

Muskeln ohne Kraft: Was Sie über den Morbus McArdle wissen sollten

Glykogenose Typ V -- Autorinnen und Autor: I. Engels, M. Weingartz, C. Kornblum, L. Grigull

Wenn junge Menschen häufig über Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Fatigue klagen, könnte eine genetisch bedingte Störung des Zuckerstoffwechsels vorliegen. Mit einfachen Fragen können Hausärztinnen und Hausärzte zur Verdachtsdiagnose kommen. Auch in der Versorgung spielen sie eine zentrale Rolle.



Prof. Dr. med. Lorenz Grigull
Zentrum für seltene Erkrankungen,
Universitätsklinikum Bonn

This article is part of a supplement not sponsored by the industry

Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Leistungsminderung sind typische hausärztliche Behandlungsanlässe. Eine strukturierte Anamnese und die gezielte körperliche Untersuchung kann helfen, um die differenzialdiagnostischen Überlegungen einzugrenzen: ein unzureichender Trainingszustand, alimentäre Faktoren und kardiologische, rheumatologische sowie pulmonale Krankheitsbilder müssen ärztlich erwogen und für das weitere Vorgehen in Betracht gezogen werden.

Der vorliegende Beitrag möchte die Aufmerksamkeit auf Menschen lenken, die von einer erblichen Störung des Energiestoffwechsels betroffen sind. Diese seltene Erkrankung lässt sich durch typische anamnestische Hinweise in der hausärztlichen Praxis erkennen und schließlich gezielt weiterer Diagnostik zuführen. Zugleich lässt sich von der McArdle-Erkrankung einiges über Biochemie, Anpassungspro-

zesse, den Wert der Anamnese, Leistungsminderungen und das Leben mit einer chronischen Erkrankung lernen.

Der Morbus McArdle (OMIM 232600), auch als Glykogenose Typ V, Glykogenspeicherkrankheit Typ V oder Myophosphorylase-Mangel bezeichnet, ist eine autosomal-rezessive metabolische Erkrankung. Sie ist durch eine Belastungsintoleranz sowie Muskelkrämpfe und -schmerzen gekennzeichnet, die Stunden oder sogar Tage anhalten können. Kontrakturen und Kompartmentsyndrome gehören zu den Komplikationsrisiken.

Fallbeispiel

Hannes K., 25 Jahre alt, konsultiert seine Hausärztin. Er fühlt sich eigentlich „ganz gesund“, allerdings sind ihm ein paar Dinge aufgefallen, die er besprechen möchte. Konkret kann er bei sportlichen Aktivitäten „nicht mithalten“, eigentlich hat er das „noch nie“ gekonnt. Bislang hat ihn das nicht gestört, aber nun macht er sich doch Gedanken.

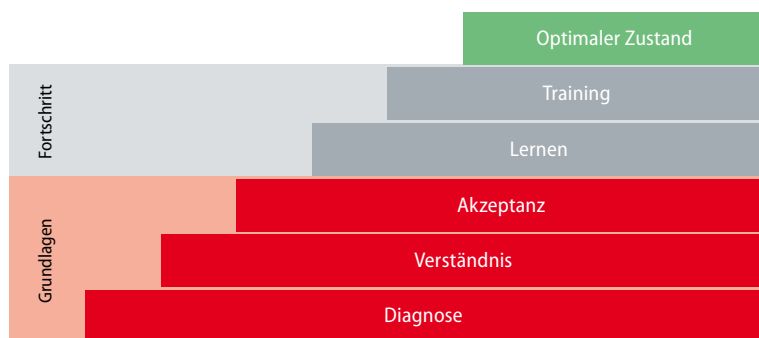
K. ist Nichtraucher bei einem BMI von 23 kg/m². Er arbeitet als Datenwissenschaftler und lebt in einer festen Partnerschaft. (Chronische) Erkrankungen sind nicht bekannt. Medikamente nimmt er keine, die Ernährung ist ausgewogen. Er ist aktives Mitglied im Schachclub und engagiert sich ehrenamtlich bei einer Demenzinitiative.

Auf Nachfrage berichtet K., dass er schon in der Schule im Sportunterricht bei Sprint-Wettkämpfen schmerzhafte Muskelkrämpfe erlitten hat. Auf die Frage nach einem Schmerzereignis nach isometrischer Anstrengung fällt ihm ein, wie er als Schulkind in der Adventszeit mit einem Nussknacker angestrengt versuchte, eine Nuss zu knacken. Danach habe er die schlimmste und schmerzhafteste Muskelverkrampfung seines Lebens erlitten.



Typische Situation: Zum Bus gelaufen, Muskelkrämpfe, Einsteigen geht nicht mehr.

Abb. 1 Stufenmodell zur Begleitung von McArdle-Betroffenen (mod. n. [8])



Pathophysiologie

Die McArdle-Krankheit ist das Ergebnis von Mutationen in dem Gen, das das muskelspezifische Enzym Glykogenphosphorylase bzw. Myophosphorylase (PYGM) kodiert. PYGM katalysiert den ersten Schritt der Glykogenolyse, also der Freisetzung von Glukose-1-Phosphat in den Muskelzellen. Als Folge des Enzymmangels ist der Energiestoffwechsel der Skelettmuskulatur gestört: Es ist keine Energiebereitstellung aus den Glykogenspeichern der Muskeln möglich. So kommt es zur definierenden muskulären Leistungsminderung – besonders bei anaeroben Belastungen. Bis heute wurden mehr als 170 genetische Varianten im PYGM-Gen von McArdle-Patientinnen und -Patienten identifiziert.

Die Häufigkeit der McArdle-Krankheit wird mit ca. 1:100.000 angegeben [1], Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen. Meist wird die Diagnose in der 2. oder 3. Lebensdekade gestellt; allerdings sind auch sehr späte Diagnosen erst im Alter von 73 Jahren beschrieben [1, 2]. Spezifische Symptome können meist schon bei Kleinkindern beobachtet werden (Krabbel-Unlust, spätes Laufenerlernen).

Typisch im Vorfeld der Diagnosestellung ist eine vorübergehende Braunfärbung des Urins („Cola-farbe“) als Folge einer Rhabdomyolyse nach starker muskulärer Belastung. Häufig ist auch der Zufallsbefund einer erhöhten Creatinkinase im Blut im Rahmen einer Routine-Untersuchung. Meist ergeben sich dann im Rahmen der ausführlichen Anamnese Hinweise, die eine frühere Diagnosestellung ermöglicht hätten [2].

Klinische Manifestation

Menschen mit McArdle-Krankheit gelingt es – bei entsprechender Schulung, Erfahrung und Planung – im Alltag meist gut, muskuläre Tätigkeiten durchzuführen, die lediglich eine aerobe Energiebereitstellung erfordern [2, 3]. Problematisch kann es aber im Alltag schon sein, wenn sie z. B. einen Bus auf den

letzten Drücker erreichen müssen oder länger über Kopf arbeiten müssen, etwa beim Aufhängen von Wäsche. Kurzzeitig kann sich der Muskel der Energiegewinnung aus der Fettsäureoxidation bedienen, sodass die Störung der Glykogenolyse weniger ins Gewicht fällt. Allerdings können fast alle Menschen mit Morbus McArdle über schmerzhafte oder besondere Situationen berichten, die ihnen im Rahmen von körperlicher Aktivität widerfahren sind. Darin bestehen für Hausärztinnen und Hausärzte mögliche Anknüpfungspunkte!

Besonders ist die Situation für Menschen mit Glykogenose Typ V bei intensiven körperlichen Aktivitäten. Bereits im Schulsport kann auffallen, dass Betroffene nicht mithalten können, dass Muskelgruppen versteifen („wie eingefroren sind“) oder dass ein schwerwiegender „Muskelkater“ auch über mehrere Tage (!) anhält.

Es ist nützlich, sich zu merken, dass sich die genetisch bedingte Begrenzung der Belastbarkeit durchaus nicht nur bei (vermeintlichen) sportlichen Aktivitäten bemerkbar macht: Manche Menschen mit Morbus McArdle berichten von heftigen Schmerzen nach Kaugummikauen oder schlimmen Nackenschmerzen nach Arbeiten in ungünstigen statischen Sitzpositionen aufgrund längerer Muskelanspannung in den betreffenden Bereichen [2].

Für Menschen mit McArdle wären Sportarten wie Gewichtheben oder intensiver Sprint unmöglich – und schädlich! Oft müssen auch isometrische Übungen nach kurzer Zeit abgebrochen werden.

Nota bene: Gut trainierte McArdle-Betroffenen können auch intensiven Sportarten wie Krafttraining nachgehen. Es gilt jedoch die 6-Sekunden-Regel: Die hochintensive Aktivität sollte unbedingt auf diesen kurzen Zeitraum begrenzt sein. Eine gute Patientinnen- und Patientenschulung ist im Sinne des Self-Empowerment auch hier wichtig. Bei Überlastung kann es zu (sehr) schmerzhaften Muskelverkrampfungen, Muskelschwellungen, im Extremfall zu einer Rhabdomyolyse mit einer Dunkelfärbung des Urins bis hin zum Nierenversagen kommen [3, 4]. Der Morbus McArdle sollte immer eine der Differenzialdiagnosen der Rhabdomyolyse sein!

Typisch und nahezu pathognomonisch ist der erhebliche und pathologisch deutliche Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung mit Besserung der körperlichen Belastbarkeit nach einer kleinen Pause („Second wind“-Phänomen), bedingt durch eine Umstellung der muskulären Energiegewinnung vom anaeroben auf den aeroben Stoffwechsel [4, 5].

Diagnostik

Ergeben sich aus der Anamnese und der körperlichen Untersuchung schließlich Verdachtsmomente



Wichtige Anlaufstellen

Neuromuskuläres Zentrum am Universitätsklinikum Bonn:
neurologie.uni-bonn.de/ sektionen/muskel/allgemein

Deutsche Gesellschaft für Muskelerkrankungen:
www.dgm.org/muskelerkrankungen/mcardle-erkrankung

Selbsthilfe Glykogenose Deutschland e. V.:
www.glykogenose.de

International Association for Glycogen Storage Disease:
www.iamgsd.org

Patientenregister Euromac:
www.euromacregistry.org

Infobox 1 V. a. Morbus McArdle: Wichtige Anamnesefragen [9]

- Hatten Sie je eine Braunfärbung des Urins (nach Belastung)?
- Kennen Sie das Gefühl, dass Ihre Muskeln bei starker Belastung „einfrieren“?
- Haben Sie nach muskulärer Belastung starke Muskelschmerzen?
- Erinnern Sie sich an den Schulsport? Welche Aktivitäten fielen Ihnen leichter, welche klappten gar nicht?
- Kennen Sie das Gefühl, dass nach kurzer Pause eine körperliche Tätigkeit wieder gut fortgesetzt werden kann („second wind“)?

Literatur

als Zusatzmaterial unter springermedizin.de/mmw

Title:

Powerless muscles in McArdle disease – what general practitioners should know

Keywords:

McArdle disease, glycolysis, physical activity intolerance, rhabdomyolysis

Autorinnen und Autor:**Isabelle Engels**

Zentrum für seltene Erkrankungen,
Universitätsklinikum Bonn

Dr. Monika Weingartz

Glykogenose Deutschland e. V., Essenheim

Prof. Dr. med. Cornelia Kornblum

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion Neuromuskuläre Erkrankungen,
Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. med. Lorenz Grigull

Zentrum für seltene Erkrankungen,
Universitätsklinikum Bonn,
BMZ1, Venusberg Campus 1,
D-53127 Bonn
lorenz.grigull@ukbonn.de

INTERESSEN-KONFLIKT

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

für eine Glykogenose Typ V, kann hausärztlich bereits die Bestimmung der Creatinkinase hilfreich sein. Typisch sind stark erhöhte Werte, auch wenn Daten aus dem EUROMAC-Register zeigen, dass fast 7% der Betroffenen Normwerte aufweisen [1] – wahrscheinlich als Folge von Mutationen, die mit einer Restaktivität der Myophosphorylase vergesellschaftet sind. Daher empfiehlt es sich, im Zweifel eine humangenetische Untersuchung (und hier dann eine entsprechende Panel-Untersuchung) zu veranlassen. Typischerweise tragen Patienten mit Morbus McArdle homozygote oder compound-heterozygote pathogene PYGM-Mutationen. Bei besonderen Fragestellungen würden im neuromuskulären Zentrum ggf. ein Muskel-MRT angefertigt und/oder eine Muskelbiopsie entnommen werden [6, 7].

Therapie

Eine kausale Therapie der McArdle-Erkrankung existiert aktuell nicht. Die führende empfohlene Maßnahme ist eine an die Erkrankung angepasste, regelmäßige körperliche Betätigung, durch die es nachweislich zu einer klinischen Besserung der Beschwerden kommen kann [2]. Auch diätetische Maßnahmen, z. B. eine ketogene Diät oder eine gezielte Kohlenhydratzufuhr vor körperlicher Belastung, können hilfreich sein. Die Erkrankung verlangt den Betroffenen ein hohes Maß an Selbstmanagement ab, das einer kontinuierlichen interdisziplinären Begleitung bedarf. Diese sollte sich nach Expertenmeinung an einem Stufenschema orientieren (**Abb. 1**).

Wichtig ist eine frühzeitige Diagnosestellung. Die Patientenorganisationen IAMGSD und Glykogenose Deutschland e. V. geben ein Alter von < 10 Jahren als Ziel an. Danach ist zunächst die Förderung eines umfassenden Verständnisses der Erkrankung grundlegend. Dies dient unter anderem als Voraussetzung für die Umsetzung des – zunächst kontraintuitiven – Ansatzes des moderaten körperlichen Trainings. Darüber hinaus ist eine Akzeptanz der Erkrankung durch die Betroffenen vonnöten, nicht nur aufgrund der positiven psychosozialen Auswir-

kungen, sondern um eigene Grenzen zu akzeptieren und so Verletzungen und Rhabdomyolysen zu vermeiden. Betroffene benötigen hierbei ggf. psychologische Unterstützung, und auch die Kontaktaufnahme zu McArdle-Selbsthilfegruppen kann sich als hilfreich erweisen.

In einem nächsten Schritt können die Betroffenen den Umgang mit ihrem veränderten Muskelstoffwechsel und das Erkennen von eigenen Grenzen und Warnsignalen erlernen.

Dieser Prozess sollte regelmäßig durch spezialisierte Ambulanzen begleitet werden, aber auch durch Hausärztinnen und Hausärzte, die im entsprechenden interdisziplinären Dialog stehen. Darauf aufbauend kann durch regelmäßige körperliche Betätigung im Rahmen eines spezialisierten und supervidierten Trainingsprogramms, ggf. kombiniert mit einer diätetischen Beratung, eine Steigerung der Lebensqualität erreicht werden. Schmerzfreiheit, erhöhte Vitalität im Alltag und ein bestimmtes sportliches Leistungsniveau stellen hierbei beispielhafte Ziele dar [4, 5].

Hausärztliche Tipps bei Morbus McArdle

- Die große Mehrzahl der Menschen mit Glykogenose Typ V haben erhöhte Creatinkinase-Spiegel. Empfehlenswert ist die Messung bei Verdacht und nach Diagnosestellung, um die Baseline zu kennen.
- Auch die Transaminasewerte können (leicht) erhöht sein. Eine unspezifische Erhöhung sollte nicht isoliert auf Lebererkrankungen hin verstanden werden, sondern kann auch auf neuromuskuläre, rheumatologische oder Stoffwechselerkrankungen hindeuten.
- Menschen mit McArdle-Krankheit können Komorbiditäten entwickeln. Deshalb ist ein jährlicher Check-Up in Zusammenarbeit mit einem neuromuskulären Zentrum angezeigt.
- Das akute bzw. chronische Nierenversagen ist eine typische Komplikation. Zur Patientenschulung gehören Prophylaxe und Früherkennung sowie Vorgehen bei Braunfärbung des Urins. ■

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Der Morbus McArdle ist eine seltene, genetisch bedingte Störung des Glukosestoffwechsels.
2. Bei starken Muskelschmerzen und Belastungsintoleranz bei entsprechenden anamnestischen Hinweisen sollten Creatinkinase und Transaminasen bestimmt werden.
3. Die hausärztliche Begleitung der Betroffenen ist in Abstimmung mit einer spezialisierten Einrichtung gut möglich.
4. Früher Kontakt mit Patientenorganisationen ist wertvoll.

Literatur

1. Scalco RS, Lucia A, Santalla A et al.; EUROMAC Consortium. Data from the European registry for patients with McArdle disease and other muscle glycogenoses (EUROMAC). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:330
2. Santalla A, Nogales-Gadea G, Encinar A et al. Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update. *BMC Genomics.* 2017;18(Suppl 8):819
3. Michelle EH, Mammen AL. Myositis Mimics. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:63
4. Wakelin A. Mehr als 101 Tipps für ein gutes Leben mit McArdle. <https://www.glykogenose.de/download/glykogenose-McArdle-101-tips-de-web-low-01-03-21.pdf>
5. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G et al. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord.* 2012;31:1296–1310
6. Visuttijai K, Hedberg-Oldfors C, Thomsen C et al. Glycogenin is Dispensable for Glycogen Synthesis in Human Muscle, and Glycogenin Deficiency Causes Polyglucosan Storage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:557–66
7. Khattak ZE, Ashraf M. McArdle Disease. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560785>
8. Reason SL, Voermans N, Lucia A et al. Development of Continuum of Care for McArdle disease: A practical tool for clinicians and patients. *Neuromuscul Disord.* 2023;33:575–9
9. Grigull L, Lechner W, Petri S et al. Diagnostic support for selected neuromuscular diseases using answer-pattern recognition and data mining techniques: a proof of concept multicenter prospective trial. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16:31