delmont u.a., 2008).

9.1.3 In seltenen Fällen haben McArdle-Betroffene funktionsfähige Muskelphosphorylase in geringen Mengen

Es gibt seltene Berichte über McArdle-Betroffene mit funktionsfähiger Muskelphosphorylase. In einem Fall wurden 13% des normalen Wertes festgestellt, in drei Fällen waren verglichen mit den normalen Werten 3% Enzymaktivität vorhanden (Martinuzzi u.a., 1996). Von Andersen u.a., (2006) wurde ein Fall mit 2% funktionsfähiger Muskelphosphorylase beschrieben. Delibas u.a. (2008) und Delmont u.a. (2008) beschrieben jeder einen McArdle-Betroffenen mit noch nachweisbarer Muskelphosphorylase. Eine Untersuchung der Mutationsarten dieser McArdle-Betroffenen wäre sehr informativ.

9.1.4 Sogar eine sehr kleine Menge an funktionsfähiger Muskelphosphorylase verbessert die Belastungsfähigkeit von McArdle-Betroffenen

Quinlivan und Vissing (2007) berichteten über Forschungen von Haller, nach der sogar McArdle-Betroffene mit einem sehr niedrigen Niveau an Muskelphosphorylase (1-2,5%) eine sehr viel höhere oxidative Kapazität haben (höhere Energiegewinnung aus der Nahrung und höhere Belastungsfähigkeit). Vissing u.a. (2009) berichteten über zwei McArdle-Betroffene mit ungewöhnlich hoher Belastungsfähigkeit. Die beiden hatten entweder R50X oder G205S auf einer Kopie des *PYGM*-Gens sowie neuartige Spleißmutationen auf Introns 3[IVS3-26A>G (c.425-26A>G)] und 5[IVS5-601G>A (c.856-601G>A)]. (Zu mehr Informationen über verschiedene Mutationstypen siehe 3.2.4). Scheinbar erlauben diese Spleißmutationen eine geringe Phosphorylase-Produktion in den Muskelzellen, wodurch die Belastungsfähigkeit gegenüber typischen McArdle-Betroffenen verbessert ist. Der Spitzenwert der Belastung war zweimal höher als bei typischen McArdle-Betroffenen, und die Sauerstoff-Aufnahme war normaler. Die Autoren nehmen in Anspruch, das erste Mal eine Beziehung zwischen einer Mutation und der Belastungsfähigkeit eines McArdle-Betroffenen bewiesen zu haben (Genotyp-Phänotyp-Beziehung). Dieser Beweis legt nahe, dass sogar ein niedriger Phosphorylase-Spiegel zu einer verbesserten Belastungsfähigkeit bei McArdle führen kann.

9.2 Erhöhte Cytokin-Werte könnten zu leichten Entzündungen bei McArdle-Betroffenen führen

Cytokine sind kleine Proteine, die von fast allen Körperzellen produziert werden. Durch Cytokine können Zellen entweder mit Nachbarzellen kommunizieren oder über das Blut mit anderen Bereichen des Körpers. Chemokine sind eine Untergruppe der Cytokine, sie sind ebenso von der Zelle produzierte kleine Proteine. Einige Chemokine werden von den Zellen eingesetzt zur Immunabwehr und gegen entzündliche Vorgänge. Während einer Infektion durch Bakterien oder Viren können Zellen Chemokine freisetzen; dadurch werden die Zellen des Immunsystems zur Bekämpfung des Infektionsherdes stimuliert. (Informationen zu Cytokinen und Chemokinen werden von Janeway, 2001 zusammengefaßt).

Lucia u.a. (2008b) untersuchten die Werte von Cytokinen und Chemokinen sowohl bei McArdle-Betroffenen als auch bei Nichtbetroffenen vor und nach körperlicher Belastung. Bei McArdle-Betroffenen fanden Lucia u.a. erhöhte Cytokin-Werte: Tumornekrosefaktor (TNF- α), Interleukin(IL)-1ra, IL-10, IL-12 und IL-17. Sie fanden auch die Anzahl von Neutrophilen bei McArdle-Betroffenen erhöht. Neutrophile sind Zellen, die zum Immunsystem gehören. Neutrophile gehören zu den ersten Zellen, die während einer Infektion durch Freisetzung von Cytokinen angelockt werden. Außerdem fanden sie den Wert des Cytokins IL-6 sowohl bei McArdle-Betroffenen als auch bei Nichtbetroffenen nach körperlicher Betätigung erhöht (was nach Aussage der Autoren eine entzündungshemmende Wir-

kung hat). Ihre Studien scheinen nahe zu legen, dass McArdle verknüpft ist mit milden systemischen Entzündungsreaktionen (im ganzen Körper), wohingegen angemessene körperliche Betätigung einen deutlichen Anstieg des entzündungshemmenden Myokins IL-6 bewirkt. Sie glauben, dass dieser entzündungshemmende Effekt erklären könnte, warum häufige, moderate körperliche Ertüchtigung offensichtlich die McArdle-Symptome mildert.

Einige kritische Anmerkungen zur Untersuchung von Lucia u.a. (2008b) könnten angebracht sein. Zum Beispiel erhielten die McArdle-Betroffenen im Gegensatz zur Kontrollgruppe der Nichtbetroffenen vor der Aktivität Saccharose. Es kann also nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die Unterschiede bei den Cytokin-Werten McArdle-bedingt oder durch Saccharose bedingt waren. Saccharose könnte möglicherweise erhöhte Cytokin-Werte verursachen, unabhängig davon, ob McArdle vorliegt oder nicht. Trotz dieser Kritik, Lucia u.a. haben entdeckt, dass die Werte vieler Cytokine bei McArdle-Betroffenen erhöht sind. Es wäre von Nutzen, wenn diese Entdeckung durch andere Forscher weiter überprüft würde.

Lucia u.a. nehmen an, dass mögliche Muskelschäden bei McArdle-Betroffenen durch körperliche Belastung den Körper veranlassen, den IL-6-Wert zu erhöhen, um einen entzündungshemmenden Effekt zu erreichen. Es gibt eine alternative Erklärung (ungeprüft), warum der IL-6-Wert während der Körperarbeit von McArdle-Betroffenen steigt. Es könnte eine Verknüpfung zwischen dem Glykogen-Wert in den aktiven Muskelzellen und der IL-6-Produktion geben. Körperliche Aktivität erhöht den IL-6-Wert bei gesunden Athleten (Cannon u.a., 1999; Robson-Ansley u.a., 2007). IL-6 wird von den aktiven Muskeln in das Blut abgegeben, um die Leber zum Abbau gespeicherten Glykogens anzuregen und Energie über den Blutstrom freizusetzen (Pedersen, 2001; Steensburg, 2001). Die von Lucia u.a. festgestellten erhöhten IL-6-Werte bei McArdle-Betroffenen könnten eine Folge der Knappheit an freier Glukose in den Muskelzellen sein. Pedersen, (2001) beschrieb bei Nichtbetroffenen eine Produktionssteigerung von IL-6 durch die Muskelzellen auf Grund eines Glykogenmangels. Bei McArdle-Betroffenen käme es zum selben Effekt, da das Glykogen nicht gebraucht werden kann, d.h. zur Energieerzeugung nicht zu Glukose umgewandelt werden kann. IL-6 könnte also bei McArdle-Betroffenen von den Muskelzellen freigesetzt werden in dem Versuch, die Glukoseproduktion durch die Leber zu erhöhen.

Erhöhte Cytokin-Werte bei McArdle-Betroffenen könnten mehrere Folgen haben:

1. Viele McArdle-Betroffene werden falsch diagnostiziert mit einer entzündlichen Muskelerkrankung wie Polymyositis (die oft mit Steroiden behandelt wird; Abschnitt 2.5.1). Falls McArdle auch eine entzündliche Muskelerkrankung ist, liegen solche Fehldiagnosen auf der Hand.
2. Es scheint einen Zusammenhang zu geben zwischen McArdle und Diabetes Typ II (gekennzeichnet durch eine Insulin-Resistenz). Es gibt einige Belege dafür, dass das Cytokin TNF- α (und möglicherweise das Cytokin IL-6) zu Insulin-Resistenz führen könnten (siehe Abschnitt 13.4.1.2).

3. Untersuchungen legen nahe, dass ungefähr ein Drittel aller McArdle-Betroffenen irgendwann in ihrem Leben an Angstzuständen oder Depressionen leidet (Rommel u.a., 2006; Quinlivan u.a., 2010). De Ridder u.a. (2008) meinen, dass erhöhte Werte einiger Cytokine Erschöpfung, Reizbarkeit, Demoralisierung hervorrufen und Depressionen verursachen können. Möglicherweise könnten depressive Gefühle bei McArdle-Betroffenen mit erhöhten Cytokin-Werten verknüpft sein.

Zur Zeit sind diese Schlußfolgerungen noch spekulativ, da noch nicht genügend erforscht.

9.3 Phänotyp-Modulatoren (andere Gene als *PYGM*) könnten die Symptom-Intensität bei McArdle beeinflussen

Die Gen-Kombination eines Individuums wird Genotyp genannt, der physische Effekt dieser Gene auf den Körper (einschließlich des Schweregrades der Symptome) wird Phänotyp genannt. Ein Phänotyp-Modulator ist ein zweites Gen, das den Phänotyp des ersten Gens beeinflusst. Das erste Gen bei McArdle ist das *PYGM*-Gen; eine homozygote Mutation auf dem *PYGM*-Gen führt zu McArdle. Es ist möglich, dass ein oder mehrere weitere (sekundäre) Gene einen Effekt auf die Symptom-Intensität haben. Solch sekundäres Gen ist nicht mit dem *PYGM*-Gen verbunden. Abhängig von der Art des sekundären Gens kann die Symptom-Intensität individuell variieren.

Phänotyp-Modulatoren sind eine mögliche Erklärung dafür, warum McArdle-Betroffene unterschiedliche Symptome haben können. Jüngere Forschung hat mehrere Gene identifiziert, die als Phänotyp-Modulatoren erscheinen. Es ist logisch, dass von anderen Genen kodierte Proteine, zum Beispiel Proteine, die die Glukose-Aufnahme der Muskelzellen oder die Energieerzeugung unterstützen, einen Effekt auf McArdle haben könnten. Mehrere Wissenschaftler haben Gene untersucht, die Phänotyp-Modulatoren sein könnten. Rubio u.a. (2007), Rubio u.a. (2008) und Martinuzzi u.a. (2003) untersuchten eine große Anzahl an McArdle-Betroffenen, um herauszufinden, welche (wenn überhaupt) Wirkung diese Phänotyp-Modulatoren auf die Intensität der McArdle-Krankheit haben könnten.

9.3.1 Angiotensin-konvertierendes Enzym

Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE) ist in den Skelettmuskelzellen an der Energieversorgung während körperlicher Betätigung beteiligt. Das ACE-Enzym ist auf dem ACE-Gen kodiert. Es gibt zwei Versionen des ACE-Gens, die jeweils leicht unterschiedliche genetische Sequenzen haben und leicht unterschiedliche Formen des ACE-Enzyms produzieren. Diese sind als „I“- und „D“-Form bekannt. Jeder Mensch erbt zwei Kopien des ACE-Gens, eines von jedem Elternteil. Also können zwei Kopien der D-Version des ACE-Gens (DD), zwei Kopien der I-Version (II) oder eine Kopie jeder Version (ID) geerbt werden.

Bei Menschen hat die D-Version die stärkste ACE-Enzymaktivität und die I-Version die schwächste. Man vermutet, dass Nichtbetroffene mit der I-Version mehr Glukose aus dem Blutstrom in die Muskelzellen aufnehmen können und besser auf Muskel- und Ausdauertraining reagieren. Daher nehmen Wissenschaftler an, dass McArdle-Betroffene mit der I-Version belastungsfähiger sind und weniger Symptome aufweisen. Zwei Untersuchungen haben gezeigt, dass McArdle-Betroffene mit zwei Kopien der D-Version die schwerwiegendsten Symptome haben. McArdle-Betroffene mit einer Kopie der D-Version haben mittlere Symptome und McArdle-Betroffene mit zwei Kopien der I-Version des ACE-Enzyms haben weniger schwere Symptome. (Martinuzzi u.a., 2003; Rubio u.a., 2007).

Diese Ergebnisse haben 2008 zu einer weiteren Untersuchung von Martinuzzi u.a. geführt, um zu testen, ob eine Behandlung mit dem ACE-Hemmer Ramipril McArdle-Symptome mildern würde. Ein Peptid (kleines Protein) namens Bradykinin erweitert Blutgefäße (Dilatation) und verursacht dadurch eine Senkung des Blutdrucks. ACE ist eines der Enzyme, die Bradykinin abbauen. Wenn ein ACE-Hemmer wie Ramipril genommen wird, kann weniger Bradykinin zerstört werden, und es kommt zu einem Anstieg von Bradykinin. Das führt zu einer Erweiterung der Blutgefäße, wodurch mehr Blut zu den Muskeln gepumpt werden kann und damit auch mehr Glukose und Fettsäuren und Sauerstoff zu den Muskelzellen. Nach Behandlung mit Ramipril wurde eine sehr kleine Verbesserung der Belastungsfähigkeit bei McArdle-Betroffenen mit zwei Kopien der D-Version des ACE-Enzyms beobachtet, aber nicht bei Betroffenen mit einer Kopie der D-Version und einer Kopie der I-Version.

9.3.2 Muskel – Adenosinmonophosphat – Desaminase

AMP-Desaminase ist ein Enzym der Skelettmuskelzellen, das im Prozeß des „Purinkatabolismus“ – einer Energiegewinnung in den Muskelzellen – ein Molekül namens Adenosinmonophosphat (AMP) umwandelt in das Molekül Inosinmonophosphat. Das AMP-Desaminase-Enzym ist kodiert auf dem *AMPDI*-Gen. Ein Defizit der Adenosinmonophosphat-Desaminase (AMDD) wird verursacht durch eine Mutation auf dem *AMPDI*-Gen. Die meisten AMDD-Fälle werden verursacht durch eine vorzeitige Stoppcodon-Mutation (Q12X). Dabei ändert eine einzelne Mutation des genetischen Codes den Code von „c“ zu „t“, so dass die Aminosäure Glycin durch ein vorzeitiges Stoppcodon ersetzt wird. Das Ergebnis ist ein anormal kurzes Enzym, das funktionsunfähig ist. Mutationen auf dem *AMPDI*-Gen sind sehr verbreitet. AMDD wird in ungefähr 2% aller in Forschungslaboren getesteten Muskelbiopsien gefunden (Gross, 1997).

In vielen Fällen zeigen Menschen mit einer Q12X-Mutation keine Symptome. Falls Symptome auftreten, handelt es sich um Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe im Anschluß an körperliche Belastung. AMDD wird gewöhnlich autosomal-rezessiv vererbt, Symptome treten also nur auf, wenn Mutationen auf beiden Kopien des

AMPD1-Gens vorhanden sind. Gewöhnlich treten keine Symptome der AMDD auf, wenn man nur Träger der Q12X-Mutation ist. Rubio u.a. (2008) fragten sich jedoch, ob McArdle-Betroffene größere Belastungsprobleme haben als Träger der Q12X-Mutation, als mit zwei normalen Kopien des *AMPD1*-Gens (keine Mutationen auf beiden Kopien des *AMPD1*-Gens). Sie untersuchten 44 McArdle-Betroffene europäischen Ursprungs (hellhäutig, 23 männlich, 21 weiblich), die zwei normale Kopien des *AMPD1*-Gens hatten oder Träger der Q12X-Mutation waren. Sie verglichen ihre Belastungsfähigkeit mit einem Fahrradergometer-Test. Bei den männlichen Probanden wurde kein Unterschied festgestellt, bei den weiblichen Trägern der Q12X-Mutation auf dem *AMPD1*-Gen wurde eine reduzierte Belastungsfähigkeit beobachtet.

9.3.3 Myostatin

Myostatin ist ein Protein, das an der Regulierung und Kontrolle des Wachstums der Skelettmuskeln beteiligt ist und möglicherweise auch die Muskelheilung beeinflusst. Myostatin ist auch bekannt als Wachstumsdifferenzierungsfaktor 8 und ist kodiert durch das *GDF-8*-Gen. Es könnte daher einen Effekt auf die Stärke und Fähigkeit des Muskels haben sich nach Verletzung selbst wieder herzustellen. Normalerweise hat Myostatin einen negativen Effekt auf das Wachstum des Skelettmuskels. Eine Mutation (wie die K153R Missense-Mutation) kann Myostatin funktionsunfähig machen.

Zur Zeit sind die Auswirkungen der K153R-Mutation nicht bekannt, eine Möglichkeit wäre, dass diese Mutation ein stärkeres Wachstum der Muskeln erlaubt, wodurch die Muskelstärke ebenso ansteigen würde. Bei nichtbetroffenen Frauen ist die Muskelstärke bei Vorliegen einer K153R-Mutation geringer als bei jenen ohne Mutation. Gonzalez-Freire u.a. (2009) fanden, dass weibliche McArdle-Betroffene mit einer K153R-Mutation auf dem Myostatin-Gen schwerwiegendere McArdle-Symptome hatten als weibliche McArdle-Betroffene ohne die Mutation.

9.3.4 Alpha-Actinin 3

Alpha-Actinin 3 ist ein Protein und die Hauptkomponente der Skelettmuskeln. Es spielt eine Rolle bei Muskelkontraktionen. Alpha-Actinin 3 ist kodiert durch das *ACTN3*-Gen. Die R577X-Mutation führt ein vorzeitiges Stoppcodon ein, das zum vollständigen Mangel an Alpha-Actinin 3 führt. Bei Nichtbetroffenen scheint das normale *ACTN3*-Gen zu einer längeren Belastungsfähigkeit zu führen. Spitzensportler haben häufig zwei normale Kopien des *ACTN3*-Gens, aber die Untersuchungen sind nicht eindeutig, und für einen Großteil der Bevölkerung scheint eine R577X-Mutation kein Nachteil zu bedeuten.

Lucia u.a. (2007a) stellten fest, dass weibliche McArdle-Betroffene mit der R577X-Mutation eine größere Belastungsfähigkeit zeigten als jene mit einer normalen Kopie des *ACTN3*-Gens (getestet mit dem Fahrradergometer); bei männlichen McArdle-Betroffenen

wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Auch Rubio u.a. (2007) überprüften, ob Mutationen auf *ACTN3* einen Effekt auf die Symptom-Intensität bei McArdle haben. Sie fanden keinerlei Effekt, trennten aber auch nicht die Daten von männlichen und weiblichen Probanden.

9.3.5 Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma (PPAR γ)-Coaktivator 1 Alpha

Dieses Protein ist kodiert durch das *PPARGC1A*-Gen. Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor-gamma (PPAR γ)-Coaktivator 1 Alpha ist beteiligt an der Regulierung und Ausführung von anderen Proteinen, die wiederum bei der Energieerzeugung in der Zelle eine Rolle spielen. Da eine Missense-Mutation (sinnverändernde Mutation) (G482S) sich als Ursache für eine Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit bei Nichtbetroffenen erwiesen hat, haben Rubio u.a. (2007) überprüft, ob dieses Gen einen Einfluß auf die Symptom-Intensität bei McArdle haben könnte. Das Ergebnis zeigte keinerlei Effekt, die Daten von Männern und Frauen wurden allerdings nicht getrennt.

9.4 Unter McArdle-Betroffenen gibt es einen Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes und der Art der Schmerzen

Einige McArdle-Betroffene haben konstante und dauerhafte, chronische Schmerzen. Andere haben nur durch Belastung ausgelöste Schmerzen, oder Muskelschmerzen, wenn es zu einer Muskelverletzung gekommen ist. Rommel u.a. (2006) untersuchten 24 McArdle-Betroffene. Sie befragten die Probanden, ob Schmerzen nur nach Belastung oder permanent vorlagen. Sie fanden heraus, dass die Mehrheit der McArdle-Betroffenen mit permanenten Schmerzen Frauen waren. Von den 24 Untersuchten hatten 8 permanente Schmerzen, davon waren 7 Frauen. Es gab insgesamt nur einen einzigen Mann mit permanenten Schmerzen. Daher verglichen die Autoren anschließend die Gruppe der Frauen mit permanenten Schmerzen mit denen mit belastungsinduzierten Schmerzen. Für erstere hatte der Schmerz einen größeren Einfluß auf das tägliche Leben, die Arbeit und soziale Aktivitäten. Bei den Frauen mit belastungsinduzierten Schmerzen hatten die McArdle-Symptome einen wesentlich kleineren Effekt auf ihr Leben. Die Gruppe mit permanenten Schmerzen fühlte sich erschöpfter und versuchte verstärkt Schmerzen zu vermeiden. Unterschiede jedoch hinsichtlich einer Depression und Gefühlen der Ausweglosigkeit waren nicht signifikant.

Nach Rommel u.a., (2006) waren Unterschiede im subjektiven Schmerzgefühl nicht verknüpft mit der Mutationsart auf dem *PYGM*-Gen oder der Version auf dem *ACE*-Gen. Sie stellten fest, dass Frauen mit belastungsinduzierten Schmerzen dazu neigten, den Schmerz zu ignorieren und Bewältigungsstrategien zu entwickeln; sie zeigten Ausdauer und beendeten die Aufgabe auch trotz Schmerzen. Sie spielten im Gegenteil den Schmerz herunter.

Die Frauen mit permanenten Schmerzen schienen den Schmerz stärker zu empfinden und Ängste zu entwickeln. Sie versuchten jegliche Aktivität zu vermeiden, die Schmerz verursachen konnte. Es ist nicht ersichtlich, ob es einen originären Unterschied zwischen beiden Gruppen gab, oder ob die Unterschiede auf unterschiedliche Einstellungen und Methoden der Schmerzbewältigung zurückzuführen sind.

Man könnte aus dem Bericht schließen, dass Frauen mit belastungsinduzierten Schmerzen ihrem Problem weniger Bedeutung zumaßen als Frauen mit permanenten Schmerzen. Frauen mit permanenten Schmerzen empfanden die Auswirkungen als einschneidender und klagten über Schlafstörungen und Erschöpfung. Die Autoren legen nahe, dass regelmäßige körperliche Aktivitäten der bessere Weg zur Bewältigung von McArdle-Symptomen sind als das Vermeiden von Bewegung. Sie betonen, dass der Aussagewert auf Grund der nur kleinen Anzahl von Teilnehmern (24 McArdle-Betroffene) begrenzt ist und durch größer angelegte Untersuchungen mehr nützliche Informationen gewonnen werden könnten. Sie regen an, dass in weiteren Untersuchungen auch der Frage nachgegangen wird, ob die Untergruppen (permanenter Schmerz versus belastungsinduzierter Schmerz) unterschiedlich auf therapeutische Maßnahmen reagieren, wie Glukose-Ersatz, Schmerz-Medikation oder regelmäßiges, moderates aerobes Training.

9.5 Das Geschlecht hat einen Effekt auf Phänotyp-Modulatoren und die Symptom-Intensität bei McArdle

Einige Untersuchungen legen nahe, dass weibliche McArdle-Betroffene unter schwerwiegenderen Symptomen leiden als männliche. Lucia u.a. (2008a) stellten fest, dass unter den untersuchten Patienten mittleren Alters proximaler Muskelschwund (Muskeln des Rumpfes und rumpfnah an den Extremitäten) und Schwäche häufiger bei Frauen als bei Männern gefunden wurde. In manchen Fällen mußten die Patienten sogar eine elektrische Zahnbürste benutzen, weil das manuelle Bürsten sie erschöpfte. Zusätzlich waren die wenigen Patienten mit einer beeinträchtigten Atemmuskulatur ausschließlich Frauen. Wie oben beschrieben, untersuchten Rommel u.a. (2006) 24 McArdle-Betroffene, 12 Männer und 12 Frauen. Von den 12 Frauen hatten 8 permanente Schmerzen, von den Männern nur einer.

Wie oben ausgeführt, haben Wissenschaftler gefunden, dass die Effekte von Phänotyp-Modulatoren in einigen Fällen geschlechtsabhängig sind. Bei weiblichen McArdle-Betroffenen (nicht bei Männern) führte eine Mutation auf dem Myostatin-Gen zu einem Anstieg der Symptom-Intensität (Gonzalez-Freire u.a., 2009). Lucia u.a. (2007b) stellten fest, dass die R577X-Version auf dem *ACTN3*-Gen im Vergleich zur R577R-Version auf *ACTN3* mit verbesserter Leistungsfähigkeit (Fahrradergometer) bei weiblichen McArdle-Betroffenen verbunden war, Männer jedoch keinen signifikanten Unterschied zeigten.

Es ist noch nicht bekannt, warum die Auswirkungen von Phänotyp-Modulatoren mit dem Geschlecht variieren können, aber sie bieten vielleicht eine Teilerklärung dafür, dass

mehrere Untersuchungen auf eine bei Frauen höhere Symptom-Intensität hinweisen als bei Männern.

9.6 McArdle-Symptome können schwerwiegender sein in Kombination mit einer Zweiterkrankung

9.6.1 Kombinationen von McArdle und anderen Muskelerkrankungen können die Symptome verstärken („double-trouble“)

Es ist selten der Fall, dass zwei Muskelerkrankungen zusammen auftreten, die „double-trouble“ verursachen. Vladutiu u.a. (2000) testeten 9 McArdle-Betroffene hinsichtlich anderer Muskelerkrankungen (Myopathien). Zwei hatten eine andere Muskelerkrankung, einer davon ein Q12X-Stoppcodon mit Myoadenylatdesaminase-Mangel (AMPD) als Folge, der zweite eine S113L-Missense-Mutation, die zu Carnitin-Palmitoyltransferase II-Mangel (CPT II) führte.

Sie nahmen an, dass die erste Muskelerkrankung die Schwelle für das Auftreten weiterer Symptome senkt. Aguilera u.a. (2001) berichteten von einem Fall mit biochemischem Nachweis von McArdle (R50X heterozygot) und einer mitochondrialen DNA-Punktmutation auf dem Cytochrom c Oxidase Untereinheit I (*COI*)-Gen.

Vockley u.a. (2000) berichteten von einem Fall mit der Diagnose McArdle und nur 0,4% funktionsfähiger Muskelphosphorylase, und einer heterozygoten S113L-Mutation auf dem *CPTII*-Gen. Lucia u.a. berichteten von einer 29-jährigen McArdle-Betroffenen mit McArdle und Myasthenia Gravis (einer schweren immunologisch bedingten Muskelschwäche, Anm. des Übersetzers); aerobes Training führte zu einem signifikanten Anstieg ihrer Belastungsfähigkeit.

Die Symptom-Intensität hängt von der spezifischen Kombination zweier Arten von Muskelkrankheiten ab. Der Bericht über ein kleines Mädchen mit blutsverwandten marokkanischen Eltern (Mancuso u.a. 2003) beschrieb homozygote Mutationen sowohl auf dem *PYGM*-Gen als auch auf dem Deoxyguanosin-Kinase-Gen (*dGK*). Sie starb mit 5 Monaten (siehe Abschnitt 8.1.1). Pular u.a. (2009) berichteten über einen Mann, der seit dem Alter von 14 Jahren Schwierigkeiten hatte bei körperlicher Belastung wie bergauf gehen. (Auch er hatte blutsverwandte Eltern). Seine Muskelschwäche war wesentlich ausgeprägter als gewöhnlich bei McArdle, und die anschließende Diagnose ergab sowohl McArdle als auch Calpainopathie. Calpainopathie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Dystrophie der Rumpfgürtel-Muskulatur (LGMD2A), verursacht durch Mutationen auf dem Calpain-3 kodierenden Gen.

Pular u.a. (2009) weisen darauf hin, dass dies die Notwendigkeit unterstreicht, bei ungewöhnlichen klinischen Symptomen nach weiteren Krankheiten zu forschen. (Zum Beispiel bei besonders schwerwiegenden Symptomen von McArdle-Betroffenen sollte nach einer Zweiterkrankung geforscht werden.)

9.6.2 Eine Zweiterkrankung (auch eine Nicht-Muskelerkrankung) kann McArdle-Symptome verschärfen

9.6.2.1 Bulimie und Sichelzellenanämie können McArdle-Symptome verschlimmern

Es gibt Berichte darüber, dass die Eßstörung Bulimie McArdle-Symptome verschärfen kann. Pillarisetti und Ahmed (2007) beschrieben einen McArdle-Betroffenen, der Bulimie und die Anlage zu Sichelzellenanämie hatte (mit Anlage ist gemeint, dass die Person genetisch ein Träger der Krankheit war). Die Autoren meinen, dass Bulimie Veränderungen des Elektrolythaushalts verursachen kann wie Hypokaliämie und Hypophosphatämie, die wiederum zu Rhabdomyolyse führen können. Sie weisen darauf hin, dass bei Bulimie und einer Anlage für Sichelzellenanämie die Wahrscheinlichkeit für eine Rhabdomyolyse auch bei Nichtbetroffenen erhöht ist.

9.6.2.2 Epileptische Anfälle können McArdle-Symptome verstärken

Ford u.a. (1973) beschreiben einen männlichen McArdle-Betroffenen, der außerdem unter Epilepsie litt. Anfälle führten zu Muskelkrämpfen, Spasmen und letztlich zu Rhabdomyolyse. Salmon und Turner (1965) berichteten über einen 16 Jahre alten McArdle-Betroffenen, der nach schweren epileptischen Krämpfen (sog. „grand mal“), die zu Rhabdomyolyse führten, mit McArdle diagnostiziert wurde.

9.7 Eine Zweiterkrankung könnte bei McArdle-Trägern Symptome der Krankheit hervorrufen

McArdle-Träger haben gewöhnlich keine Symptome (Quinlivan und Vissing 2007 und viele andere Veröffentlichungen). Bei einem Träger zweier ähnlicher Krankheiten, die beide Einfluß auf den Energiestoffwechsel haben, können untypisch Symptome von einer oder von beiden Krankheiten auftreten. Vockley u.a (2000) sprechen von synergistischer Heterozygotie. Sie berichten von einer Person, die McArdle-Träger war (29% des normalen Muskelphosphorylase-Wertes), Phosphorylase- b-Kinase-Mangel hatte (eine Untereinheit von GSD VI; 37% des normalen Wertes) und einen CPT II-Mangel (50% des normalen Wertes; Träger der Q12X-Mutation auf *APMD1*). Diese Beobachtungen können ein Hinweis darauf sein, dass eine Zweiterkrankung das gelegentliche Auftreten von Symptomen bei McArdle-Trägern erklären könnte.

Papadimitriou u.a. (1990) berichten von einem Mann, der erst mit 30 Jahren McArdle-Symptome entwickelte. Seine Muskelschwäche nahm mit zunehmendem Alter zu. Mit 40 Jahren hatte er nach intensiver Muskelbetätigung zweimal Myoglobinurie, aber keine Krämpfe/Kontrakturen. Ein ischämischer Unterarmtest zeigte einen Laktatanstieg (Hinweis

auf die Diagnose „kein McArdle“. Er hatte jedoch erhöhte Creatinkinase-Werte (1040 IU; Normalwert in diesem Fall ist 20-93 IU). Man stellte fest, dass er McArdle-Träger mit 25% funktionsfähiger Muskelphosphorylase war. Eine mögliche Erklärung dafür, dass dieser Mann McArdle-Symptome entwickelte, könnte sein extrem sportlicher Lebensstil (einschließlich Armeezeit) in jungen Jahren sein. Alternativ besteht die Möglichkeit einer (undiagnostizierten) Zweiterkrankung, die mit zunehmendem Alter zu einer Degeneration der Muskeln führte und McArdle-Symptome provozierte. Es ist nicht bekannt, ob die Autoren versucht haben, andere ähnliche Krankheiten auszuschließen.

Literaturempfehlungen:

„Muscle pain in myophosphorylase deficiency(McArdle disease): The role of gender, genotype, and pain-related coping“ by Oliver Rommel, Rudolf A. Kley, Gabriele Dekomien, Jörg T. Epplen, Matthias Vorgerd and Monika Hasenbring.

10. Mentale und emotionale Aspekte der McArdle-Krankheit

Zu psychologischen Auswirkungen der McArdle-Krankheit gibt es keine Veröffentlichungen. McArdle-Kinder mögen unter dem Eindruck stehen, dass ihre Eltern und Lehrer ihnen nicht glauben, dass körperliche Belastung Muskelschmerzen verursacht. Erwachsene hören möglicherweise von ihrem Hausarzt, dass sie sich die Symptome einbilden, Simulanten sind, oder dass die Symptome Folge von Übergewicht sind. Viele McArdle-Betroffene verbringen Jahre damit, Hausärzte und Fachärzte zu konsultieren, bis sie endlich eine korrekte Diagnose erhalten.

Viele empfinden eine Diagnose als positiv, da sie beweist, dass die Symptome durch eine bekannte Krankheit verursacht werden. Sie sind damit endlich in der Lage, mehr über die Krankheit und ihre Behandlungsmöglichkeiten herauszufinden. Einige sind aber auch durch die Erkenntnis deprimiert, dass ihr Zustand ihr ganzes Leben bestimmen wird. Es gibt sehr viele Wege, diese Emotionen zu verarbeiten, zum Beispiel durch Gespräche mit Freunden, der Familie oder dem Hausarzt. Die Art und Weise, wie der McArdle-Betroffene seine Symptome wahrnimmt, kann einen Effekt darauf haben, wie er im täglichen Leben damit umgehen kann.

Die Symptome sind jedoch nicht nur auf den emotionalen Bereich beschränkt. Eine Untersuchung weist darauf hin, dass einige McArdle-Betroffene unter Symptomen, ähnlich dem Chronischen Erschöpfungs-Syndrom, leiden. Es gibt vereinzelt auch Hinweise darauf, dass McArdle-Betroffene weniger gut bei Hirnfunktionstests abschneiden als Nichtbetroffene. Die Forschung dazu ist quantitativ begrenzt, und noch viel Forschungsarbeit ist hierzu notwendig.

Da McArdle-Betroffene weder Rollstuhl noch Stock benutzen, sind sie gelegentlich negativen Kommentaren durch die Öffentlichkeit ausgesetzt, die mit Unverständnis auf langsames Gehen reagiert, oder wenn ein Behindertenparkplatz in Anspruch genommen wird. Selbst unter Freunden und in der Familie setzen viele Erwachsene Mechanismen ein, die ihnen Ruhepausen erlauben, ohne dass andere es bemerken. Man gibt zum Beispiel vor, die Schnürsenkel binden zu müssen, in ein Schaufenster zu gucken oder mit dem Handy zu telefonieren.

Viele McArdle-Betroffene profitieren vom Besuch eines Spezialisten, der sie mit Informationen über die neuesten Theorien und Behandlungsmöglichkeiten auf dem Laufenden halten kann. McArdle-Betroffene mögen es auch als hilfreich empfinden, „Schicksalsgenossen“ zu treffen, zum Beispiel auf der jährlichen AGSD-UK Konferenz. (In Deutschland das jährliche Treffen der Selbsthilfegruppe Glykogenose; Anmerk. des Übers.) . Es gibt mehrere Online-Chat-Gruppen, die die Gelegenheit bieten, andere Betroffene zu treffen. Das ist besonders wertvoll, da die Krankheit selten ist. Man sollte jedoch immer erst einen Spezialisten oder den Hausarzt aufsuchen, bevor man Empfehlungen oder Vorschlägen aus Online-Diskussionen folgt.

10.1 Viele McArdle-Betroffene haben Symptome ähnlich denen des Chronischen Erschöpfungssyndroms

Fast die Hälfte (40%; 18 von 45) der McArdle-Betroffenen, die die UK-McArdle-Ambulanz besuchten, berichtete von Symptomen ähnlich denen des Chronischen Erschöpfungssyndroms (Quinlivan u.a., 2010). Quinlivan u.a. (2007) nehmen an, dass die Tatsache, dass viele Betroffene Jahre verbringen bis sie eine Diagnose erhalten, der Grund für häufig auftretende Chronische Erschöpfung, Depression und Ängste ist. Es ist eine verständliche Reaktion auf viele Jahre hilflosen Fragens „Was stimmt mit mir nicht?“ Das Chronische Erschöpfungssyndrom (CFS-chronic fatigue syndrome) verursacht langfristige Müdigkeit, die Einfluß auf das tägliche Leben hat. Es ist durch Schlaf oder Ruhepausen nicht zu beeinflussen. CFS ist auch bekannt als ME, der myalgischen Enzephalomyelitis. Myalgie bedeutet Muskelschmerzen und Enzephalomyelitis bedeutet Entzündung des Hirns und des Rückenmarks.

Die Gründe für diese Symptome bei McArdle-Betroffenen mögen nicht dieselben sein wie bei Nichtbetroffenen, daher mögen auch einige Behandlungsmethoden nicht angemessen sein. Eine Methode nennt sich Pacing (etwa: stufenweise Aktivitätssteuerung“). Es ermöglicht eine Ausbalancierung der täglichen Aktivitäten und vermeidet damit das Schwanken zwischen guten und schlechten Tagen. Viele Menschen neigen dazu, sich an „guten“ Tagen, wenn man sich gut fühlt, mit Aktivitäten zu übernehmen, so dass der nächste Tag ein „schlechter“ wird, weil die Erschöpfung zur Ruhe zwingt. Pacing ist eine Technik, die Aktivitäten an „guten“ Tagen auf ein sinnvolles Maß zu beschränken, so dass die Müdigkeit am nächsten Tag geringer ist, und ein „schlechter“ Tag vermieden wird. Für McArdle-Betroffene könnte dies eine gute Methode sein, mit Symptomen der Chronischen Erschöpfung besser umzugehen und damit die Lebensqualität zu steigern. Es soll noch einmal daran erinnert werden, dass die Ursachen für Chronische Erschöpfung bei McArdle-Betroffenen und Nichtbetroffenen nicht die gleichen sein müssen, und dass die Behandlungsmethoden nicht einfach übertragbar sind. Es gibt bisher dazu keine Forschungsergebnisse mit McArdle-Betroffenen.

10.2 Mangel an Muskelphosphorylase könnte einen Einfluß auf die Hirnfunktion haben

Edelstyn und Quinlivan (2007) beschrieben eine Pilotstudie zur neuropsychologischen Leistung (Hirnfunktion) von McArdle-Betroffenen. Zehn McArdle-Betroffene wurden mit zehn Nichtbetroffenen verglichen. Ihre Leistungen waren signifikant schlechter im Testbereich der Redegewandtheit und des Sprachgedächtnisses, und weniger gut bei einigen anderen kognitiven Tests, verglichen mit Nichtbetroffenen. Das läßt vermuten, dass der Mangel an Muskelphosphorylase auch für die Hirnfunktion von Nachteil ist. Es gibt hierzu mehrere mögliche Erklärungen.

Im Hirn von Nichtbetroffenen läßt sich Muskelphosphorylase, Hirnphosphorylase und ein „Dimer“ (Paar), bestehend aus Hirn- und Muskelphosphorylase, nachweisen. Muskelphosphorylase liefert im Hirn 25% der gesamten funktionsfähigen Phosphorylase (Bresolin u.a., 1983). Bei McArdle-Betroffenen ist Muskelphosphorylase auch im Hirn nicht vorhanden, dadurch könnte die gesamte Menge an Glykogenphosphorylase im Hirn reduziert sein. Im Ruhezustand verbraucht das Hirn 60% der für den ganzen Körper benötigten Glukose (Berg u.a., 2008). Der Mangel an Muskelphosphorylase könnte die Hirnfunktion von McArdle-Betroffenen direkt beeinflussen durch Minderung der Glukose, die dem Hirn zur Verfügung steht.

80% des Vitamins B6 im Körper ist mit Muskelphosphorylase verknüpft (Beynon u.a., 1995). Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) ist die stoffwechselaktive Form des Vitamins B6. Viele Reaktionen im Aminosäure-Stoffwechsel sind auf PLP angewiesen, wie Decarboxylasen, die für die Synthese von Neurotransmittern erforderlich sind. Eine adäquate PLP-Versorgung des Hirns ist daher wesentlich für eine normale Hirnfunktion (Williams, 2003). Ein Fehlen der Muskelphosphorylase könnte zu einer Senkung des verfügbaren PLP sowohl im Hirn als auch im ganzen Körper führen (Beynon u.a., 1995).

Es ist gezeigt worden, dass Muskel- und Hirnphosphorylase sich verknüpfen können (besprochen in Wright, 2009). Falls Muskelphosphorylase vorhanden, aber nicht funktionsfähig ist (bei wenigen McArdle-Betroffenen), könnte sich diese Muskelphosphorylase an Hirnphosphorylase binden, die damit ebenfalls funktionsunfähig würde.

Eine Anhäufung von Glykogen im Hirn könnte sich nachteilig auswirken. Edelstyn und Quinlivan (2007) erwähnen den Bericht über einen McArdle-Betroffenen, bei dem mit Magnetresonanzspektroskopie krankhafte Ablagerungen an Glykogen im Hirn entdeckt wurden. Sie vermuten auch, dass der anormale Anstieg von Ammoniak bei McArdle während körperlicher Belastung Auswirkungen auf die Psyche haben könnte.

Es muß angemerkt werden, dass bislang nur eine einzige Untersuchung über psychische Funktionen vorliegt (Edelstyn und Quinlivan), und weitere Untersuchungen zur Überprüfung der bisherigen vorläufigen Erkenntnisse notwendig sind.

10.3 Psychologische Probleme

Zum psychologischen Effekt von McArdle gibt es keine veröffentlichten Informationen. McArdle-Betroffene haben individuell berichtet über Kindheitstraumata, tägliche Peinlichkeiten, Depression, Angst und in einigen Fällen wahrscheinlich auch Hysterie und Übersensibilisierung (Hypochondrie). Diese Erfahrungen sind wahrscheinlich ähnlich denen von Menschen mit anderen seltenen Krankheiten. Wenn nicht eine spezifische Quelle angegeben wird, beruhen folgende Informationen auf rein individuellen Berichten.

10.3.1 Vor der Diagnose

10.3.1.1 Die psychologische Situation eines nicht-diagnostizierten McArdle-Kindes

Die meisten McArdle-Betroffenen haben erst als Erwachsene eine Diagnose erhalten, haben daher ihre Kindheit in einem ständigen Kampf um die Bewältigung körperlicher Anforderungen verbracht, ein Problem empfindend, aber nicht wissend, dass definitiv eines vorlag. Einige McArdle-Kinder hatten zusätzlich das Problem, dass ihre Eltern ihnen keinen Glauben schenkten. Sie sind vielleicht gehänselt und schikaniert worden, wenn sie in Spiel und Sport nicht mithalten konnten.

10.3.1.2 Eine schnelle Diagnose in der Kindheit ist das Beste

Eine schnelle Diagnose, idealerweise in der Kindheit, schützt wahrscheinlich vor vielen psychologischen Problemen. Eine frühe Diagnose erlaubt dem Kind, mit entsprechenden Empfehlungen aufzuwachsen (wie regelmäßige moderate körperliche Betätigung) und intensive Belastung zu vermeiden, die zu Muskelschäden führt. Eine frühe Diagnose erlaubt den Eltern, die Sportlehrer darüber zu informieren, dass das Kind nicht über seine Grenzen hinaus getrieben werden darf. Eine frühe Diagnose erlaubt dem Kind, Freunde und Familie über seine Grenzen zu informieren und damit auch zu lernen, mit Situationen, wie einer notwendigen Ruhepause, selbstverständlich umzugehen und keine Schamgefühle zu entwickeln.

10.3.1.3 Die psychologische Situation eines nicht-diagnostizierten McArdle-Erwachsenen

McArdle-Erwachsene ohne Diagnose leben häufig in dem Gefühl, dass ihr Hausarzt nicht an die Echtheit ihrer Symptome glaubt und sie als Hypochonder oder Simulanten abweist. Sie empfinden auch, dass Freunde und Familie nicht so recht glauben, dass die Symptome tatsächlich vorhanden sind. Eine Situation, in der man weiß, etwas stimmt nicht, aber es gibt keine Diagnose dafür, ist deprimierend und frustrierend. Familie und Freunde werden in so einer Situation auch nicht sehr mitfühlend sein. Wut und Ärger über Familienmitglieder, Freunde und Hausärzte sind häufig die Folge, da keiner dem Problem Glauben schenkt. Bevor der McArdle-Betroffene diagnostiziert wird, fühlt er sich isoliert, da niemand seine Probleme teilt, geschweige denn, ihm glaubt.

10.3.2 Der lange Weg zu einer Diagnose

10.3.2.1 Bis zu einer korrekten Diagnose kann sehr viel Zeit vergehen

Viele McArdle-Betroffene bemühen sich jahrelang um eine korrekte Diagnose. Sie mußten dazu viele verschiedene Ärzte und Fachärzte aufsuchen. Auf Grund einer Untersuchung an 45 McArdle-Betroffenen berichten Quinlivan u.a. (2010), dass 84% seit dem Alter von 10 Jahren oder jünger Symptome hatten, aber ungefähr die Hälfte (49%) ihre Diagnose mit mehr als 30 Jahren erhielten. Man kann also davon ausgehen, dass es ungefähr 10-20 Jahre braucht, bis ein Betroffener eine korrekte Diagnose erhält. Viele Betroffene haben Fehldiagnosen erhalten, und etliche werden in Folge auch falsch behandelt worden sein. In Abschnitt 2.5.1 werden einige Beispiele von Krankheiten gegeben, die Fehldiagnosen zugrunde lagen.

10.3.2.2 Viele Ärzte vermuten bei McArdle Hypochondrie, Simulantentum oder Probleme des Übergewichts

McArdle ist ein realer Zustand mit einer physischen Ursache (Mangel an Muskelphosphorylase). Es ist vieles bekannt über die Ursache, die Auswirkungen auf den Körper und derzeitige Behandlungen (in diesem Handbuch dargestellt). Ärzte jedoch, die niemals davon gehört haben, weisen McArdle-Patienten häufig als Hypochonder oder Simulanten ab. Hypochondrie ist eine mentale Störung. Ein Hypochonder glaubt, körperlich erkrankt zu sein, der Arzt ist jedoch nicht in der Lage, entsprechende Symptome zu finden. In einigen Fällen kann die psychische Konditionierung zu physischen Symptomen führen. Hypochonder gehen in der Regel häufig zum Arzt, weil sie große Ängste über ihre Symptome entwickeln.

Es ist verständlich, dass ein Arzt einen McArdle-Betroffenen, der ihn regelmäßig besucht, aber einen normalen und gesunden Eindruck macht, für einen Hypochonder halten kann. Ein Simulant dagegen gibt nur vor Symptome zu haben, für eine Krankschreibung, finanzielle Vorteile (Behinderten-Zuschüsse) oder andere Zwecke (mehr Aufmerksamkeit von Familienmitgliedern).

Viele Hausärzte haben noch nie von McArdle gehört und erkennen die Symptome nicht. Viele McArdle-Betroffene sind übergewichtig (siehe Abschnitt 4.2.3). Es ist ebenso verständlich, dass ein Arzt bei einem übergewichtigen Patienten, dem körperliche Belastung schwerfällt, und der Muskelschmerzen hat, zunächst das Übergewicht für die Ursache aller Probleme hält und mehr körperliche Betätigung empfiehlt.

10.3.3 Nach der Diagnose

10.3.3.1 Die McArdle-Diagnose ist gestellt

Viele Betroffene empfinden Erleichterung, wenn die Diagnose endlich bekannt ist, besonders wenn sie lange darum gekämpft haben. Sie fühlen sich bestätigt, da nun für alle auf der Hand liegt, dass die Probleme echt sind. Eine Diagnose erlaubt, sich über die Krankheit zu informieren, online oder mit Literatur, und mehr über Behandlungen herauszufinden. Außerdem kann man online mit anderen Betroffenen in Kontakt treten und darüber Unterstützung erfahren.

10.3.3.2 Umgang mit der Diagnose einer chronischen Erkrankung

Obwohl viele Betroffene nach der Diagnose zunächst Erleichterung empfinden, stellt die Diagnose einer chronischen Erkrankung eine weitere Herausforderung dar. Im Folgenden werden einige allgemeine Informationen über den Umgang mit der Diagnose einer chronischen Erkrankung gegeben. De Ridder u.a. (2008) definieren „chronische Erkrankung“ als eine anhaltende Störung, die eine normale Lebens- und Funktionsweise beeinträchtigt. De Ridder u.a. behaupten, dass ungefähr die Hälfte der Bevölkerung in einem chronischen körperlichen Zustand ist, der medizinische Behandlung erforderlich macht. Dazu gehören Diabetes (teilweise kontrollierbar durch Medikation) oder Rheumatoide Arthritis (mit Körperbehinderung und Schmerz). Chronische Erkrankungen können die individuelle Lebensweise in vielerlei Hinsicht verändern, zum Beispiel durch Einschränkung der normalen Aktivitäten.

Quinlivan u.a. (2010), stellten fest, dass 31% (14 von 45) der McArdle-Betroffenen zu irgend einem Zeitpunkt wegen Angstzuständen und/oder Depressionen behandelt worden sind. Rommel u.a. (2006) berichteten, dass 29% (7 von 27) der McArdle-Betroffenen leichte Depressionen hatten. De Ridder u.a. (2008) merken an, dass Angstzustände, Depressionen und andere negative Gefühle typisch für chronisch Kranke sind. Emotionale Reaktionen auf chronische Erkrankungen können auf zwei verschiedene Weisen ausgedrückt werden; Vermeidung und Unterdrückung der Emotionen oder ihre Wahrnehmung und Kommunikation. Trotz der allgemeinen Überzeugung, dass es besser ist, seine Emotionen auszudrücken, weisen die Autoren auf Kulturunterschiede hin. In expressiven Kulturen wie Nordamerika oder Westeuropa ist dies leichter als in emotional weniger expressiven, zum Beispiel asiatischen Kulturen. De Ridder u.a. überprüften viele Untersuchungen mit dem Ergebnis, dass das zum Ausdruck-Bringen von Emotionen zu Verbesserungen führte hinsichtlich der physischen Aktivität, der Mobilität, der beklagten Symptome und sogar hinsichtlich positiver Veränderungen des Körpers, die in Labortests meßbar waren (ein Beweis, dass die Veränderungen nicht nur auf subjektiver Wahrnehmung beruhten). Eine Diskussion der Emotionen und Gefühle, die mit der Diagnose einer chronischen

Krankheit verbunden sind, könnte eine direkte Hilfe für die Betroffenen sein. Menschen, die sich über ihre Gefühle nicht äußern und sie in sich hineinfressen, stehen wahrscheinlich stärker unter Stress. Stress hat bekanntlich einen negativen Effekt auf die Gesundheit. Ein Gespräch über Gefühle und Emotionen kann auch darum gut tun, weil es zu einer stärkeren Verbundenheit mit dem Freund, Verwandten oder der medizinischen Fachkraft führen kann.

Die Herausforderung besteht darin, sein Leben den Bedingungen von McArdle anzupassen. De Ridder u.a. weisen darauf hin, dass viele chronisch Kranke erhöhte Cytokin-Werte haben (siehe Abschnitt 9.2 zu Cytokin IL-6). Es hat sich gezeigt, dass einige Cytokine zu Gefühlen der Erschöpfung, Reizbarkeit, Entmutigung und depressiven Stimmungen führen können. Der Wechsel von Gefühlen und Emotionen hat hier einen biochemischen Hintergrund. Bei Rheumatoider Arthritis haben Medikamente, die den Effekt von Cytokinen blockieren, die Gefühlslage der Betroffenen verbessert. Es ist zur Zeit nicht bekannt, ob Cytokine bei McArdle-Betroffenen denselben Effekt haben bzw. ob eine medikamentöse Behandlung von Nutzen wäre.

Menschen zeigen mit dem Bedürfnis nach Ruhe eine natürliche Reaktion auf Krankheit; Energie wird gespeichert und die Heilung unterstützt (de Ridder u.a., 2008). Nicht immer jedoch ist diese Reaktion sinnvoll. Sie steht in Gegensatz zu der inzwischen ausgesprochenen Empfehlung an McArdle-Betroffene, eine moderate körperliche Belastung anzustreben (siehe Abschnitt 4.2).

Einige chronisch Kranke finden es schwierig, einer neuen Diät, einem Training oder anderen Ratschlägen zu folgen. Es ist wahrscheinlich das Gefühl, viel Zeit und Kraft aufzuwenden ohne die Gewißheit eines Fortschritts. Einige leiden an schweren Depressionen, andere fühlen sich schuldig, nicht der „idealen Diät“ oder dem „idealen Trainingsprogramm“ zu folgen, oder sie ängstigen sich wegen negativer Effekte der Krankheit wie zum Beispiel Ängste über Muskelschwund im Alter. Die Autoren bemerken dazu, dass Menschen mit einer positiven Grundhaltung ihre Situation besser in den Griff bekommen und ihr Wohlbefinden damit steigern.

De Ridder u.a. (2008) beschreiben eine Person, die sich erfolgreich auf die neue Situation einer chronischen Krankheit eingestellt hat. Das bedeutet, die Arbeit ist im Einklang mit der Behinderung arrangiert, die Beziehungen zu Freunden und Familie sind stabil und die emotionale Lage ist ausgewogen. Es existieren keine psychischen Störungen, die Behinderung hat keinen negativen Einfluß auf das tägliche Leben; man ist in der Lage, seine Aufgaben, auch einen Beruf, zu gestalten, wie man es sich vorstellt. Eine Person, die sich erfolgreich an die Erfordernisse der chronischen Krankheit angepaßt hat, kann zufrieden und glücklich mit dem Leben sein.

10.3.3.3 Psychologische Aspekte zur Wahrnehmung von McArdle durch andere

McArdle-Betroffene haben hierzu mehrere Problembereiche erwähnt. Dazu gehört, dass man total „normal“ aussieht. Da der McArdle-Betroffene keinen Rollstuhl oder Stock benutzt, realisieren viele Menschen nicht, dass längeres Gehen Schwierigkeiten bereiten kann. Manche McArdle-Betroffene finden es peinlich, eine körperliche Aktivität, zum Beispiel während eines Sportkurses oder einer Wanderung mit Freunden, zu unterbrechen. Wenn der Kursleiter oder die Freunde nicht informiert sind, kann es unangenehm sein, als einziger eine Unterbrechung nötig zu haben. Insbesondere ist dies für einen jungen Menschen, einen jungen Mann schwierig, da dieser von außen als besonders fit und leistungsfähig angesehen wird. Einige McArdle-Betroffene, die Behindertenparkplätze oder Aufzüge statt Treppen benutzen, ist vorgeworfen worden, dies unangemessen zu tun. Viele werden auch Verärgerung, Niedergeschlagenheit, Frustration empfinden, wenn Freunde, Familie, Kollegen ihnen helfen müssen. Strategien, die es McArdle-Betroffenen erlauben zu verweilen ohne Aufmerksamkeit zu erregen, sind weit verbreitet. Dazu gehören ständiges Zubinden der Schuhe, häufiges Schaufenstergucken oder die vorgetäuschte Nutzung des Handys.

10.3.4 Positive Schritte für den Umgang mit diesen Problemen

Der Besuch eines Spezialisten (wie die McArdle-Ambulanz mit Dr. Quinlivan) wird von vielen McArdle-Betroffenen als große Hilfe empfunden. Anders als ein Hausarzt, der möglicherweise noch nie einen McArdle-Betroffenen gesehen hat, hat ein Spezialist regelmäßig mit McArdle-Patienten zu tun. Er versteht die Probleme besser und weiß, was normal oder was ungewöhnlich für einen McArdle-Betroffenen ist. Fachleute sind an Forschung und klinischen Versuchen beteiligt und halten sich daher auch hinsichtlich der neuesten Theorien und Behandlungsmöglichkeiten auf dem Laufenden.

Kontakt mit anderen Betroffenen erweist sich für viele McArdle-Betroffene als großer Vorteil. Chatgruppen auf E-mail (wie GSDnet) oder im Internet (wie auf Facebook→McArdle-Disease) geben McArdle-Betroffenen die Möglichkeit, Informationen zu vergleichen und Hinweise und Tips auszutauschen. Auch Ratschläge von Spezialisten können voneinander abweichen, und dies ist ein Weg, darüber zu diskutieren. Man lernt auch schneller, ob und wann neue Behandlungswege entwickelt wurden.

10.3.5. Websites und Internet-Quellen für Interessierte

In Tabelle 10.1 sind mehrere Websites und eine E-mail-Chatgruppe aufgelistet, die die Möglichkeit eröffnen, mit anderen Betroffenen in Kontakt zu treten. Man sollte jedoch nie vergessen, dass viele, die hier ihre Ansichten und Meinungen ausdrücken, keine Experten sind. Es kann auch sein, dass es sich im Einzelfall um eine andere Krankheit handelt

Organisation	Organisationstyp	Website-Adresse
Selbsthilfegruppe (SHG) Glykogenose Deutschland e.V.	Gemeinnützige Einrichtung	www.glykogenose.de
AGSD-UK	Gemeinnützige Einrichtung	Http://www.agsd.org.uk/
AGSD-USA	Gemeinnützige Einrichtung	Http://www.agsdus.org/
Facebook	Patienten-Chatgruppe	Http://www.facebook.com/group.php?gid=2646925066
Muscular Dystrophy Campaign (MDC)	Gemeinnützige Einrichtung	Http://www.muscular-dystrophy.org/
Personal website	Website und Patienten-Chatgruppe	Http://mcardlesdisease.org
NORD Rare disease community	Patienten-Chatgruppe (wird von McArdle-Betroffenen nicht viel benutzt)	Http://www.inspire.com/groups/rare-disease/discussion/glycogen-storage-disease-v-mcardles-disease/
GSDnet	E-mail Chatgruppe für Menschen mit Glykogenspeicher-Krankheiten, einschließlich McArdle	Http://www.agsd.org.uk/Communications/GSDNet/tabid/1017/Default.aspx
Pubmed	Wissenschaftliche Quelle. Suchmaschine für medizinische und wissenschaftliche Veröffentlichungen; Suche erfolgt mit Titel, Autor und Datum.	Http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Google scholar	Google-Quelle. Suchmaschine für medizinische und wissenschaftliche Veröffentlichungen. Suche mit Eingabe von Titel, Autor und Datum.	Http://scholar.google.co.uk/schhp?hl=en&tab=ws
Google books	Google-Quelle. Suchmaschine für veröffentlichte Bücher durch Eingabe von Titel, Autor, Datum oder Thema. Für einige Bücher ist eine vollständige oder teilweise freie Einsicht verfügbar.	Http://books.google.co.uk/bkshp?hl=en&tab=sp

Tabelle 10.1 Nützliche Websites für McArdle-Betroffene. Es wird keine Verantwortung für die Richtigkeit der Informationen auf diesen Websites übernommen.

oder eine Fehldiagnose vorliegt. Daher ist immer wichtig, vor Anwendung irgendwelcher Empfehlungen oder Vorschläge einen Spezialisten aufzusuchen.

Weiterführende Informationen zum Chronischen Erschöpfungssyndrom und ME auf folgender Website. (Es ist wichtig, daran zu erinnern, dass die Ursachen für Symptome der Chronischen Erschöpfung bei McArdle-Betroffenen nicht dieselben sein müssen wie bei Nichtbetroffenen, daher auch einige Behandlungen nicht geeignet sind.

[Http://www.nhs.uk/me/intoduction.asp](http://www.nhs.uk/me/intoduction.asp)

11. McArdle und Sexualität, Schwangerschaft und Geburt

Sexuelle Aktivitäten verlangen Bewegung und körperlichen Einsatz. Es gibt nur sehr wenige Veröffentlichungen, die dieses Thema erwähnen, aber es gibt Berichte darüber, dass sexuelle Aktivitäten bei männlichen und weiblichen McArdle-Betroffenen zu Muskelkrämpfen führen können. Auch die veröffentlichten Ratschläge sind nicht sehr zahlreich; dazu gehört bekanntlich, ein zuckerhaltiges Getränk vor einer geplanten Aktivität (wie der sexuellen) zu trinken. Ein Sexualtherapeut, der bei Problemen, wie zum Beispiel einer eingeschränkten Mobilität, berät, wäre sicher ein guter Gesprächspartner.

Weibliche McArdle-Betroffene haben berichtet, dass Symptome sich ein oder zwei Wochen vor der Menstruation (monatliche Blutung) verschlimmern. Bisher gibt es keine Untersuchungen darüber, die dies bestätigen oder eine Erklärung dafür liefern.

Auch zu einem möglichen Effekt von McArdle auf die Fruchtbarkeit gibt es keine veröffentlichten Informationen, aber es ist wahrscheinlich, dass McArdle weder bei Männern noch bei Frauen einen Einfluß auf die Fruchtbarkeit hat, so dass eine angemessene Verhütung erforderlich ist, wenn Schwangerschaft nicht erwünscht ist.

McArdle scheint das Risiko für Schwangerschaft und Geburt nicht zu erhöhen. Die meisten Frauen können vaginal gebären. Nur eine geringe Anzahl von Frauen mit McArdle gebären mit Kaiserschnitt; das entspricht ungefähr der Anzahl nichtbetroffener Frauen mit Kaiserschnitt. Einige Frauen berichten über mildere McArdle-Symptome während der Schwangerschaft, dies ist durch publizierte Daten bisher nicht bestätigt worden.

McArdle-Tests für Ungeborene oder Neugeborene sind bisher nicht verfügbar. Ein genetischer Berater kann Informationen zur Wahrscheinlichkeit einer Vererbung von McArdle geben.

11.1 Sexuelle Aktivität

Sexuelle Aktivitäten erfordern gewöhnlich körperlichen Einsatz; dies kann eine statische Belastung sein (das Anspannen der Muskeln über längere Zeit, um eine Position zu halten wie bei Yoga) oder über längere Zeit sich wiederholende Bewegungen oder schnelle Bewegungen. Es ist offensichtlich, dass die Belastungsfähigkeit auch bei sexuellen Aktivitäten durch McArdle beeinflusst wird. Leider gibt es kaum eine veröffentlichte Information über die Auswirkungen von McArdle auf Sexualität und intime Beziehungen. Hockaday u.a. (1964) berichteten über einen 51-jährigen McArdle-Betroffenen, der stärkere Muskelschmerzen in den Beinen nach Sexualverkehr in der vorhergehenden Nacht beobachtet hatte. Quinlivan u.a. (2010) berichten ebenfalls über Muskelschmerzen mit oder ohne Myoglobinurie als Folge des Sexualverkehrs bei weiblichen und männlichen Betroffenen. Für den Mangel an Informationen gibt es mehrere Gründe. Erstens mag es McArdle-Betroffenen peinlich sein, diese Probleme gegenüber dem Hausarzt anzusprechen, zweitens sind diese Ärzte in der Regel Neurologen und Muskel-Spezialisten und haben daher keinerlei

Erfahrung mit (und wahrscheinlich auch kein Interesse an) sexuellen Problembereichen. Der zuständige Ansprechpartner sollte ein Sexualtherapeut sein, der auch für Spezialprobleme wie einer eingeschränkten Mobilität ein offenes Ohr hat.

Da publizierte Ratgeber fehlen, hier einige Empfehlungen:

- Anwendung von Ratschlägen für Menschen mit eingeschränkter Mobilität (zum Beispiel Ratgeber für Menschen mit Arthritis); zusammen mit dem Wissen über McArdle die Vermeidung von Bewegungen oder Positionen, die Schmerzen verursachen oder zu Muskelschäden oder Kontrakturen führen können.
- Berücksichtigung der neuesten Empfehlungen zu körperlicher Belastung. Wenn möglich, sollte man sich langsam in Schwung bringen, bis der „second wind“ erreicht ist. Der einzige veröffentlichte Hinweis zu McArdle und Sexualität ist die Empfehlung von Quinlivan u.a. (2007), vor einem vitalen körperlichen Einsatz ein zuckerhaltiges Getränk zu sich zu nehmen.
- Kommunikation, d.h. die Bereitschaft, mit dem Partner darüber zu sprechen, was man möchte, was möglich ist, was gar nicht geht, was man genießt, was einem unangenehm ist, wann eine Pause sinnvoll ist oder die Position verändert werden muß, wenn die Muskeln anfangen zu schmerzen.
- Der Einsatz von Kissen oder anderen Hilfsmaßnahmen kann sinnvoll sein, um die Muskelarbeit in bestimmten Positionen zu unterstützen.

11.2 Menstruation, körperliche Belastung und Schmerzwahrnehmung

Es gibt keine Publikationen über die Auswirkungen weiblicher Hormone und des weiblichen Menstruationszyklus auf McArdle. In Einzelfällen wird über eine Verschlimmerung der McArdle-Symptome ein oder zwei Wochen vor der Menstruation (monatliche Blutung) berichtet. Mögliche Erklärungen könnten sein:

- Der Menstruationszyklus könnte einen physischen Einfluß auf die Belastungsfähigkeit haben.
- Der Menstruationszyklus könnte physisch oder mental die Schmerzwahrnehmung beeinflussen.
- Der Menstruationszyklus könnte mental einen Einfluß darauf haben, wie belastend Frauen die McArdle-Symptome empfinden.

Zu diesen Themen sind leider keine Informationen verfügbar; einige Forschungsergebnisse zu ähnlichen Problembereichen bei nichtbetroffenen Frauen werden weiter unten diskutiert. Der Menstruationszyklus kann in zwei Phasen unterteilt werden, die Zeit zwi-

schen Beginn der Blutung und dem Eisprung (Follikelphase) und die Zeit zwischen dem Eisprung und dem Beginn der Blutung (Lutealphase).

11.2.1 Hat der Menstruationszyklus Einfluß auf die Belastungsfähigkeit von nichtbetroffenen Frauen?

Zu diesem Thema gibt es viele Forschungsergebnisse. Insbesondere haben sich Untersuchungen mit dem Einfluß des Menstruationszyklus auf die Leistung von Athletinnen beschäftigt. Nach Janse de Jonge (2003) weist die gegenwärtige Literatur darauf hin, dass der VO_2max durch den Menstruationszyklus nicht beeinträchtigt wird (siehe Abschnitt 6.4.4.1 über den VO_2max), danach hat der Menstruationszyklus keinen Einfluß auf die Leistung der Athletinnen.

Die Autoren erwähnen jedoch, dass einige Studien über nichtbetroffene Frauen auf eine höhere Herz-Kreislauf-Belastung bei moderater Belastung in der mittleren Lutealphase hinweisen. Sie merken an, dass die Belastungsdauer bis zur Erschöpfung bei Athletinnen während der mittleren Lutealphase (wenn die Temperatur erhöht ist) reduziert ist. Das könnte darauf hinweisen, dass McArdle-Betroffene während der mittleren Lutealphase eine körperliche Betätigung als belastender empfinden, besonders bei sehr hohen Temperaturen.

11.2.2 Untersuchungen zur Schmerzwahrnehmung bei nichtbetroffenen Frauen

Riley u.a. (1999) überprüften 16 Untersuchungen, die nichtbetroffene, gesunde, schmerzfreie Frauen daraufhin getestet hatten, ob ihre Schmerzerfahrungen in unterschiedlichen Phasen des Menstruationszyklus variieren. Sie fanden heraus, dass Frauen während der Follikelphase am wenigsten Schmerzen empfanden durch Druck, Kälte, Hitze und ischämische Muskelschmerzen. Die Autoren merken an, dass der Vergleich der Untersuchungen nicht ganz einwandfrei ist, da unterschiedliche Reize zur Schmerzerzeugung verwendet wurden (Druck, Hitze oder Kälte). Die kleine Anzahl der Probanden und möglicherweise die Schwierigkeiten der Wissenschaftler, die Phase des Menstruationszyklus exakt zu definieren, könnten weitere Probleme darstellen.

Pfleeger u.a. (1997) führten einen ischämischen Unterarmtest mit 11 nichtbetroffenen Frauen durch. Die Frauen wurden gebeten, den Zeitpunkt zu nennen, zu dem der Unterarm-Schmerz zu groß wurde, um die körperliche Betätigung fortzusetzen. Blutdruck und Schmerzwert beim Unterarmtest wurden zu verschiedenen Zeiten des Menstruationszyklus aufgezeichnet. Sowohl Schmerzempfinden als auch Blutdruck zeigten die höchsten Werte in der Lutealphase. Hoeger Bement (2009) jedoch kam zu gegensätzlichen Resultaten. Ein Unterarmtest zeigte keine Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung hinsichtlich der Phase des Menstruationszyklus. Mehr Forschung ist notwendig!

11.2.3 Zyklusabhängige emotionale Schwankungen könnten dazu führen, dass McArdle-Symptome als schlimmer wahrgenommen werden

Es ist möglich, dass hormonelle Schwankungen einen Einfluß auf die Wahrnehmung der Symptome haben. Nichtbetroffene Frauen berichten häufig über emotionale Veränderungen während ihres Menstruationszyklus. Die dramatischste Phase liegt kurz vor der Menstruationsblutung und ist bekannt als „prämenstruelles Syndrom“ (PMS). Es wird angenommen, dass alle Frauen – individuell unterschiedlich – zumindest leichte PMS-Symptome haben. Da zu diesen Symptomen depressive Gefühle, eine Neigung zum Weinen und Ängstlichkeit gehören, empfinden vermutlich McArdle-Betroffene ihre Symptome während des prämenstruellen Syndroms als schlimmer, obwohl die Unterschiede wahrscheinlich nicht in den Symptomen sondern in der Stimmung liegen.

Es ist berichtet worden, dass Symptome chronischer Krankheiten sich verschlimmern können, wenn Frauen PMS-Symptome empfinden. Beispiele für Krankheiten, die sich während der prämenstruellen Phase verschlimmern, sind Migräne (Dzoljic u.a., 2002), Epilepsie (Hussain u.a., 2007), Asthma (Pereira Vega u.a., 2010), Reizdarm (Houghton u.a., 2002), Rheumatoide Arthritis und Diabetes (Case und Reid, 1998). Es scheint keinerlei veröffentlichte Informationen darüber zu geben, ob Symptome von Muskelerkrankungen sich während des Menstruationszyklus verschlimmern, Es ist daher wahrscheinlich, dass es zu diesem Thema noch keine Forschung gibt.

11.3 Fruchtbarkeit und Empfängnisverhütung

Zu der Frage, ob McArdle einen Einfluß auf die Fruchtbarkeit hat, gibt es keine veröffentlichten Informationen, aber es ist wahrscheinlich, dass McArdle die Fruchtbarkeit weder bei männlichen noch bei weiblichen Betroffenen beeinflusst. Eine angemessene Empfängnisverhütung ist also notwendig, wenn Schwangerschaft nicht erwünscht ist. Leider ist die vielversprechend klingende Arbeit „Contraception and pregnancy in women affected by glycogen storage disease“ (Empfängnisverhütung und Schwangerschaft bei Frauen mit Glykogenspeicher-Krankheiten, von Mairowitz u.a., 2002) beschränkt auf Typ I, die Informationen sind daher für McArdle-Betroffene nicht relevant.

Wie in Abschnitt 14.2.2 besprochen, ist es sinnvoll, medikamentöse Behandlungen oder empfängnisverhütende Methoden unter Berücksichtigung von McArdle mit dem Hausarzt zu besprechen. Zum Beispiel könnte die Frage nach möglichen Nebeneffekten, wie dem erhöhten Risiko für Rhabdomyolyse, einige Methoden für McArdle-Betroffene ausschließen.

11.3.1 Pränataldiagnostik für McArdle und Früherkennungsuntersuchungen

Da es keine Berichte zu diesem Thema gibt, ist davon auszugehen, dass vorgeburtliche Diagnoseverfahren im Hinblick auf McArdle zur Zeit nicht verfügbar sind. Theore-

tisch ist es möglich, durch Chorionzottenbiopsie oder Amniocentese eine DNA-Probe zu gewinnen. Milunky u.a. (2002) bestätigen, dass es in der Literatur keine Hinweise für eine Anwendung dieser Testverfahren bei McArdle gibt.

Der Grund dafür dürfte zumindest teilweise in der Seltenheit der McArdle-Krankheit liegen. Darüber hinaus wird Pränataldiagnostik in erster Linie für Krankheiten eingesetzt, die tödlich verlaufen können oder zu hoher Invalidität führen. Da McArdle-Symptome nicht so schwerwiegend sind wie andere Muskelerkrankungen (wie zum Beispiel die Spinale Muskelatrophie oder die Duchenne-Muskeldystrophie), dürfte sie keine so hohe Priorität haben. McArdle vererbt sich rezessiv, und wenn nicht ein Elternteil bereits McArdle hat, gibt es gewöhnlich keine Familiengeschichte zu McArdle, und daher auch keinen Anhaltspunkt dafür, dass Pränataldiagnostik in Erwägung gezogen werden sollte/könnte.

Früherkennungsuntersuchungen für McArdle (Fersenblutentnahme/Bluttest bei Neugeborenen) sind zur Zeit auch nicht verfügbar. Vermutlich gelten hier ähnliche Gründe wie oben angegeben; McArdle ist relativ selten, nicht so schwerwiegend wie andere Krankheiten, und auch der Kosten-Nutzen-Faktor spielt hier eine Rolle (das Testen vieler Neugeborener, von denen die meisten kein McArdle haben).

Informationen darüber, wie McArdle vererbt wird, sollten mit einem genetischen Berater besprochen werden, eine wissenschaftliche Erläuterung zur Vererbung von McArdle wird in Abschnitt 3 gegeben.

11.4 Schwangerschaft und Geburt

McArdle scheint das Risiko für Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt für die McArdle-Betroffene nicht zu erhöhen (Quinlivan u.a., 2010).

11.4.1 Einige McArdle-Betroffene berichten von einer Milderung der Symptome während der Schwangerschaft

Individuell berichten einige Frauen, dass sie weniger McArdle-Symptome haben, wenn sie schwanger sind. Dies wird durch veröffentlichte Daten nicht bestätigt oder erklärt. Hierzu einige mögliche Erklärungen:

- Könnte der Fötus (das ungeborene Kind) die McArdle-Mutter mit dem fehlenden Enzym versorgen?
- Erhöhen die Schwangerschaftshormone den Glukose-Wert im Blut und reduzieren damit die Symptome?

Diese beiden Möglichkeiten werden weiter unten diskutiert.

11.4.1.1 Könnte der Fötus (das ungeborene Kind) die McArdle-Mutter mit dem fehlenden Enzym versorgen?

Der Fötus wird durch die fötale Glykogenphosphorylase mit Energie versorgt (der alternative Name für Hirnphosphorylase). Nach dieser Theorie würde ein Teil der fötalen Glykogenphosphorylase über die Plazenta in das mütterliche Blut gelangen und damit in die Muskelzellen transportiert. Dort könnte es die fehlende Muskelphosphorylase ersetzen, und die McArdle-Symptome vorübergehend außer Kraft setzen.

Diese Theorie ist zweifelhaft. Es ist unwahrscheinlich, dass fötale Glykogenphosphorylase den Weg vom Fötus über das mütterliche Blut in die Skelettmuskeln nehmen kann. Andernfalls wäre dies eine Art Enzym-Ersatztherapie. Wie jedoch in Abschnitt 16.3.2 beschrieben wird, funktioniert die Ersatztherapie bei McArdle nicht, da das Enzym vom Lysosom aufgenommen wird (dem falschen Ort) und nicht vom Zytoplasma (wo Glykogenphosphorylase benötigt wird). Bei einer nichtschwangeren McArdle-Betroffenen gelangt die Hirn-Isoform nicht vom Herzen oder von der glatten Muskulatur (wie der glatten Muskulatur des Verdauungstraktes) in die Skelettmuskeln und „heilt“ damit McArdle. Daher ist ebenso zu vermuten, dass das fötale Enzym nicht vom Fötus in die mütterlichen Skelettmuskeln gelangen kann.

Walker (2006) führte eine Untersuchung mit Schafen und Lämmern durch, die zum Teil McArdle hatten, zum Teil gesund waren. Die Tragzeit eines Schafes ist ungefähr 150 Tage lang. Walker vermutet, dass fötale Glykogenphosphorylase im Fötus 40 Tage nach Empfängnis nachgewiesen werden kann (dem frühesten von Walker getesteten Zeitpunkt) und dass fötale Glykogenphosphorylase die Haupt-Isoform bis 50 Tage nach der Empfängnis ist. Dann übernimmt die Muskelphosphorylase und wird die Haupt-Isoform in der Muskulatur. Eine ähnliche Situation beim Menschen ist wahrscheinlich.

11.4.1.2 Erhöhen Schwangerschaftshormone den Glukose-Wert im Blut der McArdle-Mutter und reduzieren damit Symptome?

Hier eine alternative Theorie: Schwangerschaft erhöht den Glukose-Wert im Blut (Hyperglykämie), wodurch ein ähnlicher Effekt wie beim Trinken eines zuckerhaltigen Getränks entsteht, der die Belastungsfähigkeit der Schwangeren erhöht und die Symptome reduziert.

Für Wachstum und Entwicklung benötigt der Fötus einen hohen Glukose-Wert. Von ungefähr der 6. Schwangerschaftswoche an produziert die Plazenta ein Hormon namens Plazentalaktogen (HPL), auch bekannt als Chorion-Somatomammotropin. HPL wird von der Plazenta an das mütterliche Blut abgegeben. HPL hat eine Anti-Wirkung auf Insulin, was einen erhöhten Blutwert an Glukose und Fettsäuren zur Folge hat, um den Fötus mit ausreichend Nährstoffen und Energie versorgen zu können. Mit dem Wachstum des Fötus steigt auch der von der Plazenta freigesetzte HPL-Wert. Es ist nun möglich, aber nicht be-

wiesen, dass die erhöhten Werte an Glukose und Fettsäuren im Blut eine verbesserte Energiequelle für die Muskeln liefern und damit die McArdle-Symptome der Schwangeren mildern. HPL wirkt in geringem Maße auch auf eine Steigerung der Gewebebildung einschließlich der Muskeln, ähnlich aber schwächer als Wachstumshormone.

Der Anstieg des Glukose-Wertes während der Schwangerschaft bei nichtbetroffenen Frauen ist bekannt. Wenn die Glukose-Werte im Blut zu hoch sind (wahrscheinlich auf Grund von HPL), kann es zu Schwangerschaftsdiabetes kommen. Diese kann schon in der Frühschwangerschaft auftreten und während der ganzen Schwangerschaft andauern, ist aber mit der Geburt beendet. Wenn ein Phänomen ähnlich der Schwangerschaftsdiabetes bei schwangeren McArdle-Betroffenen auftritt, könnte dies erklären, warum ihre Symptome im Anschluß an die Geburt wieder zu ihrer alten Intensität zurückkehren (so berichtet von einigen McArdle-Betroffenen).

11.4.2 Geburtmethoden, vaginale Geburt oder Kaiserschnitt

McArdle scheint auf die Fähigkeit zu einer natürlichen Geburt bzw. der Notwendigkeit zu einem Kaiserschnitt keinen Einfluß zu haben. Es gibt nur eine begrenzte Anzahl an Berichten über den Geburtsverlauf bei schwangeren McArdle-Betroffenen, aber es wird sowohl von vaginalen Geburten als auch von Kaiserschnitten berichtet. Quinlivan u.a. (2007; 2010) erstellten eine Übersicht der weiblichen McArdle-Betroffenen, die die UK-McArdle-Sprechstunde besucht hatten. Sie beschrieben 14 McArdle-Frauen, die zusammengekommen 21-mal schwanger waren. Alle Schwangerschaften verliefen ohne Komplikationen, nur eine Mutter hatte 24 Stunden nach der Geburt eine leichte Myoglobinurie. 15% (3 von 25 Schwangerschaften) benötigten einen Eingriff oder einen Kaiserschnitt, nicht abweichend von den 15% im nationalen Durchschnitt der UK. Diese Daten sind sehr begrenzt, legen aber nahe, dass McArdle die Wahrscheinlichkeit für einen Kaiserschnitt nicht erhöht.

Die Gebärmutter besteht aus glatter Muskulatur. Glatte Muskulatur hat eine andere Isoform der Glykogenphosphorylase und ist daher nicht beeinflusst durch McArdle. Aus diesem Grund sollte es keine Probleme bei einer vaginalen Geburt geben. Der Arzt verabreicht vielleicht während der Geburt eine intravenöse Saccharose-Lösung, um die Muskeln mit einer Energiequelle zu versorgen. Cochrane und Alderman (1973) berichteten über den Fall einer 21-jährigen McArdle-Betroffenen.

Sie hatte eine normale Schwangerschaft und eine relativ normale Geburt. Die Austreibungsphase (das Pressen) ging ziemlich langsam voran, da sie eine Epiduralanästhesie erhalten hatte, die auch bei nichtbetroffenen Frauen die Geburt verlangsamt. Die Wehen begannen spontan, dauerten aber auch ziemlich lange (nicht ungewöhnlich für eine Erstgeburt). Sie erhielt intravenös Traubenzucker und Oxytoxin (stimuliert die Kontraktionen der Gebärmutter). Das Kind war gesund. Mutter und Kind machten „normale Fortschritte“ nach der Geburt. Die Autoren berichteten, dass die Kontraktionen der Gebärmutter normal

waren, darauf hinweisend, dass glatte Muskulatur eine andere Isoform der Glykogenphosphorylase hat.

Während der Schwangerschaft, für den Fall eines geplanten oder Not-Kaiserschnitts, sollte der Arzt darauf hingewiesen werden, dass bei McArdle ein erhöhtes Risiko für Hyperthermie besteht (siehe Abschnitt 12.3). Einige McArdle-Frauen haben davon berichtet, dass ihre Arme nach der Geburt so müde waren, dass sie Schwierigkeiten hatten, das Kind sofort danach zu halten.

Weitere Informationen zum prämenstruellen Syndrom auf der NHS-Website:
<http://www.nhs.uk/Conditions/Premenstrual-syndrome/Pages/Introduction.aspx>

12. Medikamente und andere Gefahrenquellen für McArdle-Betroffene

Von einigen Medikamenten ist bekannt, dass sie bei Nichtbetroffenen potentiell die Nebenwirkung einer Rhabdomyolyse (Zerstörung von Muskelzellen) haben können. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Medikamente zu einer Rhabdomyolyse führen, wird für McArdle-Betroffene entsprechend größer sein. Statine zum Beispiel sind cholesterinsenkende Medikamente mit einem hohen Risiko für Rhabdomyolyse bei McArdle-Betroffenen. Die Vermeidung entsprechender Medikamente wäre das Beste, aber wenn der Hausarzt sie für notwendig hält, sollte eine regelmäßige Überwachung hinsichtlich einer Rhabdomyolyse stattfinden. Dies kann durch einen Test des Creatinkinase-Wertes (CK) im Blut geschehen – am besten vor Einnahme des Medikamentes und dann regelmäßig während der Einnahme. Ein Anstieg des CK-Wertes läßt vermuten, dass Muskelzellen zerstört worden sind.

McArdle-Betroffene sollten sich in acht nehmen vor Schmerzmitteln gegen Muskelschmerzen. Der Muskelschmerz hat eine schützende Wirkung; er warnt davor, den verletzten Muskel nicht weiter zu betätigen. Schmerzmittel können diese Warnung verdecken, so dass die körperliche Aktivität fortgesetzt wird und zu weiteren Muskelschäden führt. Das Sprichwort „No pain, no gain“ (Ohne Schmerzen kein Gewinn) gilt nicht für McArdle-Betroffene!

Bei chirurgischen Eingriffen sind McArdle-Betroffene durch einige Narkosemittel einem erhöhten Risiko hinsichtlich einer malignen Hyperthermie ausgesetzt. Es ist wichtig, dass der Chirurg und der Anästhesist vorab darüber informiert werden. McArdle-Betroffene haben ebenso ein Risiko hinsichtlich eines seltenen Zustands, dem „Kompartmentsyndrom“. Das Syndrom kann durch Gebrauch eines Stauschlauches oder einer Manschette (um die Blutzufuhr zu stoppen) verursacht werden; es kann zu einem Flüssigkeitsstau im Muskel kommen, und damit potentiell zu Muskelschäden.

Zittern vor Kälte, Ärger oder Angst kann zu Verkrampfungen der Muskeln führen und damit zu Muskelschmerzen und Verletzungen. Schwimmen ist potentiell eine gefährliche Aktivität für McArdle-Betroffene; wenn den Muskeln die Energie ausgeht, könnte die Kraft fehlen, Schwimmbewegungen auszuführen und sich in Sicherheit zu bringen.

12.1 Medikamente

Einige Medikamente zeigen als Nebenwirkung ein erhöhtes Risiko für Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen. Sie sind in Tabelle 12.1 dargestellt, da diese Wahrscheinlichkeit für McArdle-Betroffene ungleich höher sein kann. Bei einigen dieser Medikamente wurde bereits nachgewiesen, dass sie bei McArdle-Betroffenen zu Rhabdomyolyse führen können. Sie werden im folgenden näher besprochen. Mehr Informationen über Rhabdomyolyse sind in Abschnitt 5 zu finden.

Wenn der Hausarzt eines der auf Liste 12.1 erwähnten Medikamente verschreibt, sollte das bei McArdle erhöhte Risiko für Rhabdomyolyse unbedingt vorher besprochen werden. Möglicherweise wird der Hausarzt die Einnahme des Medikamentes dennoch für sinnvoll erachten, verbunden mit regelmäßiger Kontrolle. Abschnitt 14.2 stellt Informationen dazu zusammen, wie der Hausarzt bei der Entwicklung eines Behandlungsplans hilfreich unterstützt werden kann.

12.1.1 Cholesterinsenkende Medikamente wie Statine können Rhabdomyolyse bei McArdle-Betroffenen verschärfen

Einige Nichtbetroffene zeigten unter Behandlung von cholesterinsenkenden Medikamenten wie Statinen Nebenwirkungen einschließlich Rhabdomyolyse (Vladutiu u.a., 2006). Diese Gruppe wurde in einem Test verglichen mit einer Gruppe Behandelter ohne Symptome und einer Gruppe Unbehandelter. Danach waren 10% der 110 Behandelten mit Nebenwirkungen heterozygot oder homozygot hinsichtlich Mutationen, die zu Carnitin-Palmitoyl-Transferase II-Mangel (CPT II)-Mangel (hat Einfluß auf den Fettsäure-Stoffwechsel) führen oder zu McArdle oder zu Myoadenylatdesaminase-Mangel (MAD-Mangel; beteiligt am Energiestoffwechsel der Muskelzellen). Die Wirkung der Statine auf den Energiestoffwechsel in Kombination mit einer genetischen Krankheit, die den mitochondrialen oder den Fettsäure-Stoffwechsel beeinflusst, scheint Muskelzerstörungen und Rhabdomyolyse zu verstärken.

12.1.2 In Kombination mit einem Statin führen einige Medikamente zu einem höheren Risiko für Rhabdomyolyse

Die Kombination eines Statins mit Fibrinsäure oder Nikotinsäure führt zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen. Ebenso wird wahrscheinlich jedes Medikament, das die Statin-Konzentration im Blut erhöht, das Risiko für Rhabdomyolyse steigern (BNF, 2009).

12.1.2.1 Fibrinsäure

Zu den Fibrinsäuren gehören Bezafibrat, Ciprofibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil. Sie senken den Triglycerid-Wert im Blut. In Kombination mit einem Statin erhöhen sie jedoch das Risiko für Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen. Die „British National Formulary“ (BNF; Auflage 58) gibt an, dass Gemfibrozil **nicht** zusammen mit Statinen eingenommen werden sollte.

Arzneimittel-Typ	Beispiele für den Arzneimittel-Typ
Lipid-Regulierung(Senkung der Cholesterin- und Triglycerid-Werte im Blut)	Ezetimib, Nikotinsäure, Fibrate, Rosuvastatin, Bezafibrat, Gemfibrozil, Statine
Behandlung der Parkinsonschen Krankheit	Entacapon, Tolcapon, Levodopa
Antivirale Arzneimittel (Behandlung von HIV)	Lamivudin, Tenofovir-Disoproxil, Raltegravir, Proteaseinhibitoren, Didanosin
Antiepileptika (Behandlung von Epilepsie)	Zonisamid, Pregabalin
Illegale Stimulantien	Ecstasy (Methylenedioxymethamphetamin, MDMA)
Antipsychotika (Behandlung von Psychosen und anderen mentalen Störungen)	Aripiprazol, Olanzapin
Behandlung einiger Krebsarten	Dasatinib
Antibakterielle Arzneimittel (Behandlung von bakteriellen Infektionen)	Levofloxacin, Daptomycin, Ofloxacin, Cotrimoxazol
Anästhetika (siehe auch Abschnitt 12.3)	Suxamethoniumchlorid, Propofol
Antidepressiva (Behandlung von Depressionen)	Venlafaxin
Behandlung von Rheuma und Gicht	Adalimumab
Schmerzmittel	Morphinsalze

Tabelle 12.1 Arzneimittel mit der Nebenwirkung der Rhabdomyolyse bei Nichtbetroffenen (zusammengestellt von der BNF, 2009).

12.1.2.2 Nikotinsäure

Nicotinsäure wird eingesetzt zur Senkung der körpereigenen Produktion von Cholesterin und Triglyceriden. Muskelschmerzen und Rhabdomyolyse wurden als seltene Nebenwirkungen bei Nichtbetroffenen dokumentiert.

12.1.3 Andere cholesterinsenkende Arzneimittel könnten Rhabdomyolyse bei McArdle-Betroffenen verstärken

Perez-Calvo (2005) berichtete über einen McArdle-Betroffenen, der mit Ezetimib behandelt wurde. Ezetimib hemmt die Aufnahme von Cholesterin im Darm. Die Behandlung dauerte mehrere Monate, und die ersten 20 Wochen zeigten sich keine Nebenwirkungen. Dann traten Erschöpfung, Myoglobinurie und Schwäche ein. Auch die CK-Werte stiegen. Die behandelnden Ärzte entschieden, die Behandlung abzubrechen; die CK-Werte gingen nach 4 Wochen auf den Normalwert zurück. Es muß angemerkt werden, dass es sich um einen Einzelfall handelt, und der Betreffende zusätzliche medizinische Probleme hatte, zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2, die das Ergebnis beeinflussen könnten.

Ezetimib wird auch angewandt bei primärer Hypercholesterinämie (hohe Cholesterinwerte). Ezetimib ist im Handel als Ezetrol oder Zetia. Simvastatin ist eine Art Statin. Ezetimib kombiniert mit Simvastatin (Zocor) ist als Inegy oder Vytorin im Handel (BNF, 2009).

12.2 Schmerzlindernde Mittel

Erfahrungsgemäß sollten Medikamente gegen Muskelschmerzen nicht regelmäßig genommen werden. Grundsätzlich sind Schmerzen, die durch Muskelschäden verursacht werden, eine Warnung, die körperliche Aktivität einzustellen. In diesem Sinne hat der Schmerz einen positiven Effekt zum Schutz der Muskeln vor weiteren Schäden. Schmerzstillende Mittel würden diesen Effekt unterbrechen und zu weiterem Einsatz und Schaden des Muskels führen.

Einige schmerzlindernde Medikamente können auch das Risiko für Rhabdomyolyse erhöhen (siehe Tabelle 12.1).

Es ist wichtig anzumerken, dass das Sprichwort „No pain, no gain“ (Ohne Schmerzen kein Gewinn) auf McArdle-Betroffene nicht zutrifft!

12.3 McArdle-Betroffene sind einem erhöhten Risiko für bestimmte Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen ausgesetzt

12.3.1 Der Mangel an Muskelphosphorylase erhöht das Risiko für Symptome maligner Hyperthermie durch Anästhetika

Maligne Hyperthermie ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der durch bestimmte Anästhetika, wie zum Beispiel das Muskelrelaxans Succamethoniumchlorid, provoziert wird. Diese Medikamente können einen starken Anstieg des oxidativen Stoffwechsels in den Skelettmuskeln verursachen, den Muskelzellen geht der Sauerstoff aus, und ein Übermaß an Kohlendioxid wird entwickelt. Der beschleunigte Stoffwechsel kann zu einem abnormen Anstieg der Körpertemperatur führen; aus diesem Grunde wird der Zustand als Hyperthermie bezeichnet. Medizinische Behandlung ist für diesen Fall absolut notwendig, da im schlimmsten Fall die Körpertemperatur weiter steigen und zum Tode führen kann (Price Evans, 1993).

Maligne Hyperthermie ist eine autosomal-dominant vererbte Störung, die mit der Central-Core-Myopathie verbunden ist. Central-Core-Myopathie wird durch eine Mutation auf dem *RYR1*-Gen verursacht, auf dem Ryanodin-Rezeptor 1 kodiert ist, einem Kanal für Calcium-Ionen im Skelettmuskel, der für Muskelkontraktionen erforderlich ist (die Bedeutung von Calcium für Muskelkontraktionen wird in Abschnitt 4.3 besprochen). Central-Core-Myopathie verursacht einen Mangel an funktionsfähiger Muskelphosphorylase im Kern (core) der Muskelzelle (Isaacs u.a., 1975; Dubowitz u.a., 2007), obwohl es in anderen Bereichen der Muskelzelle vorhanden ist. Das legt nahe, dass für McArdle-Betroffene (die ebenfalls keine funktionsfähige Muskelphosphorylase haben) ein Risiko für maligne Hyperthermie durch Anästhesie besteht. Von entsprechenden Fällen ist berichtet worden; Isaacs u.a. (1989) berichten von einem Fall, und Aquaron u.a. (2007) beschreiben zwei Familien, eine mit drei betroffenen Geschwistern, die andere mit zwei betroffenen Geschwistern. Ein gängiger Test hinsichtlich einer Disposition für maligne Hyperthermie ist der In-Vitro-Kontrakturtest (ein Streifen einer Muskelbiopsie wird in eine Lösung mit Koffein oder Halothan gelegt, um zu prüfen, ob eine Kontraktur stattfindet), der für viele McArdle-Betroffene positiv ausfällt (Bollig u.a., 2005). Bei Anfälligkeit tritt maligne Hyperthermie gewöhnlich innerhalb einer Stunde nach Verabreichung des Anästhetikums auf (Rosenberg u.a., 2007). Zur Verhinderung bzw. Behandlung von maligner Hyperthermie kann Dantrolen verwendet werden (Dantrolen wird in Abschnitt 7.1.5 besprochen).

WICHTIG: Vor einer notwendigen Anästhesie sollte der Chirurg/Anästhesist über das erhöhte Risiko für maligne Hyperthermie bei McArdle informiert werden. (Ideal ist ein Informationsgespräch vor dem Operationstag, und schließlich eine Erinnerung am Tag der Operation). Die geeigneten Mittel können damit sorgfältig ausgewählt werden, und eine engmaschige Kontrolle ist gewährleistet. Im Falle einer malignen Hyperthermie kann vorher sichergestellt werden, dass Dantrolen verfügbar ist. Besonders bei einem Kaiserschnitt

sollte der Chirurg sich des Risikos einer malignen Hyperthermie bewußt sein. Bollig u.a. (2005) empfehlen außerdem den Chirurgen, sowohl Maßnahmen zur Verhinderung von Muskel-Ischämie und Rhabdomyolyse, als auch das erhöhte Potential dieser Patientinnen (mit McArdle), postoperative Erschöpfung, Myoglobinurie und Nierenversagen zu entwickeln, im Auge zu behalten.

12.3.2 McArdle-Betroffene können bei Anwendung von Stauschlauch oder Manschette ein erhöhtes Risiko für das seltene Kompartmentsyndrom haben

Das Kompartmentsyndrom ist auch bekannt als Kompartimentdruck-Syndrom. Es handelt sich um eine seltene Komplikation, die durch den Gebrauch von Stauschlauch oder Manschette verursacht wird. Das Kompartiment ist ein kleiner Bereich zwischen den Muskelschichten. Gewöhnlich befindet sich in diesem Zwischenraum sehr wenig Flüssigkeit, die für Kontraktion und Entspannung des Muskels benötigt wird. Für zusätzliche Flüssigkeit ist kein Platz. Die Zunahme von Flüssigkeit in diesem Bereich wird Kompartmentsyndrom genannt. Die Symptome sind starke Muskelschmerzen, Muskelschwäche und gespannte Haut über dem Muskel. Die Blutzufuhr des Muskels kann reduziert sein (so dass der Puls nicht mehr fühlbar ist), und im schlimmsten Fall kommt es zu einer Lähmung.

Niepel u.a. (2004) berichten über einen Hers-Betroffenen, der nach einem ischämischen Unterarmtest ein Kompartmentsyndrom entwickelte. Die Folge waren anhaltende Schmerzen im Unterarm, Unfähigkeit, die Finger auszustrecken und eine eingeschränkte Sensibilität der Hand. Die Diagnose „Kompartmentsyndrom“ führte zu einer Notoperation. Leider konnte die volle sensorische Fähigkeit der Hand nicht wiederhergestellt werden. Es gibt ebenfalls den Einzelfallbericht eines McArdle-Betroffenen mit Kompartmentsyndrom im Anschluß an einen ischämischen Unterarmtest (Lindner u.a., 2001). McArdle-Betroffene haben über ein Kompartmentsyndrom als Folge einer starren Kontraktur berichtet. Als mögliche Erklärung könnte die Muskelkontraktur Druck auf die Muskelzellen ausüben, Schäden verursachen und damit ein Kompartmentsyndrom auslösen.

Es wird allgemein empfohlen (Nichtbetroffenen), die individuelle und familiäre Geschichte zu früheren Vorfällen hinsichtlich des Kompartmentsyndroms zu überprüfen. Der Gebrauch von Stauschläuchen sollte auf 90 Minuten begrenzt werden und gelöst werden, bevor der Muskel starr wie eingegipst ist.

WICHTIG: Bei einer bevorstehenden Operation sollte der Chirurg/Anästhesist darüber informiert werden, dass McArdle-Betroffene ein erhöhtes Risiko für das Kompartmentsyndrom haben. Der Chirurg wird im besten Fall den Gebrauch von Stauschlauch und Manschette vermeiden, obwohl dies in jedem Fall gegen die Risiken (zum Beispiel starker Blutungen) abgewogen werden muß. Falls dennoch ein Stauschlauch benötigt wird, sollte der Chirurg über die möglichen Risiken eines Muskelschadens mit

nachfolgender Myoglobinurie informiert sein (Bollig u.a., 2005). Medizinischer Rat sollte dringend gesucht werden, wenn nach einem ischämischen Unterarmtest ein Verlust der Sensibilität in den Fingern, fortwährende Schmerzen und eine Unfähigkeit, die Finger zu strecken, auftreten.

12.4 Manche Situationen könnten McArdle-Symptome verschlimmern

12.4.1 Kälte

Rommel u.a. (2006) stellten fest, dass einige McArdle-Betroffene auf Grund von Umweltfaktoren wie Kälte vermehrt Schmerzen haben.

12.4.2 Wut und Ärger

Rommel u.a. (2006) machten psychische Belastung als Ursache für verstärkte Schmerzen ausfindig. Wut oder Ärger kann eine Anspannung der Muskeln verursachen. Es wird von einem Einzelfall berichtet, bei dem ein McArdle-Betroffener sich in eine solche Wut steigerte, dass sich die gesamte Muskulatur verkrampfte, mit dem Ergebnis von Kontrakturen und Rhabdomyolyse. Es ist möglich, dass Furcht eine ähnliche Wirkung haben könnte.

12.4.3 Schwimmen

Schwimmen ist als Aktivität potentiell gefährlich für McArdle-Betroffene. Wenn dem Muskel die Energie ausgeht, ist er nicht mehr in der Lage, die notwendigen Schwimmbewegungen auszuführen, um sich in Sicherheit zu bringen; Ertrinken kann die Folge sein. McArdle-Betroffene sollten daher niemals in Wasser schwimmen, in dem sie nicht mehr stehen können. Roubertie u.a. (1998) berichten von einem 6 Jahre alten McArdle-Kind, das während des Schwimmens beinahe ertrunken wäre (vor der Diagnose).

12.4.4 Behandlung durch Arbeit am Körper – Physiotherapie, Osteopathie, Chiropraktik, Massage

Wenn entsprechende Behandlungen notwendig sind, Behandlung von Muskelschmerzen, Massage oder Probleme der Knochen und Gelenke, muß der Behandelnde über McArdle informiert sein. Einige McArdle-Betroffene haben über Behandlungen von Physiotherapeuten berichtet, die zu Muskelschmerzen und potentiellen Muskelschäden führten.

13. McArdle und Risiken für andere Krankheiten und gesundheitliche Probleme

Die Wahrscheinlichkeit für Gicht scheint bei McArdle-Betroffenen leicht erhöht zu sein. Ebenso scheinen häufiger Symptome ähnlich einer Insulinresistenz (Diabetes Typ 2) aufzutreten. Diese Symptome könnten bei McArdle-Betroffenen durch eine Anhäufung von Glykogen in den Muskelzellen verursacht werden und nicht völlig identisch sein mit Diabetes Typ 2.

McArdle ist nicht bekannt als Verursacher von Herzproblemen oder Leberproblemen, Lebertests können jedoch als Folge von zerstörten Muskelzellen inkorrekte Ergebnisse zeigen.

13.1 McArdle könnte das Risiko für Gicht erhöhen

Unter Gicht versteht man eine schmerzhafte Schwellung der Gelenke, die durch Ablagerung von Harnsäurekristallen verursacht wird. Zu Ablagerungen kommt es, wenn die Konzentration von Harnsäurekristallen im Blut zu hoch ist. Harnsäure kann während der Verdauung beim Abbau von Purinen erzeugt werden. Der Harnsäure-Wert im Blut könnte möglicherweise auch nach körperlicher Betätigung ansteigen, aber ob das der Fall ist, und welche Mechanismen dahinter stehen, ist noch unklar (McCrudden, 2008).

Es gibt einige Belege dafür, dass McArdle das Risiko für Gicht erhöht. Von den betroffenen Besuchern der UK-McArdle-Ambulanz haben 11% (5 von 45) eine Behandlung gegen Gicht erhalten (Quinlivan u.a., 2010), verglichen mit ungefähr 3% der Bevölkerung. Puig u.a. (1992) berichten über den Fall eines McArdle-Betroffenen, der Gicht hatte. In einer Untersuchung wurde der Purin-Wert in Blut und Urin nach intensiver körperlicher Aktivität gemessen; ein Anstieg der Harnsäure in Blut oder Urin wurde nicht festgestellt. Sie schlossen daraus, dass bei diesem Patienten das Zusammentreffen von McArdle und Gicht zufällig ist.

Jinnai u.a. (1993) berichten von einem 28 Jahre alten McArdle-Betroffenen mit Hyperurikämie (permanente hohe Harnsäure-Werte im Blut). Aerobe körperliche Belastung mit einem Fahrradergometer führte zu einem Anstieg der Harnsäure. Körperliche Aktivität schien den Purin-Abbau in den Muskeln zu beschleunigen, dadurch erhöhte sich der Harnsäure-Wert. Die Autoren behaupten eine Beziehung zwischen Körperbelastung und Anstieg der Harnsäure im Blut. Sie sprechen von myogener Hyperurikämie (myogen meint: verursacht durch Muskelkontraktionen, Hyperurikämie meint einen erhöhten Harnsäure-Wert im Blut). Mineo u.a. (1995) meinen, dass myogene Hyperurikämie bei glykolytischen Defekten vorkommt (McArdle ist ein glykolytischer Defekt). Nach ihnen wird die myogene Hyperurikämie durch einen übermäßigen Abbau von Purin-Nukleotiden des Muskels verursacht, die als Energiequelle genutzt werden sollen, da die Zellen nicht in der Lage sind, Energie auf gewöhnlichem Wege (Glykogenolyse) zu erzeugen. Mineo u.a. (1987) über-

prüften in einer Studie den Puringehalt im Blut nach Körperbelastung. Sie stellten fest, dass die körperliche Betätigung bei einem McArdle-Betroffenen (und jeweils einem Probanden mit Glykogenose Typ III und Typ VII) zu einem beschleunigten Abbau der Purine in den Muskelzellen führte. Das Ergebnis waren erhöhte Werte an Abfallprodukten im Blut (Ammoniak, Inosin und Hypoxanthin). Die Autoren merkten an, dass diese Stoffe vom Körper für die Produktion von Harnsäure benutzt werden können, mit dem Ergebnis einer Hyperurikämie.

13.2 Hirnfunktionen

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass McArdle-Betroffene bei einigen Aspekten psychischer Prozesse mehr Schwierigkeiten haben als Nichtbetroffene. Das wird genauer in Abschnitt 10.2 diskutiert.

13.3 Probleme der Atmung

Probleme der Atmung scheinen ungewöhnlich bei McArdle-Betroffenen zu sein, aber es gibt Berichte über einige Fälle. Lucia u.a. (2008a) weisen auf einige McArdle-Betroffene mit Problemen bei der Atmung hin; diese waren alle weiblich. (Unterschiede in der Symptom-Intensität bei Männern und Frauen werden in Abschnitt 9.5 diskutiert). Paradis u.a. (2005) berichten von einer weiblichen McArdle-Betroffenen mit Kurzatmigkeit (Dyspnoe). Voduc u.a. (2004) berichten über diesen Fall in „McArdle's Disease presenting as unexplained dyspnea in a young woman“. Auch Harris u.a. (1985) erwähnen den Fall einer älteren McArdle-Betroffenen mit Kurzatmigkeit.

In wenigen Berichten wird auf eine seltene Säuglingsform von McArdle hingewiesen, die wegen Versagen der Atmung tödlich verlief; dazu sind drei veröffentlichte Fälle bekannt. Es ist zu vermuten, dass eine Zweiterkrankung bzw. gesundheitliche Probleme vorlagen, die zu einem Versagen der Atmung führten. (Diese seltene Säuglingsform wird in Abschnitt 8.2.1 diskutiert).

13.4 McArdle könnte Symptome einer Insulinresistenz (ähnlich Diabetes Typ 2) verursachen

Insulin spielt eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle des Glukose-Wertes im Blut und bei der Aktivierung der Muskelzelle für die Aufnahme von Glukose aus dem Blut zur Energieerzeugung (siehe Abschnitt 6.2). Diabetes ist die Unfähigkeit zur Kontrolle des Glukose-Wertes (Zucker) im Blut. Es gibt zwei Arten von Diabetes, Typ 1 und Typ 2. Informationen über die Diabetesarten (bei Nichtbetroffenen) sind in Tabelle 13.1 zusammengestellt.

McArdle-Betroffene haben sehr hohe Werte an gespeichertem Glykogen in ihren Muskelzellen. Mehrere veröffentlichte Berichte weisen darauf hin, dass hohe Werte an gespeichertem Glykogen die Fähigkeit von Insulin reduzieren, die Muskelzellen zur Aufnahme von Glukose aus dem Blutstrom zu stimulieren. Dieses Phänomen ist als Insulinresistenz bekannt und hat Ähnlichkeit mit Diabetes Typ 2 (auch bekannt als Nicht-Insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM). Zur Insulinresistenz von McArdle-Betroffenen gibt es kaum Forschung, es ist jedoch ein wichtiges Thema. Es ist die Frage, ob zukünftige Forschung eine mehr oder weniger ausgeprägte Insulinresistenz als Folge hoher Glykogenspeicherung in den Muskelzellen als typisch für McArdle nachweisen kann. Die folgenden Informationen sind zur Klärung dieser Frage angefügt, der Nachweis jedoch erfordert noch viele Untersuchungen.

Yamauchi u.a. (1996) berichten über eine 64 Jahre alte McArdle-Betroffene mit Diabetes Typ 2 (NIDDM=non-insulin dependent diabetes mellitus; s.o.). Die Autoren vermuten, dass ein hoher Messwert an Plasma-Glukose (Plasma ist der flüssige Bestandteil des Blutes) und Insulin als Folge von NIDDM während körperlicher Belastung eine Glukoseaufnahme aus dem Blut auslösen könnte.

Maeda u.a. (2002) berichten über eine 29-jährige McArdle-Betroffene mit Insulinresistenz. Die Verabreichung von Glukagon hatte keinen Effekt auf Laktat- und Pyruvat-Werte nach einem ischämischen Unterarmtest, während die Glukose-Werte stiegen. Der Glukose-Clamp-Test bestätigte eine Insulinresistenz. Maeda u.a. merkten an, dass die Anzahl der Insulin-Rezeptoren nicht reduziert war. Die Probandin wog 78,4 kg und ihr BMI (Body-Mass-Index) war 32,0; die Autoren vermuteten daher in ihrer Fettleibigkeit eine Ursache für die Insulinresistenz. Möglicherweise lag die Ursache aber auch in der McArdle-bedingten hohen Glykogenspeicherung.

Dorin u.a. (1996) berichten über einen McArdle-Betroffenen mit Diabetes Typ 2 (NIDDM). Sie stellen die Hypothese auf, dass Insulinresistenz die Fähigkeit des Muskels reduziert, während körperlicher Aktivität Glukose aufzunehmen, und Insulin, intravenös zugeführt, zu einer Verbesserung beitragen könnte. Der von den Muskeln aufgenommene Glukose-Wert erhöhte sich tatsächlich, ebenso die Belastungsfähigkeit des McArdle-Betroffenen.

Nielsen u.a. (2002a) verglichen 6 McArdle-Betroffene mit 6 Nichtbetroffenen. Jede Testperson erhielt ein zuckerhaltiges Getränk. Anschließend wurde untersucht, ob der Körper Insulin einsetzen konnte, um die Muskelzellen zur Glukoseaufnahme zu aktivieren. Die Glukoseaufnahme war bei McArdle-Betroffenen weit weniger Insulin-stimuliert als bei Nichtbetroffenen.

Mineo u.a. (1984) gaben McArdle-Betroffenen vor körperlicher Belastung Glukagon. Die Muskularbeit verlief symptomfrei und die Belastungsfähigkeit wurde erhöht. Es ist wahrscheinlich, dass Glukagon über die Leber wirkte und die Freisetzung von Glukose in den Blutstrom veranlasste. Die Wirkungsweise ist also ähnlich wie bei einem zuckerhaltigen Getränk direkt vor körperlicher Betätigung, das bekanntlich McArdle-Betroffenen die

Diabetes Typ	Auch bekannt als	Alter bei Beginn der Krankheit	Kann verbunden sein mit	Insulin-Behandlung erforderlich	Insulin-Rezeptoren der Zellen	Symptome	Häufigkeit unter Diabetes-Betroffenen
Typ 1	Diabetes Typ 1 Diabetes mellitus Typ 1 Insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) Ketosis-Prone Brittle-Diabetes	Jünger als 20 Jahre; gelegentlich älter als 40 Jahre	Virusinfektion	Ja	Normal	Schwerwiegend	Selten (5-10% der Diabetes-Betroffenen)
Typ 2	Diabetes Typ 2 Diabetes mellitus Typ 2 Nicht-Insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) Altersdiabetes Ketosis-Resistenz Stable-Diabetes	Älter als 40 Jahre	Fettleibigkeit	Nein	Niedrig oder normal	Mäßig	Sehr verbreitet (90-95% aller Diabetes-Betroffenen)

Tabelle 13.1 Diabetes bei Nichtbetroffenen (Informationen von McArdle u.a., 2006).

Körperarbeit erleichtert (Abschnitt 7.1.6.3). Die Autoren merken an, dass eine ähnliche Verbesserung auch nach Verabreichung von Glukose auftrat, oder Glukose plus Insulin (die wahrscheinlich die Muskelzellen bei der Glukoseaufnahme unterstützt hat). Interessanterweise haben die Autoren bei Verabreichung von Insulin ohne Glukose keine Verbesserung der Belastungsfähigkeit festgestellt.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass McArdle mit Diabetes Typ 1 (IDDM) verknüpft sein könnte. Davies u.a. (1977) berichten von einem McArdle-Betroffenen mit Diabetes Typ 1. Zur Zeit scheint dies der einzige veröffentlichte Fall zu sein. So lange es keine Beweise für eine Verbindung gibt, kann man wahrscheinlich davon ausgehen, dass das Zusammentreffen von McArdle und Diabetes Typ 1 hier zufällig ist.

13.4.1 Könnte Insulinresistenz durch McArdle verursacht sein?

Eine Diskussion

Es ist nicht klar, ob die bei McArdle-Betroffenen beobachtete Insulinresistenz dieselbe ist wie die von Nichtbetroffenen mit Diabetes Typ 2 (NIDDM). Es ist möglich, dass erhebliche Unterschiede zwischen beiden Resistenzen bestehen, zum Beispiel könnten die Ursachen ganz andere sein. Nielsen u.a. (2002a) gehen davon aus, dass die übermäßige Glykogenspeicherung in den Muskelzellen von McArdle-Betroffenen eine Insulinresistenz verursachen könnte. Die Gründe bei Nichtbetroffenen sind natürlich andere. Die hier vertretene, aber ungeprüfte Theorie geht davon aus, dass die meisten McArdle-Betroffenen auf Grund der hohen Glykogenspeicherung in ihren Muskeln einen gewissen Grad an Insulinresistenz aufweisen.

13.4.1.1 Ein hoher Glykogenwert in den Muskelzellen könnte zu Insulinresistenz führen

Gewöhnlich kann Insulin die Muskelzellen für die Glukoseaufnahme aus dem Blut aktivieren. Dabei wird der Glukose-Wert im Blut ständig konstant gehalten. Außerdem kann Insulin die Anhebung des Glukose-Wertes in den Muskelzellen unterstützen. Derave u.a. (2000) fanden heraus, dass sehr hohe Glykogen-Werte in den Muskelzellen dazu führten, dass die GLUT-4-Proteine nicht auf Insulin reagierten (Insulinresistenz). Nielsen u.a. (2002a) verglichen McArdle-Betroffene mit Nichtbetroffenen. Jeder Proband erhielt ein zuckerhaltiges Getränk, anschließend wurde untersucht, ob der Körper Insulin einsetzen konnte, um die Muskelzellen zur Glukoseaufnahme zu stimulieren. Der Einsatz Insulin-stimulierter Glukose war danach bei McArdle-Betroffenen sehr viel geringer als bei Nichtbetroffenen. Die Autoren schlossen daraus, dass hohe Glykogen-Werte in den Skelettmuskelzellen eine Insulinresistenz in Bezug auf eine Glukoseaufnahme verursacht. Darüber hinaus ist die Fähigkeit von Insulin, den Einsatz von Fett und Kohlenhydraten zur Energiegewinnung zu senken oder zu steigern, bei McArdle-Betroffenen ebenfalls reduziert.

13.4.1.2 Hohe Cytokin-Werte im Blut, wie TNF-Alpha und IL-6, könnten zu Insulinresistenz führen

Es gibt einige Hinweise darauf, dass McArdle-Betroffene erhöhte Werte von zwei Cytokinen haben (kleine Proteine), TNF-Alpha und IL-6 (Lucia u.a., 2008b; beide werden in Abschnitt 9.2 besprochen). Bei Nichtbetroffenen mit Diabetes Typ 2 hat man ebenfalls hohe Werte an TNF-Alpha gefunden. TNF-Alpha ist dafür bekannt, die Fähigkeit von Insulin bei Ratten einzuschränken, die Muskelzellen zur Glukoseaufnahme zu stimulieren; es hemmt die Aktivität von GLUT-4 und der Insulinrezeptoren. Eine mögliche Erklärung für die Insulinresistenz bei McArdle-Betroffenen könnten hohe Werte an TNF-Alpha (und IL-6) sein, die das Insulin hemmen, die Glukoseaufnahme aus dem Blut durch GLUT-4 zu aktivieren. TNF-Alpha (und möglicherweise IL-6) könnten daher zu Insulinresistenz führen. (Dies ist eine ungeprüfte Theorie).

13.4.2 Persönliche Berichte über niedrigen Blutzucker trotz hoher Glukose-Testwerte im Blut könnten durch Insulinresistenz erklärt werden, die eine Aufnahme von Glukose durch die Muskelzellen verhindert

Mehrere McArdle-Betroffene haben in Online-Chat-Gruppen davon berichtet, dass sie das Gefühl eines niedrigen Blutzuckerspiegels erleben. Eine Insulinresistenz würde dieses Gefühl eines niedrigen Blutzucker-Wertes erklären, da das Insulin nicht aktiviert werden kann, daher die Muskelzellen keine Glukose aufnehmen können, trotz hoher Glukose-Werte im Blut. In diesem Fall würden Blutuntersuchungen hohe Blutzucker-Werte aufweisen, aber der Betreffende würde trotzdem das Gefühl eines niedrigen Blutzuckerspiegels haben. Obwohl Untersuchungen bei einigen McArdle-Betroffenen Insulinresistenz nachgewiesen haben, ist nie die Frage nach ihrem subjektiven Gefühl (niedriger Blutzucker) gestellt worden. Daraus ergibt sich die weitere Frage, ob Insulinresistenz bei McArdle-Betroffenen zu Gewichtszunahme führen könnte, da das Gefühl niedrigen Blutzuckers ein Bedürfnis nach zucker- oder kohlenhydrathaltiger Nahrung erzeugt. Da die Muskelzellen keine Glukose aufnehmen können, hat der Muskel die Glukose zur Energiegewinnung für Körperbewegung nicht zur Verfügung. Stattdessen wird die überschüssige Glukose als Glykogen oder Fett gespeichert. (Dies ist eine ungeprüfte Theorie).

McArdle-Betroffene sollten Gewichtszunahme vermeiden (siehe Abschnitt 4.2.3).

13.4.3 Körperliche Aktivität ist ein Mittel zur Verhinderung und Behandlung von Insulinresistenz bei Nichtbetroffenen

Die Wahrscheinlichkeit, Diabetes Typ 2 zu entwickeln ist bei Nichtbetroffenen mit einem körperlich aktiven Lebensstil geringer. Bei Nichtbetroffenen ist eine Zunahme des Bauchfetts und ein Verlust der Muskelmasse hoch assoziiert mit der Entwicklung einer Insulinresistenz (Ivy, 1997). Körperliche Belastung hat die Verbrennung von Fett zur Folge,

verhindert Muskelabbau und regt die Entwicklung der Muskeln an. Untersuchungen an Nichtbetroffenen mit Diabetes Typ 2 haben gezeigt, dass schon eine einzige Trainingsrunde die Glukoseaufnahme der Muskelzellen erhöhen kann (Hawley, 2008). Die Glukoseaufnahme geschieht in diesem Fall auf eine Weise, die durch körperliche Aktivität stimuliert wird. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass dieser Effekt nur für etwa 48 Stunden anhält. Regelmäßige körperliche Betätigungen (zum Beispiel Training) dagegen führen zu einem anhaltenden Anstieg der Insulin-Aktivität in den Skelettmuskeln übergewichtiger und insulinresistenter Personen. Darüber hinaus zeigte sich, dass regelmäßiges Training die Fähigkeit der Muskeln zur Energieerzeugung aus Fett verbessert.

13.4.3.1 Forschung weist auf die positive Wirkung eines zuckerhaltigen Getränks vor körperlicher Belastung sogar bei insulinresistenten McArdle-Betroffenen hin, sollte aber nur unter medizinischer Aufsicht eingesetzt werden

Obwohl zuckerhaltige Getränke für Diabetes-Betroffene keine Empfehlung sind (siehe Anmerkung unten), ist an zwei McArdle-Betroffenen mit Insulinresistenz (NIDDM) versuchsweise ein Test durchgeführt worden. Die Versuche standen unter strenger medizinischer Beobachtung. Vissing und Haller (2003) testeten einen McArdle-Betroffenen mit NIDDM. Sie stellten fest, dass ein zuckerhaltiges Getränk dieselbe Wirkung zeigte wie bei McArdle-Betroffenen ohne NIDDM. Yamuchi u.a. (1996) waren schon zu ähnlichen Ergebnissen gekommen, nach denen ein McArdle-Betroffener mit NIDDM während körperlicher Belastung die Glukose aus dem Blut aufnehmen und verwerten konnte. Yamuchi u.a. hatten Schwierigkeiten, diese Beobachtung zu erklären, aber Vissing und Haller vermuten, dass die Glukoseaufnahme durch Muskelkontraktionen ausgelöst wurde und nicht durch Insulin-Aktivitäten.

WICHTIG: Diabetes-Betroffene sollten kein Zucker oder zuckerhaltige Getränke zu sich nehmen. McArdle-Betroffene mit Diabetes sollten vorher ärztlichen Rat einholen.

13.5 Es gibt keine Hinweise darauf, dass McArdle das Risiko für Herzprobleme erhöht

Der Herzmuskel bei Nichtbetroffenen hat je zur Hälfte Hirnphosphorylase und Muskelphosphorylase (Miranda u.a., 1979; Bresolin u.a., 1983). Bei McArdle-Betroffenen ist nur die Hirnphosphorylase präsent. Dies scheint für eine normale Funktion jedoch ausreichend zu sein; über Herzprobleme bei McArdle-Betroffenen wird im allgemeinen nicht berichtet.

Bei McArdle-Betroffenen wird eine erhöhte (sehr schnelle) Herzfrequenz während intensiver Belastung beobachtet (vor dem „second wind“). Diese Reaktion wird in Abschnitt 6.4.4 diskutiert. Die erhöhte Herzfrequenz während körperlicher Belastung wird nur für eine kurze Zeitspanne beobachtet; wenn der Muskelschmerz den McArdle-Betroffenen zu einer Ruhepause veranlaßt, sinkt die Herzfrequenz wieder.

Da McArdle-Betroffene während körperlicher Belastung keine gleichbleibend hohe Herzfrequenz aufrechterhalten können (wie für Nichtbetroffene empfohlen), ist gelegentlich vermutet worden, dass das Risiko für Herzkrankheiten oder erhöhte Cholesterin-Werte höher sein könnte. Perez u.a. (2006) berichten über einen 78 Jahre alten McArdle-Betroffenen mit koronarer Herzerkrankung. Dieser Einzelfall kann jedoch die Theorie nicht unterstützen.

Nicholls u.a. (1996) berichten über einen 66 Jahre alten McArdle-Betroffenen mit Angina pectoris. Die Herzschmerzen werden verursacht durch Verengung der Herzerterien und können den Blutfluß reduzieren. Diese Verengungen können mehrere Ursachen haben, wobei eine davon erhöhte Cholesterin-Werte sind. In der Regel werden zur Senkung von Cholesterin Statine verschrieben, die allerdings nach Möglichkeit von McArdle-Betroffenen vermieden werden sollten (siehe Abschnitt 12.1.1).

13.6 McArdle als Verursacher von Lebererkrankungen ist nicht dokumentiert, aber ein Effekt auf Leberwerte im Bluttest ist möglich

Es gibt keine veröffentlichten Daten dazu, ob McArdle Lebererkrankungen verursachen kann. Lebererkrankungen können angezeigt werden durch einen Anstieg der Proteine Alanintransaminase (ALT; früher SPGT) und Aspartat-Aminotransferase (AST; früher GOT), die durch einen Bluttest nachgewiesen werden können. Skelettmuskeln enthalten jedoch auch ALT und AST. Bei Muskelschäden kann es daher zu erhöhten ALT- und AST-Werten kommen. Tuzun u.a. (2002) berichten über einen McArdle-Betroffenen, der erhöhte Werte dieser Proteine im Blut hatte. Eine Messung des Creatinkinase-Wertes könnte in dem Fall nachweisen, ob eine Muskelverletzung vorliegt.

(Anmerkung: Erhöhte AST- und ALT-Werte können durch Medikamente, eine Virus-Hepatitis oder durch Alkoholmißbrauch verursacht werden. Es ist daher sinnvoll, den Hausarzt darauf hinzuweisen, dass McArdle ebenso zu diesen Resultaten führen kann.)

14. McArdle-Spezialisten und Hausärzte

Da die McArdle-Krankheit selten ist, finden viele Betroffene es schwierig, hinsichtlich der verschiedenen Aspekte der Erkrankung genaue und zuverlässige Ratschläge zu erhalten, einschließlich Ernährung, Körpertraining und Lebensstil. Sie mögen die Sprechstunde bei einem Mediziner, der auf McArdle spezialisiert ist, als sehr hilfreich empfinden. Der Hauptvorteil ist, dass dieser mit dem Krankheitsbild vertraut ist und hoffentlich schon viele McArdle-Betroffene gesehen hat, damit einen Überblick über allgemeine Unterschiede hinsichtlich der Symptome zwischen Männern und Frauen, aber auch über altersbedingte Veränderungen hat. Er wird auch von anderen sekundären Problemen oder Komplikationen Kenntnis haben (zum Beispiel Gicht). McArdle-Spezialisten werden Erfahrung haben bei der Bestimmung einer Diagnose, können für die Erreichung des „second wind“ konkrete Anleitungen geben und über neue Behandlungen und Maßnahmen informieren. Sie sollten außerdem in der Lage sein, Folgeprobleme wie Myoglobinurie und Kontrakturen bzw. deren Behandlung zu besprechen. In der Regel haben McArdle-Spezialisten ein starkes Interesse an anderen Muskelerkrankungen oder Glykogenspeicher-Krankheiten. Dies kann von zusätzlichem Vorteil sein, da aktuelle Vorschläge und Informationen möglicherweise auch auf McArdle anwendbar sind.

In den meisten Fällen werden McArdle-Betroffene ihren Hausarzt um medizinischen Rat bitten, einschließlich der Probleme und Beschwerden, die nichts mit McArdle zu tun haben. Viele McArdle-Betroffene berichten individuell, dass ihr Hausarzt nicht viel über McArdle weiß, ganz zu schweigen von der Tatsache, dass McArdle die Anfälligkeit für einige andere Erkrankungen und Befindlichkeiten leicht erhöhen kann, wie Gicht und Symptome einer Insulinresistenz. Es ist aber ebenso wichtig, den Hausarzt daran zu erinnern, dass nicht alle Probleme und Symptome Folge der McArdle-Krankheit sein müssen.

Es kann sehr hilfreich sein, über alle medizinischen Untersuchungen und Behandlungen (Testresultate, CK-Werte, Medikamente usw.) ein Protokoll zu führen, um die eigenen Fortschritte zu kontrollieren, aber auch als Informationsgrundlage bei einem Arztwechsel.

14.1 McArdle-Spezialisten

Es gibt mehrere medizinische Fachleute, die sich auf McArdle spezialisiert haben. Einige von ihnen sind weiter unten genannt. In Großbritannien ist die einzige McArdle-Ambulanz in London. McArdle-Betroffene können durch ihren Hausarzt dorthin überwiesen werden. Weitere Informationen über die Sprechstunde und den Vorgang einer Überweisung sind verfügbar auf der AGSD-UK-Website. Auch für McArdle-Betroffene aus Irland ist ein Besuch der Ambulanz im Einzelfall möglich. In den USA ist es die „Muscular Dystrophy Association“ (MDA), die Kontakte zu regionalen Spezialisten vermitteln kann. (In Deutschland kann die Selbsthilfegruppe Glykogenose behilflich sein; Anm. des Übers.). Viele dieser Spezialisten halten nicht nur ihre Sprechstunde für Patienten, sondern sind

auch in der McArdle-Forschung tätig und leiten klinische Studien. Es gibt einige Meinungsverschiedenheiten unter den McArdle-Spezialisten, wie zum Beispiel zur idealen Ernährung (siehe Abschnitt 6.6), und die Ratschläge mögen nicht immer genau die gleichen sein.

14.1.1 Vorteile eines Besuchs beim McArdle-Spezialisten

Der Besuch eines McArdle-Spezialisten kann ein großer Gewinn für den Betroffenen sein. Anders als der Hausarzt hat der Spezialist ein tieferes Verständnis der Krankheit. Der McArdle-Spezialisten kann:

- Die McArdle-Diagnose bestätigen.
- Ein Training für den "second wind" anleiten.
- Über gewöhnliche Symptome und ihre Variationen informieren.
- Anleitungen zu Physiotherapie und Ernährung geben.
- Über aktuelle Behandlungen und die neueste Forschung berichten.
- Genetische Beratung vermitteln, falls sinnvoll.
- Den Patienten als Teilnehmer einer klinischen Studie gewinnen.
- Den Patienten mit einem Informationsblatt ausstatten, das im Falle einer Notaufnahme (zum Beispiel bei einer schwerwiegenden Muskelverletzung) die Ärzte/Krankenschwestern schnell ins Bild setzt.
- Bei einer Myoglobinurie einen persönlichen Behandlungsplan entwickeln. Myoglobinurie ist das offensichtlichste Zeichen einer Muskelverletzung und ohne medizinischen Test mit bloßem Auge zu erkennen. Für den Behandlungsplan sollte diskutiert werden, ob eine leichte Myoglobinurie zu Hause behandelt werden kann (zum Beispiel viel trinken), oder ob ein Krankenhausaufenthalt die bessere Alternative ist. (Das scheint individuell zu variieren, aber eine Behandlung zu Hause sollte immer mit einem Mediziner abgestimmt sein).
- Die Behandlung von Kontrakturen diskutieren, zum Beispiel die Verschreibung eines starken Schmerzmittels. (Aus persönlichen Berichten geht hervor, dass normale Schmerzmittel häufig nicht stark genug sind, um den Schmerz einer Kontraktur zu lindern). Die Verschreibung eines starken Schmerzmittels sollte mit klaren Anweisungen zur Einnahme (welche Dosis, wie oft, wann?) und Informationen zum Risiko einer Kombination mit anderen Medikamenten und zur Verkehrstüchtigkeit bzw. Konzentrationsfähigkeit im Umgang mit Maschinen verbunden sein.

14.1.1.1 Die UK-McArdle-Ambulanz

Die McArdle-Ambulanz in London ist weltweit eine der wenigen speziell für McArdle-Betroffene eingerichteten Sprechstunden. Sie war früher Teil des „RJAH-Orthopaedic Hospital“ in Oswestry, Shropshire und ist im Jahre 2010 umgezogen in das Krankenhaus für Neurologie und Neurochirurgie in London, WC1N 3BG (National Hospital for Neurology and Neurosurgery). In den Jahren von 2005 bis 2008 konnte ich in Oswestry mehrere Male als Beobachter an Konsultationen zwischen Patienten, Dr. Quinlivan und anderen Teammitgliedern teilnehmen. Die Sprechstunde gibt McArdle-Betroffenen die Möglichkeit, Spezialisten aus verschiedenen Bereichen zu treffen. Dr. Ros Quinlivan ist eine der führenden McArdle-Spezialisten. Sie hält vor allem Sprechstunde für ihre Patienten, ist aber auch an klinischen Studien beteiligt und arbeitet mit vielen Forschern in der ganzen Welt zusammen. Zu den anderen Mitgliedern dieser multidisziplinären Ambulanz gehören ein Physiotherapeut, der auf neuromuskuläre Probleme spezialisiert ist, ein Ernährungswissenschaftler und ein Trainingsphysiologe (der die Belastungsfähigkeit messen kann und ein Training für den „second wind“ durchführen kann). Dr. Quinlivan leitet auch Sprechstunden für andere Muskelerkrankungen; ihr Team ist daher erfahren im Umgang mit Menschen, die eine Muskelerkrankung haben und allen damit verbundenen Problemen.

14.1.2 Kosten für einen McArdle-Spezialisten

In Großbritannien erfolgt eine Überweisung zur McArdle-Ambulanz gemäß den Regularien des „National Health Service“ (NHS). Der Patient braucht für eine Konsultation nicht zu zahlen, muß aber möglicherweise die Kosten für notwendige Verschreibungen übernehmen.

In vielen anderen Ländern muß der Patient entweder für den Arztbesuch zahlen, oder er hat eine Krankenversicherung, die die Kosten deckt. Patienten haben individuell berichtet, dass einige McArdle-Spezialisten die Zahlungen der Krankenkasse für Konsultationen nicht akzeptieren. Es wäre vernünftig, vor einer Terminabsprache nachzufragen, wie eine Konsultation bezahlt werden muß, und ob Zahlungen der Krankenkasse akzeptiert werden.

14.2 Beim Hausarzt – wie kann die Behandlung unterstützt werden, welche Informationen sind wichtig, woran sollte erinnert werden

14.2.1 Der Hausarzt mag nicht sehr viel über McArdle wissen

Viele McArdle-Betroffene berichten individuell, dass ihr Hausarzt nicht viel Ahnung von McArdle hat. Man sollte den Hausarzt bitten, sich die medizinische Schrift „McArdle disease: what do neurologists need to know?“ von Alejandro Lucia, Gisela Nogales-Gadea, Margarita Pérez, Miguel A. Martín, Antoni L. Andreu und Joaquín Arenas zu besorgen und diese zu lesen. Es handelt sich um eine sehr nützliche, informative und relativ kurze Veröffentlichung, die die wesentlichen Informationen über McArdle zusammenfaßt.

14.2.2 Wichtige Erinnerungsliste für den Hausarzt

- Eine gemeinsame Überprüfung der verordneten Medikamente hinsichtlich der Nebenwirkung einer Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 5). Falls ein Medikament zu Rhabdomyolyse führen kann, muß gemeinsam abgewogen werden, wie das Risiko kontrolliert oder reduziert werden kann. Eine Möglichkeit wäre die regelmäßige Messung des Creatinkinase-Wertes im Blut zur Überwachung von Muskelverletzungen.
- Der Hinweis, dass erhöhte CK-Werte, auch im Ruhezustand, für McArdle-Betroffene normal sind (siehe Abschnitt 5.3.2.1).
- Der Hinweis, dass Muskelverletzungen zu einem Anstieg der AST- und ALT-Werte führen, und hohe Werte dieser Proteine im Blut wahrscheinlich nicht auf einen Leberschaden verweisen (siehe Abschnitt 13.6).

McArdle könnte die Anfälligkeit für einige andere Krankheiten/Beschwerden leicht erhöhen, wie zum Beispiel die Insulinresistenz (siehe Abschnitt 13.4) oder Gicht (siehe Abschnitt 13.1).

14.2.2.1 Es geht nicht immer um McArdle

Es ist ebenso wichtig, daran zu erinnern, dass nicht alle Symptome und Probleme eine Folge von McArdle sein müssen. Bei einem McArdle-Betroffenen könnte der Hausarzt vielleicht dazu neigen, alle Beschwerden diesem Krankheitsbild zuzuordnen. Wenn nicht eine bekannte Beziehung zwischen McArdle und der Zweiterkrankung besteht, ist es unbedingt notwendig, die Probleme/Beschwerden gründlich zu untersuchen und angemessen zu behandeln. (Möglicherweise ist es notwendig, den Hausarzt daran zu erinnern, dass andere Probleme oder Symptome mit McArdle überhaupt nichts zu tun haben könnten).

14.3 Werden Sie ihr eigener McArdle-Experte

Wenn Ihre Erkrankung eine dauerhafte ist (wie McArdle), kann es sehr hilfreich sein, sich eine eigene Liste aller Untersuchungsergebnisse und Maßnahmen anzulegen. Das ist vor allen Dingen sinnvoll, wenn über die Zeit verschiedene Spezialisten aufgesucht werden. Bei Umzug mag es notwendig sein, den neuen Hausarzt zu informieren.

Es mag außerdem hilfreich sein, relevante Ideen, zum Beispiel aus den Medien oder einer Online-Chat-Gruppe für eine zukünftige Bezugnahme in ein Notizbuch zu schreiben.

Notizen könnten folgende Informationen enthalten:

- Durchgeführte Tests und ihre Ergebnisse, zum Beispiel findet man mit regelmäßigen Messungen des CK-Wertes beim Bluttest über die Zeit heraus, welcher individuelle Wert „normal“ ist. (Falls der CK-Wert höher als gewöhnlich ist, könnte es hilfreich sein, die vorangehenden Aktivitäten zu notieren).

- Die verordneten Medikamente. Wenn die Einnahme eines Medikamentes abgeschlossen ist, sollte die Gebrauchsanweisung im Notizbuch aufbewahrt werden. Informationen zu Hersteller, Inhaltsstoffen, der Handelsmarke des Produkts, Zeitpunkt von Beginn und Ende der Einnahme, positive Effekte (Heilung) oder negative Effekte (Nebenwirkungen) könnten sehr hilfreich sein.
- Ähnliche Notizen könnten für Nahrungsergänzungsmittel oder Medikamente pflanzlicher Herkunft gemacht werden, ebenso, wenn die Ernährung oder das körperliche Training geändert werden soll (in jedem Fall sollte vorher der HAUSARZT konsultiert werden).
- Unterschiede von Tag zu Tag. Zum Beispiel, wenn nach einem Strandspaziergang später am Tag schwerwiegende Kontrakturen auftreten oder die Symptome im Sommer nicht so ausgeprägt sind wie im Winter, sollte dies im Notizbuch festgehalten werden.
- Notizen dieser Art können helfen, die Entwicklung der Krankheit zu kontrollieren, zum Beispiel, ob sie sich mit dem Alter verschärft oder konstant bleibt. Aufzeichnungen über durchgeführte Behandlungen und deren vorteilhafte oder negative Wirkung sind auch sehr nützlich.

Über die UK-McArdle-Klinik finden Sie auf der AGSD-UK-Website:

<http://www.agsd.org.uk/tabid/1143/default.aspx>

Kontakte für McArdle-Spezialisten in den USA finden Sie auf der „Muscular Dystrophy“-Website: <http://www.muscular-dystrophy.org>

15. Modelle für McArdle als Objekte für Therapieversuche

Tiere mit McArdle oder Laborzellen, die die Krankheit imitieren, sind als „Modelle“ bekannt. Mit Modellen können potentielle Therapien getestet werden. Dieser Weg ist sicherer als Therapieversuche am Menschen, solange das Risiko negativer Nebenwirkungen besteht. Bei vielen anderen Muskelerkrankungen können Muskelzellen aus der Muskelbiopsie einer betroffenen Person verwendet werden. Diese Muskelzellen können im Labor gezüchtet und vermehrt werden, um daran die Wirkung potentieller Therapien zu testen. Leider funktioniert diese Technik für die McArdle-Krankheit nicht. Sobald Muskelzellen dem Körper entnommen worden sind, stellen sie jegliche Aktivität ein Muskelphosphorylase zu produzieren. Innerhalb des Körpers produzieren Muskelzellen von Nichtbetroffenen hohe Werte an Muskelphosphorylase, aber einmal dem Körper entnommen, sind es nur noch sehr niedrige Werte.

Das bedeutet, dass die Muskelzellen von McArdle-Betroffenen nicht so einfach in Labortests verwendet werden können, da selbst bei einer erfolgreichen Therapie, die die Mutante Muskelphosphorylase funktionsfähig machen könnte, keine Muskelphosphorylase produziert würde! Ein weiteres Problem besteht darin, dass im Labor gezüchtete Zellen anfangen, Hirn- und Leberphosphorylase zu produzieren, deren Ähnlichkeit mit Muskelphosphorylase so groß ist, dass es schwierig nachzuweisen ist, ob die Therapie einen Anstieg der Muskelphosphorylase verursacht hat. Tiermodelle für McArdle sind daher besonders wertvoll.

McArdle kommt in der Natur bei Schafen und Rindern vor. Wie beim Menschen ist McArdle bei Schaf und Rind autosomal-rezessiv vererbt. Die Tiere haben ebenfalls eine reduzierte Menge an Muskelphosphorylase und eine Glykogenanhäufung in den Muskelzellen. In ähnlicher Weise wie beim Menschen haben Schafe Schwierigkeiten mit körperlichen Aktivitäten. Für Wissenschaftler stellen diese Tiere ein ungeheures Potential dar, mehr über McArdle zu lernen und mögliche Therapien zu überprüfen. Es ist sehr nützlich, die Wirkung von Therapien im Körper testen zu können, zum Beispiel, ob eine orale Therapie über das Blut in den ganzen Körper transportiert wird und vom Muskel aufgenommen wird.

15.1 Mit Modellen können potentielle Therapien getestet werden

An der Entwicklung von McArdle-Therapien sind viele Wissenschaftler beteiligt. Versuche direkt am Menschen sind häufig moralisch nicht vertretbar, solange mit schweren Nebenwirkungen oder auch Wirkungslosigkeit gerechnet werden kann. In der Entwicklungsphase einer Therapie werden in der Regel Laborzellen eingesetzt, die die Krankheit „nachahmen“. Bei positiven Resultaten wird die Therapie an Tieren mit der entsprechenden Krankheit getestet, gewöhnlich an Mäusen, gelegentlich auch an Vögeln oder anderen Tieren. Bei positiven Resultaten (und keinen oder nur schwachen Nebenwirkungen) folgt

dann erst der Versuch am Menschen. Zellen, die zur Nachahmung der Krankheit gezüchtet worden sind, und Tiere mit der Krankheit werden gewöhnlich als Modelle bezeichnet. Tiermodelle für McArdle können nützliche Informationen über die Krankheit liefern und bieten die wertvolle Gelegenheit, mögliche Therapieformen zu testen. Zur Zeit existieren zwei Tiermodelle für McArdle, das Charolais-Rind (Angelos u.a., 1995) und das Merino-Schaf (Tan u.a., 1997). Beide Tiermodelle kommen in der Natur vor. Sie haben das Potential, für Therapietests eingesetzt werden zu können, die bei Erfolg für die Behandlung von McArdle-Betroffenen zur Verfügung stehen.

15.1.1 McArdle-Schafe

Schafe mit McArdle sind in Australien gefunden worden (Tan u.a., 1997). Die Mutation ist kompliziert, da es eine G- zu A-Mutation der 3' Spleißstelle des Intron 19 ist, die zu einer neuen Spleißstelle führt, die 8 Basenpaare innerhalb des Exon 20 liegt. Dies verursacht einen Rasterschub (frame shift), mit Verwürfelung von 18 Aminosäuren und einer vorzeitigen Verkürzung (Trunkierung) des Enzyms, indem 31 Aminosäuren vom C-Pol des Proteins entfernt werden. (Im Prinzip wird die Aminosäuresequenz an ihrem Ende durcheinandergebracht und ist dann kürzer als gewöhnlich). *Pym*-mRNA ist in diesem Fall reduziert und beträgt nur etwa 20% des mRNA-Wertes eines gesunden Schafes (Träger-Schafe produzieren etwa genau so viel mRNA wie normale Schafe) (Walker, 2006). McArdle-Schafe haben keine Muskelphosphorylase (Tan u.a., 1997; Walker, 2006). Nicht-funktionsfähige Muskelphosphorylase konnte bei McArdle-Schafen ebenfalls nicht entdeckt werden (Walker, 2006). McArdle-Schafe haben eine hohe Belastungsintoleranz (sie können nicht laufen). Träger-Schafe zeigen keine Symptome körperlicher Belastungsprobleme oder Myoglobinurie (Walker, 2006). Eine Muskelbiopsie offenbarte das Fehlen von Muskelphosphorylase und eine erhöhte Glykogenspeicherung (Tan u.a., 1997). Walker (2006) fand bei Träger-Schafen ungefähr 45% des normalen Wertes an Muskelphosphorylase und Tan u.a. (1997) fanden bei Träger-Schafen 24-62% des Normalwertes.

15.1.2 McArdle-Kühe

Bei sechs Charolais-Rindern wurde 1995 eine Rhabdomyolyse nachgewiesen. Eine Muskelbiopsie zeigte eine erhöhte Glykogen-Konzentration im Muskel und einen Mangel an funktionsfähiger Muskelphosphorylase. McArdle-Kühe haben verglichen mit gesunden Kühen reduzierte Muskelphosphorylase und einen erhöhten Wert an Glykogen in den Skelettmuskelzellen (Angelos u.a., 1995; Tsujino u.a., 1996). Die Kühe hatten jeweils einen gemeinsamen Vorfahren von beiden Eltern; das läßt autosomal-rezessive Vererbung vermuten (Angelos u.a., 1995). Tsujino u.a. (1996) identifizierten die Mutation als R490W. Bei dieser Mutation ist *Pym* mRNA nachweisbar, aber die Muskelphosphorylase ist reduziert.

15.1.3 Mäuse- und Rattenmodelle für McArdle

Obwohl mehrere Forschungsgruppen zur Zeit an einem genetisch modifizierten Mäuse-Modell für McArdle arbeiten (Lucia u.a., 2008a), ist dazu noch nichts veröffentlicht. Um ein Modell für McArdle zu entwickeln, sind verschiedene physikalische Mechanismen angewandt worden, die zu einem genaueren Verständnis der Muskelphosphorylase beigetragen haben, aber nicht für Therapieversuche eingesetzt wurden. Zum Beispiel haben männliche Ratten Injektionen mit Natriumjodacetat erhalten (Brumback, 1980).

Die Folge waren Muskelkrämpfe während körperlicher Aktivität, Rhabdomyolyse, erhöhte Creatinkinase-Werte und Verletzungen von Muskelfasern. Gorin u.a. (1996) lähmten einige Beinmuskeln von Ratten durch Injektion von Botulinumtoxin A (wird in der Kosmetik als Botox verwendet). Der Nerv wurde dadurch für 10-12 Tage gehindert, Signale zur Stimulierung einer Kontraktion an die Muskeln zu senden, erholte sich danach aber langsam. Baker u.a. (2006) arbeiteten mit einem Hemmstoff, der die Muskelphosphorylase inaktivierte. Dadurch wurde ein Modell für McArdle kreiert, obwohl dies nicht ihr eigentliches Anliegen war.

15.1.4 Muskelzellkulturen von Nichtbetroffenen und von McArdle-Betroffenen

Gezüchtete Muskelzellen von McArdle-Betroffenen könnten ein nützliches Modell für McArdle sein. Die aus einer Muskelbiopsie gewonnenen Muskelzellen werden in einem Forschungslabor kultiviert, daher spricht man auch von „Zellkultur“. An diesen Muskelzellen können potentielle Therapien getestet werden. Das Verfahren ist bei vielen anderen Krankheiten angewandt worden, aber leider scheint dies im Falle von McArdle nicht möglich zu sein. Das Problem liegt darin, dass während der normalen Entwicklung des Muskels Muskelphosphorylase erst in einem späteren Stadium – wenn der Muskel ausgewachsen ist – von der Muskelzelle selbst produziert wird. Der noch unreife Muskel produziert eine andere Isoform, die Hirnphosphorylase, die auch als fötale Glykogenphosphorylase bekannt ist. (Diese wird auch von unreifen Muskelzellen (neuen Zellen) nach einer Muskelverletzung produziert; siehe Abschnitt 6.5.4).

Die Forschung zu der Frage, ob Muskelzellkulturen Muskelphosphorylase produzieren, ist verwirrend und widersprüchlich. Sato u.a. (1977) stellten fest, dass Zellkulturen weder von Nichtbetroffenen noch von McArdle-Betroffenen Muskelphosphorylase produzieren. Im Gegensatz dazu gibt es zwei Berichte über das „Wiedererscheinen“ von Muskelphosphorylase in kultivierten McArdle-Zellen (Meienhofer u.a., 1977 und Martinuzzi u.a., 1993), trotz eines Mangels an Muskelphosphorylase in der Muskelbiopsie dieser Betroffenen. Es ist schwierig, diese Ergebnisse zu interpretieren, ohne die Art der Mutationen zu kennen, da bei einigen Mutationen das Enzym hergestellt wird und sogar geringe Aktivitäten entfaltet.

Wenn Muskelzellen zusammen mit Nervenzellen in einer Kultur gezüchtet werden, nennt sich dies „Innervation“. Die wachsenden Nervenzellen versorgen die Muskelzellen

und unterstützen ihre Reifung. (Muskelzellkulturen ohne Nervenzellen werden „aneurale“ Kulturen genannt). Mehrere Untersuchungen von Andrea Martinuzzi haben gezeigt, dass von normalen kontrolldifferenzierten Muskelzellkulturen nur geringe Mengen an Muskelphosphorylase- mRNA und -Enzym produziert werden, wenn die Zellen nicht mit einem Nervenzell-Explantat von Hühnern oder Ratten versorgt (innerviert) werden (Martinuzzi u.a., 1986; Martinuzzi u.a., 1988; Martinuzzi u.a., 1993).

Einige frühere Untersuchungen haben einen begrenzten Aussagewert auf Grund mangelnden Wissens über verschiedene Isoformen der Phosphorylase, fehlender Antikörper zum Nachweis und zur Unterscheidbarkeit verschiedener Isoformen und fehlender Kenntnisse über spezifische Mutationen von McArdle-Betroffenen. Wahrscheinlich ist es auch in einigen Fällen zu einer Fehldeutung der Hirn- oder Leberphosphorylase als Muskelphosphorylase gekommen. DiMauro u.a. (1978) beschreiben die Hirn-Isoform als die Haupt-Isoform in Muskelzellkulturen von McArdle-Betroffenen. Martinuzzi u.a. (1986; 1993) stellten fest, dass ungefähr 40% der funktionsfähigen Glykogenphosphorylase in innervierten Kulturen und ungefähr 60% in aneuralen Kulturen Hirn- und möglicherweise Leber-Isoformen waren. Gorin u.a. (1989) stellten fest, dass Skelett-Explantate von Ratten *in vitro* (unter Laborbedingungen) hauptsächlich andere Isoformen als die der Muskelphosphorylase zeigten. Eine jüngere Untersuchung von Nogales-Gadea u.a. (2010) zeigt, dass sowohl Muskelzellkulturen von McArdle-Betroffenen als auch von Nichtbetroffenen die Hirn- und Leber-Isoformen der Glykogenphosphorylase produzieren. In der Muskelzellkultur der Nichtbetroffenen wurde außerdem eine kleine Menge an Muskelphosphorylase nachgewiesen.

Die Schwierigkeiten einer Muskelzellkultur als Modell für McArdle sind daher:

Die Muskelzellkultur von Nichtbetroffenen produziert nur eine kleine Menge an Muskelphosphorylase.

Die Muskelzellkultur produziert ebenso Hirn- und Leber-Isoformen. Die Isoformen sind sich so ähnlich, dass der Nachweis eines totalen Mangels an Muskelphosphorylase in McArdle-Zellen sehr erschwert ist. Noch schwieriger ist der Nachweis eines Anstiegs der Muskelphosphorylase als Folge einer Therapie.

Wenn nicht eine spezielle und sehr komplexe Prozedur (die Immortalisation) angewandt wird, können Muskelzellen nur für einen gewissen Zeitabschnitt gezüchtet werden, bevor sie das Wachstum einstellen. Das begrenzt die verfügbare Zeit für Experimente und würde wiederholte Muskelbiopsien erforderlich machen.

15.1.5 Entwicklung von Zellmodellen für McArdle

Mein Promotions-Projekt hatte das Ziel, andere Zellmodelle für McArdle zu entwickeln (Wright, 2009). Diese Zellmodelle sollten die Probleme überwinden/vermeiden, die eine Verwendung von Muskelzellen mit sich bringt. Zur Zeit ist diese Forschung noch nicht veröffentlicht, aber eine umfangreichere Beschreibung der Ergebnisse wird zu einem späteren Zeitpunkt in dieses Kapitel aufgenommen.

15.2 Mit Tier- und Zellmodellen können potentielle Therapien für McArdle überprüft werden

Wie im nächsten Kapitel (Kapitel 16) diskutiert wird, sind mit dem Schaf-Modell für McArdle verschiedene potentielle Therapien getestet worden. Die Arbeit am lebendigen Tier hat den Vorteil, direkt beobachten zu können, wie ein Therapiemittel bis zu den Muskeln transportiert werden kann, und bei Schwierigkeiten sofort reagieren zu können. Die Haltung von Schafen ist natürlich teurer als die Arbeit mit Zellkulturen. Das Rinder-Modell für McArdle ist nicht für Therapieversuche genutzt worden, wobei wahrscheinlich ebenfalls Kostengründe eine Rolle gespielt haben. Auch Zellkulturmodelle sind für Therapieversuche verwendet worden, und diese werden im folgenden diskutiert.

16. Potentielle Therapien für McArdle

Zur Zeit ist die beste verfügbare Therapie für McArdle regelmäßige und moderate körperliche Aktivität. Sehr viele andere mögliche Therapien sind bereits vorgeschlagen worden. Einige davon sind an Menschen getestet worden oder an Tier- oder Zellmodellen für McArdle, aber nur das körperliche Training wird aktuell als Behandlung von McArdle-Betroffenen angewandt.

Gentherapie würde die Korrektur der DNA-Sequenz des *PYGM*-Gens innerhalb jeder Muskelzelle oder die Einschleusung einer zusätzlichen „korrekten“ Kopie des Gens in jede Muskelzelle bedeuten. Die Anwendung von Gentherapie bei Menschen wird – außer bei lebensbedrohlichen Krankheiten – zur Zeit noch als zu riskant betrachtet.

Andere Therapien könnten Medikamente einbeziehen, die den Zellmechanismus derart manipulieren, dass vorzeitige Stopcodons ignoriert werden und das Enzym in seiner vollen Länge hergestellt wird. Sowohl Ataluren (ein neues Medikament, früher PTC124 genannt) als auch eine Antibiotika-Gruppe (Aminoglykoside) haben diesen Effekt in einigen Modellen für Muskelerkrankungen gezeigt, die der McArdle-Krankheit ähnlich sind.

Diese Behandlung verlangt das Vorhandensein der mRNA und wird daher bei bestimmten Mutationen wohl eher keine Wirkung entfalten können, wie bei der verbreiteten R50X-Mutation, bei der die mRNA durch einen nonsense-vermittelten Abbau (NMD) zerstört wird. Enzymersatztherapie (das Enzym wird in das Blut injiziert) kann bei McArdle-Krankheit wahrscheinlich nicht zum Erfolg führen, da das Enzym nicht ins Innere der Muskelzelle gelangen würde, wo es gebraucht wird. Ein alternativer Ansatz ist der Einsatz von Medikamenten (zum Beispiel Valproat), um den Körper zur Herstellung von Hirnphosphorylase zu stimulieren. Diese Version des Enzyms wirkt in fast derselben Weise wie Muskelphosphorylase und wird in den Muskelzellen vor der Geburt produziert, aber die Produktion kommt in den Muskelzellen um die Zeit der Geburt zum Stillstand. Erste Versuche mit Valproat bei Schafen scheinen sehr vielversprechend zu sein, weitere Studien sind jedoch notwendig.

16.1 Therapien zur Korrektur oder zum Ersatz der *PYGM*-Genomsequenz

McArdle-Krankheit wird durch verschiedene Mutationen des *PYGM*-Gens verursacht. Es gibt mehrere Therapien, die zur Korrektur oder zum Ersatz dieser Mutationen eingesetzt werden könnten.

16.1.1 Gentherapie durch Versorgung mit einer normalen Kopie des *PYGM*-Gens

Gentherapie könnte eingesetzt werden, um McArdle-Betroffene mit einer zusätzlichen Kopie des *PYGM*-Gens ohne Mutationen auszustatten. Wenn dieses Gen normal

funktioniert, könnte dies eine Änderung der Symptome zur Folge haben und ähnlicher denen eines Trägers werden. Träger haben gewöhnlich kaum McArdle-Symptome. Zu den Methoden einer Einschleusung der zusätzlichen Kopie des *PYGM*-Gens in die Muskelzellen gehört eine Art elektrischer Schock (Yoshida u.a., 2004), wobei ein modifiziertes Virus, genannt „Adenovirus“, als Träger verwendet wird, um die zusätzliche Genkopie in den Körper zu bringen, oder diese außerhalb des Körpers im Labor gewonnenen Muskelzellen hinzuzufügen, um sie anschließend wieder in den Körper zu bringen (Neuvelte, 1995). Adenoviren sind eine attraktive Option, da sie bei der Einführung von Genen in Zellen sehr effizient sind, leicht in hoher Konzentration produziert werden können und schon sehr gut erforscht sind (Parker u.a., 2008).

Die zur Zeit noch vorhandenen Risiken einer Gentherapie machen eine Behandlung jedoch inakzeptabel. Mögliche Risiken einer Gentherapie sind folgende:

- Eine Immunreaktion auf das neue Protein (in diesem Fall Muskelphosphorylase).
- Eine Immunreaktion auf das Adenovirus.
- Das neue Gen könnte bei Einschleusung in das Genom der Zelle in Bereiche eingreifen, die für Wachstum oder Überleben der Zelle entscheidend sind (Krebs könnte die Folge sein).
- Obwohl das Adenovirus zur Absicherung modifiziert ist, könnte es zusammen mit der DNA-Sequenz des Virus, die natürlicherweise im menschlichen Genom vorkommt, einen noch gefährlicheren Virus bilden.

Das Immunsystem ist das natürliche Verteidigungssystem des Körpers gegen Parasiten, Würmer, Bakterien und Viren wie Adenoviren, die in den Körper eindringen könnten. Obwohl das Adenovirus, das für die Gentherapie eingesetzt wird, inaktiviert wurde und dem Körper nicht schaden kann, könnte der Körper ihn als Virus erkennen und eine Immunreaktion zur Zerstörung des Virus auslösen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Immunreaktion ist ohnehin erhöht, da der Körper einem neuen und unbekanntem Protein ausgesetzt wird. Da die meisten McArdle-Betroffenen überhaupt keine Muskelphosphorylase haben, könnte der Körper, falls die Gentherapie die Produktion des Proteins auslöst, dieses nicht erkennen und es als Fremdeiweiß einordnen. Das kann zu einer Immunreaktion gegen das Enzym führen. Dies wird näher diskutiert in Abschnitt 16.3.2).

Zur Zeit wird Gentherapie nur bei Menschen mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung versuchsweise angewandt. X-chromosomal gebundene SCID (Severe Combined Immunodeficiency) ist eine Erbkrankheit; die Kinder sind durch ihre schweren Immundefekte nicht geschützt vor alltäglichen Erkältungen, Bakterien und Viren. Kinder mit SCID-X1 werden manchmal „bubble kids“ genannt, weil sie in einem hermetisch abgeschlossenen Kunststoffzelt leben müssen. Schwarzwaldler u.a. (2007) führten eine Untersuchung mit zehn SCID-X1-Kindern durch, die mit dem sogenannten gammaretrovirus-vermittelten Gentransfer die normale Kopie eines Gens erhielten. Die Behandlung verbesserte ihr Im-

munsystem ohne schwerwiegende negative Vorfälle für mindestens 5 nachfolgende Jahre. Neun Monate nach der Behandlung wurden Zellen der behandelten Kinder untersucht. In einigen Fällen hatte das Retrovirus sich in Bereichen mit wichtigen Genen in das Genom von Zellen eingefügt. Die Einfügung des Retrovirus könnte Gene zerstört haben, die für Überleben und Wachstum der Zelle notwendig sind.

Gentherapie für McArdle im Sinne einer Einfügung der normalen Kopie des *PYGM*-Gens bringt mit sich, dass die Integration des Gens im Genom an zufällig ausgewählten Orten stattfindet. Die Wahrscheinlichkeit ist groß, dass die Kopie einen Platz einnimmt, der von der Zelle gerade zu der Zeit der Applikation anderweitig gebraucht wird (Berns und Linden, 1995). Einige Gene sind an der Krebsabwehr beteiligt (Tumor-Supressor-Gene). Eine Einfügung der neuen Kopie des *PYGM*-Gens in ein solches Gen könnte dessen Arbeit beeinträchtigen und das Risiko für Krebs erhöhen (Temin, 1998). Das *PYGM*-Gen könnte aber auch in andere wichtige Gene integriert werden und diese inaktivieren (Nienhuis u.a., 2006). In solchen Fällen der Inaktivierung wichtiger Gene ist es unmöglich, die Folgen für Zelle und Patient vorherzusagen. Die Risiken einer Gentherapie machen eine Behandlung von McArdle zur Zeit inakzeptabel.

Der Versuch eines Gentransfers ist an einigen zellbasierten Modellen für McArdle durchgeführt worden. Baque u.a. (1994) benutzten einen Adenovirus-Träger, um Muskelphosphorylase von Mäusen in Maus-Muskelzellen einzuführen, die über lange Zeit gezüchtet worden waren (es handelte sich um die Zell-Linie C2C12). Der Gehalt an Muskelphosphorylase mRNA und der Gehalt an funktionsfähiger Muskelphosphorylase in den Zellen nahm für bis zu 20 Tage danach zu. Ein Adenovirus mit der vollständigen menschlichen Muskelphosphorylase ist in Muskelzellen eingeschleust worden, die aus Muskelgewebe von McArdle-Betroffenen oder vom McArdle-Schaf gezüchtet wurden. Die Autoren behaupten, dass Muskelphosphorylase produziert wurde, und eine entsprechende Behandlung am Muskelgewebe von McArdle-Betroffenen vorgenommen werden könnte (Pari u.a., 1999). Die Ergebnisse sind jedoch fragwürdig, da der zum Nachweis verwendete Antikörper auf alle Isoformen reagierte, also auch Leber- und Hirn-Isoformen der Glykogenphosphorylase entdeckt haben könnte, die normalerweise in Muskelzellkulturen in Erscheinung treten (siehe Abschnitt 15.1.4).

16.1.2 Gezielte Korrektur einer Mutation innerhalb des *PYGM*-Gens

Anstatt eine ganze, neue Kopie des *PYGM*-Gens in den Körper einzuführen (wie in Abschnitt 16.1.1 beschrieben), könnte es auch möglich sein, die Mutation innerhalb des Gens zu korrigieren. Die „in vivo“-Genkorrektur (im lebenden Organismus) würde ein alternativer Ansatz zur Genersatztherapie sein (Thorpe u.a., 2002), und da es das *PYGM*-Gen korrigieren würde, würde es eine langfristige „Heilung“ bedeuten. Der Hauptvorteil der Korrektur einer defekten Genkopie in-situ im Genom (am Ursprungsort) besteht darin, dass die „geheilte“ Zelle auf normalem Wege die Enzymproduktion kontrollieren kann. Die

Heilung wäre permanent, da das korrigierte Gen durch Zellteilung und -wachstum weitergegeben wird.

Die Methoden zur Korrektur einer Mutation sind kompliziert. Grundsätzlich bestehen sie in der Platzierung eines kurzen DNA-Abschnitts mit der korrekten Sequenz in die Zelle. Dieser wird von der Zelle als Schablone zur Korrektur des Gens innerhalb des Genoms benutzt, in einem Prozeß, der als „homologe Rekombination“ bezeichnet wird. Manchmal wird ein Stückchen Protein (ein Träger-Peptid) dem Ende des DNA-Abschnitts hinzugefügt, um die Zelle zur Gen-Reparatur zu stimulieren (Svasti u.a., 2009). Eine alternative Technik verwendet spezifische Enzyme, die die DNA zerschneiden. Dadurch wird die Zelle aktiviert zur Reparatur und Korrektur des Gens. Einige Proteine, genannt „Zinkfinger-Nukleasen“, können zur Steuerung einer Korrektur und eines homologen Austausches auf einem Gen-Abschnitt benutzt werden (Paques und Duchateau, 2007).

Zu den Problemen aller gegenwärtigen Strategien zur Gen-Korrektur gehört die Schwierigkeit, diese Korrektur in möglichst allen Zellen des ganzen Körpers durchzuführen. Dieser Prozeß funktioniert nämlich nicht sehr gut, zum Beispiel wurden im Maus-Modell für die Duchenne-Muskeldystrophie DNA-Korrekturen in weniger als 0,1% der Zellen gefunden (Kapsa u.a., 2001). Außerdem besteht ein Risiko, dass die kurzen DNA-Abschnitte mit anderen Genen interferieren und ihre Funktion stören; die langfristigen Risiken sind zur Zeit noch unbekannt.

Genkorrektur ist in mehreren Tiermodellen für Krankheiten erfolgreich angewandt worden. Bei der Korrektur des Zebrafisch-Modells für das Menkes-Syndrom sind Antisense-Oligonukleotide eingesetzt worden (Madsen u.a., 2008); ein Maus-Modell für die Pompe-Krankheit (Glykogenosespeicher-Krankheit Typ II) ist durch modifizierte einzelsträngige Oligonukleotide korrigiert worden (Lu u.a., 2003); das MDX-Maus-Modell für die Duchenne-Muskeldystrophie ist durch Einsatz eines einzelsträngigen, kurzfragmentierten homologen Ersatzes korrigiert worden (Kapsa u.a., 2001).

16.1.2.1 Ein gentherapeutischer in vivo-Versuch am Schaf-Modell für McArdle

Gen-Ersatz mit Hilfe des Adenovirus ist am Schaf-Modell für McArdle getestet worden (McC Howell, 2006). Zwei verschiedene Adenovirus-Typen, die eine Kopie des menschlichen *PYGM*-Gens tragen, wurden in die Skelettmuskeln von McArdle-Schafen injiziert. Die Injektion führte zu Muskelschäden; die folgende Regeneration „unreifer“ Muskelzellen führte zur Ausbildung von Hirn- und Leber-Isoformen. Die Muskelzellen, die mit dem Adenovirus versorgt wurden, produzierten in der Tat funktionsfähige Muskelphosphorylase. Das kann als Erfolg angesehen werden, allerdings blieb die Produktion auf den Bereich der Injektion beschränkt und sprang nicht auf andere Muskelregionen über. Die Autoren halten die Entwicklung einer Methode für erforderlich, durch die der Adenovirus in alle Körperbereiche transferiert wird.

16.2 Therapien für „Read-through“-Mutationen bei der Transkription der mRNA für die Produktion vollständiger Muskelphosphorylase

16.2.1 „Überlesen“ von vorzeitigen Stopcodons durch Aminoglykoside

Mehr als 1800 erbliche genetische Störungen beim Menschen (bis zu 70% individuelle Fälle) können durch vorzeitige Stopcodons verursacht sein (Kellermayer, 2006; Welch u.a., 2007), deren Resultat gewöhnlich Proteinmangel ist. Vorzeitige Stopcodons können auch verkürzte (trunkierte) Proteine produzieren, die Zellstörungen und manchmal Krankheiten verursachen können (Frischmeyer und Dietz, 1999).

Aminoglykoside sind eine Gruppe Antibiotika, die in der Humanmedizin bereits eingesetzt werden. Aminoglykosid-Antibiotika können sich an verschiedene Stellen des Ribosoms binden und in die Proteinproduktion eingreifen. Sie können in kleinen Dosierungen therapeutisch eingesetzt werden, um das Ribosom in die Lage zu versetzen, vorzeitige Stopcodons zu überlesen (read-through) und damit Protein in voller Länge zu produzieren. In höherer Konzentration jedoch können sie in die Proteinproduktion eingreifen und zu Zelltod führen. Wolstencroft u.a. (2005) testeten sechs Aminoglykoside: Geneticin, Gentamicin, Lividomicin, Streptomycin, Tobramicin und Amikacin an einem Zellmodell für Spinale Muskelatrophie. Spinale Muskelatrophie wird durch einen Mangel mehrerer SMN-Proteine verursacht. Sie stellten fest, dass zwei Aminoglykoside ein „read-through“ vorzeitiger Stopcodons verursachten und dadurch die Messwerte der SMN-Proteine erhöht wurden. Kimura u.a. (2005) behandelten Muskelzellen eines Zellmodells für Duchenne-Muskeldystrophie mit Gentamicin; die Folge war ein „Read-through“ einer vorzeitigen Stopcodon-Mutation im Dystrophin-Gen.

Die R50X-Aminosäure-Mutation wird bei etwa 80% der britischen McArdle-Patienten durch ein vorzeitiges Stopcodon (TGA) verursacht (DiMauro u.a., 2002). Es ist möglich, dass Aminoglykoside für ein „Read-through“ des vorzeitigen Stopcodons benutzt werden könnten und damit funktionsfähige Muskelphosphorylase in voller Länge produziert werden kann. Schroers u.a. (2006) untersuchten, ob Gentamicin als Behandlung für ein „Read-through“ der R50X und R270X vorzeitigen Stopcodons auf dem *PYGM*-Gen bei McArdle-Patienten genutzt werden könnte. Sie behandelten vier Patienten intravenös mit 8mg Gentamicin pro kg/pro Tag für 10 Minuten täglich über 10 Tage. Es kam nicht zu einem Anstieg funktionsfähiger Muskelphosphorylase. Für diesen Mißerfolg könnte es folgende Erklärungen geben:

A) Es war die falsche Dosis Gentamicin. Die richtige Konzentration an Gentamicin müßte durch weitere Untersuchungen gefunden werden.

B) Die Behandlung müßte über einen längeren Zeitraum fortgeführt werden. Es ist nicht bekannt, wie schnell die Muskelzellen auf Gentamicin reagieren. Es ist möglich, dass eine längere Behandlungszeit notwendig ist. Dieser Umstand müßte in weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden.

C) Die größte Herausforderung bei der Therapie von Patienten mit der R50X-Mutation ist bedingt durch das Fehlen der mRNA, durch die der initiierte Prozeß weiter fortgeführt würde. „Read through“-Therapien wie Aminoglykoside und ebenso PTC124/Ataluren benötigen *PYGM* mRNA, um präsent sein zu können (siehe Abschnitt 3.1 für eine Erklärung der mRNA). Wenn die mRNA abgebaut wird, hat die Behandlung mit Aminoglykosid keine Wirkungsbasis. Wenige Mutationen (nur vorzeitige Stopcodons) werden durch nonsense-vermittelten Abbau zerstört, mehr werden vielleicht in Zukunft gefunden. Zur Zeit ist bekannt, dass die R50X-Mutation durch nonsense-vermittelten Abbau zerstört wird, aber es ist nicht bekannt, ob die R270X-Mutation ebenfalls durch nonsense-vermittelten Abbau verändert wird. Wenn *PYGM* mRNA sowohl mit R50X- als auch mit R270X-Mutation durch nonsense-vermittelten Abbau zerstört wird, könnte dies erklären, dass die Behandlung mit Gentamicin bei den McArdle-Probanden nicht gewirkt hat.

Schroers u.a. (2006) haben ebenfalls einer Person Muskelzellen entnommen und sie 5 Tage mit Gentamicin in verschiedenen Konzentrationen getestet (null, 400 oder 1000ug/ml). In keinem der Experimente mit Gentamicin an Menschen oder an Zellen wurde ein Anstieg funktionsfähiger Muskelphosphorylase beobachtet. Diese Untersuchung war jedoch mangelhaft, da ein Test von Muskelzellen eines Nichtbetroffenen, als Nachweis, ob Muskelphosphorylase in Zellkultur produziert werden kann, nicht durchgeführt wurde. Daher ist es nicht möglich, zu bestimmen, ob die Gründe für den Mangel an Ergebnissen darin lagen, dass

a) Muskelphosphorylase in Zellkultur nicht produziert werden kann, auch wenn die Zellen von Nichtbetroffenen stammen, oder

b) Gentamicin keinen Anstieg der Muskelphosphorylase produziert. (Die Probleme einer Verwendung von Muskelzellen als Modell für McArdle werden in Abschnitt 15.1.4 diskutiert).

Eine Sorge gilt der Frage, ob ein Aminoglykosid ein „read-through“ derjenigen Stopcodons auslösen könnte, die sich naturgemäß am Ende des Gens befinden. Diese natürlichen Stopcodons spielen eine bedeutende Rolle für die Information an das Ribosom, dass die Herstellung eines Proteins beendet ist. Die gute Nachricht ist, dass Aminoglykoside an vorzeitigen Stopcodons ihre Wirkung besser entfalten und weniger Effekt auf natürliche Stopcodons haben. Aminoglykoside können wahrscheinlich kein „read-through“ bei natürlichen Stopcodons des Gens auslösen, weil es sich oft um multiple Stopcodons handelt. Es konnte nachgewiesen werden, dass das neue Medikament Ataluren (früher PTC124) kein „read-through“ bei multiplen Stopcodons auslöst.

16.2.1.1 Die Zukunft von „read-through“-Medikamenten: Ataluren (auch PTC124)

Vor der Entwicklung von Ataluren war Gentamicin das vielversprechendste Aminoglykosid. Am MDX-Mausmodell für Duchenne-Muskeldystrophie und am Mausmodell für

Zystische Fibrose sind „read-through“- Experimente damit durchgeführt worden. Gentamicin war jedoch nicht sehr effektiv und hatte schädliche Nebenwirkungen, da es giftig war und Nieren und Ohren schädigte. Ein zusätzliches Problem war die Notwendigkeit, dass Gentamicin in die zu behandelnden Körperregionen injiziert werden mußte. Im Gegensatz dazu kann Ataluren oral eingenommen werden (Du u.a., 2008). Ataluren ist kein Aminoglykosid, funktioniert aber in ähnlicher Weise. PTC124 (Ataluren) ist ein neues, nicht-antibiotisches Medikament, das den „read-through“ mutierter Stopcodons in der mRNA fördert (Bönnemann u.a., 2007). Ataluren hat nur milde bis mittelmäßige negative Nebenwirkungen, die bei höherer Dosierung nicht zunehmen.

In einem Gen können drei verschiedene Stopcodons auftreten (TAA, TAG und TGA). Alle können auch vorzeitige Stopcodons sein. Die Fähigkeit zum „reading-through“ einiger Aminoglykoside variiert je nach Stopcodon. Ataluren ist dagegen durchgehend fähig zum „reading-through“ aller drei vorzeitigen Stopcodons im Zellmodell. Das „read-through“ von Ataluren war am wirkungsvollsten beim TGA-Stopcodon (Welch u.a., 2007). Ataluren ist getestet worden an Muskelzellen von Menschen mit Duchenne-Muskeldystrophie und an Muskelzellen des MDX-Mausmodells für Duchenne-Muskeldystrophie. In diesen Muskelzellen konnte Ataluren ein „read-through“ eines vorzeitigen Stopcodons auslösen, so dass es zur Produktion von Dystrophin kam. Ataluren unterstützte bei den MDX-Mäusen nach 2-8 Wochen Behandlung auch die Verbesserung der Muskelfunktionen (Welch u.a., 2007). Ataluren hat auch ein „read-through“ ausgelöst bei der G542X-vorzeitigen Stopcodon-Mutation im Mausmodell für Zystische Fibrose. Das Resultat war die Produktion von CFTR-Protein. Mutationen des CFTR-Proteins können den Chlorid-Transport bei Menschen und Mäusen mit Zystischer Fibrose reduzieren. Wenn Mäuse mit Zystischer Fibrose mit Ataluren behandelt wurden, wurde ihr Chlorid-Transport um 24-29% des Wertes von gesunden Mäusen angehoben (Du u.a., 2008).

Ataluren ist noch in der Entwicklung, könnte aber eine vielversprechende potentielle Behandlung für McArdle sein; vorzeitige Stopcodons (wie R50X) jedoch veranlassen häufig nonsense-vermittelten Abbau, wodurch eine rasche Zerstörung der *PYGM* mRNA verursacht wird. Ein „read-through“-Medikament müßte die mRNA vor nonsense-vermitteltem Abbau schützen, um ihre Anwesenheit zu gewährleisten, bis das Ribosom das „read-through“ des Stopcodons und die Herstellung eines vollständigen Proteins ausgeführt hat. Es gibt keine veröffentlichten Daten, die nahe legen, dass Ataluren mRNA stabilisieren oder vor nonsense-vermitteltem Abbau schützen könnte.

16.2.2 Therapie des „Exon Skipping“

Wie in Abschnitt 3.2.4 diskutiert, bedeutet der Prozeß des Spleißens für die mRNA, dass kodierende Regionen (Exons) zusammengefügt (gespleißt) werden und nicht-kodierende Bereiche (Introns) entfernt werden. „Exon skipping“ (Überspringen eines Exons) kann durchgeführt werden durch Hinzufügen eines kleinen DNA-Abschnitts (Oligonukleo-

tid). Dieser kann die Zelle dabei unterstützen, ein mutiertes Exon zu ignorieren (zu überspringen) und es während des Spleißvorganges zu entfernen. Bei Krankheiten, die durch eine einzelne vorzeitige Stopcodon-Mutation oder eine einzelne „Missense“-Mutation (Mutation, die eine kodierte Aminosäure-Sequenz ändert) verursacht werden, ist das Skippen des mutierten Exons eine Therapie-Form. Die Therapie ist nicht geeignet bei einigen anderen Formen genetischer Erkrankungen, zum Beispiel bei erhöhten Triplet-Wiederholungen, wie der Huntington-Krankheit.

Strukturproteine agieren als Bausteine, um der Zelle eine Struktur zu geben. Exon Skipping scheint erfolgreich bei genetischen Erkrankungen zu sein, die durch Mutationen in Strukturproteinen verursacht werden. Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) wird durch Mutationen im Dystrophin-Protein verursacht, die zu einem Protein-Verlust in den Muskelzellen führen. Dystrophin ist ein langes Protein mit vielen Exons. Exon Skipping hat das Ziel, das Exon mit der Mutation zu überspringen, so dass ein funktionsfähiges Protein von fast voller Länge produziert werden kann. Das Protein, das als Resultat dieses „Exon Skipping“ produziert wird, ist funktionsfähig und kann die Schwere der Krankheit mildern.

Enzyme sind Proteine, die einen Stoff in einen anderen umwandeln. „Exon Skipping“ scheint keine erfolgreiche Behandlung zu sein bei einer genetischen Krankheit, die durch Mutation eines Enzyms verursacht wird. Viele Enzyme (einschließlich Muskelphosphorylase) müssen spezifische Formen annehmen, um funktionsfähig zu sein. Mutationen an fast jeder Stelle der Aminosäurenkette der Muskelphosphorylase verhindern die korrekte Faltung oder das Funktionieren der Muskelphosphorylase. Zum Beispiel scheint auf den ersten Blick das Skipping des ersten Exons auf dem *PYGM*, das die R50X-Mutation trägt, möglicherweise eine richtige Zielstruktur für die Behandlung von McArdle zu sein, aber es trägt Serin 15, eine wesentliche Bindestelle in diesem Enzym. Daher ist „Exon skipping“ wahrscheinlich keine angemessene Therapie für McArdle.

Fernandez-Cadenza u.a. (2003) berichten von einem McArdle-Betroffenen mit dem Y573X-vorzeitigen Stopcodon und der K608K stillen (silent) Mutation. Ein Teil der mRNA mit der K608K-Mutation hatte Exon 15 des *PYGM* geskippt (war nicht mehr vorhanden). Diese mRNA könnte ein natürliches Beispiel für „Exon Skipping“ sein. Funktionsfähige Muskelphosphorylase wurde jedoch nicht entdeckt. Dieses natürliche Experiment legt nahe, dass „Exon Skipping“ für McArdle-Betroffene nicht in Frage kommt.

16.3 Therapien für den Ersatz von Muskelphosphorylase in den Skelettmuskelzellen

16.3.1 Hochregulierung alternativer Isoformen (wie Hirn-/fötale Glykogenphosphorylase)

Es könnte möglich sein, McArdle-Symptome durch Hochregulierung der Produktion von Hirn- oder Leber-Isoformen der Glykogenphosphorylase in den Skelettmuskelzellen

zu mildern. In den reifen Skelettmuskelzellen ist die Expression vieler Gene (Umsetzung der Information eines Gens zum Beispiel in ein Protein) einschließlich fötaler Gene aktiv unterdrückt. Die DNA mit diesen Genen ist fest um Proteine gewickelt, die Histone genannt werden (die DNA ist wie Garn um eine Garnrolle gewickelt). Da die DNA fest um die Histone gewickelt ist, kann die Zelle die Gene nicht zur Proteinherstellung benutzen. Valproat/Valproinsäure ist ein Mittel, das die DNA dabei unterstützen kann, sich von den Histonen zu lösen. Wenn die DNA abgspult ist, kann die Zelle die Gene zur Proteinsynthese einsetzen. Im ausgereiften menschlichen Skelettmuskel wird keine fötale/Hirnphosphorylase produziert.

Theoretisch könnte die Behandlung mit Valproat eine Abspaltung der DNA verursachen, so dass die Zelle die DNA der Hirnphosphorylase zur Herstellung von Hirnphosphorylase verwenden kann. Diese könnte dann Muskelphosphorylase in den Muskeln von McArdle-Betroffenen ersetzen. Valproat wird gewöhnlich benutzt als Anti-Epileptikum, das die elektrische Hirnaktivität stabilisiert und ist für die Anwendung in der Humanmedizin bereits zugelassen. Der Therapienutzen von Valproat wird zur Zeit für mehrere Muskelerkrankungen, wie die Spinale Muskelatrophie (SMA) (Tsai u.a., 2008), die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) (Gurpur u.a., 2009) und die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) (Rouaux u.a., 2007) getestet.

16.3.1.1 Versuche mit Valproat und Notexin im Schafmodell für McArdle

Von Howell u.a. wurde ein Versuch durchgeführt, bei dem Valproat oder eine Kochsalzlösung in die Muskeln von McArdle-Schafen injiziert wurde. (Kochsalzlösung wird gewöhnlich als Placebo eingesetzt, da sie bekanntlich keinerlei Wirkung hat). Neun Tage nach der Injektion mit Valproat war in 2861 Muskelfasern des injizierten Muskels Phosphorylase exprimiert (produziert worden). In 283 Muskelfasern des mit Kochsalz injizierten Muskels wurde ebenfalls Phosphorylase nachgewiesen. Da die Verletzung durch die Injektionsnadel Auslöser für die Expression von Phosphorylase in dieser Studie hätte sein können, wurde ein oraler Versuch durchgeführt. So wie in der Humanmedizin Valproat verabreicht wird, erhielten McArdle-Lämmer einen Trank mit Valproat. Vorläufige Ergebnisse zeigten, dass Phosphorylase in einigen Fasern vorhanden war (Howell, 2008). Die Behandlung ist als Therapie für McArdle sehr vielversprechend, aber weitere Untersuchungen sind notwendig, um auszuschließen, dass Valproat auch noch andere Proteine aktiviert, die zu negativen Effekten führen könnten.

Notexin, ein Gift der Tigerschlange, schädigt Muskelfasern, was Regeneration zur Folge hat. Sich neubildendes Gewebe exprimiert die fötale/Hirn-Isoform der Glykogenphosphorylase, aber im Reifezustand kommt die Produktion der fötalen Isoform zum Stillstand und schaltet um auf die Expression der Muskel-Isoform. Es wurden Versuche durchgeführt durch Injektion von Notexin in Muskeln von McArdle-Schafen. Hirn- und Leber-Isoformen der Glykogenphosphorylase wurden exprimiert (McC Howell, 2008),

entweder initiiert durch Notexin oder durch die physische Verletzung bei der Injektion. Die Produktion von Hirn- und Leber-Isoformen verbesserte die Belastungsfähigkeit und -dauer des Muskelgewebes der behandelten McArdle-Schafe, aber nicht umfassend. Die Behandlung ist nicht sehr praktikabel für McArdle-Betroffene, da durch die Verwendung eines Giftes Muskeln zerstört würden und regelmäßige Injektionen aller Skelettmuskeln notwendig wären.

16.3.2 Enzymersatztherapie

Mehr als 3500 Menschen weltweit haben Enzymersatztherapie erhalten und als Folge eine bessere Lebensqualität erreicht (Weinreb u.a., 2005). Zur Zeit ist Enzymersatztherapie (ERT=Enzyme replacement therapy) verfügbar für drei lysosomale Krankheiten: Gaucher-Krankheit Typ 1 (GD1), Fabry-Krankheit, Hunter-Syndrom (MPS II) sowie das Maroteaux-Lamy-Syndrom (MPS VI). Sie ist außerdem für die Glykogenspeicher-Krankheit II (Pompe) verfügbar. Im Film „Extraordinary Measures“, produziert von der CBS-Filmgesellschaft und 2010 herausgekommen, wird die Entwicklung der ERT dargestellt. In dem Film geht es vor allem um die Entwicklung der Enzymersatztherapie als Behandlung für die Pompe-Krankheit.

Krankheiten, die durch Mangel eines Enzyms im Lysosom verursacht werden, können durch ERT korrigiert werden. Das Ersatz-Enzym wird durch eine pharmazeutische Firma hergestellt. Eine Methode dabei ist die Einbringung des für das Enzym zuständigen Gens in Laborzellen, die dann das Gen für die Produktion des Enzyms in grossen Mengen benutzen. Das Enzym wird anschließend aufgereinigt und als Infusion verabreicht. Das Enzym zirkuliert mit dem Blutstrom im Körper und wird teilweise in die Muskelzellen transportiert. Wenn Muskelzellen Proteine aus dem Blutstrom aufnehmen, werden sie gewöhnlich im Lysosom plaziert. Das Lysosom ist eine Art „Recycling-Center“ der Zelle.

Krankheiten, die durch Mangel eines Enzyms im Lysosom verursacht werden, können behandelt werden, da die Zellen das Enzym aus dem Blut aufnehmen und es in das Lysosom transportieren. Das Lysosom ist der erwünschte Ort für das Enzym, da hier die Behandlung der Krankheit einsetzt. Myozyme® (hergestellt durch Genzyme) ist eine Form der ERT, die intravenös gegeben wird. Myozyme® liefert humane Alpha-Glukosidase, die Betroffenen der Glykogenspeicher-Krankheit Typ II (Pompe) fehlt. Es ist das erste Beispiel einer ERT für den Skelettmuskel. Die Therapie hat positiven Einfluß auf die Herzmuskulatur, und hat die Lebenserwartung von Patienten im Säuglingsalter gesteigert. Die Wirkung auf den Skelettmuskel war allerdings geringer als erhofft. Die Therapie bewirkt erfolgreich eine Reduktion des im Skelettmuskel gespeicherten Glykogens (Schoser u.a., 2008). Die Gaucher-Krankheit ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen Mangel an Glukocerebrosidase verursacht wird. Das rekombinante humane Ersatz-Enzym Cerezyme® (hergestellt von Genzyme)

wird intravenös gegeben und mildert die Symptome (Weinreb, 2008). Enzymersatztherapie mit Laronidase ist seit 2003 für MPS I angewendet worden, und seit 2005 wird die rekombinante Arylsulfatase B (Naglazyme®, hergestellt von Biomarin) für MPS VI eingesetzt (Bailey, 2008). Irdulsulfase (Elaprase®, hergestellt von ShireHGT, Bailey, 2008) steht inzwischen für eine Behandlung von MPS II zur Verfügung (Heese, 2008). Es handelt sich in allen Fällen um seltene erbliche Stoffwechselstörungen, die durch das Fehlen eines Enzyms verursacht werden. Ohne Behandlung treten Zellschädigungen auf, die zu physischen und mentalen Beeinträchtigungen führen. Die Zahl der Krankheiten, die durch intravenöse ERT behandelt werden können, steigt ständig, ist jedoch noch beschränkt auf Defekte, die im Lysosom angesiedelt sind. Eine Ausnahme stellt die orale ERT für den Ersatz von Enzymen dar, die bei Zystischer Fibrose in der Bauchspeicheldrüse gebraucht werden (Walkowiak u.a., 2005).

Da während einer intravenösen Behandlung negative Reaktionen auftreten können wie anaphylaktischer Schock, Herzrasen, Bluthochdruck, Enge-Gefühl von Brust und Kehle, Übelkeit, Erbrechen, Ausschläge und Kopfschmerzen, müssen sie zu Beginn in einem medizinischen Umfeld (Praxis oder Klinik) durchgeführt werden. Bei einigen Pompe-Patienten hat der Körper die ERT als Fremdeiweiss identifiziert und Antikörper gegen die Enzyme entwickelt. Die Wahrscheinlichkeit dafür war dann besonders groß, wenn der Pompe-Patient vor der Behandlung überhaupt kein Enzym (nicht einmal funktionsunfähiges Enzym hatte). Die Antikörper führten bei weiteren ERT ebenfalls in manchen Fällen zu Erfolglosigkeit (Schoser u.a., 2008). ERT hat zur Zeit des weiteren Grenzen in der Unfähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten (Brady und Schiffmann, 2004).

Da die Symptome von McArdle durch das Fehlen des Enzyms Muskelphosphorylase verursacht werden, wäre eine Behandlung mit ERT naheliegend. Zur Zeit wird ERT nur zur Behandlung von lysosomalen Speichererkrankungen eingesetzt. Es gibt keine publizierten Daten über eine Enzymtherapie bei McArdle-Betroffenen oder bei nicht-lysosomalen Defekten (abgesehen von einer oralen Behandlung). Das könnte daran liegen, dass McArdle sich weniger für eine Enzymtherapie eignet. Muskelphosphorylase wird im Sarkoplasma/Zytoplasma der Muskelzelle benötigt; das ist für eine Enzymtherapie der falsche Ort. In der ERT wird das Enzym in das Blut gegeben, um dann von den Zellen aufgenommen zu werden. Alles, was die Zellen aufnehmen, wird gewöhnlich im Lysosom abgelegt, wo die Enzyme für die Wiederverwendung zu kleineren Einheiten abgebaut werden. Bei lysosomalen Speicherkrankheiten kann die ERT wirksam sein, weil das Enzym in das Lysosom eingebracht wird – genau der Platz, wo es benötigt wird. Das würde für McArdle nicht funktionieren, da das Enzym an einem anderen Ort benötigt wird, dem Zytoplasma/Sarkoplasma. (Bitte beachten: Das für die Pompe-Krankheit benötigte Enzym ist komplett anders als das für McArdle). Bis heute hat noch niemand einen Weg gefunden, Zellen zur Aufnahme und Ablage des Enzyms im Zytoplasma anzuregen. Wenn Muskelphosphorylase durch eine ERT verabreicht würde, würde es wahr-

scheinlich im Lysosom abgelegt und zerstört. ERT ist wahrscheinlich für McArdle nicht anwendbar, wenn nicht eine Methode entwickelt wird, durch die das Enzym eine Verpackung/Etikettierung erhält, die die Zelle veranlasst, das Enzym nicht im Lysosom, sondern im Zytoplasma abzulegen. Meines Wissens arbeitet kein Wissenschaftler aktuell an einer ERT-Behandlung von McArdle, wahrscheinlich aus den hier aufgeführten Gründen.

16.3.3 Chaperon-Therapie

Es ist wahrscheinlich, dass viele Missense-Mutationen in der Muskelphosphorylase die korrekte Struktur des Enzyms verhindern. Muskelphosphorylase mit einer Missense-Mutation könnte die falsche Konformation (räumliche Struktur) haben. Die Zelle könnte die Struktur dann als falsch erkennen und das Enzym zerstören. Einige chemische Stoffe (genannt „pharmakologische Chaperone“ oder „Active-Site-Hemmer“) könnten in der Lage sein, sich an die mutierte Muskelphosphorylase zu binden. Das würde wahrscheinlich ein Stoff sein, der in der Form der Glukose oder dem Glykogen ähnlich ist. Diese Chaperone (engl.: Anstandsdame, da sie unreife Proteine vor schädlichen Kontakten bewahren) könnten in der Lage sein, Muskelphosphorylase zur korrekten räumlichen Struktur zu verhelfen. Das könnte mehrere Vorteile haben. Das Qualitätskontrollsystem der Zelle würde daran gehindert, das Enzym zu erkennen oder zu zerstören. Die Muskelphosphorylase würde außerdem dabei unterstützt, richtig zu funktionieren. Die Chaperon-Therapie wäre nur einsetzbar bei einer Missense-Mutation auf dem *PYGM*-Gen, nicht jedoch bei einem vorzeitigen Stopcodon. Sie ist als Behandlung für McArdle noch nicht getestet worden, so dass es sich hierbei nur um theoretische Überlegungen handelt. Die Chaperon-Therapie ist jedoch schon für einige andere Glykogenspeicherkrankheiten getestet worden.

Zur Zeit ist einzig eine pharmakologische Chaperon-Therapie für Patienten mit GD1/Gaucher-Krankheit im Handel verfügbar und wird als orale Behandlung eingesetzt (Alfonso u.a., 2005; Weinreb u.a., 2005; Pastores u.a., 2009). Diese Behandlung ist verfügbar unter dem Namen „N-Butyl-Deoxynojirimycin“ (NB-DNJ; Miglustat®, hergestellt von Actelion); die Chemikalie ist in ihrer Form der Glukose sehr ähnlich (ein Glukose-Analogon). Eine ähnliche Substanz, „Deoxynojirimycin“ (DNJ) könnte eine Behandlung für die Pompe-Krankheit darstellen. Für DNJ (oder einige abgeleitete chemische Stoffe) ist festgestellt worden, dass es die Menge und die Aktivität von Alpha-Glukosidase (GAA) bei der Pompe-Krankheit erhöht, aber dieses Resultat schwankte abhängig von der genauen Missense-Mutation (Schoser u.a., 2008). DNJ ist in der Form ähnlich der Glukose, so dass das GAA-Enzym sich an sie band. DNJ erlaubte eine korrekte Produktion und Funktionsfähigkeit des GAA-Enzyms. Steigende DNJ-Werte liessen steigende Enzym-Werte zu, wenn das Enzym eine Missense-Mutation zeigte, mit einer Nonsense-Mutation dagegen funktionierte es nicht (Okumiya u.a., 2007). DNJ wird jedoch noch nicht als Standardbehandlung für die Pompe-Krankheit eingesetzt.

16.4 Eine Diskussion der Forschung zu McArdle-Therapien

Es gibt sehr viele Wege, wie Therapien helfen könnten, die McArdle-Symptome zu mildern. Sie sind alle in diesem Handbuch behandelt und in Tabelle 16.1 zusammengefaßt. Eingeschlossen sind Therapien, die zur Zeit nur Theorie sind und als potentielle Behandlung von McArdle noch nicht getestet worden sind. Einige dieser Therapien sind zur Zeit nur für wenige verschiedene Krankheiten getestet worden und sind relativ neu. Die Chaperon-Therapie ist zum Beispiel erst 1999 vorgeschlagen worden. Zehn Jahre sind eine relativ kurze Zeitspanne, um eine Therapie zu erforschen und eine praktikable Behandlung daraus abzuleiten.

Zukünftige Forschung könnte andere Phänotyp-Modulatoren entdecken, die noch nicht gefunden worden sind. Es könnte möglich sein, Medikamente anzuwenden, die mit diesen Genen in ähnlicher Weise arbeiten wie ACE-Hemmer, um die McArdle-Symptome zu mildern.

Therapie (Abschnitt des Handbuchs)	Zweck der Therapie	Aktuelle Empfehlungen aus der Forschung	Anmerkungen	Wann wird die Behandlung verfügbar sein?
Regelmäßige moderate aerobe Körperbetätigung (Abschnitt 4.2)	Herz- und Kreislauffunktion wird verbessert, mehr Sauerstoff pro Atemzug aufgenommen, Muskeln setzen Energie effizienter ein.	Sehr empfohlen	Zur Zeit eine der besten Behandlungsformen für McArdle.	Verfügbar
Zuckerhaltiges Getränk vor Körperbelastung (Abschnitt 6.4.5)	Muskeln werden vor Aktivität schnell mit Energie versorgt.	5 Minuten vor körperlicher Belastung genommen, kann diese leichter fallen.	Ein zuckerhaltiges Getränk kann zu Gewichtszunahme führen. Könnte die Fähigkeit, in den „second wind“ zu kommen, reduzieren.	Verfügbar
Ernährung (Abschnitt 6.6)	Maximale Energie durch Ernährung und ausreichend Protein für das Muskelwachstum.	Eine Ernährung reich an Kohlenhydraten und moderat an Proteinen.	Es besteht noch keine Einigkeit über die ideale Ernährung von McArdle-Betroffenen.	Verfügbar
Nahrungsergänzungsmittel (Abschnitt 7)	Unterschiedlich	Creatin in niedrigen Dosierungen könnte hilfreich sein. Andere haben keine Wirkung gezeigt.	Hohe Dosierungen an Creatin können Muskelschmerzen verstärken.	Verfügbar
ACE-Inhibitoren, z.B. Ramipril (Abschnitte 7.1.7 und 9.3.1)	Könnte die Menge an Glukose, die aus dem Blut von den Muskeln aufgenommen wird, erhöhen, und die Energieversorgung steigern.	Zur Zeit nicht empfohlen..	Könnte eine Behandlung sein für McArdle-Betroffene mit der DD-Isomform des ACE-Gens. Erst ein genetischer Test würde zeigen, ob die Behandlung geeignet ist.	Nicht verfügbar, da Forschung noch keine ausreichende Evidenz zeigt. Könnte schnell zur Verfügung stehen, da für die Humanmedizin schon freigegeben.

Therapie (Abschnitt des Handbuchs)	Zweck der Therapie	Aktuelle Empfehlun- gen aus der Forschung	Anmerkungen	Wann ist die Behandlung verfügbar?
Insulingaben als Behandlung einer Insulinresistenz (Abschnitt 13.4)	Könnte den Glukose-Wert erhöhen, der von den Muskeln aus dem Blut aufgenommen wird und die Energie steigert.	Zur Zeit nicht empfohlen.	Forschung noch nicht ausreichend. Es ist noch nicht bekannt, ob die Insulinresistenz bei McArdle-Betroffenen ähnlich oder unterschiedlich zu Diabetes Typ 2 ist.	Nicht verfügbar, da nicht genügend Evidenz. Könnte schnell zur Verfügung stehen, da in der Humanmedizin schon freigegeben.
Genersatztherapie oder Genkorrektur (Abschnitt 16.1)	Hinzufügung einer korrekten Kopie des PYGM-Gens oder Korrektur der Mutation.	Zur Zeit nicht empfohlen.	Zur Zeit nur Theorie. Für eine Behandlung sind noch zu viele Risiken vorhanden. Nach Überwindung dieser Risiken Potential für eine permanente Heilung von McArdle.	Nicht verfügbar; wahrscheinlich noch für längere Zeit.
„Read-through“ vorzeitiger Stopcodons durch Aminoglykoside (Abschnitt 16.2.1)	Ein „Read-through“ des vorzeitigen Stopcodons soll die vollständige Länge des Enzyms produzieren.	Zur Zeit nicht empfohlen.	Eine einzelne Untersuchung (Gentamicin) war als Behandlung von McArdle nicht erfolgreich. Aminoglykoside sind bekannt für Nebenwirkungen wie Schädigungen von Niere und Ohr. Es ist nicht bekannt, ob das vollständige Enzym funktionsfähig sein würde. Würde nicht wirken, wenn nonsense-vermittelter Abbau die <i>PYGM</i> mRNA (als Träger der R50X- Mutation) zerstört. Würde nicht wirken bei Frameshift- Mutationen mit anschließendem Stopcodon.	Nicht verfügbar, da nicht genügend Evidenz. Könnte schnell zur Verfügung stehen, da von der Humanmedizin schon freigegeben.

Therapie (Abschnitt des Handbuchs)	Zweck der Therapie	Aktuelle Empfehlungen aus der Forschung	Anmerkungen	Wann ist die Be- handlung verfügbar?
„Read-through“ von vorzeitigen Stopcodons durch PTC124/Ataluren oder Medikamenten mit ähnlicher Wirkung (Abschnitt 16.2.1)	Mit einem „Read- through des vorzeitigen Stopcodons soll Enzym in vollständiger Länge produziert werden.	Zur Zeit keine Empfehlungen	Ist für McArdle noch nicht untersucht worden. Nicht bekannt, ob das vollständige Enzym funktionsfähig wäre. Würde nicht wirken, wenn nonsense-vermittelter Abbau die <i>PYGM</i> mRNA (als Träger der R50X- Mutation) zerstört.	Noch in der Entwick- lung. Zur Zeit klini- sche Versuche zur Behandlung ähnlicher Muskelkrankungen. Bei Erfolg und Frei- gabe in der Human- medizin könnte es für klinische Versuche bei McArdle verfügbar sein. Wenn diese zei- gen, dass eine Be- handlung erfolgreich sein kann, würde es als Behandlung von McArdle verfügbar werden.
„Exon Skipping“ (Abschnitt 16.2.1)	Das Exon mit der Mutation soll geskippt (übersprungen) werden, um ein funktionsfähiges Enzym zu produzieren, das nicht ganz die vollständige Länge hat.	Zur Zeit keine Empfehlungen	Zur Zeit nur in der Theorie. Höchst unwahrscheinlich als Behandlung von McArdle; Forschung dazu ist nicht durchgeführt worden.	Wird wahrscheinlich nicht verfügbar.
Valproat/ Valproinsäure oder andere Medikamente mit ähnlicher Wirkung (Abschnitt 16.3.1)	Hochregulierung einer alternativen Isoform der Glyko- genphosphorylase, die funktionsfähig wäre.	Zur Zeit keine Empfehlungen	Valproat wird in der Humanmedizin schon zur Behandlung von Epilepsie verwendet. Bei der Behandlung von McArdle-Schafen wurden einige Erfolge beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob es zu einer unerwünschten Hochregulierung anderer Gene kommen könnte.	Nicht verfügbar, da nicht genügend Evi- denz. Könnte nach weiteren Forschungs- ergebnissen schnell verfügbar sein, da in der Humanmedizin schon freigegeben.

Therapie (Abschnitt des Handbuchs)	Zweck der Therapie	Aktuelle Empfehlungen aus der Forschung	Anmerkungen	Wann ist die Behandlung verfügbar?
Notexin (Abschnitt 16.3.1.1)	Verursacht Muskelschäden. In der Regeneration wird vorübergehend Hirn- und/oder Leber-Isoform der Glykogenphosphorylase produziert.	Zur Zeit keine Empfehlungen	Keine praktikable Behandlung, da sie eine Muskelverletzung erforderlich macht.	Wird wahrscheinlich nicht verfügbar.
Enzyersatztherapie (Abschnitt 16.3.2)	Eine Injektion funktionsfähigen Enzyms, das vom Blut in die Muskelzellen transportiert würde.	Zur Zeit keine Empfehlungen	Zur Zeit wirkt Enzyersatztherapie nur bei lysosomalen Speichererkrankungen. Die aktuelle Methode würde bei McArdle nicht funktionieren. Wenn eine Methode gefunden sein wird, die das Enzym derart präsentiert/etikettiert, dass die Muskelzelle es im Zytoplasma ablegt, könnte es eine potentielle Behandlung sein. Eine entsprechende Behandlung von McArdle ist noch nicht durchgeführt worden.	Wird wahrscheinlich nicht verfügbar, da die aktuelle Methode bei McArdle nicht wirken würde.
Chaperon-Therapie (Abschnitt 16.3.3)	Ein kleines Molekül, ähnlich der Glukose, würde Glykogenphosphorylase bei der Faltung einer korrekten Form unterstützen, die hoffentlich auch funktionsfähig wäre.	Zur Zeit keine Empfehlungen	Es gibt noch keine Versuche zur Behandlung von McArdle. Es ist nicht bekannt, ob ein Chaperon Muskelphosphorylase bei der korrekten Faltung unterstützen würde, und sie damit funktionsfähig werden könnte.	Nicht verfügbar, da noch nicht genügend Evidenz. Es wird wahrscheinlich noch viel Forschung nötig sein, um klinische Studien zu rechtfertigen.

Tabelle 16.1 Eine Zusammenfassung aktueller, zukünftiger und potentieller Behandlungen von McArdle (einschließlich jener, die nicht geeignet für McArdle sind). Die Tabelle basiert auf den Informationen (Literaturhinweise) des gesamten Handbuchs und meiner persönlichen Meinung.

17. Über das Handbuch

Forschungsberichte sind eine Möglichkeit der Kommunikation zwischen Wissenschaftlern und Medizinern über klinische Versuche, neue Forschungsergebnisse oder bemerkenswerte Besonderheiten bei einzelnen Patienten. Klinische Studien sind der einzige Weg, um verlässliche Aussagen über potentielle Behandlungen von McArdle zu erhalten. Klinische Versuche können sich auf das Testen von Medikamenten beziehen, aber auch auf Überprüfung verschiedener Trainings- und Ernährungspläne, um herauszufinden, welche Behandlungen positive (oder auch negative) Effekte auf die Teilnehmer haben.

Eine sorgfältige Planung und Durchführung klinischer Versuche ist zwingend, idealerweise mit Kontrollgruppe, so dass der Teilnehmer nicht weiß, ob er das echte Medikament oder ein Placebo erhält. Gewöhnlich werden die Resultate von klinischen Versuchen in Forschungsberichten veröffentlicht. Die Ergebnisse sollten in jedem Fall veröffentlicht werden, unabhängig davon, ob die Behandlung einen positiven, negativen oder gar keinen Effekt hatte. Dadurch wird eine Entscheidungsgrundlage für andere Wissenschaftler und Mediziner geschaffen, ob eine Behandlung Zukunft und Potential haben könnte.

Dieses Handbuch enthält Informationen, die die Autorin vor allem aus wissenschaftlichen und medizinischen Forschungspapieren, sowie einigen Lehrbüchern zusammengestellt hat. Wenn immer möglich, wurde Autorennamen und Datum der wissenschaftlichen Publikation angegeben. Diese sind im Literaturverzeichnis am Ende des Handbuchs zu finden, um dem Leser die vollständigen Informationen zu einzelnen Aspekten zugänglich zu machen. Inzwischen können viele Forschungsberichte auch Online gekauft werden und stehen damit im Original als Download zur Verfügung.

17.1 Zweck des Handbuchs

Der Zweck dieses Handbuchs ist eine klare Darstellung der medizinischen und wissenschaftlichen Forschung, so dass diese für McArdle-Betroffene und Interessierte leicht zu verstehen ist. Die Informationen sind so aktuell und so präzise wie möglich, reflektieren aber auch gegenwärtige Theorien und Meinungen. Zukünftige Forschung könnte das Verständnis von McArdle vertiefen und diese Theorien ändern.

Die Informationen in diesem Handbuch dürfen nicht als medizinischer Ratgeber verstanden werden, sollen diesen nicht ersetzen und auch keine Anleitungen für Behandlungen geben. Die Autorin (Kathryn Birch) hat keine medizinische Ausbildung und ist nicht qualifiziert, medizinische Beratung anzubieten.

17.2 Über die Autorin

Kathryn Birch (geborene Wright) ist Wissenschaftlerin und hat keine medizinische Ausbildung. Sie studierte Biologie, englische Literatur, Mathematik und Musik und schloss

dieses Studium mit den GCE „A“ Levels für Sekundarschulen (General Certificate of Education) ab. In einem anschließenden Undergraduate-Studium der Naturwissenschaften an der Universität Cambridge spezialisierte sie sich im letzten Jahr auf Genetik. Sie arbeitete drei Jahre als Wissenschaftliche Assistentin in einem Labor in Berkshire, wo sie experimentelle Methoden erlernte. Sie wechselte dann in ein Forschungslabor am RJ&AH Orthopädischen Hospital in Oswestry, wo sie ein Promotions-Projekt für die Universität Keele, Großbritannien durchführte, in dem sie Zellmodelle für die McArdle-Krankheit entwickelte. Kathryn Birch hatte die Idee zu diesem Handbuch während der Arbeit an ihrer Dissertation, als ihr bewußt wurde, dass viele wissenschaftliche und medizinische Forschungsarbeiten über McArdle für McArdle-Betroffene unzugänglich sind, da sie in einer komplexen wissenschaftlichen Sprache geschrieben sind oder ein Kauf zu teuer ist.

17.3 Zum Verständnis der Literaturhinweise

Hinweise auf Autoren beziehen sich auf den Originalbericht oder das Buch, das für die Darstellung verwendet wurde. Wo möglich, ist jeder Satz oder Absatz mit Hinweisen versehen. Das ermöglicht dem Leser, den Bericht oder das Buch zu identifizieren und die vollständige Information zu lesen, die die Grundlage für den Satz oder Abschnitt des Handbuchs darstellt. Der Leser kann also seinen Wissensstand über das Handbuch hinaus ergänzen und erweitern oder überprüfen, ob die Information präzise wiedergegeben ist. (Wenn Sie denken, einen Fehler entdeckt zu haben, gehen Sie bitte auf die Website der AGSD-UK (www.agsd.org.uk) auf „Contact Us“ unter „McArdle Disease Handbook“.

Literaturhinweise werden folgendermaßen gegeben:

Birch u.a. (2009) sagten, Gras ist grün. Oder Gras ist grün (Birch u.a., 2009).

In diesem Beispiel ist Birch der Name des Hauptautors, der den Bericht oder das Buch geschrieben hat, und das Datum gibt den Zeitpunkt der Veröffentlichung an. Der Titel des Berichtes oder Buches kann im Literaturverzeichnis (Kapitel 19) am Ende des Handbuchs gefunden werden. Das Verzeichnis ist anhand des Nachnamens des Hauptautors alphabetisch geordnet. So würde zum Beispiel Birch u.a. (2009) am Anfang der Liste zu finden sein. Dort steht dann auch der gesamte Titel des Berichtes oder Buches wie folgendermaßen:

Birch KE und Birch EK (2009), Untersuchungen zum Gras. Pflanzenjournal **2**: 133-134.

Mit diesen Angaben kann der Aufsatz gefunden werden. Er befindet sich in der Ausgabe Nr. 2 des Pflanzenjournals auf den Seiten 134 und 135. (Dies ist ein erfundenes Beispiel).

Wenn keine Literaturhinweise angegeben sind, und die Informationen mit „meines Erachtens“, „ungeprüfte Theorie“ o.ä. verbunden sind, macht dies deutlich, dass es sich um eine persönliche und wissenschaftlich nicht geprüfte Hypothese handelt.

17.4 Anmerkungen zu den Bezeichnungen für Gen, mRNA und Enzym der Muskelphosphorylase

Die Schreibweise für das Gen, die mRNA und das Enzym der Muskelphosphorylase ist standardisiert. Die Kenntnis dieser Standards ist nützlich beim Lesen wissenschaftlicher Berichte. Tabelle 17.1 faßt sie zusammen. Im allgemeinen geht es in diesem Handbuch nur um Menschen, aber in Abschnitt 15 werden auch Tiermodelle für McArdle diskutiert.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in diesem Handbuch von „Muskelphosphorylase“ statt von „PYGM“ gesprochen.

17.5 Kritisches Lesen von medizinischen/wissenschaftlichen Berichten

Anstatt beim Lesen von wissenschaftlichen Berichten (und anderen Dokumenten wie diesem Handbuch) alles zu akzeptieren, sollte sehr kritisch gelesen werden, da die Daten und die Interpretation der Ergebnisse von vielen Dingen beeinflusst werden können; einige davon werden weiter unten ausgeführt.

17.5.1.1 Das Datum der Veröffentlichung

Neue Forschung und ein neues Verständnis der Dinge kann bedeuten, dass Empfehlungen alter Berichte unangemessen oder inkorrekt geworden sind. Zum Beispiel wurde in der Vergangenheit McArdle-Betroffenen empfohlen, sich körperlich nicht zu belasten, während aktuell ein regelmäßiges, moderates Training als die beste Therapie angesehen wird.

	Mensch	Tier
Bezeichnung des Gens	<i>PYGM</i> (Großbuchstaben, kursiv)	<i>Pygm</i> (Groß- und Kleinbuchstaben, kursiv)
Bezeichnung der mRNA	<i>PYGM</i> (Großbuchstaben, kursiv)	<i>Pygm</i> (Groß- und Kleinbuchstaben, kursiv)
Bezeichnung des Enzyms	PYGM (Großbuchstaben, nicht-kursiv)	Pygm (Groß- und Kleinbuchstaben, nicht-kursiv)

Tabelle 17.1 Standardisierte Schreibweisen für Gen, mRNA und Enzym der Muskelphosphorylase (Stand 2011).

Einige alte Forschungsberichte können auch sehr schwer zu verstehen und zu interpretieren sein, da der Kenntnisstand zu der Zeit noch sehr begrenzt war. Zum Beispiel haben einige Forscher in der Vergangenheit noch nicht erkannt, dass es verschiedene Isoformen der Glykogenphosphorylase gibt; der Forschungsbericht nahm entsprechend keine Differenzierung der verschiedenen Isoformen vor und ist daher schwer zu interpretieren.

17.5.1.2 Die Autoren

Autoren können Vorurteile haben. Nicht alle McArdle-Spezialisten teilen dieselbe Meinung. Es mag vorkommen, dass sie ihre Meinung stark hervorheben, obwohl es dafür wenig wissenschaftliche Beweise gibt. Wenn mehr als zwei Berichte mit verschiedenen Autoren zu derselben Schlußfolgerung gelangen, kommen die Ergebnisse wahrscheinlich der Wahrheit nahe.

17.5.1.3 Die Qualität des klinischen Versuchs

Nicht alle klinischen Versuche sind gleichwertig. Die besten klinischen Versuche sind Doppelblindstudien, bei der weder der Teilnehmer noch der Forscher weiß, ob der Teilnehmer die echte Behandlung oder ein Placebo erhält. Einzelfallstudien sind von begrenztem Wert, während Mehrpersonen-Studien den Effekt von unbeachteten Faktoren, externen Einflüssen usw. reduzieren. Gute Kontrollen sind wichtig. Der Placebo-Effekt sollte vermieden werden. (Siehe Abschnitt 17.6.1 zu klinischen Versuchen).

17.5.1.4 Die „statistische Signifikanz“ der Ergebnisse

Ein statistisch signifikantes Ergebnis bedeutet, dass die Behandlung einen Effekt verursacht und die Veränderungen nicht rein zufällig aufgetreten sind (siehe Abschnitt 17.6.6). Die verschiedenen statistischen Methoden können allerdings zu verschiedenen Resultaten führen, und leider setzen einige Wissenschaftler so viele Methoden zur Berechnung ein, bis sie diejenige gefunden haben, die die gewünschten Resultate ermittelt – eine schlechte wissenschaftliche Technik.

17.5.1.5 Fehler können passieren

Trotz mehrfachen Korrekturlesens vor der Veröffentlichung eines Berichtes können Fehler vorkommen. Zum Beispiel vermute ich, dass die Mutation, die Hadjigeorgiou u.a. (2002) als R207X-Mutation auf c.808 von Exon 6 beschreiben, in Wirklichkeit die R270X-Mutation ist, aber die Autoren nehmen im ganzen Bericht Bezug auf R207X.

17.5.1.6 Dieselbe Person kann in mehr als einer Untersuchung erwähnt werden

Da McArdle selten ist, kommt es vor, dass dieselbe Person in mehr als einem Bericht erwähnt wird, besonders, wenn es um ungewöhnliche Komplikationen geht. Es kann schon einiges an detektivischer Arbeit erforderlich machen, um herauszufinden, ob dies der Fall ist. Aber es ist wichtig, denn wenn ein Individuum besonders ungewöhnliche Symptome hat und in mehr als einer Veröffentlichung darüber berichtet wird, kann der Eindruck entstehen, dass diese Symptome weit mehr verbreitet sind, als es in Wirklichkeit der Fall ist. Es gibt den Fall einer McArdle-Betroffenen mit Atemproblemen, da die beteiligten Muskeln nicht in der erwünschten Weise funktionierten. Sie wird in zwei Berichten erwähnt; in „McArdle disease presenting as unexplained dyspnea in a young woman“ von Voduc u.a. (2004) und in „Variable presentation of the clinical phenotype of McArdle disease in a kindred harbouring a novel compound genotype in the muscle glycogen phosphorylase gene“ von Paradas (2005). Gewöhnlich ist der Schlüssel zu dem Problem (obwohl nicht in diesem Fall), wenn beide Berichte einen oder mehrere Autoren gemeinsam haben. Wenn man beide Papiere liest, legt dies nahe, dass McArdle Probleme der Atmung verursachen kann, aber in Wirklichkeit wird ein- und dieselbe Person beschrieben.

17.5.1.7 Die Ziffern der Mutationen haben sich geändert

Beim Lesen von Berichten über McArdle sollte man sich bewußt sein, dass die Mutation, früher bekannt als R49X, heute mit R50X bezeichnet wird. Der Grund ist folgender: Der DNA-Code und die mRNA des *PYGM*-Gens zeigen als erste Aminosäure der Muskelphosphorylase Methionin („M“) an. (Dies wird in Abschnitt 3.1.1 gezeigt). Bei der Proteinsynthese wird Methionin als erste Aminosäure der Aminosäuresequenz gebraucht. Im Prozeß der Enzymproduktion wird jedoch das erste Methionin abgehackt und entfernt. In den ersten wissenschaftlichen Untersuchungen zur Muskelphosphorylase haben die Wissenschaftler bei der Analyse des Enzyms 841 Aminosäuren gefunden. Zu dieser Zeit war die Mutation als R49X bekannt. Zu einem späteren Zeitpunkt jedoch entdeckten die Wissenschaftler auf dem *PYGM*-Gen den genetischen Code für das erste Methionin, obwohl es während des Prozesses der Enzymproduktion abgehackt worden ist. Seitdem wird für Muskelphosphorylase die Zahl von 842 Aminosäuren angenommen, und die „R49X“-Mutation ist umbenannt worden in „R50X“.

Beim Lesen von Forschungsberichten kann es verwirrend sein, zu verstehen, ob die beschriebene Mutation eine alte oder eine neuentdeckte ist. Ein Hinweis könnte die Überprüfung sein, ob das alte Ziffern-System „R49X“ und „G204S“ oder das neue „R50X“ und „G205S“ benutzt wird.

17.6 Eine Einführung in klinische Versuche

Klinische Versuche stellen eine notwendige Testmethode potentieller Behandlungen für McArdle (oder jeder anderen Krankheit) dar. Sie werden von Forschern angeleitet, entweder Wissenschaftlern oder Ärzten oder in Kooperation. Klinische Studien gehen von einer Hypothese aus, wonach eine spezielle Behandlung zur Linderung von Symptomen einer Krankheit beitragen könnte. Zum Beispiel die Theorie, dass die Einnahme von X die Belastungsdauer bei McArdle-Betroffenen erhöht. Ein klinischer Versuch testet dann, ob diese Theorie korrekt ist. Die besten klinischen Versuche haben die unten beschriebenen Komponenten: Die Verwendung eines Placebos, die Randomisierung, die Doppelblindstudie und die statistische Signifikanz.

Obwohl klinische Versuche sich häufig auf das Testen von neuen oder schon vorhandenen Medikamenten beziehen, müssen nicht unbedingt Medikamente daran beteiligt sein. Nicht-medikamentöse klinische Studien an McArdle-Betroffenen haben sich mit der Verordnung regelmäßiger körperlicher Aktivität oder mit dem Testen eines zuckerhaltigen Getränks befasst.

Für klinische Versuche muß es Meßmethoden geben, um präzise Aussagen zur Wirkung einer Behandlung machen zu können. Die besten Methoden sind die, über die der Teilnehmer selbst wenig oder gar keine Kontrolle hat. Das ist zum Beispiel die Verwendung von ^{31}P MRS zur Messung von Veränderungen innerhalb der Zellen, das Messen der Herzfrequenz oder $\text{VO}_2 \text{ max}$ (6.4.4.1). Es ist weit weniger präzise, die Teilnehmer nach ihrem Befinden zu fragen, zum Beispiel, ob sie das Gefühl haben, weniger Schmerzen zu empfinden. Es kann sehr schwierig für Teilnehmer sein, nützliche und genaue Antworten zu geben, und schwierig für die Forscher, die Antwort für die Beurteilung einer Behandlung zu nutzen. Zum Beispiel, wenn der Teilnehmer gerade Konflikte mit dem Partner hatte, könnten Schmerzen weitaus negativer empfunden werden als an einem anderen Tag – würde aber mit der Behandlung gar nichts zu tun haben.

Nach Beendigung des klinischen Versuchs werden die Wissenschaftler die Ergebnisse publizieren wollen. Die Ergebnisse sollten publiziert werden, gleich ob die durchgeführte Behandlung einen positiven, negativen oder gar keinen Effekt hatte. Positive Resultate könnten Ärzte veranlassen, die Behandlung ihren McArdle-Patienten zu verschreiben. Negative Ergebnisse dagegen warnen vor einer Anwendung von Medikamenten/Behandlungsmethoden. Klinische Versuche starten oft mit einer kleinen Gruppe Teilnehmern, und bei positiven Ergebnissen werden sie mit einer größeren Gruppe wiederholt. Ideal ist es, vor der allgemeinen Anerkennung eines Medikamentes die Bestätigung eines positiven Ergebnisses durch eine klinische Studie in großem Maßstab zu erhalten. Bei einer seltenen Krankheit wie McArdle könnten genügend Teilnehmer für einen breit angelegten Versuch fehlen.

Die meisten Länder haben inzwischen sehr strenge Richtlinien für die Durchführung von klinischen Studien. Die Versuche müssen durch eine Ethikkommission – oft des Kran-

kenhauses, an dem sie durchgeführt werden sollen – genehmigt werden. Die Kommission muß abwägen, ob die potentiellen Nebenwirkungen und Risiken der Behandlung im Vergleich zum potentiellen Vorteil in Kauf genommen werden können. Die Wissenschaftler müssen außerdem vorab ein Informationsblatt in einfacher, nicht-wissenschaftlicher Sprache verfassen, um sicher zu stellen, dass die Teilnehmer in voller Kenntnis der eingeschlossenen Risiken und Tests sind. Zum Beispiel, dass die Teilnehmer bereit sind zu einer Blutprobe oder zu einer Muskelbiopsie, falls verlangt. Ein volles Verständnis aller involvierten Risiken und Tests mit anschließender Zustimmung entspricht einer „Einwilligungserklärung“. In Großbritannien und einigen anderen Ländern ist es Wissenschaftlern nicht gestattet, für die Teilnahme an einem klinischen Versuch zu zahlen, eine finanzielle Aufwandsentschädigung für Reisekosten und andere Ausgaben ist jedoch erlaubt.

Die meisten Versuche verlangen vergleichende Beobachtungen. Zum Beispiel könnte eine Gruppe McArdle-Betroffener mit einer Gruppe Nichtbetroffener verglichen werden. (Letztere werden häufig als Kontrollgruppe beschrieben). Oder eine Gruppe McArdle-Betroffener mit Behandlung wird mit einer Gruppe McArdle-Betroffener ohne Behandlung verglichen.

17.6.1 Der Placebo-Effekt

In einem klinischen Versuch ist die „Kontrollgruppe“ die Gruppe, die keine Behandlung erfährt, in vielen Fällen erhalten diese Teilnehmer das Placebo. Eine klinische Studie ist sehr sorgfältig zu planen, um den sogenannten „Placebo-Effekt“ zu vermeiden. Dies ist ein bekanntes Phänomen, bei dem manche Teilnehmer den Eindruck haben, dass es ihnen viel besser geht, obwohl sie nur eine Pille ohne aktive Substanzen erhalten haben – zum Beispiel aus Zucker oder Mehl.

Der Placebo-Effekt wurde veranschaulicht in einer Untersuchung von Dantrolennatrium, durchgeführt von Poels u.a. (1990); Ein McArdle-Betroffener mit Behandlung und drei McArdle-Betroffene mit Placebo empfanden eine Besserung. Für diesen Effekt gibt es verschiedene Erklärungen. Die Einnahme eines Placebos könnte die Art und Weise ändern, wie die Person ihre Symptome wahrnimmt. Manchmal könnte die Teilhabe an einer klinischen Studie dazu führen, sich selbst als wichtiger zu empfinden. Die Diskussionen mit einem Hausarzt/Spezialisten, der die Symptome anerkennt und für Unterstützung und Ermutigung sorgt, können zu einer mehr positiven Sicht der Symptome führen. (Deswegen wird auch manchmal Kognitive Verhaltenstherapie eingesetzt. Verhaltenstherapie kann Menschen dazu bringen, die Symptome und Begrenzungen ihres Zustandes in einem anderen Licht zu sehen, auch wenn keine Behandlung oder Heilung möglich ist). Manche Teilnehmer geben bewußt oder unwissend die Antwort, von der sie glauben, dass der Wissenschaftler sie hören will.

Um festzustellen, ob eine medikamentöse Behandlung einen echten oder einen Placebo-Effekt hat, ist es wichtig, dass die Testpersonen entweder das echte Medikament oder

ein Placebo erhalten, das aussieht/riecht/schmeckt wie das wirkliche Medikament. Die Teilnehmer sollten nicht in der Lage sein, irgendeinen Unterschied zu beschreiben. Die Unkenntnis darüber, ob ein Placebo oder ein Medikament verabreicht wird, ist bekannt als „Blindstudie“.

In den besten Untersuchungen weiß auch der Forscher bis zum Ende des Experimentes nicht, welche Teilnehmer das Medikament oder ein Placebo erhalten. Wenn sowohl der Teilnehmer als auch der Wissenschaftler nicht weiß, wer die Behandlung und wer das Placebo erhält, handelt es sich um eine „Doppelblindstudie“; man spricht auch von „Zuteilungsverdeckung“. Bei einer offenen Studie ist der Teilnehmer darüber informiert, ob er ein Medikament oder ein Placebo erhält. Das ist nicht so günstig, da die Teilnehmer Voreingenommenheit gegenüber der Behandlung entwickeln können. Manchmal ist es unmöglich, die Zuteilung zu verdecken, und der Versuch muß offen sein. Ein Beispiel ist eine Studie über Ernährung, bei der dem Teilnehmer nicht verborgen werden kann, ob er eine fettreiche oder kohlenhydratreiche Mahlzeit erhält.

17.6.2 Randomisierte Tests

Ein richtig guter Versuch ist so gestaltet, dass es nicht möglich ist, die Ergebnisse unwissentlich zu verzerren. Das kann schon bei der Teilung der Teilnehmer in zwei Gruppen passieren, zum Beispiel zu dem Zweck, dass eine Gruppe das Placebo und die andere Gruppe das echte Medikament erhält. Bei der Auswahl der Probanden für jede Gruppe, könnte der Wissenschaftler eine unausgeglichene Einteilung vornehmen. Ein Beispiel wäre die Einteilung der Gruppen nach Männern und Frauen; in dem Fall würde es nicht möglich sein, eine Aussage darüber zu machen, ob die aufgetretenen Effekte durch das Medikament verursacht wurden oder durch geschlechtsspezifische Unterschiede. Ein anderes Beispiel würde eine Einteilung der Gruppen nach körperlicher Kondition sein – die Trainierten in eine Gruppe, die weniger Trainierten in die andere Gruppe. Dies sind Extrembeispiele, um zu illustrieren, welche Folgen eine Auswahl durch den Wissenschaftler haben kann. Besser ist eine Zuteilung der Teilnehmer nach Nummern durch einen Computer (oder einfach durch Ziehen aus dem Hut), um eine Zuordnung nach Zufall (random) zu erreichen. Dies verhindert eine Einteilung, in die möglicherweise Vorurteile einfließen.

17.6.3 Cross-over-Test

Für einen Cross-over-Test werden die Teilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt, zum Beispiel Gruppe A und Gruppe B. Für die erste Periode (abhängig vom Versuch mehrere Tage bis zu mehreren Jahren) erhält Gruppe A das Placebo und Gruppe B das echte Medikament. Im Anschluß folgen Tests zu eingetretenen Effekten der Behandlung, zum Beispiel, ob die Belastungsfähigkeit der Teilnehmer gestiegen ist. Dann folgt häufig eine sogenannte Auswaschphase, eine medikamenten-/placebofreie Zeit, um sicherzustellen, dass

der Körper die vorangehende Behandlung abgebaut hat. In einem Cross-over-Test wird nun Gruppe A das echte Medikament erhalten und Gruppe B das Placebo. Weitere Tests werden dann ebenfalls durchgeführt.

Ein Cross-over-Test ist von besonderer Bedeutung, wenn die Anzahl der Teilnehmer insgesamt klein ist (wie das bei McArdle häufig der Fall ist). Wenn eine Person sehr viel belastungsfähiger ist als die anderen, könnte dies die Ergebnisse ohne einen Cross-over-Test stark verzerren. Zum Beispiel, wenn ein Proband mit besonders guter Kondition in der Medikamenten-Gruppe war, könnten die Wissenschaftler zu der falschen Annahme kommen, dass das Medikament einen positiven Einfluß auf die Belastungsfähigkeit hatte. Ein Cross-over-Test erlaubt es den Wissenschaftlern, die Effekte von Medikament und Placebo jeweils bei derselben Person zu vergleichen.

17.6.4 Einzelfallstudie

In einer Einzelfallstudie wird nur ein Teilnehmer untersucht. Veröffentlichungen sind für Hausärzte und Wissenschaftler ein Weg der Kommunikation. Über Einzelfallstudien wird manchmal berichtet, wenn ein neues Phänomen auftritt, zum Beispiel, wenn ein McArdle-Betroffener besonders negativ auf ein Medikament oder eine Behandlung reagiert hat. Fachleute werden dadurch sensibilisiert, um bei entsprechenden Medikamenten/Behandlungen ihrer McArdle-Patienten besondere Sorgfalt walten zu lassen. Der Nachteil einer Einzelfallstudie besteht darin, dass man die Ergebnisse nicht verallgemeinern kann. Bei einer Einzelfallstudie sind Aussagen dazu, ob andere Faktoren die Behandlung beeinflussen haben, nicht möglich.

Hier ist ein Beispiel für das Ergebnis einer breit angelegten Untersuchung, die als Einzelfallstudie nicht möglich gewesen wäre: Das *ACE*-Gen hat keine Verbindung zum *PYGM*-Gen, das Muskelphosphorylase kodiert (siehe Abschnitt 9.3.1 über das *ACE*-Gen). McArdle-Betroffene (und auch andere Menschen) könnten entweder den DD, DI oder II-Genotyp haben. Man hat nun festgestellt, dass die Behandlung mit Ramipril nur beim DD-Genotyp des *ACE*-Gens anschlägt (Martinuzzi u.a., 2007). Diese Erkenntnisse waren nur möglich, weil viele McArdle-Betroffene an diesem Versuch teilgenommen haben. In einer Einzelfallstudie hätte es zu ganz anderen Ergebnissen kommen können. Zum Beispiel hätte die Behandlung bei einem Teilnehmer mit dem Genotyp II überhaupt keinen Effekt gehabt, und wäre wahrscheinlich nicht wiederholt worden.

Ein weiteres Problem von Einzelfallstudien (oder einer Untersuchung mit sehr wenigen Teilnehmern) ist der Mangel an statistischer Signifikanz.

17.6.5 Selbstversuche als Alternative zur klinischen Studie

Zu einer klinischen Studie gibt es die Alternative eines zu Hause durchgeführten Versuches. Viele McArdle-Betroffene berichten in Internet-Gruppen, dass sie eigene Versuche

durchgeführt haben. Individuelle Studien werden nicht von einem Wissenschaftler geplant oder durchgeführt. Sie werden auch nicht von einer Kommission hinsichtlich eventueller Gesundheitsrisiken oder negativer Effekte beurteilt.

Menschen, die einen Selbstversuch durchführen, wissen vermutlich, ob sie die Behandlung/das Medikament tatsächlich anwenden/nehmen oder nicht, was aber einen Placebo-Effekt nicht grundsätzlich ausschließt. Wenn ein Selbstversuch nahe legt, dass die Behandlung funktioniert, ist das noch kein ausreichender Beweis, anderen die Behandlung zu verordnen. Es wäre sinnvoll, jede Behandlung und jedes Medikament vor einem Selbstversuch mit dem Hausarzt zu diskutieren.

17.6.6 Statistische Signifikanz

Gewöhnlich werden klinische Studien durchgeführt, um festzustellen, ob eine Behandlung/ein Medikament positive (oder negative) Wirkungen auf die Teilnehmer hat. Es ist jedoch immer möglich, dass jede beobachtete Veränderung ein Ergebnis des Zufalls ist und völlig unabhängig von der Behandlung. Mathematiker haben mehrere statistische Methoden entwickelt, die angewendet werden können, um die Wahrscheinlichkeit einer Veränderung durch Zufall zu ermitteln. Diese Berechnungen berücksichtigen die Anzahl der Teilnehmer und das Ausmaß der beobachteten Veränderungen. Anhand einer speziellen Tabelle können die Ergebnisse nach ihrer „statistischen Signifikanz“ überprüft werden. (Heutzutage wird dazu ein Computer benutzt).

Ein statistisch signifikantes Ergebnis legt nahe, dass die Behandlung eine Wirkung hat und es unwahrscheinlich ist, dass die beobachteten Ergebnisse durch Zufall entstanden sind.

Ein Ergebnis könnte als „nicht statistisch signifikant“ eingestuft werden, wenn nicht genügend Teilnehmer zur Verfügung standen oder, wenn der Unterschied zwischen Behandlung und Nicht-Behandlung (oder zwischen Medikament und Placebo) zu klein war. Statistisch signifikante Ergebnisse sind bei Einzelfallstudien und Versuchen mit wenig Teilnehmern unwahrscheinlich. Bei einer Wiederholung mit mehr Teilnehmern ist es möglich, dass statistische Signifikanz erreicht wird.

Im folgenden wird ein Beispiel für eine solche Aussage gegeben. Lucia u.a. (2008b) führten einige Tests zum Cytokin-Wert im Blut von McArdle-Betroffenen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Nichtbetroffene) durch. Die Autoren stellten fest, dass die zirkulierenden Werte von mehreren Cytokinen **signifikant höher ($P \leq 0,05$)** waren als in der Kontrollgruppe. Die wichtigen Aussagen sind fettgedruckt. Das muß folgendermaßen verstanden werden:

Die Autoren haben die Cytokin-Werte in der Gruppe der Patienten und der Kontrollgruppe gemessen und sie unter Anwendung eines statistischen Tests verglichen. „Signifikant“ meint, dass die Ergebnisse des statistischen Tests einen statistischen Unterschied der Werte zeigten, d.h. es waren „wirkliche“ Unterschiede und keine Zufallsergebnisse. „Hö-

her“ sagt natürlich, dass mehr Cytokine als bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe nachgewiesen wurde. Ein Ergebnis wie $P \leq 0,01$, $P \leq 0,05$ oder $P \leq 0,001$ besagt, dass der statistische Test ein Zufallsergebnis hinsichtlich der Unterschiede ausschließt.

18. Glossar

Die Begriffe werden überwiegend im Text erklärt. Wissenschaftliche und medizinische Begriffe, die wiederholt im Handbuch benutzt werden, sind hier zusammengefaßt.

Aminosäuren	Die Bausteine der Proteine.
Aminosäuresequenz	Die Anordnung der Aminosäuren in einem Protein.
Autosom	Ein Chromosom, das nicht das Geschlecht bestimmt.
Boten-RNA (mRNA=messengerRNA)	Eine vorübergehende Kopie der DNA-Sequenz des Gens. mRNA wird im Zellkern hergestellt und dann zum endoplasmatischen Retikulum (ER) transportiert, wo sie für die Proteinsynthese gebraucht wird.
Chemokine	Eine Untergruppe der Cytokine; kleine Proteine, die von den Zellen produziert werden.
Chromosom	Strukturen in der Zelle, die Stränge mit vielen Genen darstellen.
Codons	Die mRNA wird übersetzt in Basentriplets, wobei jedes Triplet für eine Aminosäure kodiert. Diese Triplets sind als Codons bekannt.
Cytokine	Kleine Proteine, die von fast allen Körperzellen produziert werden. Cytokine ermöglichen eine Art Kommunikation zwischen den Zellen.
Doppelblindstudie	Ein Test, bei dem weder der Teilnehmer noch der Forscher weiß, welche der vorgesehenen Behandlungen der einzelne Teilnehmer erhält.
Double trouble	Hier: Auftreten von zwei voneinander unabhängigen Muskelerkrankungen in einer Person.
Einwilligungserklärung	Die Einwilligung zur Teilnahme an einer klinischen Studie im Anschluß an eine Aufklärung über die nötigen Tests und mögliche Risiken.
Elektrolyte	Mehrere Mineralstoffe wie Kalium, Natrium und Calcium. Die Körperfunktionen sind abhängig von der Aufrechterhaltung der Elektrolyte-Werte.
Endoplasmatisches Retikulum (ER)	Der Bereich innerhalb von Zellen, in dem Proteinsynthese geschieht (im Prinzip die Proteinfabrik).
Enzym	Proteine mit der Funktion der Umwandlung oder Aufschlüsselung einer Verbindung in eine andere. Muskelphosphorylase ist ein Enzym, das Glykogen in Glukose-1-Phosphat-Moleküle zerlegt.
Exon	Der kodierende Bereich eines Gens, der die Boten-RNA (mRNA=messengerRNA) herstellt. Exons kodieren die Sequenz (Reihenfolge der Basen) für die Proteinherstellung.
Fettgewebe	Körperzellen, die Energie in Form von Fettsäuren speichern.
Fettsäureoxydation	In diesem Prozeß werden Fettsäuren abgebaut zu Verbindungen, die für die Energieherstellung benötigt werden und die Energie für den „second wind“ liefern.
Frameshift-Mutation	Bei dieser Mutation sind Nukleotide hinzugefügt oder auf dem Gen entfernt (gelöscht) worden. Das produzierte Protein hat keine korrekte Sequenz der Aminosäuren und kann daher nicht normal funktionieren.
Genotyp	Die Kombination aller Genversionen eines Individuums.

Genotyp-Phänotyp-Beziehung	Die Beziehung zwischen der Kombination der Genversionen eines Individuums und dem Effekt dieser Gene auf die körperliche Konstitution (einschließlich der Symptom-Intensität).
Geschlechtschromosomen	Die X- und Y-Chromosomen. Die Kombination dieser Chromosomen bestimmt das Geschlecht.
Glykogenolyse	Der Prozeß der Umwandlung von Glykogen zu Glukose. Bei McArdle funktioniert dieser Prozeß in der Muskulatur nicht.
Glykogenspeicher-Krankheit (GSD=Glycogen storage disease)	Eine mutationsbedingte Krankheit, die die Funktion eines Enzyms verhindert, das für den Abbau von Glykogen zu Glukose erforderlich ist. Glykogenspeicher-Krankheiten führen zu Belastungsintoleranz und (außer bei GSD 0) zu einer Speicherung erhöhter Glykogen-Werte in den betroffenen Organen oder Geweben.
Glykolyse	Der Abbau von Glukose zur Herstellung von ATP.
Homozygot	Der medizinische Begriff für das Vorhandensein von zwei gleichen Kopien eines Gens, je zwei normalen oder zwei fehlerhaften.
Hyper-CK-ämie	Extrem hohe Creatinkinase-Werte; treten manchmal bei McArdle-Betroffenen als Resultat von Muskelschädigungen auf.
Hyperglykämie	Extrem hohe Glukose-Werte im Blut.
Hyperkaliämie	Extrem hohe Kalium-Werte im Blut.
Hypertrophie	Hier: Exzessives Muskelwachstum.
Hypokalzämie	Abnorm niedrige Calcium-Werte im Blut.
Innervation	Funktionelle Versorgung eines Organs oder Gewebes, (hier: einer Zellkultur im Labor) mit Nervenfasern.
Intron	Nicht-kodierender Bereich des Gens, der nicht zur Herstellung von mRNA gebraucht wird.
Ketogenese	Die Verwendung von Fettsäuren als Haupt-Energiequelle (mit Ketonen als Endprodukten).
Kontrakturen	Schwere Muskelkrämpfe.
Maligne Hyperthermie	Eine erbliche Disposition, wodurch einige Anästhetika eine überschießende Reaktion mit extrem hoher Körpertemperatur verursachen. Bei McArdle-Betroffenen ist diese Wahrscheinlichkeit erhöht.
McArdle-Betroffener	Jemand, der eine definitive Diagnose erhalten hat (der keine funktionsfähige Muskelphosphorylase in den Skelettmuskelzellen hat).
Modelle einer Krankheit	Zellkulturen, die eine Krankheit imitieren, oder Tiere mit einer ähnlichen Krankheit. Diese erlauben Forschung, wie Tests von Behandlungsarten.
Muskelphosphorylase	Aus der Gruppe der Enzyme, die Glykogen zu Glukose abbauen.
Myoglobinurie	Myoglobin im Urin. Myoglobin ist ein Protein, das vom zerstörten Muskel freigesetzt wird.
Nichtbetroffene(r)	Eine Person ohne Mutationen auf den beiden Kopien des <i>PYGM</i> -Gens wird als Nichtbetroffener bezeichnet. Ein Nichtbetroffener hat zwei normale Kopien des <i>PYGM</i> -Gens.

Nonsense-vermittelter Abbau	Ein Prozeß, in dem mRNA, die vorzeitige Stopcodons enthält, identifiziert und zerstört wird.
Nukleotide	Diese chemischen Verbindungen sind die Bausteine für die DNA. Es gibt vier Nukleotide, Cytosin (C), Thymin (T), Guanin (G) und Adenin (A).
Phänotyp	Der physische Effekt von Genen auf den Körper (einschließlich der Symptom-Intensität).
Pharmakologische Chaperone	Spezielle chemische Stoffe, die sich z.B. an nicht-funktionierende Enzyme binden können, um eine korrekte Faltung zu ermöglichen und sie funktionsfähig zu machen.
Placebo-Effekt	Ein Phänomen, bei dem Test-Teilnehmer eine Milderung ihrer Symptome spüren, obwohl ihre Behandlung keine Wirkstoffe enthält – zum Beispiel eine Tablette aus Zucker oder Mehl.
Proteinsequenz	Die Anordnung der Aminosäuren in einem Protein.
Proteinurie	Bei McArdle: Eine andere Bezeichnung für Myoglobulinurie.
Pyridoxalphosphat (PLP)	Ein Cofaktor (spezielle Verbindung), der sich gewöhnlich an Glykogenphosphorylase bindet. Der Vitamin B6-Komplex ist eine Quelle für PLP.
Rhabdomyolyse	Massenhafte Zerstörung von Muskelfasern.
Ribosom	Eine Komponente der Proteinfabrik (ER), die mRNA entschlüsselt und für die Proteinsynthese Aminosäuren zu langen Ketten zusammenfügt.
Second wind	Körperliche Aktivität verbraucht die freie Glukose in den Muskelzellen von McArdle-Betroffenen. Nach einer Phase mit langsamerem Tempo oder kurzen Ruhepausen werden andere Energiequellen für die Muskelzellen verfügbar, die eine Fortsetzung der Aktivität erlauben.
Sequenzierung	Mit Hilfe spezieller Techniken und Apparate wird in diesem Prozeß eine genetische/DNA-Sequenz bestimmt.
Spleißstellen	Die Positionen in der mRNA, wo Exons nach der Entfernung der Introns zusammengefügt werden.
Statistische Signifikanz	Wenn ein Testergebnis (z. B. die Wirkung eines Medikamentes oder einer Behandlung) mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zufallsbedingt ist.
Träger	Der Begriff 'Träger' wird hier für eine Person verwendet, die eine Kopie des <i>PYGM</i> -Gens ohne Mutationen und eine fehlerhafte Kopie des <i>PYGM</i> -Gens mit einer Mutation hat. Träger haben ungefähr die Hälfte des normalen Wertes funktionsfähiger Muskelphosphorylase. Gewöhnlich treten keine Symptome der McArdle-Krankheit auf. In wissenschaftlichen Berichten werden Träger häufig als 'heterozygot' bezeichnet.
Vorzeitiges Stopcodon	Eine Mutation, die zu früh ein Stopcodon in die DNA-Sequenz eingeführt hat. Auch die Bezeichnungen „Nonsense- Codon“, „Nonsense-Mutation“ oder „Vorzeitiges Terminatorcodon“ sind gebräuchlich.
Zellkultur	Zellen eines Menschen oder eines Tieres (zum Beispiel durch Muskelbiopsie bei einem Betroffenen gewonnen), in einem Forschungslabor gezüchtet.

Zitronensäure-Zyklus	Teil des Prozesses der Energiegewinnung aus Nahrung.
----------------------	--

Online-Quellen:

Es gibt Online ein medizinisches Wörterbuch:<http://www.merriam-webster.com/medlineplus/>

19. Literatur

- Abramsky, O., Alastair, D., Compston, S., Miller, S. (2001). *Brain disease: therapeutic strategies and repair*: Informa Health Care.
- Aguilera, I., Garcia-Lozano, J.R., Munoz, A., Arenas, J., Campos, Y., Chinchon, I., Roldan, A.N., and Bautista, J. (2001) Mitochondrial DNA point mutation in the COI gene in a patient with McArdle's disease. *J Neurol Sci* **192**: 81-84.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Watson, J. (1994). *Molecular Biology of the Cell*: Garland Publishing.
- Alfonso, P., Pampin, S., Estrada, J., Rodriguez-Rey, J.C., Giraldo, P., Sancho, J., and Pocovi, M. (2005) Miglustat (NB-DNJ) works as a chaperone for mutated acid beta-glucosidase in cells transfected with several Gaucher disease mutations. *Blood Cells Mol Dis* **35**: 268-276.
- Amato, A.A. (2003) Sweet success--a treatment for McArdle's disease. *N Engl J Med* **349**: 2481-2482.
- Andersen, S.T., Duno, M., Schwartz, M., and Vissing, J. (2006) Do carriers of PYGM mutations have symptoms of McArdle disease? *Neurology* **67**: 716-718.
- Andersen, S.T., Haller, R.G., and Vissing, J. (2008) Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol* **65**: 786-789.
- Andersen, S.T., Jeppesen, T.D., Taivassalo, T., Sveen, M.L., Heinicke, K., Haller, R.G., and Vissing, J. (2009) Effect of changes in fat availability on exercise capacity in McArdle disease. *Arch Neurol* **66**: 762-766.
- Andersen, S.T., and Vissing, J. (2008) Carbohydrate- and protein-rich diets in McArdle disease: effects on exercise capacity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 1359-1363.
- Angelos, S., Valberg, S.J., Smith, B.P., McQuarrie, P.S., Shanske, S., Tsujino, S., DiMauro, S., and Cardinet, G.H., 3rd (1995) Myophosphorylase deficiency associated with rhabdomyolysis and exercise intolerance in 6 related Charolais cattle. *Muscle Nerve* **18**: 736-740.
- Applegarth, D.A., Toone, J.R., and Lowry, R.B. (2000) Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* **105**: e10.
- Aquaron, R., Berge-Lefranc, J.L., Pellissier, J.F., Montfort, M.F., Mayan, M., Figarella-Branger, D., Coquet, M., Serratrice, G., and Pouget, J. (2007) Molecular characterization of myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in 34 patients from Southern France: identification of 10 new mutations. Absence of genotype-phenotype correlation. *Neuromuscul Disord* **17**: 235-241.
- Arikawa, H., Templer, D.I., Brown, R., Cannon, W.G., and Thomas-Dodson, S. (1999) The structure and correlates of kanashibari. *J Psychol* **133**: 369-375.
- Bailey, L. (2008) An Overview of Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. *The Online Journal of Issues in Nursing* **13**: Manuscript 3.
- Baker, D.J., Greenhaff, P.L., MacInnes, A., and Timmons, J.A. (2006) The experimental type 2 diabetes therapy glycogen phosphorylase inhibition can impair aerobic muscle function during prolonged contraction. *Diabetes* **55**: 1855-1861.
- Baque, S., Newgard, C.B., Gerard, R.D., Guinovart, J.J., and Gomez-Foix, A.M. (1994) Adenovirus-mediated delivery into myocytes of muscle glycogen phosphorylase, the enzyme deficient in patients with glycogen-storage disease type V. *Biochem J* **304** (Pt 3): 1009-1014.
- Barford, D., and Johnson, L.N. (1992) The molecular mechanism for the tetrameric association of glycogen phosphorylase promoted by protein phosphorylation. *Protein Sci* **1**: 472-493.
- Barnes, P.R.J., Hilton-Jones, D. (2003). *Myopathies in Clinical Practice*: Informa Health Care.

- Bartram, C., Edwards, R.H., Clague, J., and Beynon, R.J. (1993) McArdle's disease: a nonsense mutation in exon 1 of the muscle glycogen phosphorylase gene explains some but not all cases. *Hum Mol Genet* **2**: 1291-1293.
- Berg, J., Tymoczko, J., and Stryer, L. (2008). *Biochemistry*: W. H. Freeman.
- Berns, K.I., and Linden, R.M. (1995) The cryptic life style of adeno-associated virus. *Bioessays* **17**: 237-245.
- Beynon, R.J., Bartram, C., Flannery, A., Evershed, R.P., Leyland, D., Hopkins, P., Toescu, V., Phoenix, J., and Edwards, R.H. (1996) Interrelationships between metabolism of glycogen phosphorylase and pyridoxal phosphate--implications in McArdle's disease. *Adv Food Nutr Res* **40**: 135-147.
- Beynon, R.J., Bartram, C., Hopkins, P., Toescu, V., Gibson, H., Phoenix, J., and Edwards, R.H. (1995) McArdle's disease: molecular genetics and metabolic consequences of the phenotype. *Muscle Nerve* **3**: S18-22.
- Beynon, R.J., Quinlivan, R., and Sewry, C. (2002). Selected disorders of carbohydrate metabolism, in K.G. (ed.), *Structural and molecular basis of skeletal muscle disease*.: Wiley, pp. 182-188.
- Biesalski, G. (2005) Pocket atlas of nutrition.
- Biller, J. (2007). *The Interface of Neurology & Internal Medicine*: Lippincott Williams & Wilkins.
- BNF, 58. (2009). *British National Formulary: Joint Formulary Committee London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society.*
- Boesch, C. (2007) Musculoskeletal spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* **25**: 321-338.
- Bogusky, R.T., Taylor, R.G., Anderson, L.J., Angelos, K.L., Lieberman, J.S., and Walsh, D.A. (1986) McArdle's disease heterozygotes. Metabolic adaptation assessed using ³¹P-nuclear magnetic resonance. *J Clin Invest* **77**: 1881-1887.
- Bollig, G., Mohr, S., and Raeder, J. (2005) McArdle's disease and anaesthesia: case reports. Review of potential problems and association with malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**: 1077-1083.
- Bönnemann, C., Finkel, R., Wong, B., Flanigan, K., Sampson, J., Sweeney, L., Reha, A., Elfring, G., Miller, L., and Hirawat, S. (2007) Phase 2 study of PTC124 for nonsense mutation suppression therapy of Duchenne muscular dystrophy (DMD). [Poster G.P.3.05]. *Neuromuscul. Disord.* **17**: 783.
- Braakhekke, J.P., Joosten, E.M., and Stegeman, D.F. (1986) Surface EMG, McArdle's disease and exercise intolerance. *Muscle Nerve* **9**: 669-670.
- Brady, R.O., and Schiffmann, R. (2004) Enzyme-replacement therapy for metabolic storage disorders. *Lancet Neurol* **3**: 752-756.
- Brancaccio, P., Maffull, N., Limongelli, F. M. (2007) Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull* **81-82(1)**: 209-230
- Bresolin, N., Miranda, A.F., Jacobson, M.P., Lee, J.H., Capilupi, T., and Dimauro, S. (1983) Phosphorylase isoenzymes of human brain *Molecular and Chemical Neuropathology* **1**: 171-178.
- Brumback, R.A. (1980) Iodoacetate inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase as a model of human myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) and phosphofructokinase deficiency (Tarui's disease). *J Neurol Sci* **48**: 383-398.
- Burke, J., Hwang, P., Anderson, L., Lebo, R., Gorin, F., and Fletterick, R. (1987) Intron/exon structure of the human gene for the muscle isozyme of glycogen phosphorylase. *Proteins* **2**: 177-187.
- Burwinkel, B., Bakker, H.D., Herschkovitz, E., Moses, S.W., Shin, Y.S., and Kilimann, M.W. (1998) Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet* **62**: 785-791.
- Cannon, J.G., Angel, J.B., Ball, R.W., Abad, L.W., Fagioli, L., and Komaroff, A.L. (1999) Acute phase responses and cytokine secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* **19**: 414-421.

- Case, A.M., and Reid, R.L. (1998) Effects of the menstrual cycle on medical disorders. *Arch Intern Med* **158**: 1405-1412.
- Chiado-Piat, L., Mongini, T., Doriguzzi, C., Maniscalco, M., and Palmucci, L. (1993) Clinical spectrum of McArdle disease: three cases with unusual expression. *Eur Neurol* **33**: 208-211.
- Cooper, C.B., and Storer, T.W. (2001). *Exercise testing and interpretation : a practical approach*: Cambridge University Press.
- Cush, J.J., Kavanaugh, A., Stein, C. M. (2005) Rheumatology: diagnosis and therapeutics.
- Darras, B.T., and Friedman, N.R. (2000) Metabolic myopathies: a clinical approach; part II. *Pediatr Neurol* **22**: 171-181.
- Davies, T.J., Harrop, J.S., Smith, J.M., and Marks, V. (1977) Neuropathy in a patient with McArdle's syndrome and diabetes mellitus. *Horm Metab Res* **9**: 351-353.
- de Kerviler, E., Leroy-Willig, A., Duboc, D., Eymard, B., and Syrota, A. (1996) MR quantification of muscle fatty replacement in McArdle's disease. *Magn Reson Imaging* **14**: 1137-1141.
- de Kerviler, E., Leroy-Willig, A., Jehenson, P., Duboc, D., Eymard, B., and Syrota, A. (1991) Exercise-induced muscle modifications: study of healthy subjects and patients with metabolic myopathies with MR imaging and P-31 spectroscopy. *Radiology* **181**: 259-264.
- de Ridder, D., Geenen, R., Kuijjer, R., and van Middendorp, H. (2008) Psychological adjustment to chronic disease. *Lancet* **372**: 246-255.
- Delibas, A., Bek, K., Ezgu, F.S., Demircin, G., Oksal, A., and Oner, A. (2008) Acute renal failure due to rhabdomyolysis in a child with McArdle disease. *Eur J Pediatr* **167**: 939-940.
- Delmont, E., Sacconi, S., Berge-LeFranc, J.L., Aquaron, R., Butori, C., and Desnuelle, C. (2008) [McArdle disease (glycogenosis type V): analysis of clinical, biological and genetic features of five French patients]. *Rev Neurol (Paris)* **164**: 912-916.
- Derave, W., Hansen, B.F., Lund, S., Kristiansen, S., and Richter, E.A. (2000) Muscle glycogen content affects insulin-stimulated glucose transport and protein kinase B activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **279**: E947-955.
- Deschauer, M., Morgenroth, A., Joshi, P.R., Glaser, D., Chinnery, P.F., Aasly, J., Schreiber, H., Knappe, M., Zierz, S., and Vorgerd, M. (2007) Analysis of spectrum and frequencies of mutations in McArdle disease. Identification of 13 novel mutations. *J Neurol* **254**: 797-802.
- DiMauro, S., Andreu, A., Bruno, C., and Hadjigeorgiou, G. (2002) Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle disease). *Curr Mol Med* **2**: 189-196.
- DiMauro, S., Arnold, S., Miranda, A., and Rowland, L.P. (1978) McArdle disease: the mystery of reappearing phosphorylase activity in muscle culture--a fetal isoenzyme. *Ann Neurol* **3**: 60-66.
- Dochartaigh (2004) Oxygen consumption is increased relative to work rate in patients with McArdle's disease.
- Dorin, R.I., Field, J.C., Boyle, P.J., Eaton, R.P., and Icenogle, M.V. (1996) Insulin resistance limits glucose utilization and exercise tolerance in myophosphorylase deficiency and NIDDM. *J Appl Physiol* **81**: 1273-1278.
- Du, M., Liu, X., Welch, E.M., Hirawat, S., Peltz, S.W., and Bedwell, D.M. (2008) PTC124 is an orally bioavailable compound that promotes suppression of the human CFTR-G542X nonsense allele in a CF mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**: 2064-2069.
- Dubowitz, V., Sewry, C., and Lane, R. (2007). *Muscle biopsy: a practical approach* Elsevier Health Sciences.
- Dzoljic, E., Sipetic, S., Vlajinac, H., Marinkovic, J., Brzakovic, B., Pokrajac, M., and Kostic, V. (2002) Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Bel-

- grade University. *Headache* **42**: 185-193.
- Edelstyn, N., Quinlivan, R., (2007) A pilot study of neuropsychological performance in McArdle disease [Poster: M.P.4.04]. *Neuromuscular Disorders* **17**: 860-860.
- el-Schahawi, M., Bruno, C., Tsujino, S., Sarrazin, A.M., Shanske, S., LeRoux, M.G., and DiMauro, S. (1997) Sudden infant death syndrome (SIDS) in a family with myophosphorylase deficiency. *Neuromuscul Disord* **7**: 81-83.
- Fernandes, J., Saudubray, J., Van Den Berghe, G., Walter, J.H. (2006). *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*.
- Fernandez-Cadenas, I., Andreu, A.L., Gamez, J., Gonzalo, R., Martin, M.A., Rubio, J.C., and Arenas, J. (2003) Splicing mosaic of the myophosphorylase gene due to a silent mutation in McArdle disease. *Neurology* **61**: 1432-1434.
- Fernandez-Cadenas, I., Nogales-Gadea, G., Llige, D., Rubio, J.C., Montaner, J., Arenas, J., Raspall-Chaure, M., Roig-Quilis, M., and Andreu, A.L. (2007) [Private mutations in the myophosphorylase gene: the first case in a patient of Latin American descent]. *Rev Neurol* **45**: 280-283.
- Ford, P.M., Manugian, A.A., and Weir, W.R. (1973) Acute renal failure complicating McArdle's syndrome. *Postgrad Med J* **49**: 926-928.
- Frischmeyer, P.A., and Dietz, H.C. (1999) Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease. *Hum Mol Genet* **8**: 1893-1900.
- Garcia-Consuegra, I., Rubio, J.C., Nogales-Gadea, G., Bautista, J., Jimenez, S., Cabello, A., Lucia, A., Andreu, A.L., Arenas, J., and Martin, M.A. (2009) Novel mutations in patients with McArdle disease by analysis of skeletal muscle mRNA. *J Med Genet* **46**: 198-202.
- Glaser, T., Matthews, K., Hudson, J., Seth, P., Housman, D., and Crerar, M. (1989) Localization of the muscle, liver, and brain glycogen phosphorylase genes on linkage maps of mouse chromosomes 19, 12, and 2, respectively. *Genomics* **3**: 510-521.
- Gomez-Cerezo, J.F., Pagan Munoz, B., Gutierrez, M., Alfageme, M., Morales, C., and Barbado, F.J. (2008) McArdle's disease presented as refractory dermatomyositis. *Eur J Intern Med* **19**: e20-22.
- Gonzalez-Freire, M., Santiago, C., Gomez-Gallego, F., Perez, M., Foster, C., Arenas, J., and Lucia, A. (2009) Does the K153R variant of the myostatin gene influence the clinical presentation of women with McArdle disease? *Neuromuscul Disord* **19**: 220-222.
- Gorin, F., Herrick, K., Froman, B., Palmer, W., Tait, R., and Carlsen, R. (1996) Botulinum-induced muscle paralysis alters metabolic gene expression and fatigue recovery. *Am J Physiol* **270**: R238-245.
- Gorin, F., Ignacio, P., Gelinis, R., and Carlsen, R. (1989) Abnormal expression of glycogen phosphorylase genes in regenerated muscle. *Am J Physiol* **257**: C495-503.
- Greenberg, M.I. (2005). *Greenberg's text-atlas of emergency medicine*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gross, M. (1997) Clinical heterogeneity and molecular mechanisms in inborn muscle AMP deaminase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **20**: 186-192.
- Gruener, R., McArdle, B., Ryman, B.E., and Weller, R.O. (1968) Contracture of phosphorylase deficient muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **31**: 268-283.
- Gruetter, R., Kaelin, P., Boesch, C., Martin, E., and Werner, B. (1990) Non-invasive ³¹P magnetic resonance spectroscopy revealed McArdle disease in an asymptomatic child. *Eur J Pediatr* **149**: 483-486.
- Gurpur, P.B., Liu, J., Burkin, D.J., and Kaufman, S.J. (2009) Valproic acid activates the PI3K/Akt/mTOR pathway in muscle and ameliorates pathology in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Pathol* **174**: 999-1008.
- Hadjigeorgiou, G.M., Sadeh, M., Musumeci, O., Dabby, R., De Girolami, L., Naini, A., Papadimitriou, A.,

- Shanske, S., and DiMauro, S. (2002) Molecular genetic study of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) in two Yemenite-Jewish families. *Neuromuscul Disord* **12**: 824-827.
- Hagberg, J.M., Coyle, E.F., Carroll, J.E., Miller, J.M., Martin, W.H., and Brooke, M.H. (1982) Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. *J Appl Physiol* **52**: 991-994.
- Haller, R.G. (2000) Treatment of McArdle disease. *Arch Neurol* **57**: 923-924.
- Haller, R.G., Clausen, T., and Vissing, J. (1998) Reduced levels of skeletal muscle Na⁺K⁺ -ATPase in McArdle disease. *Neurology* **50**: 37-40.
- Haller, R.G., Lewis, S.F., Cook, J.D., and Blomqvist, C.G. (1985) Myophosphorylase deficiency impairs muscle oxidative metabolism. *Ann Neurol* **17**: 196-199.
- Haller, R.G., Wyrick, P., Taivassalo, T., and Vissing, J. (2006) Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. *Ann Neurol* **59**: 922-928.
- Harris, R.A., and Dowben, R.M. (1985) McArdle's disease in an elderly woman. *South Med J* **78**: 191-193.
- Haverkort-Poels, P.J., Joosten, E.M., and Ruitenbeek, W. (1987) Prevention of recurrent exertional rhabdomyolysis by dantrolene sodium. *Muscle Nerve* **10**: 45-46.
- Hawley, Lessard (2008) Exercise training-induced improvements in insulin action.
- Heckmatt, J.Z., Moosa, A., Hutson, C., Maunder-Sewry, C.A., and Dubowitz, V. (1984) Diagnostic needle muscle biopsy. A practical and reliable alternative to open biopsy. *Arch Dis Child* **59**: 528-532.
- Heese, B.A. (2008) Current strategies in the management of lysosomal storage diseases. *Semin Pediatr Neurol* **15**: 119-126.
- Heyward, V.H. (2006) Advanced fitness assessment and exercise prescription
- Hilton-Jones, D. (2001) Neurological Rarities: McArdle's Disease. *Practical Neurology* **1**: 122-125.
- Hockaday, T.D., Downey, J.A., and Mottram, R.F. (1964) A Case of McArdle's Syndrome with a Positive Family History. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **27**: 186-197.
- Hoeger Bement, M.K., Rasiarmos, R.L., DiCapo, J.M., Lewis, A., Keller, M.L., Harkins, A.L., and Hunter, S.K. (2009) The role of the menstrual cycle phase in pain perception before and after an isometric fatiguing contraction. *Eur J Appl Physiol* **106**: 105-112.
- Houghton, L.A., Lea, R., Jackson, N., and Whorwell, P.J. (2002) The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* **50**: 471-474.
- Howell, J.M., Quinlivan, R., Sewry, C. (2008) Investigation of possible treatment regimes for McArdle's disease using the sheep model of the disease [Poster: G.P.16.06]. *Neuromuscular Disorders* **18**: 724-833.
- Hudson, J., Golding, G., and Crerar, M. (1993) Evolution of allosteric control in glycogen phosphorylase. *J Mol Biol.* **234**: 700-721.
- Huerta-Alardín, A.L., Varon, J., Marik, P. E., (2005) Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians *Crit Care* **9**: 158-169.
- Hussain, Z., Hasan, K.Z., Aziz, H., and Qureshi, M.A. (2007) Clinical and neurological study of women with precatamenial epilepsy. *J Coll Physicians Surg Pak* **17**: 211-214.
- Isaacs, H., Badenhorst, M.E., and Du Sautoy, C. (1989) Myophosphorylase B deficiency and malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* **12**: 203-205.
- Isaacs, H., Heffron, J.J., and Badenhorst, M. (1975) Central core disease. A correlated genetic, histochemical, ultramicroscopic, and biochemical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **38**: 1177-1186.
- Isackson, P.J., Tarnopolsky, M., and Vladutiu, G.D. (2005) A novel mutation in the PYGM gene in a family with pseudo-dominant transmission of McArdle disease. *Mol Genet Metab* **85**: 239-242.
- Ito, Y., Saito, K., Shishikura, K., Suzuki, H., Yazaki, E., Hayashi, K., Fukuda, T., Ito, M., Sugie, H., and O-

- sawa, M. (2003) A 1-year-old infant with McArdle disease associated with hyper-creatine kinase-emia during febrile episodes. *Brain Dev* **25**: 438-441.
- Ivy, J.L. (1997) Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* **24**: 321-336.
- Izumi, R., Suzuki, N., Kato, K., Warita, H., Tateyama, M., Nakashima, I., Itoyama, Y. (2010) A Case of McArdle Disease: Efficacy of Vitamin B6 on Fatigability and Impaired Glycogenolysis *Intern. Med.* **49**:1623-1625
- Janeway, C.A. (2001). Immunobiology 5 : the immune system in health and disease: Garland ;Edinburgh : Churchill Livingstone.
- Janse de Jonge, X.A. (2003) Effects of the menstrual cycle on exercise performance. *Sports Med* **33**: 833-851.
- Jensen, K.E., Jakobsen, J., Thomsen, C., and Henriksen, O. (1990) Improved energy kinetics following high protein diet in McArdle's syndrome. A ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *Acta Neurol Scand* **81**: 499-503.
- Jinnai, K., Kono, N., Yamamoto, Y., Kanda, F., Ohno, S., Tsutsumi, M., Yamada, Y., Kawachi, M., Tarui, S., and Fujita, T. (1993) Glycogenosis type V (McArdle's disease) with hyperuricemia. A case report and clinical investigation. *Eur Neurol* **33**: 204-207.
- Johnson, L.N. (1992) Glycogen phosphorylase: control by phosphorylation and allosteric effectors. *FASEB J* **6**: 2274-2282.
- Kellermayer, R. (2006) Translational readthrough induction of pathogenic nonsense mutations. *Eur J Med Genet* **49**: 445-450.
- Khan, M.I.G. (2005) Encyclopedia of heart diseases.
- Kimura, S., Ito, K., Miyagi, T., Hiranuma, T., Yoshioka, K., Ozasa, S., Matsukura, M., Ikezawa, M., Matsuo, M., Takeshima, Y., and Miike, T. (2005) A novel approach to identify Duchenne muscular dystrophy patients for aminoglycoside antibiotics therapy. *Brain Dev* **27**: 400-405.
- Klinov, S.V., and Kurganov, B.I. (2001) Combined kinetic mechanism describing activation and inhibition of muscle glycogen phosphorylase b by adenosine 5'-monophosphate. *Biophys Chem* **92**: 89-102.
- Koenraads M, den Boer JA, Kerkhoff H, Sas TC. (2011) Myalgia during warming-up in a 12-year-old boy *Ned Tijdschr Geneesk* **155**:A2668.
- Kono, N., Mineo, I., Sumi, S., Shimizu, T., Kang, J., Nonaka, K., and Tarui, S. (1984) Metabolic basis of improved exercise tolerance: muscle phosphorylase deficiency after glucagon administration. *Neurology* **34**: 1471-1476.
- Kreider, R.B., Leutholtz, B.C., Katch, F.I., Katch, V. L., (2009). *Title Exercise & Sport Nutrition: Principles, Promises, Science, & Recommendations* Exercise & Sport Nutrition.
- Kristjansson, K., Tsujino, S., and DiMauro, S. (1994) Myophosphorylase deficiency: an unusually severe form with myoglobinuria. *J Pediatr* **125**: 409-410.
- Kubisch, C., Wicklein, E.M., and Jentsch, T.J. (1998) Molecular diagnosis of McArdle disease: revised genomic structure of the myophosphorylase gene and identification of a novel mutation. *Hum Mutat* **12**: 27-32.
- Kushner, R.F., and Berman, S.A. (1990) Are high-protein diets effective in McArdle's disease? *Arch Neurol* **47**: 383-384.
- Lane, R.J., Turnbull, D.M., Hudgson, P., and Walton, J. (1984) Trials of verapamil and dantrolene sodium in McArdle disease. *Muscle Nerve* **7**: 592-594.
- Lane, R.J.M., (1996). *Handbook of Muscle Disease*.

- Lewis, S.F., and Haller, R.G. (1986) The pathophysiology of McArdle's disease: clues to regulation in exercise and fatigue. *J Appl Physiol* **61**: 391-401.
- Lewis, S.F., Haller, R.G., Cook, J.D., and Nunnally, R.L. (1985) Muscle fatigue in McArdle's disease studied by ³¹P-NMR: effect of glucose infusion. *J Appl Physiol* **59**: 1991-1994.
- Lindner, A., Reichert, N., Eichhorn, M., and Zierz, S. (2001) Acute compartment syndrome after forearm ischemic work test in a patient with McArdle's disease. *Neurology* **56**: 1779-1780.
- Linssen, W.H., Jacobs, M., Stegeman, D.F., Joosten, E.M., and Moleman, J. (1990) Muscle fatigue in McArdle's disease. Muscle fibre conduction velocity and surface EMG frequency spectrum during ischaemic exercise. *Brain* **113 (Pt 6)**: 1779-1793.
- Lofberg, M., Lindholm, H., Naveri, H., Majander, A., Suomalainen, A., Paetau, A., Sovijarvi, A., Harkonen, M., and Somer, H. (2001) ATP, phosphocreatine and lactate in exercising muscle in mitochondrial disease and McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* **11**: 370-375.
- Lucia, A., Gomez-Gallego, F., Santiago, C., Perez, M., Mate-Munoz, J.L., Chamorro-Vina, C., Nogales-Gadea, G., Foster, C., Rubio, J.C., Andreu, A.L., Martin, M.A., and Arenas, J. (2007a) The 577X allele of the ACTN3 gene is associated with improved exercise capacity in women with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* **17**: 603-610.
- Lucia, A., Mate-Munoz, J.L., Perez, M., Foster, C., Gutierrez-Rivas, E., and Arenas, J. (2007b) Double trouble (McArdle's disease and myasthenia gravis): how can exercise help? *Muscle Nerve* **35**: 125-128.
- Lucia, A., Nogales-Gadea, G., Perez, M., Martin, M.A., Andreu, A.L., and Arenas, J. (2008a) McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol* **4**: 568-577.
- Lucia, A., Smith, L., Naidoo, M., Gonzalez-Freire, M., Perez, M., Rubio, J.C., Martin, M.A., Andreu, A.L., and Arenas, J. (2008b) McArdle disease: another systemic low-inflammation disorder? *Neurosci Lett* **431**: 106-111.
- Lukacs, C.M., Oikonomakos, N.G., Crowther, R.L., Hong, L.N., Kammlott, R.U., Levin, W., Li, S., Liu, C.M., Lucas-McGady, D., Pietranico, S., and Reik, L. (2006) The crystal structure of human muscle glycogen phosphorylase a with bound glucose and AMP: an intermediate conformation with T-state and R-state features. *Proteins* **63**: 1123-1126.
- MacLean, D., Vissing, J., Vissing, S.F., and Haller, R.G. (1998) Oral branched-chain amino acids do not improve exercise capacity in McArdle disease. *Neurology* **51**: 1456-1459.
- Maeda, N., Kanda, F., Nakazawa, K., and Chihara, K. (2002) [McArdle's disease with insulin resistance caused by obesity]. *Rinsho Shinkeigaku* **42**: 632-634.
- Mairovitz, V., Labrune, P., Fernandez, H., Audibert, F., and Frydman, R. (2002) Contraception and pregnancy in women affected by glycogen storage diseases. *Eur J Pediatr* **161 Suppl 1**: S97-101.
- Makary, R., Berger, A., Talpur, N., Shuja, S. (2008) Diagnosis of McArdle's disease in an elderly patient: Case report and review of literature. *The Internet Journal of Neurology* **9**.
- Malucelli, E., Lodi, R., Martinuzzi, A., Tonon, C., Barbiroli, B., and Iott, S. (2005) Free Mg²⁺ concentration in the calf muscle of glycogen phosphorylase and phosphofructokinase deficiency patients assessed in different metabolic conditions by ³¹P MRS. *Dyn Med* **4**: 7.
- Mancuso, M., Filosto, M., Tsujino, S., Lamperti, C., Shanske, S., Coquet, M., Desnuelle, C., and DiMauro, S. (2003) Muscle glycogenesis and mitochondrial hepatopathy in an infant with mutations in both the myophosphorylase and deoxyguanosine kinase genes. *Arch Neurol* **60**: 1445-1447.
- Manfredi, G., Silvestri, G., Servidei, S., Ricci, E., Mirabella, M., Bertini, E., Papacci, M., Rana, M., and Tonali, P. (1993) Manifesting heterozygotes in McArdle's disease: clinical, morphological and biochemi-

- cal studies in a family. *J Neurol Sci* **115**: 91-94.
- Martin, M.A., Rubio, J.C., Buchbinder, J., Fernandez-Hojas, R., del Hoyo, P., Teijeira, S., Gamez, J., Navarro, C., Fernandez, J.M., Cabello, A., Campos, Y., Cervera, C., Culebras, J.M., Andreu, A.L., Fletterick, R., and Arenas, J. (2001) Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): a genotype-phenotype correlation study. *Ann Neurol* **50**: 574-581.
- Martinuzzi, A., Askanas, V., Kobayashi, T., and Engel, W.K. (1988) Asynchronous regulation of muscle specific isozymes of creatine kinase, glycogen phosphorylase, lactic dehydrogenase and phosphoglycerate mutase in innervated and non-innervated cultured human muscle. *Neurosci Lett* **89**: 216-222.
- Martinuzzi, A., Askanas, V., Kobayashi, T., Engel, W.K., and Di Mauro, S. (1986) Expression of muscle-specific isozymes of phosphorylase and creatine kinase in innervated cultured human muscle. *J Cell Biol* **103**: 1423-1429.
- Martinuzzi, A., Liava, A., Trevisi, E., Antoniazzi, L., and Frare, M. (2007) Chronic therapy for McArdle disease: the randomized trial with ACE inhibitor. *Acta Myol* **26**: 64-66.
- Martinuzzi, A., Sartori, E., Fanin, M., Nascimbeni, A., Valente, L., Angelini, C., Siciliano, G., Mongini, T., Tonin, P., Tomelleri, G., Toscano, A., Merlini, L., Bindoff, L.A., and Bertelli, S. (2003) Phenotype modulators in myophosphorylase deficiency. *Ann Neurol* **53**: 497-502.
- Martinuzzi, A., Tsujino, S., Vergani, L., Schievano, G., Cadaldini, M., Bartoloni, L., Fanin, M., Siciliano, G., Shanske, S., DiMauro, S., and Angelini, C. (1996) Molecular characterization of myophosphorylase deficiency in a group of patients from northern Italy. *J Neurol Sci* **137**: 14-19.
- Martinuzzi, A., Vergani, L., Carozzo, R., Fanin, M., Bartoloni, L., Angelini, C., Askanas, V., and Engel, W.K. (1993) Expression of muscle-type phosphorylase in innervated and aneural cultured muscle of patients with myophosphorylase deficiency. *J Clin Invest* **92**: 1774-1780.
- Martonosi, A.N. (2000) Animal electricity, Ca²⁺ and muscle contraction. A brief history of muscle research. *Acta Biochim Pol* **47**: 493-516.
- McArdle, B. (1951) Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* **10**: 13-33.
- McArdle, D.W., Frank I. Katch, Victor L. Katch (2006) Essentials of exercise physiology, Volume 1: Lippincott Williams & Wilkins.
- McC Howell, J.W., KR. Nalbantoglou, J., Laing, N. Karpati, G. (2006) Gene therapy trials in the ovine model of McArdle's disease. *Poster G.O.8 +. *Neuromuscular Disorders* **16**: 725.
- McCrudden, F.H. (2008). *Uric Acid*: BiblioBazaar, LLC. Medbø, J.I., Sejersted, O. M. (1990) Plasma potassium changes with high intensity exercise. *J Physiol*. **421**: 105-122
- Meienhofer, M.C., Askanas, V., Proux-Daegelen, D., Dreyfus, J.C., and Engel, W.K. (1977) Muscle-type phosphorylase activity present in muscle cells cultured from three patients with myophosphorylase deficiency. *Arch Neurol* **34**: 779-781.
- Meinck, H.M., Goebel, H.H., Rumpf, K.W., Kaiser, H., and Neumann, P. (1982) The forearm ischaemic work test--hazardous to McArdle patients? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **45**: 1144-1146.
- Mense, S., Simons, D.G., Russel, I.J. (2001). *Muscle pain: understanding its nature, diagnosis, and treatment*
- Milunsky, M. (2010). *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*.
- Mineo, I., Kono, N., Hara, N., Shimizu, T., Yamada, Y., Kawachi, M., Kiyokawa, H., Wang, Y.L., and Tarui, S. (1987) Myogenic hyperuricemia. A common pathophysiologic feature of glycogenosis types III, V, and VII. *N Engl J Med* **317**: 75-80.
- Mineo, I., Kono, N., Shimizu, T., Sumi, S., Nonaka, K., and Tarui, S. (1984) A comparative study on glucagon effect between McArdle disease and Tarui disease. *Muscle Nerve* **7**: 552-559.
- Mineo, I., and Tarui, S. (1995) Myogenic hyperuricemia: what can we learn from metabolic myopathies?

Muscle Nerve **3**: S75-81.

- Miranda, A.F., Nette, E.G., Hartlage, P.L., and DiMauro, S. (1979) Phosphorylase isoenzymes in normal and myophosphorylase-deficient human heart. *Neurology* **29**: 1538-1541.
- Miteff, F., Potter, H.C., Allen, J., Teoh, H., Roxburgh, R., Hutchinson, D.O. (2011) Clinical and laboratory features of patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease). *J Clin Neurosci*
- Molyneux, S.L., Young, J.M., Florkowski, C.M., Lever, M., and George, P.M. (2008) Coenzyme Q10: is there a clinical role and a case for measurement? *Clin Biochem Rev* **29**: 71-82.
- Mommaerts, W.F., Illingworth, B., Pearson, C.M., Guillory, R.J., Seraydarian, K. (1956) A functional disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **45**: 791-797.
- Mutalik, V.K., and Venkatesh, K.V. (2005) Quantification of the glycogen cascade system: the ultrasensitive responses of liver glycogen synthase and muscle phosphorylase are due to distinctive regulatory designs. *Theor Biol Med Model* **2**: 19.
- Na, S.J., Kim, W.K., Kim, T.S., Kang, S.W., Lee, E.Y., and Choi, Y.C. (2006) Comparison of clinical characteristics between congenital fiber type disproportion myopathy and congenital myopathy with type I fiber predominance. *Yonsei Med J* **47**: 513-518.
- Nadaj-Pakleza, A.A., Vincitorio, C.M., Laforet, P., Eymard, B., Dion, E., Teijeira, S., Vietez, I., Jeanpierre, M., Navarro, C., and Stojkovic, T. (2009) Permanent muscle weakness in McArdle disease. *Muscle Nerve* **40**: 350-357.
- Neuwelte, A.P., M. A.; Geller, A. ; Muldoon, L. L (1995) Gene replacement therapy in the central nervous system : viral vector-mediated therapy of global neurodegenerative disease : Controversies in neuroscience II : neural transplantation : introduction. *Behavioral and brain sciences* **18**: 1-107
- Newgard, C.B., Littman, D.R., van Genderen, C., Smith, M., and Fletterick, R.J. (1988) Human brain glycogen phosphorylase. Cloning, sequence analysis, chromosomal mapping, tissue expression, and comparison with the human liver and muscle isozymes. *J Biol Chem* **263**: 3850-3857.
- Newgard, C.B., Norkiewicz, B., Hughes, S.D., Frenkel, R.A., Coats, W.S., Martiniuk, F., and Johnston, J.M. (1991) Developmental expression of glycogenolytic enzymes in rabbit tissues: possible relationship to fetal lung maturation. *Biochim Biophys Acta* **1090**: 333-342.
- Nicholls, D.P., Campbell, N.P., Stevenson, H.P., and Patterson, V.H. (1996) Angina in McArdle's disease. *Heart* **76**: 372-373.
- Nielsen, J.N., Vissing, J., Wojtaszewski, J.F., Haller, R.G., Begum, N., and Richter, E.A. (2002a) Decreased insulin action in skeletal muscle from patients with McArdle's disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **282**: E1267-1275.
- Nielsen, J.N., Wojtaszewski, J.F., Haller, R.G., Hardie, D.G., Kemp, B.E., Richter, E.A., and Vissing, J. (2002b) Role of 5'AMP-activated protein kinase in glycogen synthase activity and glucose utilization: insights from patients with McArdle's disease. *J Physiol* **541**: 979-989.
- Nienhuis, A.W., Dunbar, C.E., and Sorrentino, B.P. (2006) Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. *Mol Ther* **13**: 1031-1049.
- Niepel, G.G., Lowe, J., Wills, A. J., (2004) Compartment syndrome during an ischaemic forearm exercise test. *Practical Neurology* **4**: 242-245.
- Nogales-Gadea, G., Rubio, J.C., Fernandez-Cadenas, I., Garcia-Consuegra, I., Lucia, A., Cabello, A., Garcia-Arumi, E., Arenas, J., Andreu, A.L., and Martin, M.A. (2008) Expression of the muscle glycogen phosphorylase gene in patients with McArdle disease: the role of nonsense-mediated mRNA decay. *Hum Mutat* **29**: 277-283.
- Nogales-Gadea G, Mormeneo E, García-Consuegra I, Rubio JC, Orozco A, Arenas J, Martín MA, Lucia A,

- Gómez-Foix AM, Martí R, Andreu AL. (2010) Expression of glycogen phosphorylase isoforms in cultured muscle from patients with McArdle's disease carrying the p.R771PfsX33 *PYGM* mutation. *PLoS One*. 5(10): e13164.
- O'Brien, T., Collins, S., Dennett, X., Byrne, E., and McKelvie, P. (1998) McArdle's disease resembling an inflammatory myopathy. *J Clin Neurosci* **5**: 210-212.
- Okumiya, T., Kroos, M.A., Vliet, L.V., Takeuchi, H., Van der Ploeg, A.T., and Reuser, A.J. (2007) Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab* **90**: 49-57.
- Orngreen, M.C., Jeppesen, T.D., Andersen, S.T., Taivassalo, T., Hauerslev, S., Preisler, N., Haller, R.G., van Hall, G., and Vissing, J. (2009) Fat metabolism during exercise in patients with McArdle disease. *Neurology* **72**: 718-724.
- Papadimitriou, A., Manta, P., Divari, R., Karabetsos, A., Papadimitriou, E., and Bresolin, N. (1990) McArdle's disease: two clinical expressions in the same pedigree. *J Neurol* **237**: 267-270.
- Paques, F., and Duchateau, P. (2007) Meganucleases and DNA double-strand break-induced recombination: perspectives for gene therapy. *Curr Gene Ther* **7**: 49-66.
- Paradas, C., Fernandez-Cadenas, I., Gallardo, E., Llige, D., Arenas, J., Illa, I., and Andreu, A.L. (2005) Variable presentation of the clinical phenotype of McArdle's disease in a kindred harbouring a novel compound genotype in the muscle glycogen phosphorylase gene. *Neurosci Lett* **391**: 28-31.
- Pari, G., Crerar, M.M., Nalbantoglu, J., Shoubridge, E., Jani, A., Tsujino, S., Shanske, S., DiMauro, S., Howell, J.M., and Karpati, G. (1999) Myophosphorylase gene transfer in McArdle's disease myoblasts in vitro. *Neurology* **53**: 1352-1354.
- Parker, A.L., Nicklin, S.A., and Baker, A.H. (2008) Interactions of adenovirus vectors with blood: implications for intravascular gene therapy applications. *Curr Opin Mol Ther* **10**: 439-448.
- Pastores, G.M., Giraldo, P., Cherin, P., and Mehta, A. (2009) Goal-oriented therapy with miglustat in Gaucher disease. *Curr Med Res Opin* **25**: 23-37.
- Pavic, M., Petiot, P., Streichenberger, N., Dupond, J.L., Drouet, A., Flocard, F., Bouhour, F., Colin, J.Y., Bielefeld, P., Gouttard, M., Maire, I., Pellat, J., Vital Durand, D., and Rousset, H. (2003) [Analysis of 12 cases of McArdle's disease diagnosed after 30 years]. *Rev Med Interne* **24**: 716-720.
- Pereira Vega, A., Sanchez Ramos, J.L., Maldonado Perez, J.A., Alvarez Gutierrez, F.J., Ignacio Garcia, J.M., Vazquez Oliva, R., Romero Palacios, P., Bravo Nieto, J.M., Sanchez Rodriguez, I., and Gil Munoz, F. (2010) Variability in the prevalence of premenstrual asthma. *Eur Respir J* **35**: 980-986.
- Perez-Calvo, J., Civeira-Murillo, F., and Cabello, A. (2005) Worsening myopathy associated with ezetimibe in a patient with McArdle disease. *QJM* **98**: 461-462.
- Perez, M., Foster, C., Gonzalez-Freire, M., Arenas, J., and Lucia, A. (2008) One-year follow-up in a child with McArdle disease: exercise is medicine. *Pediatr Neurol* **38**: 133-136.
- Perez, M., Martin, M.A., Rubio, J.C., Mate-Munoz, J.L., Gomez-Gallego, F., Foster, C., Andreu, A.L., Arenas, J., Lucia, A., and Fleck, S.J. (2006) Exercise capacity in a 78 year old patient with McArdle's disease: it is never too late to start exercising. *Br J Sports Med* **40**: 725-726; discussion 726.
- Perez, M., Ruiz, J.R., Fernandez Del Valle, M., Nogales-Gadea, G., Andreu, A.L., Arenas, J., and Lucia, A. (2009) The second wind phenomenon in very young McArdle's patients. *Neuromuscul Disord* **19**: 403-405.
- Pfleeger, M., Straneva, P.A., Fillingim, R.B., Maixner, W., and Girdler, S.S. (1997) Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women: a preliminary investigation. *Int J Psychophysiol* **27**: 161-166.

- Phoenix, J., Hopkins, P., Bartram, C., Beynon, R.J., Quinlivan, R.C., and Edwards, R.H. (1998) Effect of vitamin B6 supplementation in McArdle's disease: a strategic case study. *Neuromuscul Disord* **8**: 210-212.
- Pillariseti, J., Ahmed, A., (2007) McArdle disease presenting as acute renal failure. *The Free Library*.
- Poels, P.J., Braakhekke, J.P., Joosten, E.M., and Stegeman, D.F. (1990) Dantrolene sodium does influence the second-wind phenomenon in McArdle's disease. Electrophysiological evidence during exercise in a double-blind placebo-controlled, cross-over study in 5 patients. *J Neurol Sci* **100**: 108-112.
- Porte, D., Jr., Crawford, D.W., Jennings, D.B., Aber, C., and McIlroy, M.B. (1966) Cardiovascular and metabolic responses to exercise in a patient with McArdle's syndrome. *N Engl J Med* **275**: 406-412.
- Pourmand, R., Sanders, D.B., and Corwin, H.M. (1983) Late-onset McArdle's disease with unusual electromyographic findings. *Arch Neurol* **40**: 374-377.
- Price Evans, D.A. (1993). *Genetic factors in drug therapy: clinical and molecular pharmacogenetics*: Cambridge University Press.
- Puig, J.G., de Miguel, E., Mateos, F.A., Miranda, E., Romera, N.M., Espinosa, A., and Gijon, J. (1992) McArdle's disease and gout. *Muscle Nerve* **15**: 822-828.
- Pulur, N., Parman, Y., Deymeer, F. (2009) Myophosphorylase deficiency and calpainopathy in the same patient [Poster abstract]. *Neuromuscular Disorders* **19**.
- Quinlivan, R., Beynon, R.J., and Martinuzzi, A. (2008) Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*: CD003458.
- Quinlivan, R., Buckley, J., James, M., Twist, A., Ball, S., Duno, M., Vissing, J., Bruno, C., Cassandrini, D., Roberts, M., Winer, J., Rose, M., and Sewry, C. (2010) McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Quinlivan, R., and Vissing, J. (2007) 144th ENMC International Workshop: Outcome Measures in McArdle Disease, 29 September-1 November 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* **17**: 494-498.
- Quinlivan, R.J., M. Buckley, J. Short, D. Bruno, C. Cassandrini, D. Winer, J. Roberts, M. Rose, M. And Sewry, C. (2007) Clinical aspects of McArdle disease in the UK [Poster: M.P.4.01]. *Neuromuscular Disorders* **17**: 859-859.
- Quintans, B., Sanchez-Andrade, A., Teijeira, S., Fernandez-Hojas, R., Rivas, E., Lopez, M.J., and Navarro, C. (2004) A new rare mutation (691delCC/insAAA) in exon 17 of the PYGM gene causing McArdle disease. *Arch Neurol* **61**: 1108-1110.
- Riley, J.L., 3rd, Robinson, M.E., Wise, E.A., and Price, D.D. (1999) A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* **81**: 225-235.
- Riley, M., Nicholls, D.P., Nugent, A.M., Steele, I.C., Bell, N., Davies, P.M., Stanford, C.F., and Patterson, V.H. (1993) Respiratory gas exchange and metabolic responses during exercise in McArdle's disease. *J Appl Physiol* **75**: 745-754.
- Robertshaw, H.A., Raha, S., Kaczor, J.J., and Tarnopolsky, M.A. (2008) Increased PFK activity and GLUT4 protein content in McArdle's disease. *Muscle Nerve* **37**: 431-437.
- Robson-Ansley, P.J., Blannin, A., and Gleeson, M. (2007) Elevated plasma interleukin-6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training. *Eur J Appl Physiol* **99**: 353-360.
- Rommel, O., Kley, R.A., Dekomien, G., Epplen, J.T., Vorgerd, M., and Hasenbring, M. (2006) Muscle pain in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): the role of gender, genotype, and pain-related coping. *Pain* **124**: 295-304.
- Rosenberg, H., Davis, M., James, D., Pollock, N., and Stowell, K. (2007) Malignant hyperthermia. *Orphanet*

- Rouaux, C., Panteleeva, I., Rene, F., Gonzalez de Aguilar, J.L., Echaniz-Laguna, A., Dupuis, L., Menger, Y., Boutillier, A.L., and Loeffler, J.P. (2007) Sodium valproate exerts neuroprotective effects in vivo through CREB-binding protein-dependent mechanisms but does not improve survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *J Neurosci* **27**: 5535-5545.
- Roubertie, A., Patte, K., Rivier, F., Pages, A.M., Maire, I., and Echenne, B. (1998) McArdle's disease in childhood: report of a new case. *Eur J Paediatr Neurol* **2**: 269-273.
- Rubio, J.C., Gomez-Gallego, F., Santiago, C., Garcia-Consuegra, I., Perez, M., Barriopedro, M.I., Andreu, A.L., Martin, M.A., Arenas, J., and Lucia, A. (2007) Genotype modulators of clinical severity in McArdle disease. *Neurosci Lett* **422**: 217-222.
- Rubio, J.C., Perez, M., Mate-Munoz, J.L., Garcia-Consuegra, I., Chamorro-Vina, C., Fernandez del Valle, M., Andreu, A.L., Martin, M.A., Arenas, J., and Lucia, A. (2008) AMPD1 genotypes and exercise capacity in McArdle patients. *Int J Sports Med* **29**: 331-335.
- Sabbagh, A.S., Otrrock, Z.K., Mahfoud, Z.R., Zaatari, G.S., and Mahfouz, R.A. (2007) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and allele frequencies in the Lebanese population: prevalence and review of the literature. *Mol Biol Rep* **34**: 47-52.
- Salmon, S.E., and Turner, C.E. (1965) McArdle's Disease Presenting as Convulsion and Rhabdomyolysis. *Am J Med* **39**: 142-146.
- Salviati, L., Sacconi, S., Mancuso, M., Otaegui, D., Camano, P., Marina, A., Rabinowitz, S., Shiffman, R., Thompson, K., Wilson, C.M., Feigenbaum, A., Naini, A.B., Hirano, M., Bonilla, E., DiMauro, S., and Vu, T.H. (2002) Mitochondrial DNA depletion and dGK gene mutations. *Ann Neurol* **52**: 311-317.
- Sato, K., Imai, F., Hatayama, I., and Roelofs, R.I. (1977) Characterization of glycogen phosphorylase isoenzymes present in cultured skeletal muscle from patients with McArdle's disease. *Biochem Biophys Res Commun* **78**: 663-668.
- Schliselfeld, L.H., and Danon, M.J. (2002) Inverse relationship of skeletal muscle glycogen from wild-type and genetically modified mice to their phosphorylase a activity. *Biochem Biophys Res Commun* **290**: 874-877.
- Schmid, R., Robbins, P.W., and Traut, R.R. (1959) Glycogen Synthesis in Muscle Lacking Phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **45**: 1236-1240.
- Schooser, B., Hill, V., and Raben, N. (2008) Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics* **5**: 569-578.
- Schotland, D.L., Spiro, D., Rowland, L.P., and Carmel, P. (1965) Ultrastructural studies of muscle in McArdle's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* **24**: 629-644.
- Schroers, A., Kley, R.A., Stachon, A., Horvath, R., Lochmuller, H., Zange, J., and Vorgerd, M. (2006) Gentamicin treatment in McArdle disease: failure to correct myophosphorylase deficiency. *Neurology* **66**: 285-286.
- Schwarzwaelder, K., Howe, S.J., Schmidt, M., Brugman, M.H., Deichmann, A., Glimm, H., Schmidt, S., Prinz, C., Wissler, M., King, D.J., Zhang, F., Parsley, K.L., Gilmour, K.C., Sinclair, J., Bayford, J., Peraj, R., Pike-Overzet, K., Staal, F.J., de Ridder, D., Kinnon, C., Abel, U., Wagemaker, G., Gaspar, H.B., Thrasher, A.J., and von Kalle, C. (2007) Gammaretrovirus-mediated correction of SCID-X1 is associated with skewed vector integration site distribution in vivo. *J Clin Invest* **117**: 2241-2249.
- Sengers, R.C., Stadhouders, A.M., Jaspar, H.H., Lamers, K.J., Trijbels, J.M., and Notermans, S.L. (1980) Muscle phosphorylase deficiency in childhood. *Eur J Pediatr* **134**: 161-165.
- Shaffer, D.R., Kipp, K., (2009). *Developmental Psychology: Childhood and Adolescence*: Cengage Learning.

ning.

- Sleamaker, R., and Browning, R. (1996). *Serious training for endurance athletes*: Human Kinetics.
- Sleamaker, R., Browning, R. (1996). *Serious training for endurance athletes*.
- Slonim, A.E., and Goans, P.J. (1985) Myopathy in McArdle's syndrome. Improvement with a highprotein diet. *N Engl J Med* **312**: 355-359.
- Sohn, E.H., Kim, H.S., Lee, A.Y., Fukuda, T., Sugie, H., and Kim, D.S. (2008) A novel PYGM mutation in a Korean patient with McArdle disease: the role of nonsense-mediated mRNA decay. *Neuromuscul Disord* **18**: 886-889.
- Steele, I.C., Patterson, V.H., and Nicholls, D.P. (1996) A double blind, placebo controlled, crossover trial of D-ribose in McArdle's disease. *J Neurol Sci* **136**: 174-177.
- Sugie, H., Fukuda, F., Ito, M., Sugie, Y., Ozeki, T., Nishino, I., Saito, K., Shimizu, T., (2003) Treatment and diagnosis based on the disease state of the muscle type glycogenosis. (1). Clinical trial protocol of vitamin B6 and corn starch therapy for the McArdle disease. (2). Examination on the diagnostic method of the muscle type glycogenosis. *Annual Report of the Research on Nervous and Mental Disorders 2002* **583**.
- Svasti, S., Suwanmanee, T., Fucharoen, S., Moulton, H.M., Nelson, M.H., Maeda, N., Smithies, O., and Kole, R. (2009) RNA repair restores hemoglobin expression in IVS2-654 thalassemic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**: 1205-1210.
- Sweetman, S.C. (2009). Martindale: the complete drug reference.
- Swift, T.R., and Brown, M. (1978) Tc-99m pyrophosphate muscle labeling in McArdle syndrome. *J Nucl Med* **19**: 295-297.
- Tan, P., Allen, J.G., Wilton, S.D., Akkari, P.A., Huxtable, C.R., and Laing, N.G. (1997) A splice-site mutation causing ovine McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* **7**: 336-342.
- Tarnopolsky, M.A. (2006) What can metabolic myopathies teach us about exercise physiology? *Appl Physiol Nutr Metab* **31**: 21-30.
- Temin, H.M. (1998) Overview of biological effects of addition of DNA molecules to cells. *Dev Biol Stand* **93**: 37-44.
- Thorpe, P.H., Stevenson, B.J., and Porteous, D.J. (2002) Functional correction of episomal mutations with short DNA fragments and RNA-DNA oligonucleotides. *J Gene Med* **4**: 195-204.
- Tsai, L.K., Tsai, M.S., Ting, C.H., and Li, H. (2008) Multiple therapeutic effects of valproic acid in spinal muscular atrophy model mice. *J Mol Med* **86**: 1243-1254.
- Tsujino, S., Shanske, S., and DiMauro, S. (1993) Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* **329**: 241-245.
- Tsujino, S., Shanske, S., Nonaka, I., and DiMauro, S. (1995) The molecular genetic basis of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *Muscle Nerve* **3**: S23-27.
- Tsujino, S., Shanske, S., Valberg, S.J., Cardinet, G.H., 3rd, Smith, B.P., and DiMauro, S. (1996) Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* **6**: 19-26.
- Tuzun, A., Erdil, A., Bagci, S., Bolu, E., Onguru, O., Kurt, I., Yesilova, Z., and Dagalp, K. (2002) McArdle's disease: case report and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* **13**: 56-59.
- Vissing, J., Duno, M., Schwartz, M., and Haller, R.G. (2009) Splice mutations preserve myophosphorylase activity that ameliorates the phenotype in McArdle disease. *Brain* **132**: 1545-1552.
- Vissing, J., and Haller, R.G. (2003) The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* **349**: 2503-2509.

- Vissing, J., Lewis, S.F., Galbo, H., and Haller, R.G. (1992) Effect of deficient muscular glycogenolysis on extramuscular fuel production in exercise. *J Appl Physiol* **72**: 1773-1779.
- Vladutiu, G.D., Simmons, Z., Isackson, P.J., Tarnopolsky, M., Peltier, W.L., Barboi, A.C., Sripathi, N., Wortmann, R.L., and Phillips, P.S. (2006) Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve* **34**: 153-162.
- Vladutiu, G.D., Smail, D., Bennett, M.J. (2000) Complex phenotypes and genotypes among the triggerable myopathies. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **23**.
- Vockley, J., Rinaldo, P., Bennett, M.J., Matern, D., and Vladutiu, G.D. (2000) Synergistic heterozygosity: disease resulting from multiple partial defects in one or more metabolic pathways. *Mol Genet Metab* **71**: 10-18.
- Voduc, N., Webb, K.A., D'Arsigny, C., McBride, I., and O'Donnell, D.E. (2004) McArdle's disease presenting as unexplained dyspnea in a young woman. *Can Respir J* **11**: 163-167.
- Vorgerd, M., Grehl, T., Jager, M., Muller, K., Freitag, G., Patzold, T., Bruns, N., Fabian, K., Tegenthoff, M., Mortier, W., Luttmann, A., Zange, J., and Malin, J.P. (2000) Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a placebo-controlled crossover trial. *Arch Neurol* **57**: 956-963.
- Vorgerd, M., and Zange, J. (2007) Treatment of glycogenosys type V (McArdle disease) with creatine and ketogenic diet with clinical scores and with ³¹P-MRS on working leg muscle. *Acta Myol* **26**: 61-63.
- Vorgerd, M., Zange, J., Kley, R., Grehl, T., Husing, A., Jager, M., Muller, K., Schroder, R., Mortier, W., Fabian, K., Malin, J.P., and Luttmann, A. (2002) Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease: double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Neurol* **59**: 97-101.
- Walker, K.N. (2006). *Characterisation of the ovine model of McArdle's disease: development of therapeutic strategies*, Murdoch University.
- Walkowiak, J., Sands, D., Nowakowska, A., Piotrowski, R., Zybert, K., Herzig, K.H., and Milanowski, A. (2005) Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **40**: 199-201.
- Weinreb, N.J. (2008) Imiglucerase and its use for the treatment of Gaucher's disease. *Expert Opin Pharmacother* **9**: 1987-2000.
- Weinreb, N.J., Barranger, J.A., Charrow, J., Grabowski, G.A., Mankin, H.J., and Mistry, P. (2005) Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* **80**: 223-229.
- Welch, E.M., Barton, E.R., Zhuo, J., Tomizawa, Y., Friesen, W.J., Trifillis, P., Paushkin, S., Patel, M., Trotta, C.R., Hwang, S., Wilde, R.G., Karp, G., Takasugi, J., Chen, G., Jones, S., Ren, H., Moon, Y.C., Corson, D., Turpoff, A.A., Campbell, J.A., Conn, M.M., Khan, A., Almstead, N.G., Hedrick, J., Mollin, A., Risher, N., Weetall, M., Yeh, S., Branstrom, A.A., Colacino, J.M., Babiak, J., Ju, W.D., Hirawat, S., Northcutt, V.J., Miller, L.L., Spatrick, P., He, F., Kawana, M., Feng, H., Jacobson, A., Peltz, S.W., and Sweeney, H.L. (2007) PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* **447**: 87-91.
- Williams, J., and Hosking, G. (1985) Type V glycogen storage disease. *Arch Dis Child* **60**: 1184-1186.
- Williams, S.R., Schlenker, E. D. (2003). *Essentials of nutrition and diet therapy*: Elsevier Health Sciences.
- Wolfe, G.I., Baker, N.S., Haller, R.G., Burns, D.K., and Barohn, R.J. (2000) McArdle's disease presenting with asymmetric, late-onset arm weakness. *Muscle Nerve* **23**: 641-645.
- Wolstencroft, E.C., Mattis, V., Bajer, A.A., Young, P.J., and Lorson, C.L. (2005) A non-sequence-specific requirement for SMN protein activity: the role of aminoglycosides in inducing elevated SMN protein levels. *Hum Mol Genet* **14**: 1199-1210.

- Wright, K.E. (2009). Development and use of cell models to investigate McArdle disease, Keele University.
- Yamauchi, A., Amano, K., Ichikawa, Y., Nakamoto, S., Takei, I., Maruyama, H., Kono, N., and Saruta, T. (1996) McArdle's disease with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the beneficial effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia for exercise intolerance. *Intern Med* **35**: 403-406.
- Yoshida, M., Iwasaki, Y., Asai, M., Nigawara, T., and Oiso, Y. (2004) Gene therapy for central diabetes insipidus: effective antidiuresis by muscle-targeted gene transfer. *Endocrinology* **145**: 261-268.

20. Index

A

Adenosintriphosphat (ATP), 53ff, 72ff, 82, 94ff
Adenosintriphosphat(ATP)ase-Pumpe, 57ff
Alpha (α)-Actinin-3, 120
Aminoglykoside, 173ff
Aminosäure
 als Energiequelle für „second wind“, 54
 Abbau im Zitronensäurezyklus, 73
 Ketten für die Proteinsynthese, 36
 als Nahrungsergänzungsmittel, 87, 92, 99
Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE), 118, 194
Ataluren (PCT124), 174f
Atmung
 Probleme, 152
 Reaktion auf körperliche Betätigung, 79ff
 Versagen bei tödlicher Säuglingsform, 102

B

Belastung, Betätigung, körperliche
 während Menstruationszyklus, 137
 aerobe, 53
 anaerobe, 52
 Empfehlungen, 53
 als Test zur Diagnose, 18
Blutsverwandte Eltern, 51
Boten RNA, 34ff
Brian McArdle, 9

C

Cholesterinsenkende Medikamente, 145
Chronisches Erschöpfungssyndrom, 31
 ähnliche Symptome, 127
Creatin, 94
Creatinkinase
 Bluttest zur Diagnose, 26
 Werte als Indikator für Muskelschäden, 67
 erhöhte Werte im Ruhezustand, 68
Cytokine, Bedeutung für

Depression und Erschöpfung, 132
Insulinresistenz, 156
Muskelentzündung, 116

D

Dantrolennatrium, 95f, 192
Diabetes
 während der Schwangerschaft, 142
 bei McArdle-Betroffenen, 152ff
Diagnose
 nach der, 131
 vor der, 129
 Zeitdauer bis zur, 130
 Methoden der, 16
 bei Kindern, 110
DNA-Test als Diagnose, 25
Double trouble (Betroffener mit zwei verschiedenen Muskelerkrankungen), 123
Duchenne-Muskeldystrophie, 103, 140, 172ff

E

Elektromyogramm (EMG) als Diagnose, 27
Empfängnisverhütung, 139
Energie in Muskelzellen, 71
Enzym
 Aktivitätstest als Diagnose, 25
 Chaperon-Therapie, 180
 Ersatztherapie, 178
Epilepsie
 anti-epileptisches Medikament
 Valproat/Valproinsäure, 177
 Nebenwirkung der Rhabdomyolyse, 164
 als zusätzliche Krankheit, 124
Ernährung, 85
Exon-Skipping, 175

F

Fahrradergometer-Test als Diagnose, 120
Fehldiagnose, 130
 andere Krankheiten mit ähnlichen Symptomen, 29f

Fett

Abbau als Energiequelle, 72

in der Ernährung, 87

Formen der McArdle-Krankheit, 102

Fruchtbarkeit, 139

G

Gentherapie, 169f

Gene, 34

Gentamicin

„read through“-Arznei-Therapie, 173

„read through“-Therapie-Versuch bei McArdle-Betroffenen, 174

Nebenwirkungen der Behandlung, 175

Geschlecht

Effekt auf Symptome, 122

Vererbung von McArdle, 45

Gewicht

Übergewicht, 55

Zunahme durch Überernährung, 90

Gicht, 151

Glukagon

Wirkung auf Laktat, 153

Rolle für Stabilität des Glukose-Wertes, 74

Glukose, 74

als Nahrungsergänzung, 55, 81, 97

Glykogen

Anhäufung als Diagnose, 22f

als Energiequelle, 77f

Ursache für Insulinresistenz, 155

als Hemmer von Muskelphosphorylase, 77

Speicherkrankheiten, 9

Anhäufung von, 74

H

Hausarzt, 161

Hers-Krankheit, 11, 84, 149

Herz

Probleme, 157

Frequenz als Reaktion auf Belastung, 79

Hirnfunktion, 127

Hirnphosphorylase, 83

Auftreten in verschiedenen Körperbereichen, 85

im Fötus, 83

Mutationen, 84

Hochregulierung von, 176

I

Insulin

Resistenz, 152

Rolle für Stabilität des Glukose-Wertes, 74

Ischämischer Unterarmtest

Ursache für Kompartmentsyndrom, 149

zur Diagnose, 19

K

Klinische Studien

Grundlagen, 189, 191

zu Nahrungsergänzungsmitteln, 92

von McArdle-Spezialisten, 159f

Kohlenhydrate

Abbau als Energiequelle, 72

in der Ernährung, 85

Kompartmentsyndrom, 149

Kühe als Modell für McArdle, 165

L

Laktat

Wirkung von Glukagon-Behandlung, 152

bei Trägern von McArdle, 115

Diagnosewerte

im Belastungstest, 18

in der Fernsehserie „House“, 32

mögliche Schmerzsache bei Belastung, 59

Laufbandtest als Diagnose, 22

Lebenserwartung, 113

Leberkrankheit, 158

Leberphosphorylase, 84

Auftreten in verschiedenen Körperbereichen, 85

Mutationen, 84

Hochregulierung von, 176

Lipidsenkende Medikamente (siehe Cholesterin-senkende Medikamente)

Lipidspeicherkrankheiten, 31

M

Magnetresonanz-Spektroskopie (31P MRS), 28

Maisstärke, 94

Maligne Hyperthermie (gleichartige Symptome), 148

Massage, 63, 150

Mäuse als Modell für McArdle, 166

McArdle-Spezialisten, 159

McArdle-Sprechstunde in UK, 161

Medikamente

 Diskussion mit Hausarzt, 162

 Naturheilmittel, 100, 163

 Placeboeffekt, 192

 mit Nebenwirkung der Rhabdomyolyse, 145

Menstruationszyklus, 137

Mitochondriale Myopathien, 31, 94

Modelle für McArdle, 164

Muskel

 Biopsie als Diagnose, 22f

 Zellkultur als Modell für McArdle, 166

 Kontraktion und Relaxation (Entspannung), 56

 Kontraktur, 59

 Entzündung, 30, 116

 Schmerz

 Schmerzmittel, 63, 147

 Wahrnehmung während Menstrua-
tionszyklus, 137

 Schmerzarten, 121

 Schwund, 111

 Schwäche, 111

Muskel-Adenosinmonosphat (AMP)-Desaminase, 119

Muskelphosphorylase

 Menge funktionsfähigen Enzyms, 114

 Aktivitätskontrolle, 75

 Effekt auf Symptome, 114

 Auftreten in verschiedenen Körperbereichen, 85

 im Skelettmuskel, 84

 Hemmung durch Glykolen, 77

Mutationen, die McArdle verursachen, 36ff

Myoglobinurie, 14f, 68, 160

Myostatin, 120, 122

N

Nahrungsergänzungsmittel, 91

Nicht-ischämischer Unterarmtest als Diagnose, 18

Nierenversagen, 64, 69

Notexin, 177

P

Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptorgamma (PPAR γ)-Coaktivator 1 Alpha, 121

Phänotyp-Modulatoren, 118

Placeboeffekt, 192

Pompe-Krankheit, 11, 31, 172, 178, 180

Protein

 Abbau als Energiequelle, 73

 in der Ernährung, 87

 produziert durch die Zelle, 34f

Psychologische Probleme, 128

R

Ramipril, 119, 194

Regenerierender Muskel

 Ursache für falsche Resultate bei Muskelbi-
opsie, 23

 Produktion von Hirn- und Leberphosphory-
lase, 84

Rhabdomyolyse

 Ursachen für, 66

 indiziert durch erhöhte Creatinkinase-Werte, 26f

 Symptome für, 66f

 Behandlung von, 68f

S

Schafe

 als Modell für McArdle, 165

 als Objekt für Gentherapie, 172

- als Objekt für Therapien mit Valproat und No-
texin, 177
- Schwangerschaft und Geburt, 136, 140
 - McArdle-Symptome während Schwangerschaft,
140
 - Geburtsmethoden, 142
 - vorgeburtliche Diagnoseverfahren, 139
- Schwimmen, 106, 113, 150
- Second wind
 - als Energiequelle im Muskel, 78
 - Beschreibung des, 21
 - gehemmt durch zuckerhaltiges Getränk, 81
 - Methoden zur Verbesserung, 54
 - Erreichung durch Unterweisung, 22, 78
- Sexualleben, 136
- Statine (siehe Lipidsenkende Medikamente)
- Symptome
 - grippeähnliche, 68f
 - bei Erwachsenen, 110
 - bei Säuglingen und Kleinkindern, 105
 - bei Kindern, 106
 - bei älteren Menschen, 110
 - spätes Einsetzen der, 103
 - Intensität der, 114
 - Auswirkung des Alters auf, 101
 - typische, 13ff

T

- Therapien
 - anerkannte und potentielle, 181ff
 - potentielle, 169
- Träger der McArdle-Krankheit
 - Belastungsfähigkeit, 114f
 - Menge der funktionsfähigen Muskelphosphory-
lase, 114f
 - Definition, 44
 - Vererbung, 46ff
 - Schafe, 165
 - mit McArdle-Symptomen, 103, 124

U

- Urin
 - Farbe
 - als ein Symptom, 15
 - unabhängig von McArdle, 29
 - (siehe auch Myoglobinurie)

V

- Valproat, 177
- Verapamil, 98
- Vererbung von McArdle, 44ff
- Vitamin B6, 77, 93, 95, 128

W

- Websites und Internetquellen, 134

Z

- Zuckerhaltiges Getränk (siehe Glukose als
Nahrungsergänzung)

