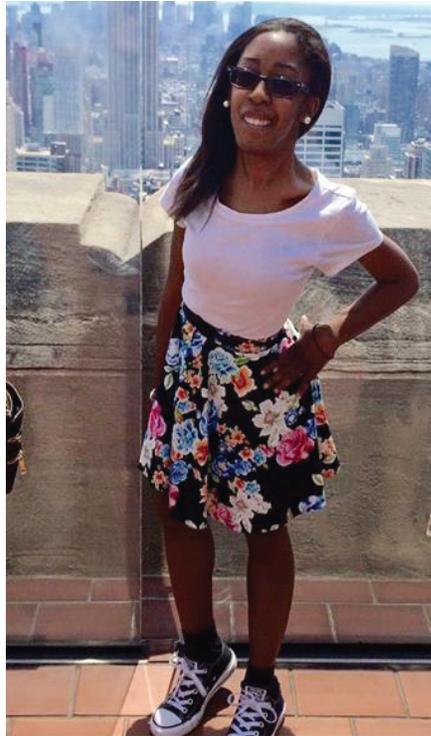

Leitlinien zur medizinischen Betreuung

WAS PATIENTEN UND FAMILIEN
ÜBER RYR-1-MUSKELERKRANKUNGEN
WISSEN SOLLTEN



Haftungsausschluss – bitte durchlesen:

Die in den „Leitlinien zur medizinischen Betreuung“ veröffentlichten oder zur Verfügung gestellten Informationen und Ratschläge sollen weder die Dienste eines Arztes ersetzen, noch stellen sie eine Arzt-Patienten-Beziehung dar. Sie dienen nur zu Informationszwecken. Diese Ratschläge sollten in Verbindung mit der medizinischen Beratung durch Ihren Arzt, den Sie in allen gesundheitlichen Angelegenheiten konsultieren sollten, befolgt werden, insbesondere im Hinblick auf Symptome, die eine Diagnose oder ärztliche Behandlung erfordern. Jede Maßnahme, die Sie aufgrund der in dieser Broschüre enthaltenen Informationen ergreifen, erfolgt nach Ihrem eigenen Ermessen. Letztendlich sollten Sie sich bei gesundheitlichen Fragen, einschließlich bei RYR-1-Muskelerkrankungen, an Ihren behandelnden Arzt wenden.

Zuletzt aktualisiert:
August 2020

Dieses Handbuch entstand mit Hilfe einer
grosszügigen Zuwendung durch die

**Oscar & Elsa Mayer Family
Foundation**

Danksagung

Die RYR-1 Foundation dankt hiermit herzlich allen Personen, die bei der Überprüfung und Überarbeitung der Leitlinien zur klinischen Betreuung mitgewirkt haben. Ihre Beiträge waren für die Erstellung dieses Handbuchs von wesentlicher Bedeutung. Vielen Dank!

Rachel Bronstein, MA

Michael Brucker, PT, DPT, CSCS

Brittany Coleman, MS, CCC-SLP

Robert Dirksen, PhD***

James Dowling, MD, PhD***

Sarah Foye, OT

Lindsay Goldberg, RN, BSN*

Michael Goldberg, MD, MPH*

Morton Goldberg, MD, FACS*

Myrna Goldberg, MSW*

Susan Hamilton, PhD***

Cody Hodgson**

Jacqueline Hoffman-Anderman, RN, BSN**

Tammy Hughes, PhD, ABPP

Andrew Huseh, AICP**

William Lagor, PhD

Andrew Marks, MD***

Oscar "Hank" Mayer, MD

Frances McFarland, PhD, MA

Livija Medne, MS, CGC***

Emily Pedersen*

Amy A. Perrin MS, FNP-C**

Sheila Riazzi, MSc, MD, FRCPC***

Paul Sponseller, MD

Avi Swerdlow**

Yael Swerdlow**

Nicol Voermans, MD, PhD***

* Treuhänder der RYR1 Foundation

** Berater der RYR1 Foundation

*** Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der RYR1 Foundation

Besondere Anerkennung

Die RYR-1 Foundation dankt Herrn Dr. Oscar „Hank“ Mayer für seine Unterstützung, seine Beratung und Führung bei der Erstellung der Leitlinien zur medizinischen Betreuung. Herr Dr. Mayer hat auf zahlreiche Weise zum Erfolg der RYR-1 Foundation beigetragen, und wir sind dankbar für seine jüngste Unterstützung bei der Erstellung der Leitlinien zur medizinischen Betreuung. Sein Beitrag während des gesamten Ablaufs war außerordentlich wertvoll. Die RYR-1-Gemeinschaft ist Herrn Dr. Mayer zu großem Dank verpflichtet, und wir wissen uns überaus glücklich schätzen, mit ihm zusammenarbeiten zu dürfen. #ZusammenStarkRYR1

Inhaltsverzeichnis

Einführung	7
Kapitel 1: Die Genetik der RYR-1-Muskelerkrankungen.....	10
Kapitel 2: Die klinischen Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankungen.....	22
Kapitel 3: Die Rolle von Kalzium und des Ryanodin-Rezeptors bei RYR-1-Muskelerkrankungen.....	32
Kapitel 4: Maligne Hyperthermie (MH).....	36
Kapitel 5: Die Lunge/Pulmonologie.....	46
Kapitel 6: Knochen und Gelenke/Orthopädie.....	54
Kapitel 7: Essen, Schlucken und Sprechen.....	62
Kapitel 8: Berücksichtigungen zum Thema Schule.....	68
Kapitel 9: Körperliche Aktivität und Physiotherapie (PT).....	86
Kapitel 10: Gibt es Behandlungsmöglichkeiten für RYR-1-Muskelerkrankungen?.....	90
Stichwortverzeichnis	101
Quellenangabe	109

Einführung

Ihr Arzt hat Ihnen eventuell mitgeteilt, dass Sie bzw. Ihr Kind an einer **RYR-1-Muskelerkrankung** leiden. Dieser Leitfaden soll Ihnen dabei behilflich sein, die verschiedenen Symptome, die auftreten können, und die Art der Betreuung, die Sie bzw. Ihr Familienmitglied unter Umständen benötigen, zu verstehen.

Indem Sie diese Informationen verstehen, können Sie sich als hilfreicher Teilhaber in Ihrer Pflege bzw. der Pflege Ihres Familienmitglieds erweisen.

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet

CCD: Central-Core Myopathie - **Siehe Kapitel 2 „Die klinischen Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankung.“**

CFTD: Kongenitale Fasertypen-Disproportion - **Siehe Kapitel 2 „Die klinischen Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankung.“**

CNM: Zentronukleäre Myopathie - **Siehe Kapitel 2 „Die klinischen Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankung.“**

Kongenital: Von Geburt an vorhanden, angeboren.

MmD: Multi-Minicores-Myopathie - **Siehe Kapitel 2 „Die klinischen Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankung.“**

Myopathie: Muskelerkrankung, bei der die Muskelfasern nicht richtig funktionieren.

RYR-1-Muskelerkrankung: Muskelerkrankung aufgrund einer Mutation im RYR1-Gen.

Eine anderer Begriff dafür ist „RYR-1-Myopathie“.

Die RYR-1-Muskelerkrankung umfasst eine Gruppe von genetischen Erkrankungen, bei denen die Muskeln nicht richtig funktionieren. Ein anderer Ausdruck dafür ist RYR1-**Myopathie**. Im Allgemeinen leiden Menschen mit RYR-1-Muskelerkrankungen an Muskelschwäche oder einem schwachen Muskeltonus. In einigen Fällen dauert es bei Kindern mit einer RYR-1-Muskelerkrankung länger, bis sie aufrecht sitzen, krabbeln und laufen können. Menschen mit RYR-1-Muskelerkrankungen haben unter Umständen auch Beschwerden mit der Wirbelsäule, den Augenmuskeln, beim Kauen, Schlucken oder Atmen. Darüber hinaus kann eine RYR-1-Muskelerkrankung zahlreiche Symptome hervorrufen, von leichten bis schwerwiegenden Schwächezuständen (die zuweilen einen Rollstuhl und Hilfsmittel zur Atmung erfordern) bis hin zu potenziell tödlichen Reaktionen auf bestimmte Formen der Anästhesie, die als maligne Hyperthermie (MH) bekannt sind. Bestimmte Formen der RYR-1-Muskelerkrankung können zu Hitzeintoleranz, Belastungshitzschlag und einer schweren Form des Muskelabbaus, der sogenannten Rhabdomyolyse, führen.

Einige Anzeichen und Symptome der RYR-1-Muskelerkrankungen

- Langes, schmales Gesicht
- Herabhängende Augenlider (Ptosis)
- Eingeschränkte Beweglichkeit der Augenmuskeln
- Muskelschwäche:
 - Gesichtsmuskeln und Muskeln der Arme und Beine
 - Verzögerungen beim Sitzen, Gehen usw.
 - Schwierigkeiten, vom Boden oder von einem Stuhl hochzukommen
 - Schwierigkeiten beim Gehen oder Rennen
 - Schwierigkeiten mit Stufen
- Muskelschwund (Muskeln werden mit der Zeit geringer).
- Unbewegliche oder steife Gelenke
- Veränderungen der Form des Brustkorbs
- Hüftluxation
- Schwierigkeiten beim Essen
- Atembeschwerden, einschließlich Schlafapnoe
- Müdigkeit, besonders bei warmem Wetter
- Maligne Hyperthermie (MH)
- Belastungshitzschlag
- Rhabdomyolyse (eine schwere Form des Muskelabbaus)

Es gibt verschiedene Formen von RYR-1-Muskelerkrankungen. Sie lassen sich nur schwer voneinander unterscheiden und sind mitunter anderen Muskelerkrankungen sehr ähnlich. Zur Diagnose der RYR-1-Muskelerkrankungen können Ärzte folgende Untersuchungen durchführen:

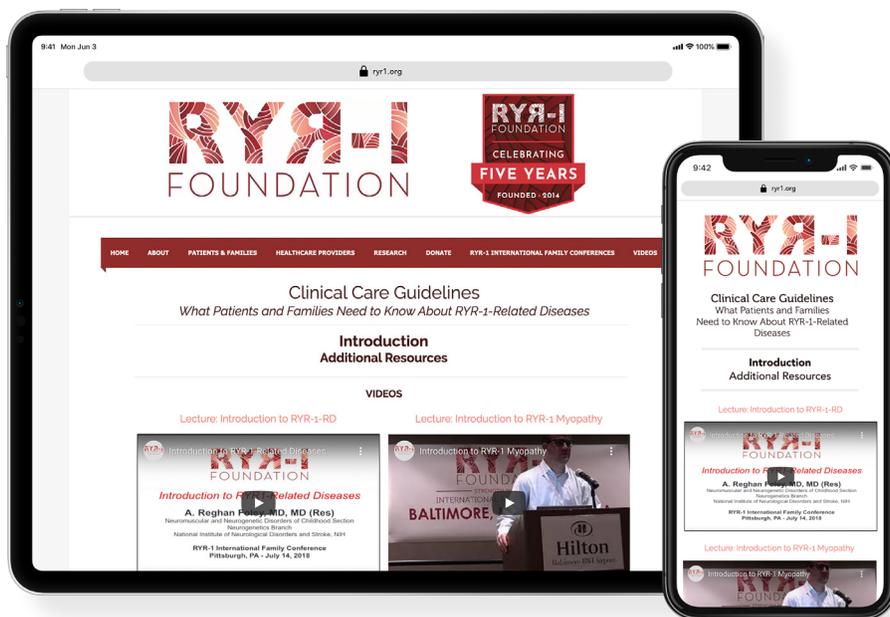
- Labortests, um andere Krankheiten auszuschließen
- Eine Muskelbiopsie, bei der eine Gewebeprobe entnommen wird, um Veränderungen im Muskelgewebe unter dem Mikroskop zu untersuchen
- Eine Kernspintomographie oder ein Ultraschall-Scan zur genaueren Untersuchung des Muskels
- Gentests

Für eine offizielle Diagnose einer RYR-1-Muskelerkrankung müssen die Ergebnisse der Gentests Veränderungen im *RYR1*-Gen aufweisen. Die bisherige Terminologie, die ausschließlich auf einer Muskelbiopsie beruhte (z.B. Central-Core Myopathie und andere), wird heute nicht mehr als ausreichend erachtet.

Derzeit gibt es keine Therapien oder Heilungsmethoden für RYR-1-Muskelerkrankung. Es gibt keinen einheitlichen Behandlungsplan für RYR-1-Muskelerkrankungen, aber die Krankheit lässt sich in den Griff bekommen. Die Art der Betreuung und Unterstützung, die Sie oder Ihr Kind erhalten, hängt vom Schweregrad der Symptome ab. Ihre Ärzte werden anhand des genetischen Hintergrunds und der spezifischen Symptome Ihrer Person bzw. Ihres Kindes einen Plan erstellen.

Diese Anleitung enthält Informationen über die RYR-1-Muskelerkrankungen und ihre möglichen Komplikationen. Das folgende Kapitel behandelt die Genetik und das *RYR1*-Gen. **Kapitel 2** geht auf die allgemeinen klinischen Merkmale der Erkrankungen ein. **Kapitel 3** beschreibt, wie Nerven und Muskeln im Normalfall zusammenwirken und was bei RYR-1-Muskelerkrankungen geschieht. In den darauffolgenden Kapiteln werden weitere Symptome und Komplikationen sowie Möglichkeiten zu deren Behandlung thematisiert.

Diese Leitlinien sind kein Ersatz für Beratungen mit Ihrem Arzt oder einem zugelassenen medizinischen Dienstleister. Sie dienen nicht dazu, eine Diagnose Ihrer Krankheit zu stellen. Sie sollen Ihnen stattdessen helfen, die Erkrankung zu verstehen, damit Sie und Ihr Arzt gemeinsam geeignete Behandlungsmethoden ermitteln können.



Für zusätzliche Ressourcen klicken Sie auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf www.ryr1.org/ccg-introduction

Kapitel 1

Die Genetik der RYR-1-Muskelerkrankungen

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet

Autosomal-dominant: Eine anormale Kopie des Gens *RYR1* ist ausreichend, um die RYR-1-Muskelerkrankung auszulösen.

Autosomal-rezessiv: Beide Kopien des *RYR1*-Gens müssen Mutationen aufweisen, um eine RYR-1-Muskelerkrankung auszulösen.

Träger: Eine Person, die eine einzige rezessive Mutation in sich trägt, aber nicht an der Krankheit leidet. Bei einer RYR-1-Muskelerkrankung können Träger für maligne Hyperthermie (MH) anfällig sein. Träger haben eine 50%ige Chance, ihre Mutation an jedes ihrer Kinder zu vererben.

Chromosom: Eine DNA-Fadenstruktur, die im Zellkern der meisten lebenden Zellen zu finden ist und die Erbinformation in Form von Genen enthält. Alle Zellen in unserem Körper haben den gleichen Chromosomensatz.

Compound-Heterozygotie (gemischte Heterozygotie): Wenn zwei fehlerhafte Kopien des gleichen Gens vorhanden sind, aber die Stelle/der Typ der Mutation innerhalb jeder Kopie des Gens unterschiedlich ist.

De novo: Eine neue Mutation in der DNA-Sequenz einer Person, die von keinem der beiden Elternteile vererbt wurde.

DNA: Das Erbgut, aus dem die Gene bestehen und das in allen Organismen vorhanden ist.

Gen: Eine Einheit oder ein Abschnitt des DNA, das ein Merkmal bestimmt. Gene sind Träger von Anweisungen für den Aufbau von Proteinen. Auf jedem Chromosom befinden sich Tausende von Genen.

Heterozygotisch: Wenn eine normale Kopie eines Gens und eine fehlerhafte Kopie eines Gens vorhanden ist.

Homozygot: Wenn zwei fehlerhafte Kopien des gleichen Gens vorhanden sind.

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet (Fortsetzung)

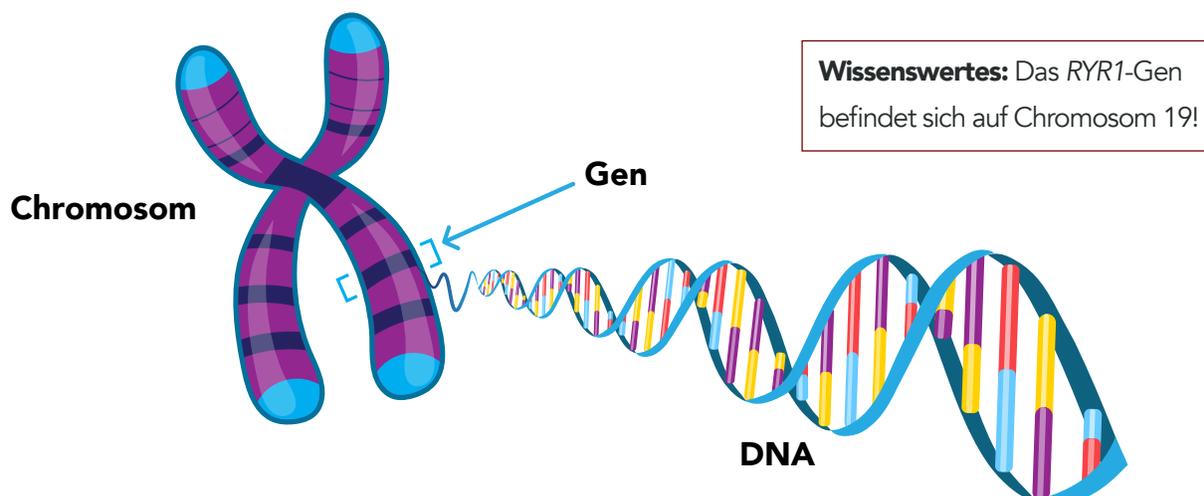
Mutation: Pathogene (d.h. krankheitsverursachende) Veränderungen in der DNA-Sequenz eines Gens, die die Funktion dieses Gens und des zugehörigen Proteins (z.B. RYR1-Gen und RyR1-Rezeptor) beeinflussen.

Die Entwicklung der Definition „Mutation“

Bitte beachten Sie: Der klassische Begriff „Mutation“ wird immer weniger verwendet. Ärzte, genetische Beratungsstellen und Wissenschaftler arbeiten zunehmend mit einem alternativen Begriff, „pathogene Variante“ oder auch „wahrscheinlich pathogene Variante“, wie er von verschiedenen nationalen Berufsverbänden empfohlen wird. Diese Änderung der Terminologie wird vorgenommen, um der Erkenntnis besser Rechnung zu tragen, dass alle Gene voller „Veränderungen“ oder „Variationen“ sind, von denen die meisten gutartig oder unbedeutend sind. Einige dieser „Varianten“ werden jedoch Krankheiten verursachen: Diese wurden bisher als „Mutationen“ bezeichnet, werden jedoch - wie oben erwähnt - jetzt als „pathogene Variante“ bzw. „wahrscheinlich pathogene Variante“ bezeichnet. Bei einigen „Varianten“ ist nicht bekannt, ob die Variante krankheitsverursachend ist oder nicht. Diese werden als „Variante von unbekannter Bedeutung“ oder „VUS“ bezeichnet. Da der Begriff „Mutation“ nach wie vor allgemein verwendet wird, soll er weiterhin in den Leitlinien zur medizinischen Betreuung verwendet werden.

Eine RYR-1-Muskelerkrankung ist eine genetische Erkrankung, was bedeutet, dass man mit dieser Krankheit geboren wurde. Die Ursache von RYR-1-Muskelerkrankungen sind Veränderungen in der **DNA**. Die DNA enthält alle genetischen Informationen. Sie ist der „Bauplan“ für den Körper. Die gesamte DNA ist in Strukturen, den so genannten **Chromosomen**, fest zusammengepackt, die in allen Zellen vorhanden sind. Chromosomen werden von den Eltern an die Kinder weitergegeben.

Ein Gen ist ein DNA-Abschnitt innerhalb eines Chromosoms, der Anweisungen dafür enthält, bestimmte Merkmale für jede Person anzulegen. Da Gene aus DNA bestehen, sind sie Teil der Chromosomen. Kinder erben alle ihre Gene von ihren biologischen Eltern.



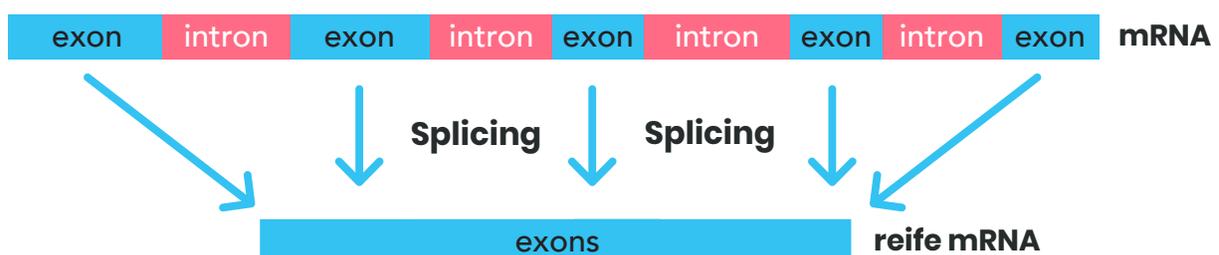
Laut Schätzungen der Wissenschaftler verfügt der Mensch über etwa 20.000 Gene. Wenn man sich die DNA als einen Bauplan und den Körper als ein Haus vorstellt, dann enthält ein einzelnes Gen Anweisungen für den Bau eines einzigen kleinen Teils des Hauses, wie etwa eines Schornsteins. In der Biologie ist dieser kleine Teil des „Hauses“ ein Molekül und häufig ein Protein. Das *RYR1*-Gen enthält die Information für ein spezifisches Protein, den sogenannten Ryanodin-Rezeptor Typ 1 (manchmal auch „RyR1-Rezeptor“ oder „RyR1-Protein“ genannt - diese Begriffe sind synonym). Der RyR1-Rezeptor ist eine besondere Art von Protein und stellt einen „Kanal“ (oder „Tunnel“) für den Transport von Kalzium innerhalb der Muskelzellen dar. Dieser Kalziumtransport innerhalb einer Muskelzelle ist von entscheidender Bedeutung für die normale Funktion der Muskeln. Ausführlichere Informationen über die Rolle des RyR1-Rezeptors finden Sie in **Kapitel 3, „Die Rolle von Kalzium und des Ryanodin-Rezeptors bei einer RYR-1-Muskelerkrankungen.“**

Wie entsteht aus einem Gen ein Protein?

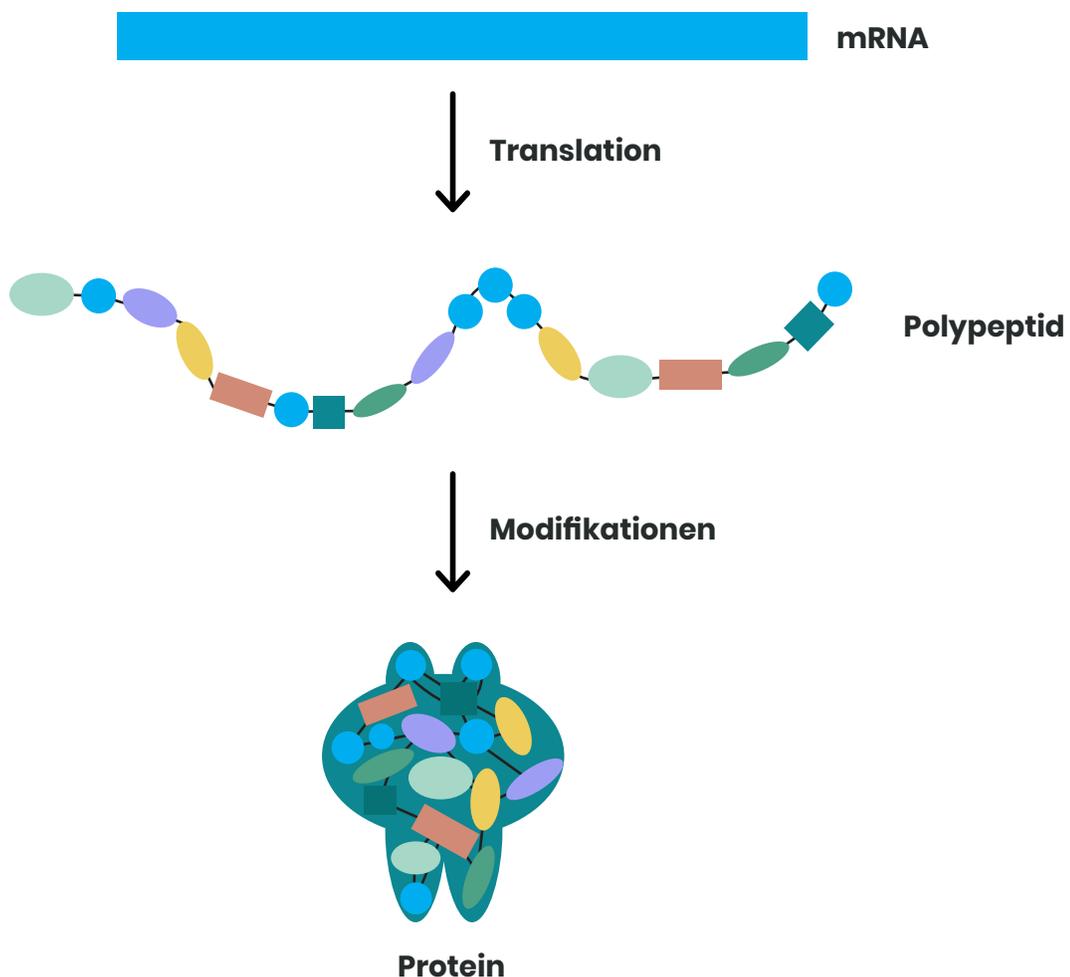
Die Zellen bauen in mehreren Schritten aus einem Gen ein Protein auf. Zuerst kopieren sie die auf der DNA im Gen enthaltenen Anweisungen in eine Botschaft, die sie verstehen können. Dieser Schritt nennt sich **Transkription**, und die Botschaft wird als **Messenger-RNA** (mRNA) - auch Boten-RNA - bezeichnet. Diese Botschaft enthält wichtige Anweisungen für den Aufbau des Proteins aus Abschnitten des Gens, die Exons genannt werden. Aber die Anweisungen enthalten auch DNA-Abschnitte, sogenannte Introns, die für den Aufbau eines Proteins nicht wichtig sind und nicht benötigt werden.



Daher werden die Introns herausgeschnitten und abgebaut, um die Botschaft besser lesbar zu machen. Sobald die Introns entfernt sind, verbinden sich die Exons zu einer reifen mRNA. Dieser Vorgang wird **Spleißen** genannt.



Sobald die Introns aus der mRNA entfernt sind, kann die Zelle die Botschaft ablesen und das Protein aufbauen. Ähnlich wie bei einem Rezept listet die mRNA die Inhaltsstoffe auf, die die Zelle zum Aufbau des Proteins benötigt. Die wichtigsten Bestandteile des Proteins sind Aminosäuren. Aminosäuren sind die Bausteine eines Proteins. Die Zelle liest die mRNA ab, um herauszufinden, welche Aminosäuren zu erstellen sind und in welcher Reihenfolge sie verknüpft werden sollen. Wenn mehrere Aminosäuren miteinander verbunden werden, entsteht eine chemische Kette, die Peptid oder Polypeptid heißt. Dieser Vorgang nennt sich **Translation**. Schließlich faltet sich die Peptidkette, und es kommt zu weiteren Modifikationsvorgängen, bevor sie zum vollständig entwickelten Protein wird.



Was hat das mit RYR-1-Muskelerkrankungen zu tun?

Die RYR-1-Muskelerkrankungen werden durch **Mutation(en)** im Gen *RYR1* verursacht. Mutationen sind Veränderungen in der DNA (innerhalb eines Gens), die letztendlich zu einem abnormalen Protein führen. Sie werden häufig vererbt. Mutationen sind fehlerhafte Anweisungen, die in jeder Phase der Proteinproduktion Probleme verursachen können. Bei einer RYR-1-Muskelerkrankung können Mutationen im *RYR1*-Gen zu Folgendem führen: 1) einem RyR1-Protein, das nicht richtig funktioniert bzw. 2) zu einer verringerten Menge des RyR1-Proteins, das von der Muskelzelle erzeugt wird. Wissenschaftler haben mehr als 200 *RYR1*-Mutationen nachgewiesen, die eine RYR-1-Muskelerkrankungen verursachen. Das Ergebnis eines Gentests kann Hinweise auf eine oder mehrere Mutation(en) in der DNA innerhalb eines bestimmten Exons des *RYR1*-Gens enthalten, die zu einer Veränderung der Aminosäuren im RyR1-Rezeptor führen können. Das Ergebnis verweist eventuell auch auf eine „Variante von unbekannter Bedeutung (VUS)“. Eine VUS ist eine Mutation des Gens *RYR1*, aber die Wissenschaftler sind sich nicht sicher, ob diese Mutation die Ursache für eine RYR-1-Muskelerkrankungen ist.

Es gibt mehrere Formen von Mutationen, die bei der RYR-1-Muskelerkrankungen am häufigsten vorkommen. Dazu gehören:

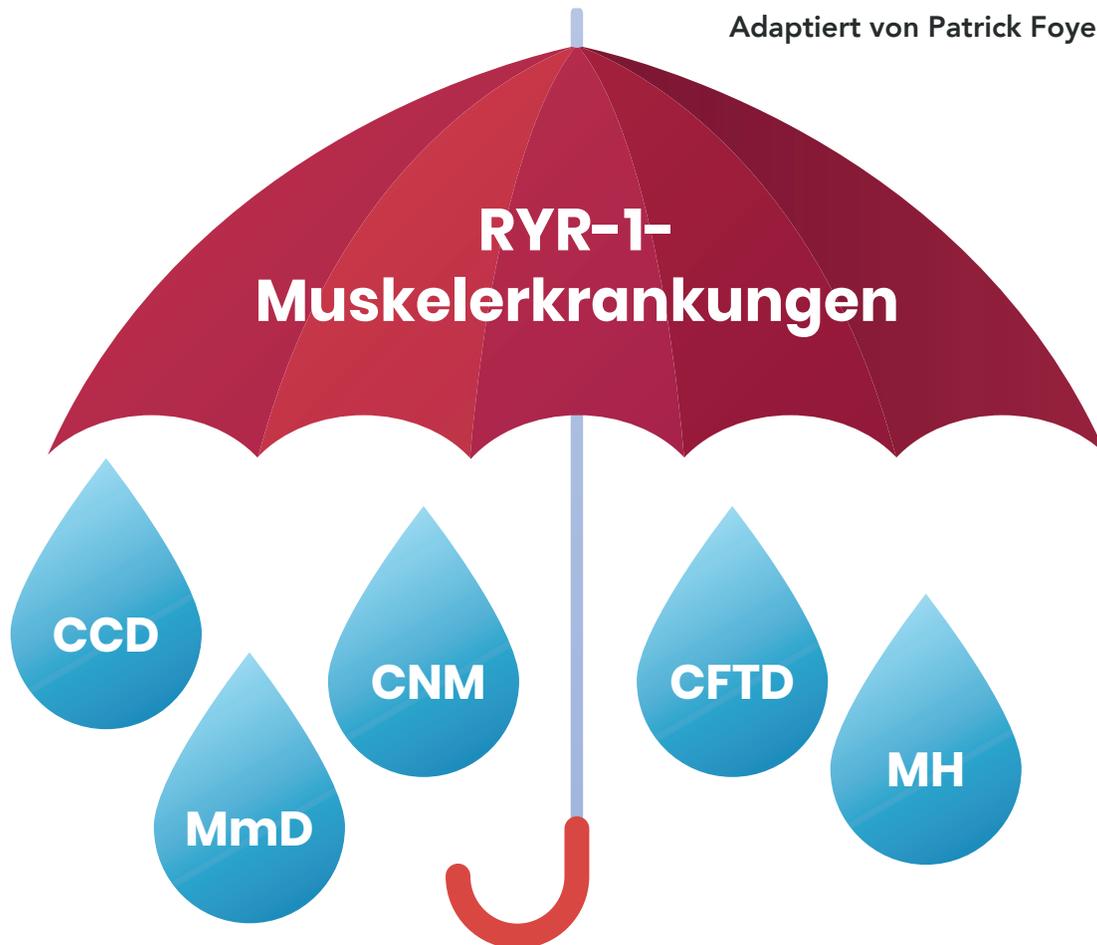
- 1) Missense - Es handelt sich um eine Mutation in der DNA, die dazu führt, dass die falsche Aminosäure in den RyR1-Rezeptor aufgenommen wird. Dies kann zu einer abnormalen Funktion des RyR1-Rezeptors führen und somit eine RYR-1-Muskelerkrankung zur Folge haben.
- 2) Nonsense - Hierbei handelt es sich um eine Mutation in der DNA, die die Zelle anweist, die Herstellung des RyR1-Rezeptors einzustellen, bevor sie abgeschlossen ist. Dies führt zu einer verkürzten mRNA, was zu einer verringerten Größe des RyR1-Rezeptors bzw. einer verringerten Menge des von der Zelle produzierten RyR1-Rezeptors führen kann. Dadurch kommt es häufig zu einer abnormen Funktion des RyR1-Rezeptors, was zur RYR-1-Muskelerkrankungen führen kann.

Es gibt verschiedene Formen von RYR-1-Muskelerkrankungen. Diese wurden bisher anhand des Erscheinungsbildes der aus einer Muskelbiopsie entnommenen Muskelzelle bestimmt. Allerdings sollte man nicht vergessen, dass die zuverlässigste Diagnose von RYR-1-Muskelerkrankungen mittels Gentest gestellt werden kann, und dass unter Umständen keine Muskelbiopsie notwendig ist, wenn bereits eine Diagnose anhand eines Gentests vorliegt. Diese Krankheitsformen unterscheiden sich in ihren Symptomen und deren Schweregrad. Einige Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen sind kongenital, d.h. die klinischen Symptome treten von Geburt an oder im Säuglingsalter auf. Andere Formen können in der Kindheit, in der Jugend oder sogar im Erwachsenenalter auftreten. Bei manchen anderweitig gesunden Menschen treten gesundheitliche Beschwerden nur unter bestimmten Bedingungen auf, z.B. unter Narkose oder bei körperlicher Betätigung (**Siehe Kapitel 4, „Maligne Hyperthermie (MH)“**). Die Form einer RYR-1-Muskelerkrankung hängt von folgenden Faktoren ab:

- Die Art der *RYR1*-Mutation(en), die vorliegt
- Die spezifische Stelle der Mutation(en) im *RYR1*-Gen
- Die spezifische Wirkung der Genveränderung auf die Struktur, Funktion und/oder Menge des RyR1-Proteins

Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen

Adaptiert von Patrick Foye, MD



Central-Core Myopathie (CCD)

Multi-Minicores-Myopathie (MmD)

Zentronukleäre Myopathie (CNM)

Kongenitale Fasertypen-Disproportion (CFTD)

Maligne Hyperthermie (MH)

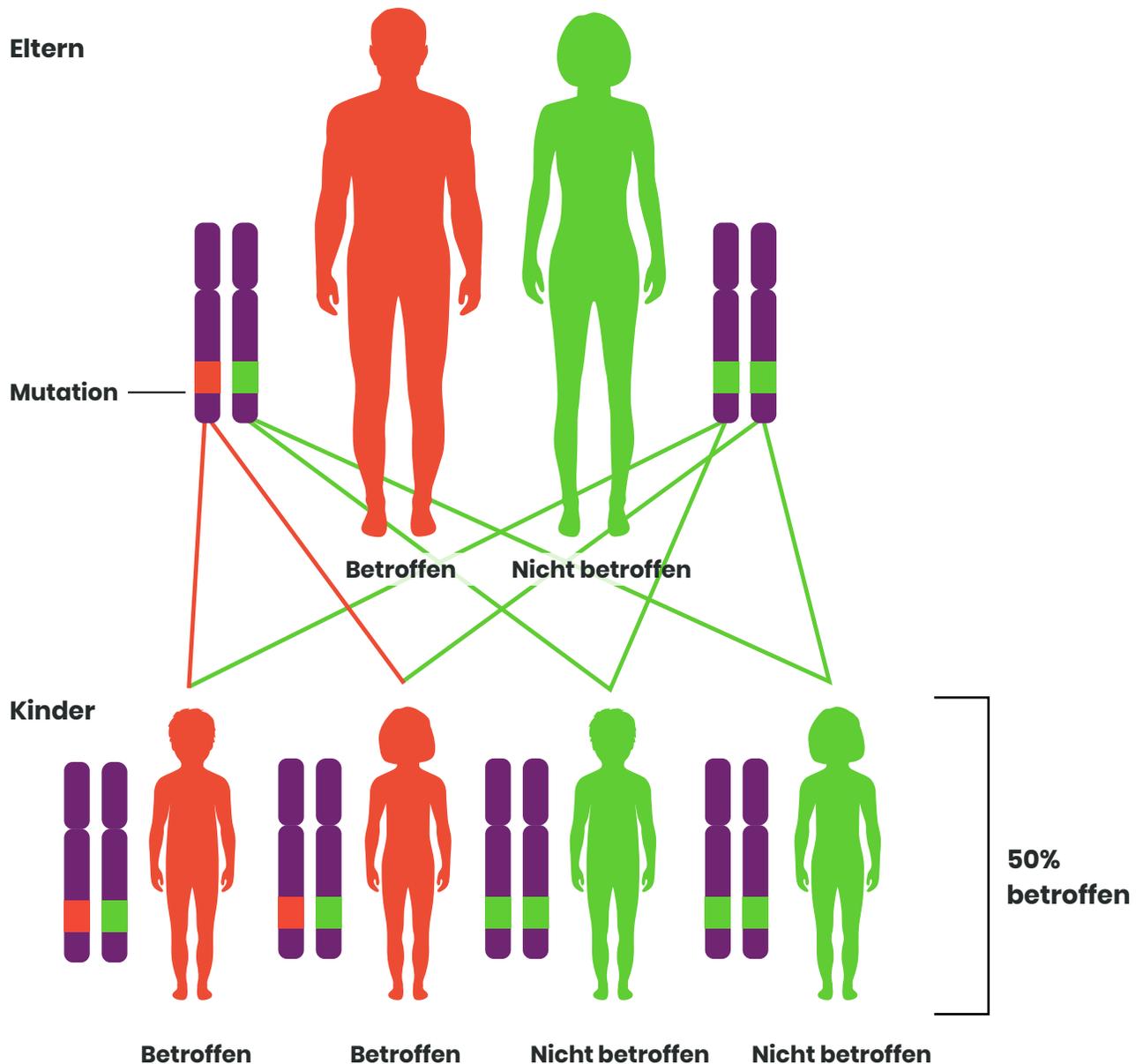
RYR-1-Muskelerkrankungen ist ein Überbegriff für Muskelerkrankungen, die als Folge von Mutationen im Gen *RYR1* auftreten. Dazu gehören Erkrankungen, die ursprünglich aufgrund der histopathologischen Klassifikation benannt wurden, d.h. danach, wie die Muskelbiopsie unter dem Mikroskop wahrgenommen wurde (z.B. Central-Core-Myopathie, Multi-Minicores-Myopathie, zentronukleäre Myopathie und kongenitale Fasertypen-Disproportionen). Darüber hinaus sind viele Fälle von maligner Hyperthermie (MH) auf eine Mutation im *RYR1*-Gen zurückzuführen.

Wie wird eine RYR-1-Muskelerkrankung vererbt?

Es werden zwei Kopien von jedem Gen vererbt, eine von jedem biologischen Elternteil. Jeder hat zwei Kopien des Gens *RYR1*.

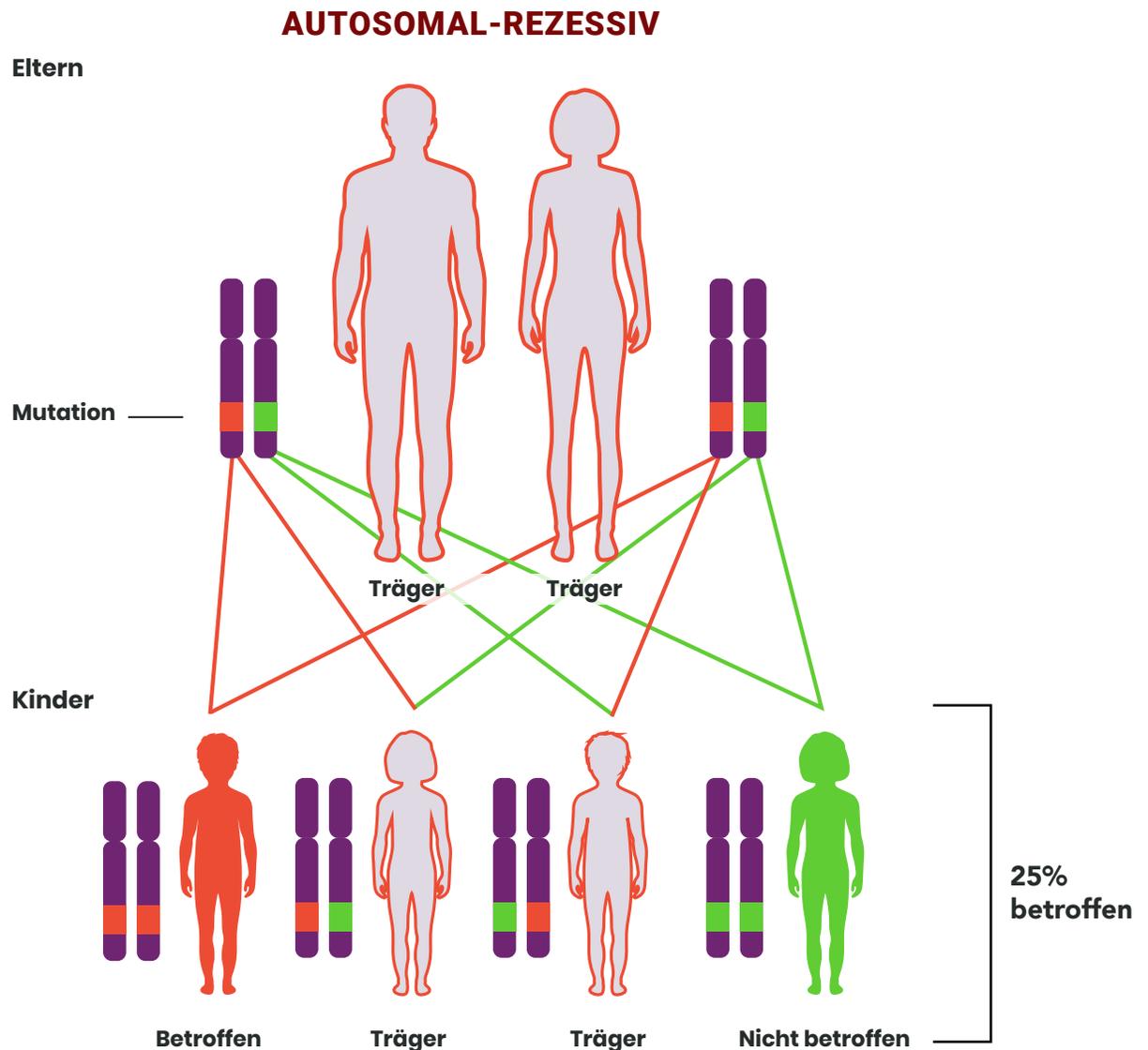
Vererbungsarten für RYR-1-Muskelerkrankungen	
Autosomal-dominant	Bei der autosomal-dominanten Vererbung reicht eine mutierte Kopie des Gens in jeder Zelle aus, um davon zu betroffen zu sein. In vielen Fällen erben Betroffene die Erkrankung von einem betroffenen Elternteil. In anderen Fällen kann die Erkrankung auf eine neue Mutation (<i>de novo</i>) im Gen zurückzuführen sein und bei Menschen auftreten, die in ihrer Familie keine Vorgeschichte der Erkrankung haben.
Autosomal-rezessiv	Bei der autosomal-rezessiven Vererbung weisen beide Kopien des Gens in jeder Zelle Mutationen auf. Die Eltern eines autosomal-rezessiv Erkrankten tragen jeweils eine Kopie des mutierten Gens, aber sie zeigen in der Regel keine Anzeichen oder Symptome der Erkrankung. Autosomal-rezessive Erkrankungen kommen in der Regel nicht in mehreren Generationen einer betroffenen Familie vor.
De novo	Eine Mutation, die sich erstmals bei einem Familienmitglied zeigt (und bei keinem der biologischen Elternteile vorhanden ist), wird als <i>de novo</i> bezeichnet. Diese Mutation entsteht entweder in der Eizelle der Mutter bzw. im Spermium des Vaters des Betroffenen.

AUTOSOMAL-DOMINANT



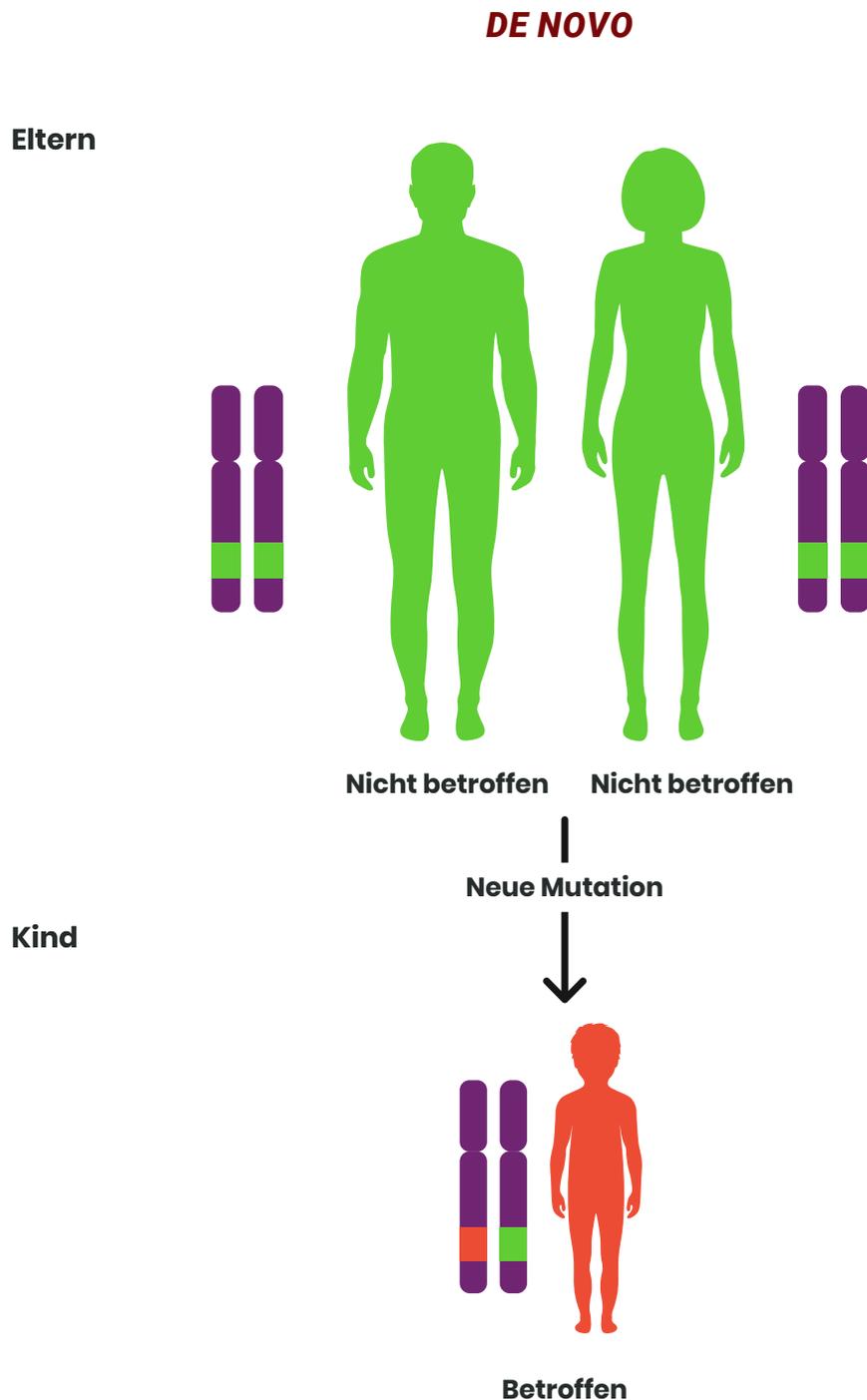
Einige *RYR1*-Mutationen werden **autosomal-dominant** vererbt. Das bedeutet, dass eine mutierte Kopie des Gens *RYR1* ausreicht, um eine *RYR1*-Muskelkrankung hervorzurufen. Wenn ein Elternteil mit einer autosomal-dominanten *RYR1*-Muskelkrankung ein Kind mit einem Elternteil, der keine *RYR1*-Muskelkrankung hat (und nicht Träger einer rezessiven Mutation von *RYR1* ist), besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50%, dass das Kind eine *RYR1*-Muskelkrankung haben wird.

Quelle - ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns



Andere *RYR1*-Mutationen werden über **autosomal-rezessive** Erbgänge vererbt. In diesem Fall zeigt der Betroffene nur dann Symptome einer *RYR1*-Muskelkrankung, wenn beide Kopien des *RYR1*-Gens Mutationen aufweisen. Hat jemand zwei fehlerhafte Kopien eines Gens, nennt man das **homozygot**. Verfügt jemand über eine normale Kopie eines Gens und eine fehlerhafte Kopie eines Gens, spricht man von **heterozygot**. Im Falle einer autosomal-rezessiven Form der *RYR1*-Muskelkrankung ist eine Person mit nur einer fehlerhaften Kopie des *RYR1*-Gens (d.h. heterozygot) nicht von einer *RYR1*-Muskelkrankung betroffen.

Wenn zwei Personen, die jeweils eine fehlerhafte Kopie des *RYR1*-Gens tragen (d.h. heterozygote Träger), ein Kind bekommen, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 25%, dass das Kind für die Mutation homozygot ist und eine *RYR1*-Muskelkrankung haben wird. Es besteht auch eine Wahrscheinlichkeit von 50%, dass das Kind heterozygot für die Mutation ist und daher nicht an einer *RYR1*-Muskelkrankung erkrankt; allerdings wird dieses Kind **Träger** des mutierten *RYR1*-Gens sein. Es besteht eine Wahrscheinlichkeit von 25%, dass das Kind von jedem Elternteil eine normale Kopie des *RYR1*-Gens erhält und daher nicht erkranken wird; außerdem besteht für dieses Kind kein erhöhtes Risiko einer malignen Hyperthermie.

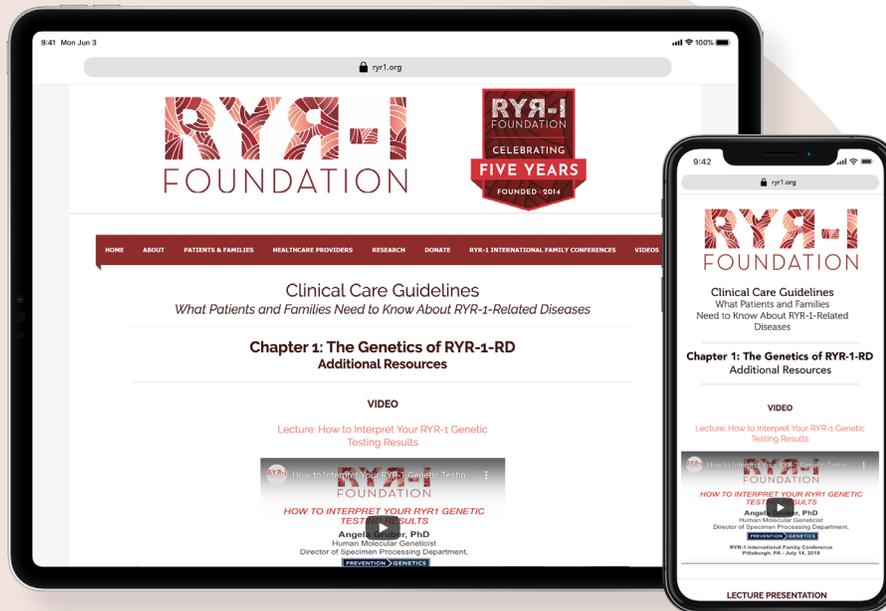


Gelegentlich kommt es vor, dass eine autosomal-dominante Mutation „brandneu“ oder spontan auftritt und von keinem der Elternteile vererbt wird. Man spricht von einer **de-novo**-Mutation, und von beiden Elternteilen gibt es nichts, was diese Veränderung der DNA-Sequenz im *RYR1*-Gen verursachen könnte. Die Wahrscheinlichkeit für die Eltern, ein weiteres Kind mit einer *RYR1*-Muskelerkrankung zu bekommen, ist sehr gering (1% oder geringer). Das betroffene Kind könnte die Erkrankung dann aber an etwa 50% seiner Kinder weitervererben.

Verschiedene Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen werden durch verschiedene Vererbungsarten weitervererbt. Zum Beispiel wird eine häufig auftretende RYR-1-Myopathie, die sogenannte Central-Core Myopathie (CCD), autosomal-dominant vererbt. Eine weitere Form, die Multi-Minicores-Myopathie (MmD), wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Art der auftretenden Symptome hängt davon ab, ob die Veränderung des *RYR1*-Gens autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv ist, wobei dies sehr unterschiedlich sein kann.

VERERBUNG UND KRANKHEITSMERKMALE

Merkmal	Dominante <i>RYR1</i> -Mutationen	Rezessive <i>RYR1</i> -Mutationen
Anzeichen/Symptome treten erstmals im Säuglingsalter auf	Ungewöhnlich	Sehr häufig
Anzeichen/Symptome treten erstmals in der Kindheit auf	Häufig	Häufig
Anzeichen/Symptome treten erstmals im Erwachsenenalter auf	Häufig	Selten
Beeinträchtigt die Augenmuskeln	Selten	Sehr häufig
Beeinträchtigt das Sprechen, Schlucken und Kauen	Selten	Sehr häufig
Beeinträchtigt Hände und Füße	Selten	Selten



Für zusätzliche Ressourcen klicken Sie auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf www.ryr1.org/ccg-genetics

Kapitel 2

Die klinischen Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankungen

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet

Anästhesie: Medikamente, die Sie zur Unterstützung einer Operation oder eines medizinischen Eingriffs erhalten. Eine Allgemeinanästhesie versetzt Sie in einen Tiefschlaf. Die Lokalanästhesie betäubt einen Teil des Körpers, ohne Sie in einen Tiefschlaf zu versetzen.

Kongenital: Von Geburt an vorhanden, angeboren.

Distale Muskelschwäche: Schwäche der kleinen Muskeln in den Gliedmaßen, die am weitesten von Ihrem Rumpf entfernt sind.

Histopathologisch: Wie das Muskelgewebe nach einer Biopsie unter dem Mikroskop aussieht.

Hypotonie: Niedriger Muskeltonus - Babys mit Hypotonie zeigen sich „schlaff“.

Myopathie: Muskelerkrankung, bei der eine abnorme Muskelfunktion vorliegt.

Neonatal: In Bezug auf Neugeborene.

Neuromuskuläre Erkrankung: Eine Erkrankung, die die Muskeln, die **Nerven-/Muskelverbindung** bzw. die Nerven, die sie steuern, betrifft.

Pharmakogenetische Erkrankung: Die Beschwerden beruhen auf einem genetischen Merkmal, das durch einen Medikamentenauslöser aktiviert wird.

Prognose: Der wahrscheinliche Verlauf einer Krankheit.

Proximale Muskelschwäche: Schwäche in den Muskeln im Bereich des Rumpfes oder in den größeren Muskeln in den Gliedmaßen.

Ptosis: Herabhängen der Augenlider.

Quadrizeps: Große Muskeln im vorderen Teil des Oberschenkels am Bein.

Anzeichen: Objektiver, klinischer Beweis für eine Erkrankung, die auch von anderen

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet (Fortsetzung)

beobachtet werden kann (z.B. Ptosis, langes/schmales Gesicht, Bewegungseinschränkung der Augen).

Glatte Muskulatur: Muskeln, die man nicht willkürlich steuern kann. Diese Muskulatur befindet sich in den Organen wie Magen, Darm, Blase, Gebärmutter und den Blutgefäßen.

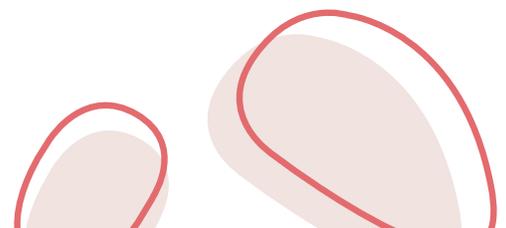
Statische Symptome: Symptome, die ständig vorhanden sind.

Symptom: Subjektive Hinweise auf eine Erkrankung, wie sie der Patient empfindet (z.B. Müdigkeit, Rückenschmerzen, Angstzustände, etc.).

Die RYR-1-Muskelerkrankungen werden als **neuromuskuläre Erkrankungen** bezeichnet, da sie die Muskulatur betreffen. Dieses Kapitel befasst sich hauptsächlich mit den klinischen Merkmalen, die sich auf Ihre Muskulatur auswirken. In den nachfolgenden Kapiteln werden weitere klinische Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankungen erörtert.

Muskelarten	
Skelettmuskulatur	Die mit den Knochen verbundenen Muskeln. Das sind die Muskeln, die Sie benutzen, wenn Sie sich bewegen.
Glatte Muskulatur	Die Muskeln, die man nicht willkürlich steuern kann. Diese Muskeln kommen in den Organen wie Magen, Darm, Blase, Gebärmutter und den Blutgefäßen vor.
Herzmuskulatur	Die Herzmuskeln.
Eine RYR-1-Muskelerkrankung betrifft vorwiegend die Skelettmuskulatur , kann sich aber auch auf die glatte Muskulatur auswirken.	

In der Regel haben Menschen mit einer RYR-1-Muskelerkrankungen häufig statische Muskelschwäche, d.h. die Symptome der Muskelschwäche sind stets vorhanden. Diese Muskelschwäche beeinträchtigt meist die Muskeln, die dem Rumpf unmittelbar am nächsten liegen (**proximale Muskelschwäche**), sowie diejenigen, die die Augenbewegungen steuern (Ophthalmoparese).



Die einzelnen Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen sind sehr unterschiedlich:

- In den Arten der Anzeichen und Symptome, die der Betroffene aufweist
- Wann diese Anzeichen und Symptome auftreten
- Im Schweregrad der Anzeichen und Symptome
- Je nachdem, wie das Muskelgewebe einer Biopsie auf einem Objektträger aussieht (**histopathologisches** Erscheinungsbild)
- Je nachdem, welche *RYR1*-Mutation(en) der Betroffene hat

Einige Menschen mit RYR-1-Muskelerkrankungen haben Muskelkrämpfe und Schmerzen. Manche vertragen keine Hitze oder übermäßige sportliche Betätigung. Diese Symptome nennt man dynamische Symptome. Bei vielen Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen treten die Anzeichen und Symptome bereits im Säuglingsalter auf. Andere Formen wiederum zeigen sich erst ab der Kleinkindphase, im Jugendalter oder sogar im Erwachsenenalter. Und einige Formen treten bei Menschen, die eigentlich gesund sind, unerwartet auf. Einige Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen sind nur langsam progredient, während andere überhaupt nicht progredient sind.

Die RYR-1-Muskelerkrankungen können mit skelettalen (Knochen-) Anomalien verbunden sein, einschließlich einer Deformität der Brustwand, einer Skoliose oder Hüftgelenksdysplasie. **Diese Themen werden in Kapitel 6, „Knochen und Gelenke/Orthopädie“,** behandelt.

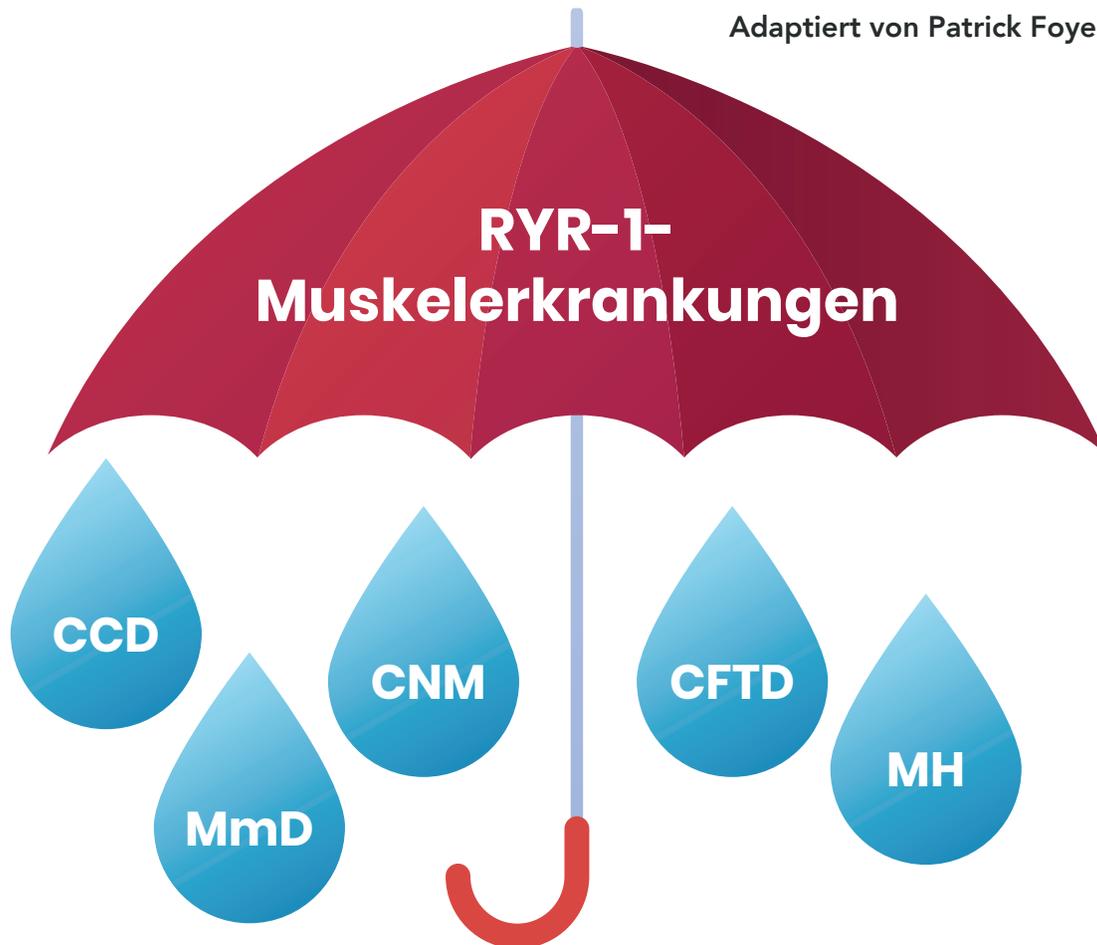
Autosomal dominante und autosomal rezessive Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen können ähnliche klinische Merkmale aufweisen. Mit einem Gentest kann festgestellt werden, um welche Form es sich handelt. In der Regel gehen dominante *RYR1*-Mutationen mit mildereren Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen einher. Rezessive *RYR1*-Mutationen verursachen generell mehr Schwächezustände, Augenbewegungsstörungen und Probleme beim Kauen und Schlucken.

Bislang wurden RYR-1-Muskelerkrankungen anhand des histopathologischen Erscheinungsbildes der Muskelzellen, die aus einer Biopsie entnommen und dann unter dem Mikroskop betrachtet wurden, klassifiziert. Angesichts der zunehmenden Verbreitung genetischer Tests verliert das auf histopathologischer Einstufung beruhende Klassifikationssystem der RYR-1-Muskelerkrankungen jedoch zunehmend an Bedeutung. Es kann sogar vorkommen, dass einige Patienten, die mittels Gentests diagnostiziert werden, sich nie einer Muskelbiopsie unterziehen müssen. Komplizierter noch: Es gibt Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen, die nicht auf einer Muskelbiopsie beruhen, sondern auf ihren klinischen Merkmalen (z.B. „Anfälligkeit für maligne Hyperthermie - MHS“). Zudem können sich Muskeln in einem bestimmten Alter unterschiedlich präsentieren, und eine Form der histopathologischen Klassifikation kann in einem Alter, und eine andere in einem anderen Alter auftreten. Damit soll nicht angedeutet werden, dass Patienten mit RYR-1-Muskelerkrankungen sich mehreren Biopsien unterziehen sollten, sondern es soll vielmehr bekräftigt werden, dass die spezielle Krankheitsform unter dem Mikroskop von geringerer Bedeutung ist als klinische Merkmale und genetische Mutationen.

Die verschiedenen Formen (anhand des Erscheinungsbildes der Muskelbiopsie) sind in der folgenden Tabelle beschrieben. Beachten Sie, dass es sich hierbei um Verallgemeinerungen handelt, und dass jeder Fall individuell einzigartig ist. Auch hier ist darauf hinzuweisen, dass alle Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen unabhängig von ihrer Klassifikation auf eine oder mehrere Mutation(en) im *RYR1*-Gen zurückzuführen sind. Für weitere Informationen **siehe Kapitel 1, „Die Genetik der RYR-1-Muskelerkrankungen.“**

Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen

Adaptiert von Patrick Foye, MD



Central-Core Myopathie (CCD)

Multi-Minicores-Myopathie (MmD)

Zentronukleäre Myopathie (CNM)

Kongenitale Fasertypen-Disproportion (CFTD)

Maligne Hyperthermie (MH)

RYR1-assoziierte Erkrankungen (RYR-1-RD) ist ein Überbegriff für Muskelerkrankungen, die als Folge von Mutationen im Gen *RYR1* auftreten. Dazu gehören Erkrankungen, die ursprünglich aufgrund der histopathologischen Klassifikation benannt wurden, d.h. danach, wie die Muskelbiopsie unter dem Mikroskop wahrgenommen wurde (z.B. Central-Core-Myopathie, Multi-Minicores-Myopathie, zentronukleäre Myopathie und kongenitale Fasertypen-Disproportionen). Darüber hinaus sind viele Fälle von maligner Hyperthermie (MH) auf eine Mutation im *RYR1*-Gen zurückzuführen.

Unterschiedliche histopathologische Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen	
<p>Central-Core Myopathie (CCD)</p>	<p>Meistens zeigen Menschen mit einer CCD eine Muskelschwäche vor allem im Beckenbereich und an den Oberschenkeln. Säuglinge mit einer CCD wirken aufgrund ihres schlechten Muskeltonus „schlaff“. Sie neigen dazu, erst später das Sitzen, Krabbeln und Gehen zu erlernen, aber sobald sie anfangen zu laufen, bleibt ihre Gehfähigkeit in der Regel erhalten. Menschen mit CCD zeigen auch eine leichte Schwäche der Gesichtsmuskeln und etwas unbewegliche oder steife Gelenke. In Schwerfällen können Menschen mit einer CCD schwerwiegende körperliche Behinderungen aufweisen. Sie können unter Umständen sogar nicht laufen. CCD kann durch dominante oder rezessive <i>RYR1</i>-Mutationen hervorgerufen werden.</p>
<p>Multi-Minicare-Myopathie (MmD)</p>	<p>Die klinischen Merkmale der MmD erstrecken sich von leicht bis lebensbedrohlich. Bei der klassischen Form der MmD beginnt die Muskelschwäche im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit. Die Schwäche macht sich vor allem in der Rumpf- und Kopf-/Nackenschultermuskulatur bemerkbar. Menschen mit MmD entwickeln Versteifung in der Brustmuskulatur und den Muskelbereichen rund um die Wirbelsäule. Außerdem fällt es ihnen schwer, ihre Augen zu bewegen. Babys mit MmD wirken aufgrund eines schlechten Muskeltonus „schlaff“. Sie brauchen länger, um das Sitzen, Stehen und Gehen zu erlernen. In besonders schweren Fällen beginnt die MmD vor der Geburt. Bei diesen Formen bewegt sich der Fötus vor der Geburt unter Umständen weniger. Einige Betroffene mit MmD benötigen eventuell einen Rollstuhl zur Fortbewegung und ggf. Hilfsmittel zur Unterstützung der Atmung. Die MmD ist eine typische Folge rezessiver <i>RYR1</i>-Mutationen.</p>
<p>Zentronukleäre Myopathie (CNM)</p>	<p>CNM ist generell nur langsam progredient. Eine Muskelschwäche mit CNM kann zu jedem Zeitpunkt von der Geburt bis zur frühen Kindheit auftreten. Kinder mit CNM brauchen länger, um krabbeln oder laufen zu lernen. Menschen mit CNM weisen auch eine Schwäche in den Gesichtsmuskeln auf. Die Augenmuskeln funktionieren nicht optimal (Ophthalmoparese), und die oberen Augenlider hängen nach unten (Ptosis). Einige Betroffene mit CNM benötigen eventuell Rollstühle und ggf. Hilfsmittel zur Unterstützung der Atmung. Die CNM kann die Folge rezessiver <i>RYR1</i>-Mutationen sein.</p>

**Unterschiedliche histopathologische Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen
(Fortsetzung)**

<p>Kongenitale Fasertypen-Disproportion (CFTD)</p>	<p>Bei Betroffenen mit CFTD treten Muskelschwächen im Gesicht und an den Augen auf. Sie haben meist ein längliches schmales Gesicht und herabhängende Augenlider (Ptosis). Sie weisen einen schlechten Muskeltonus und unbewegliche oder steife Gelenke auf. Menschen mit CFTD verspüren häufig Muskelschmerzen, verlieren an Muskelkraft und ermüden leicht. In seltenen Fällen haben sie schwächere und größere Herzmuskeln.</p>
---	--

**Andere Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen
(die nicht auf einer Muskelbiopsie beruhen)**

<p>Anfälligkeit für maligne Hyperthermie (MHS)</p>	<p>Im Allgemeinen erscheinen Menschen mit MHS gesund und haben keine Muskelschwäche. Wenn sie jedoch bestimmte Allgemeinanästhesie erhalten, kann es rasch zu erhöhten Temperaturen, Muskelkrämpfen und erhöhter Herzfrequenz kommen. Diese als maligne Hyperthermie (MH) bezeichnete Episode kann tödlich sein, wenn sie nicht umgehend behandelt wird. Hervorzuheben ist, dass viele Menschen mit RYR-1-Muskelerkrankungen, die eine statische Schwäche haben bzw. bei denen die oben aufgeführten pathologischen Muster auftreten, ebenfalls MH-anfällig sind. Dies gilt insbesondere für CCD, wo etwa 30% der Patienten auch MHS haben.</p> <p>Betroffene mit MHS können, zusammen mit Betroffenen mit anderen Unterformen der RYR-1-Muskelerkrankungen, Symptome wie Fieber, Muskelschmerzen/-krämpfe und Versteifung aufweisen, die manchmal nicht mit MH einhergehen. Solche Episoden werden auch als sogenannte „Awake MH“ bezeichnet. Besser wäre es jedoch, sie als „Hitzschlag“ oder „belastungsbedingte Hitzekrankheit (EHI)“ zu bezeichnen. Wer an RYR-1-Muskelerkrankungen leidet, insbesondere an MHS, ist zudem anfällig für belastungsbedingte Rhabdomyolyse (ERM), bei der die Muskeln plötzlich während des Trainings versagen.</p>
---	--

In Kapitel 4, „Maligne Hyperthermie (MH)“, wird die MH ausführlicher beschrieben.

Die Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen

Dieses Handbuch soll: 1) Ihnen dabei helfen, RYR-1-Muskelerkrankungen besser zu verstehen, und 2) Ihnen und Ihrer Familie als Leitfaden dienen, wie Sie die Behandlung einer RYR-1-Muskelerkrankung angehen können. Nicht alle Normen gelten für alle Patienten mit einer RYR-1-Muskelerkrankung. Welchen Behandlungsplan Sie oder Ihr Kind benötigen, hängt von der Form der Erkrankung und den Symptomen ab.

Generell erfordert die Behandlung einer RYR-1-Muskelerkrankung ein Team von Fachärzten. Ihre Ärzte werden

folgende Bereiche genau beobachten:

- Wirbelsäule
- Kraft und Beweglichkeit
- Atmung
- Kauen, Schlucken und Sprechen
- Ernährung

Bei Betroffenen mit *RYR1*-Mutationen besteht ein Risiko für maligne Hyperthermie (MH). Weitere **Informationen hierzu finden Sie in Kapitel 4, „Maligne Hyperthermie (MH)“**, in dem die MH ausführlicher beschrieben wird.

Multidisziplinäre Betreuung

Multidisziplinäre Betreuung bedeutet, dass Ihre Betreuung von einem Team von Fachärzten und Spezialisten mit Fachkenntnissen in verschiedenen Bereichen geleitet wird. Hier sind die unterschiedlichen Spezialisten oder Fachärzte, die im Team in Frage kommen:

Neurologe	Ein Facharzt für Erkrankungen des Nervensystems. Sie werden voraussichtlich einen Neurologen aufsuchen, der sich auf neuromuskuläre Erkrankungen spezialisiert. Weitere Informationen über Dienstleister für RYR-1-Muskelerkrankungen finden Sie unter: www.ryr1.org/provider .
Facharzt für Physikalische und Rehabilitative Medizin	Ein Arzt, der sich auf Rehabilitationsmedizin spezialisiert und zuständig ist für die Unterstützung bei der Diagnose und Behandlung von Beschwerden in Bezug auf Knochen, Gelenke und Muskulatur, die die Beweglichkeit und Funktion beeinträchtigen.
Facharzt für Orthopädie	Einen Facharzt für Knochen, Gelenke und Muskulatur. Siehe Kapitel 6, „Knochen und Gelenke/Orthopädie.“

Multidisziplinäre Betreuung (Fortsetzung)	
Ergotherapeut	Ein Facharzt, der Patienten hilft, die täglichen Aufgaben und Aktivitäten zu bewältigen, insbesondere in Bezug auf die Feinmotorik (Knöpfe, Reißverschlüsse, Schreiben usw.). Siehe Kapitel 7, „Essen, Schlucken und Sprechen.“
Physiotherapeut (PT)	Ein Spezialist, der beim Umgang mit Mobilitätsschwierigkeiten und täglichen Aktivitäten hilft. Siehe Kapitel 9, „Körperliche Aktivität und Physiotherapie (PT).“
Pulmonologe	Ein Facharzt für Lungenerkrankungen. Siehe Kapitel 5, „Die Lunge/Pulmonologie.“
Gastroenterologe	Ein Facharzt für Magen-Darm-Erkrankungen, einschließlich Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Siehe Kapitel 7, „Essen, Schlucken und Sprechen.“
Logopäde	Ein Spezialist für Sprach-, Sprech-, Stimm-, Schluck- oder Hörbeeinträchtigung. Siehe Kapitel 7, „Essen, Schlucken und Sprechen.“
Psychotherapeut	Ein Facharzt, der sich auf die Bereiche Psyche und Verhalten spezialisiert.
Sozialarbeiter	Ein Spezialist, der Menschen im Umgang mit sozialen Aufgaben und beim allgemeinen Wohlbefinden unterstützt.
Genetischer Berater	Ein Experte, der den Betroffenen und Familien hilft, ihre Erbkrankheit und ihr genetisches Risiko zu verstehen. Ein genetischer Berater unterstützt die Betroffenen dabei, die Ergebnisse der Gentests zu verstehen und zu interpretieren. Siehe Kapitel 1, „Die Genetik der RYR-1-Muskelerkrankungen.“

Die erste Anlaufstelle wird vermutlich der Neurologe sein. In einigen Fällen konsultieren Sie eventuell einen genetischen Berater, bevor Sie den Neurologen aufsuchen. Kurz nachdem Sie Ihre Diagnose erhalten haben, bespricht Ihr Neurologe mit Ihnen die Einzelheiten:

- Ihre Diagnose
- Der wahrscheinliche Verlauf der Krankheit
- Das genetische Risiko bei Kindern und zukünftigen Kindern, an einer RYR-1-Muskelerkrankung zu erkranken
- Das Risiko für maligne Hyperthermie (**Siehe Kapitel 4, „Maligne Hyperthermie (MH)“**)
- Ein spezifischer Plan für die Behandlung der Krankheit
- Verfügbare Unterstützung und Ressourcen

FOLGEBESUCHE

Die Häufigkeit der Folgebesuche unterscheidet sich von Fall zu Fall. Babys jünger als 12 Monate sind in der Regel alle 3 oder 4 Monate beim Arzt. Ältere Kinder besuchen ihren Arzt üblicherweise alle 6 bis 12 Monate. Die Häufigkeit der Folgebesuche hängt auch vom Schweregrad der Erkrankung ab. Bei jedem Folgebesuch erhalten Sie ggf. Informationen

- wie Sie ein gesundes Gewicht halten
- über sportliche Betätigung
- über gute Ernährung, einschließlich Vitamin D
- über Impfungen

MUSKELSCHMERZEN

Wenn Sie oder Ihr Kind Muskelschmerzen haben, empfiehlt Ihr Arzt Ihnen unter Umständen Massagen oder rezeptfreie Schmerzmittel. Einige Fachärzte auf dem Fachgebiet der RYR-1-Muskelerkrankungen und Anästhesie verordnen manchmal **Dantrolen** zur oralen Behandlung der Muskelschmerzen. Da dies wahrscheinlich nur bei Patienten mit spezifischen Mutationen und klinischen Symptomen wirksam ist und die Symptome in anderen Situationen verschlechtern kann, sollte es nur auf Empfehlung eines mit RYR-1-Muskelerkrankungen erfahrenen Mediziners eingesetzt werden.

BELASTUNGSINTOLERANZ

Wenn Sie oder Ihr Kind bei körperlicher Aktivität nicht lange durchhalten, empfiehlt Ihnen der Arzt eventuell, die Aktivitäten zu wechseln. Weitere Strategien zur Bekämpfung der Belastungsintoleranz sind häufige Flüssigkeitszufuhr, das Einlegen vieler „Mini-Pausen“ und das Vermeiden von körperlicher Betätigung bei hohen Außentemperaturen. Der Arzt kann auch einen Rollator, Roller oder Rollstuhl empfehlen, um Ihnen die Fortbewegung zu erleichtern.

AUGENBESCHWERDEN

Bei Augenbeschwerden müssen Sie unter Umständen einen Augenarzt (Ophthalmologen) aufsuchen, um die Augenbewegungen und/oder hängende Augenlider untersuchen zu lassen. Bei Patienten mit unvollständigem Lidschluss, der vor allem im Schlaf auftreten kann, besteht das Risiko einer Hornhautverletzung. Sie sollten daher künstliche Tränen oder andere Formen des Augenschutzes in Betracht ziehen (bitte konsultieren Sie Ihren Augenarzt für die bestmögliche Beratung).

KRANKENHAUSAUFENTHALT

Wenn Sie oder Ihr Kind ins Krankenhaus eingewiesen werden müssen, sollte der Neurologe Informationen über Ihre Diagnose und Ihre Bedürfnisse zur Verfügung stellen.

Die Geschichte von Brentney

Als Brentney 1993 zur Welt kam, fiel ihren Eltern schon bei der Geburt auf, dass etwas nicht stimmte. Die Ärzte teilten der Familie mit, dass sie vermutlich niemals laufen oder sprechen lernen würde. Nichtsdestotrotz übertrifft Brentney tagtäglich alle Erwartungen.

Wie viele andere Patienten mit RYR-1-Muskelerkrankungen erhielt auch Brentney zunächst eine Fehldiagnose. Weil sich ihr Gesundheitszustand 2015 rapide verschlechterte, äußerten Brentney und ihre Familie Zweifel an der ursprünglichen Diagnose, was zu einem Gentest führte. Erst im Januar 2016, im Alter von 22 Jahren, erhielt Brentney die richtige Diagnose - eine RYR-1-Muskelerkrankung.

Trotz unbeantworteter Fragen und zahlloser Arzttermine sind Brentney und ihre Familie weiterhin optimistisch, hoffnungsvoll und motiviert. Am 6. Mai 2016 schloss Brentney ihr Studium am Trident Technical College ab. Obwohl es bis dahin einige schwerwiegende gesundheitliche Hindernisse gab, zeigte sich Brentney nie geschlagen. Sie hat einen Meilenstein in ihrem Leben erreicht, den ihr niemand mehr nehmen kann.

„Bis ich andere Teilnehmer der RYR-1-Gemeinschaft traf, gab es niemanden, der wirklich verstehen konnte, was ich durchgemacht habe... ich bin für immer dankbar für diese Gruppe.“

BRENTNEY, BETROFFENE EINER RYR-1-MUSKELERKRANKUNG

Als Teilnehmerin der ersten Internationalen Familienkonferenz RYR-1 im Jahr 2016 überzeugte sich Brentney höchstpersönlich von der Arbeit der RYR-1 Foundation. „Nachdem ich die RYR-1-Foundation entdeckt hatte, konnte ich endlich mit Menschen zusammenkommen, die die gleichen Erfahrungen gemacht hatten wie ich“, erklärt Brentney.

Um ein Video über „Die Geschichte von Brentney“ anzusehen, gehen Sie auf: www.ryr1.org/brentney



Kapitel 3

Die Rolle von Kalzium und des Ryanodin-Rezeptors bei RYR-1- Muskelerkrankungen

RYR-1 und die Skelettmuskulatur

Der Ryanodinrezeptor Typ 1 (RyR1) spielt eine zentrale Rolle dabei, zu ermitteln, wann und wie viel Kraft von den Skelettmuskeln produziert wird, die für alltägliche Aktivitäten wie das Gehen, Bewegen und Anheben von Gegenständen benötigt wird. Die Muskelkontraktion hängt von Kalziumionen ab; mehr Kalzium führt zu einer höheren Kraftproduktion. Im Inneren einer ruhenden Muskelzelle wird Kalzium in einem Fach namens sarkoplasmatisches Reticulum (SR) gespeichert. RyR1 ist der Torwächter (Gatekeeper), der für die Freisetzung von Kalziumionen aus dem SR-Speicher verantwortlich ist, wenn eine Muskelkontraktion erforderlich ist. Die Kalzium-Gatekeeper-Funktion von RyR1 wird mechanisch durch ein anderes Protein, den Dihydropyridin-Rezeptor (DHPR), gesteuert. Wenn die Skelettmuskulatur entspannt ist, hält der DHPR das RyR1-Protein geschlossen, so dass das Kalzium im SR-Speicherfach erhalten bleibt. Siehe Abb. 3.1.

Wenn wir uns entscheiden, einen Körperteil zu bewegen, sendet das Gehirn einen elektrischen Impuls, der über die Nerven an die Skelettmuskulatur weitergeleitet wird („Nervensignal“). Das Nervensignal veranlasst den DHPR, am RyR1-Gatekeeper zu ziehen, um den RyR1-Kanal zu öffnen, damit Kalziumionen aus dem SR-Speicherfach durch den RyR1-Kanal in das Zellinnere (Zytoplasma) fließen können. Kalziumionen, die in das Zytoplasma der Zelle gelangen (von dem SR über den RyR1-Kanal), können sich nun an die Komponenten des Muskels binden, die eine Verkürzung oder Anspannung des Muskels bewirken, wodurch Kraft erzeugt wird. Je mehr Kalzium freigesetzt wird, desto stärker die Anspannung und desto größer die Krafterzeugung. Siehe Abb. 3.2.

ENTSPANNTER MUSKEL

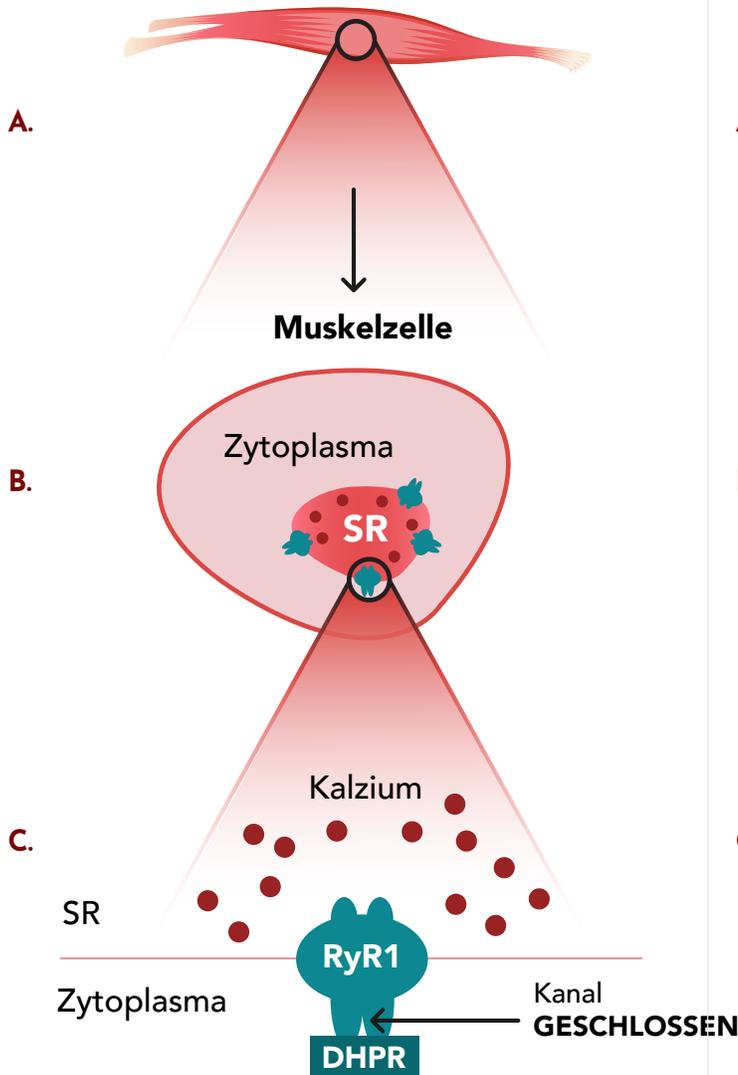


Abb. 3.1 - A. Muskel in seinem entspannten, nicht kontrahierten Zustand. **B.** In einer vergrößerten Darstellung einer Muskelzelle im entspannten Zustand befinden sich Kalziumionen im sarkoplasmatischen Reticulum (SR), aber nicht im Zytoplasma. **C.** In einer vergrößerten Darstellung der SR-Wand wurde der DHPR nicht aktiviert, und der RyR1-Rezeptor ist geschlossen, was verhindert, dass Kalzium aus dem SR entweicht und in das Zytoplasma eindringt..

MUSKELKONTRAKTION

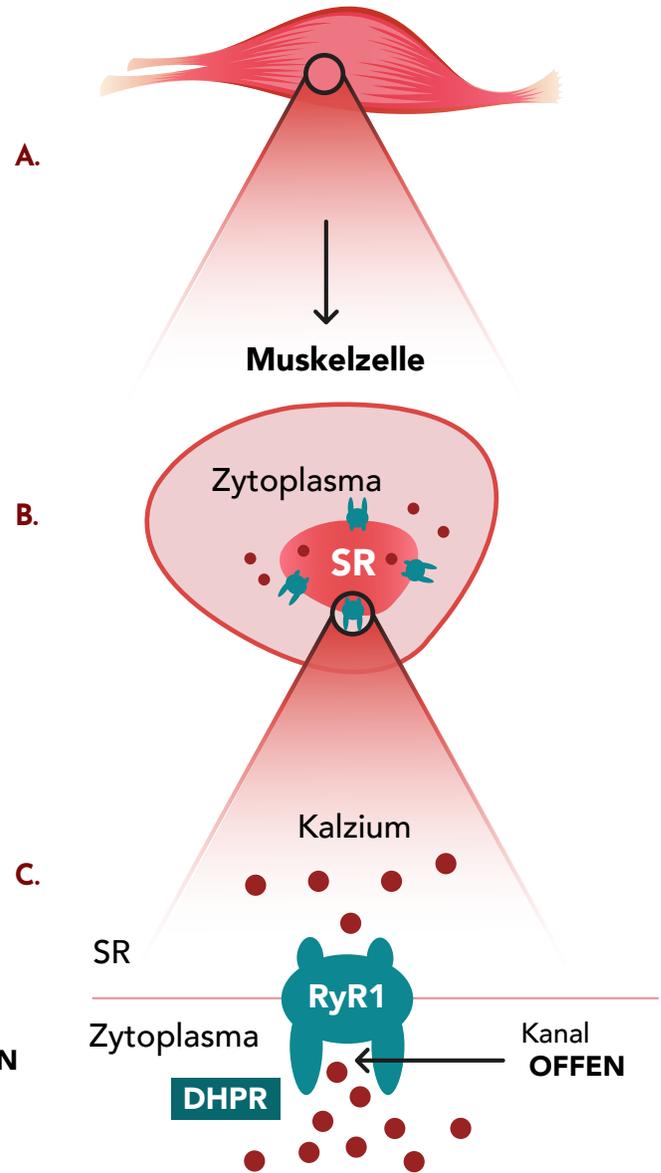
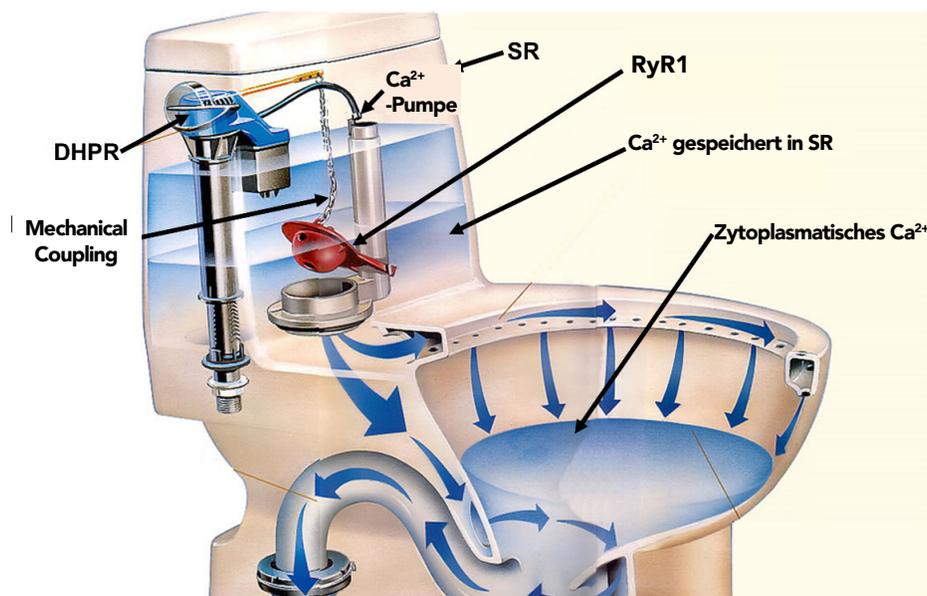


Abb. 3.2 - A. Muskel im kontrahierten Zustand. **B.** In einer vergrößerten Darstellung der Muskelzelle im kontrahierten Zustand haben Kalziumionen das SR verlassen und befinden sich nun im Zytoplasma. **C.** In einer vergrößerten Darstellung der SR-Wand wurde der DHPR aktiviert, und der RyR1-Rezeptor wechselt von geschlossen auf offen. Dadurch können Kalziumionen aus dem SR entweichen und in das Zytoplasma eindringen. Indem das Kalzium in das Zytoplasma eindringt, kann es zum nächsten Stadium der Muskelkontraktion übergehen.

Dieser Ablauf ist vergleichbar mit dem Spülvorgang einer Toilette. In diesem Vergleich ist die Toilettenschüssel das Innere der Zelle (Zytoplasma), der Spülkasten ist das SR-Speicherfach für Kalzium, und das Wasser entspricht den Kalziumionen (Ca^{2+}). Durch den Spülvorgang der Toilette wird Wasser (Kalziumionen) aus dem Spülkasten (SR) in die Schüssel (Zellinnere oder Zytoplasma) freigesetzt. Der gesamte Prozess wird durch den Hebelgriff (DHPR) gesteuert, der die Toilettenklappe (RyR1) betätigt, um einen Kanal für den Wasserfluss vom Spülkasten zur Toilettenschüssel zu öffnen. Siehe Abb. 3.3. Die Person, die den Hebelgriff betätigt, ist vergleichbar mit dem „Nervensignal“ und bewirkt, dass der DHPR den RyR1-Gatekeeper-Kanal öffnet. Wenn der Hebelgriff (DHPR) betätigt wird, öffnet sich die Klappe (RyR1) und setzt Wasser (Kalzium) aus dem Spülkasten (SR) in die Toilettenschüssel (Zytoplasma) frei. Der Spülvorgang repräsentiert somit den Fluss von Kalziumionen aus dem SR-Speicherfach in das Zytoplasma, das für die Muskelkontraktion und Kraftproduktion benötigt wird.

Je mehr Wasser auf einmal abgegeben wird, desto stärker ist der Spülvorgang (Muskelkontraktion). Wenn der Muskel sich entspannen muss, endet das Nervensignal, die DHPRs schließen die RyR1-Kalzium-Gatekeeper-Kanäle, und ein anderes Protein pumpt Kalzium aus dem Zytoplasma zurück in das SR zur Speicherung (dies ist mit Wasserauffüllen im Spülkasten vergleichbar).

Die Kopplung von Erregung und Kontraktion ist vergleichbar mit dem Spülvorgang einer Toilette



Um Videos mit Dr. Robert T. Dirksen zur Erläuterung des RyR1-Rezeptors anzusehen, klicken Sie auf das Bild links oder gehen Sie auf:

www.ryr1.org/ccg-calcium

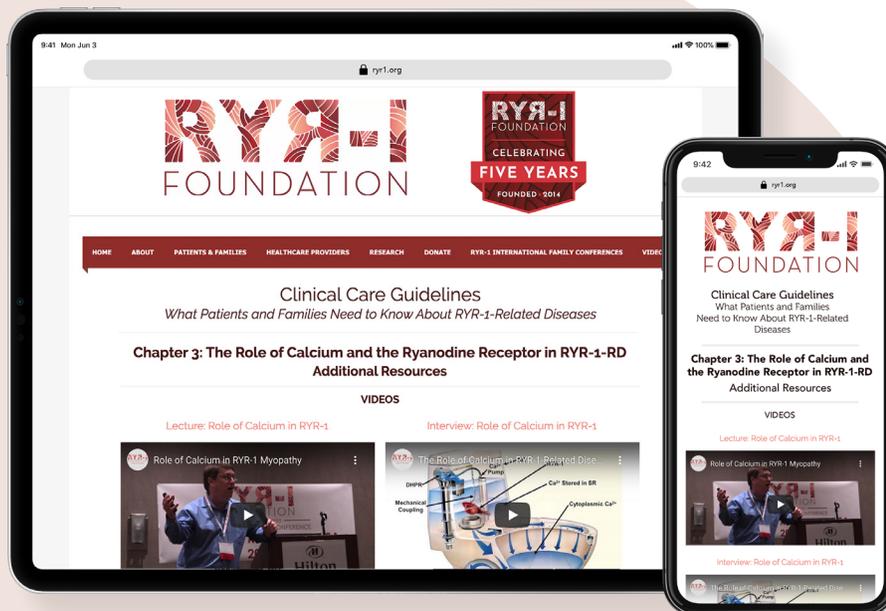
Abb. 3.3 - Quelle: Robert T. Dirksen, PhD. „Role of Calcium in RYR-1 Myopathy, Made Ridiculously Simple.“ [„Die Rolle von Kalzium bei der RYR-1-Myopathie, unglaublich einfach gemacht“] Vortrag auf der Internationalen RYR-1 Familienkonferenz, Baltimore, MD, 2016:

www.ryr1.org/conference2016

Welche Abweichungen zeigen sich in RYR-1-Muskelerkrankungen?

Mutationen im *RYR1*-Gen verursachen Störungen des RyR1-Rezeptors, was die normale Funktionsfähigkeit der Skelettmuskulatur beeinträchtigt. Die Mutationen im *RYR1*-Gen können zahlreiche Muskelprobleme auslösen, darunter Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Muskelabbau und eine unter Umständen tödliche Reaktion auf bestimmte Formen der Anästhesie („maligne Hyperthermie (MH)“).

Bei einigen Mutationen ist der RyR1-Gatekeeper undicht. Kalzium entweicht aus dem Speicherfach in das Zytoplasma, was gleichbedeutend ist mit dem Auslaufen von Wasser aus dem Spülkasten in die Toilettenschüssel aufgrund einer undichten Klappe. Dies hat zur Folge, dass weniger Wasser während eines Spülvorgangs freigesetzt werden kann (was zu einem „schwachen“ Spülvorgang führt). Analog dazu führen undichte Stellen im RyR1 dazu, dass weniger Kalzium zur Unterstützung der Muskelkontraktion im SR gespeichert wird (was zu einer „schwächeren“ Kontraktion führt). Andere Mutationen bewirken, dass die Zelle nicht genügend RyR1-Kanäle bildet, was dazu führt, dass weniger Kalziumionen in das Zytoplasma fließen können und somit die Kontraktion schwächer ausfällt. Bei wieder anderen Mutationen lassen die RyR1-Gatekeeper-Kanäle Kalziumionen nicht so leicht aus dem SR-Speicherfach in das Zytoplasma fließen, was wiederum dazu führt, dass weniger Kalzium zur Verfügung steht, um eine Kontraktion zu verursachen, und damit eine geringere Krafterzeugung stattfindet (was zu Muskelschwäche führt).



Für zusätzliche Ressourcen und um einen Vortrag über die „Rolle von Kalzium bei der RYR-1-Myopathie“ anzusehen, klicken Sie auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf die Website: www.ryr1.org/ccg-calcium

Kapitel 4

Maligne Hyperthermie (MH)

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet

Allgemeinanästhesie: Medikamente, die Sie während eines chirurgischen oder medizinischen Eingriffs erhalten. Eine Allgemeinanästhesie versetzt Sie in einen Tiefschlaf.

Hypermetabolisch: Die Stoffwechselaktivität des Körpers ist außergewöhnlich hoch.

Lokalanästhesie: Ein Medikament, das Sie während eines chirurgischen oder medizinischen Eingriffs erhalten. Die Lokalanästhesie betäubt einen Teil des Körpers, ohne Sie in einen Tiefschlaf zu versetzen.

Myalgie: Muskelschmerzen.

Pharmakogenetische Erkrankung: Ein genetisches Merkmal, das durch einen Medikamentenauslöser aktiviert wird.

Rhabdomyolyse: Das Absterben von Muskelfasern, die ihren Inhalt in den Blutkreislauf abgeben.

Variable Penetranz: Die Mutation oder Variante hat zahlreiche Anzeichen und Symptome, und die Symptome treten nicht immer auf.

Die maligne Hyperthermie (MH) ist ein medizinischer Notfall, bei dem sich der Körper so stark überhitzt, dass die Muskeln infolge eines bestimmten auslösenden Anästhetikums zusammenbrechen. Wenn ein Patient mit MH nicht rechtzeitig behandelt wird, kann MH zu Nierenversagen, Hirnschäden, Herzstillstand, Versagen weiterer Organe und sogar zum Tod führen. MH ist allgemein als **pharmakogenetische Erkrankung** bekannt. Das bedeutet eine genetische Anfälligkeit für diese Krankheit aufgrund einer Genmutation. Eine MH-Episode/Krise tritt jedoch nur dann auf, wenn der Betroffene betäubenden (medikamentösen) Auslösern ausgesetzt ist. Dies wird oft als „Anfälligkeit für maligne Hyperthermie“, auch MHS bezeichnet. Es gibt weitere Symptome, die bei MHS-Patienten infolge anderer äußerer Auslöser (wie körperliche Belastung) auftreten können, z. B. **Rhabdomyolyse** (Muskelabbau), schwere Muskelkrämpfe und -steifigkeit sowie Hitzeintoleranz.

In einigen Fällen kann MHS ohne Muskelschwäche auftreten: Mit anderen Worten, Menschen mit MHS haben normale (oder sogar eine erhöhte) Muskelkraft, und ihr einziges „Symptom“ ist die Anfälligkeit für MH-Krisen. Andererseits kann MHS auch bei Patienten mit einer RYR-1-Muskelerkrankung auftreten und typische Anzeichen und Symptome einer Myopathie (Muskelschwäche) aufweisen (**siehe Kapitel 2, „Die klinischen Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankungen“**).

Zu den Auslösern für MH zählen bestimmte Medikamente, die normalerweise vor einer Operation zur **Allgemeinanästhesie** eingesetzt werden, um den Patienten in einen Tiefschlaf zu versetzen. Die Allgemeinanästhesie wird in den verschiedensten Bereichen eingesetzt, darunter in Operationssälen, Notaufnahmen und Intensivstationen (ITS). Zu den bestimmten Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie MH auslösen, gehören: Succinylcholin (intravenös verabreicht) und gasförmige Inhalationsanästhetika (z. B. Isofluran, Sevofluran und Desfluran), die über einen Beatmungsschlauch verabreicht werden.

Die Genetik zur Anfälligkeit für maligne Hyperthermie (MHS)

Die Genetik von MHS ist kompliziert. In den meisten Fällen handelt es sich um ein **autosomal-dominantes** Merkmal. Das heißt, wenn Sie MHS haben, hat wahrscheinlich auch ein Elternteil von Ihnen MHS. Ferner bedeutet dies, dass jedes Ihrer Kinder eine Chance von 50% hat, MHS zu erben. In seltenen Fällen ist allerdings die MHS eines Menschen **de novo**, was bedeutet, dass er der erste innerhalb der Familie mit MHS ist. Ärzte haben MH auch bei Menschen mit **autosomal-rezessiven** RYR1-Mutationen festgestellt.

Zahlreiche RYR1-Mutationen sind bekannt, die nachweislich MHS verursachen. Die meisten davon sind autosomal-dominante Mutationen. Bei den meisten Menschen mit MHS liegt keine auffällige Muskelschwäche vor. Sie scheinen gesund und sogar kräftig zu sein, obwohl sie unter Umständen keine Hitze bzw. körperliche Bewegung vertragen oder bei extrem kalten Temperaturen steife Muskeln bekommen. Trotzdem sollten alle MHS-Patienten auf RYR1-Mutationen getestet werden. Darüber hinaus sollte man bei allen Patienten mit Mutationen/Varianten im RYR1-Gen davon ausgehen, dass sie MH-gefährdet sind.

MH-assoziierte RYR1-Mutationen zeichnen sich durch eine **variable Penetranz** aus. Das bedeutet, dass man Auslösern unter Umständen mehrere Male problemlos ausgesetzt gewesen war, bevor es zum ersten Mal zu einer MH-Krise kommt. Um die Sache noch verwirrender zu machen: Menschen mit *derselben* Mutation (einschließlich Mitglieder derselben Familie) können klinisch verschieden sein, d.h. einige sind hitzeempfindlich, bei manchen löst eine Anästhesie eine MH-Krise aus, und andere bekommen bei körperlicher Anstrengung eine Rhabdomyolyse. Und wieder andere haben keine der genannten Beschwerden.

Anästhesiebezogene MH

Die klassische Definition von MH umfasst eine **hypermetabole** Reaktion (z.B. hohe Temperatur, vermehrte Co₂-Produktion der ausgeatmeten Luft, Herzrasen und Rhabdomyolyse) auf bestimmte Arten der Allgemeinanästhesie bzw. auf ein bestimmtes Medikament. Eine Lokalanästhesie durch eine subkutane Injektion löst in der Regel keine MH aus. Es gibt zwei Arten von anästhesiebezogenen Medikamenten, die in der Allgemeinanästhesie verwendet werden und die Sie vermeiden sollten:

- **Gasförmige Inhalationsanästhetika:** Dazu gehören Isofluran, Sevofluran, Enfluran, Ether, Halothan, Methoxyfluran und Desfluran.
- **Succinylcholin:** Hierbei handelt es sich um ein intravenös verabreichtes Medikament, das zur vorübergehenden Lähmung der Muskeln eingesetzt wird. Es wird häufig zur Vollnarkose vor und während Operationen oder bei medizinischen Notfällen verwendet. Es bewirkt eine sofortige Lähmung der Muskulatur und seine Wirkung lässt im Normalfall schnell nach.

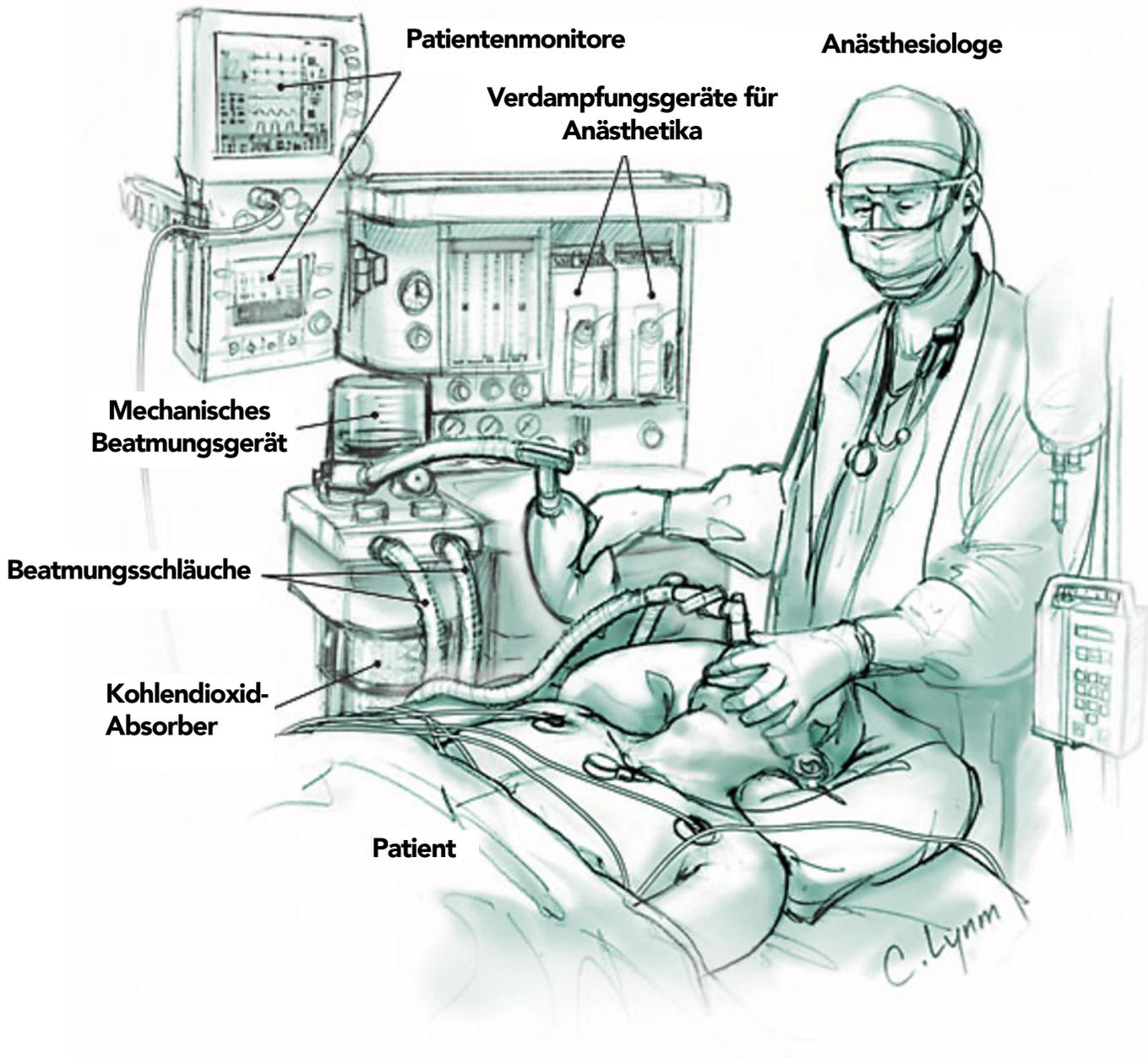
Bei Menschen mit einer MH-assoziierten RYR1-Mutation, die diese Art von Medikamenten erhalten, die dann zu einer MH-Krise führen, bleibt der RyR1-Rezeptor geöffnet und lässt zu viel Kalzium in die Muskelzelle. Dadurch bleibt der Muskel weiter kontrahiert, was zu einer Rhabdomyolyse führt, bei der die Muskelzellen ihre gesamte Energie verbrennen und das Muskelgewebe schließlich abstirbt. Bei der Rhabdomyolyse wird Wärme freigesetzt. Es setzt außerdem große Mengen Kalium und ein Muskelprotein namens Myoglobin in den Blutkreislauf frei. Dies führt zu einer dunklen Verfärbung des Urins. Zu viel Kalium und Myoglobin im Blutkreislauf kann zu schweren und lebensbedrohlichen Schäden von anderen Organen führen.

In der Regel treten bei Menschen, in einer MH-Krise folgende Symptome auf:

- Gefährlich hohe Körpertemperaturen
- Tachykardie (Herzrasen)
- Schnelles Atmen
- Versteifte Skelettmuskeln am ganzen Körper
- Rhabdomyolyse (Muskelabbau)
- Übersäuerung des Blutes
- Dunkler Urin

Kommt es zu einer MH-Krise, sollten Ärzte die gasförmige Inhalationsanästhetika sofort beenden und die Anästhesie mit triggerfreien Mitteln aufrechterhalten. Sie sollten den Patienten abkühlen und die Sauerstoffmenge bei der Einatmung erhöhen. Darüber hinaus sollten sie den Patienten über eine Infusion mit einem Notfallmedikament **Dantrolen** behandeln. Nach Überwindung der Krise kommt der Patient in der Regel auf die Intensivstation (ITS). Dort erhält er gegebenenfalls zusätzliches Dantrolen, und die Ärzte werden ihn bezüglich Komplikationen wie Organschäden und Blutgerinnsel überwachen.

Anästhesiegeräte



Die Illustration zeigt einen Patienten im Operationssaal, der von einem Anästhesiologen eine Vollnarkose verabreicht bekommt. Bei Patienten mit *RYR1*-Mutationen besteht das Risiko einer malignen Hyperthermie (MH), einer potenziell tödlichen Reaktion auf eine Allgemeinanästhesie.

Quelle: JAMA. 2005;293(23):2958. doi:10.1001/jama.293.23.2958

Wie erfolgt die Diagnose von MHS?

Die Diagnose von MHS richtet sich nach:

- **Ihrer Familienanamnese:** Hatten ein Elternteil bzw. Geschwister Anzeichen oder Symptome, die auf MHS hindeuten (z.B. eine MH-Krise bzw. Rhabdomyolyse)?
- **Ihrer eigenen medizinischen Vorgeschichte:** Hatten Sie Anzeichen oder Symptome, die auf MHS hindeuten (z.B. eine MH-Krise) bzw. eine Rhabdomyolyse?
- **Gentests:** Wurden bei Ihnen oder einem Familienmitglied Gentests auf *RYR1*-Mutationen (sowie andere mit MHS assoziierte Mutationen) durchgeführt?

Mitunter sind Gentests nicht ausreichend. Gentests fallen manchmal negativ oder nicht eindeutig aus. Wenn in einem solchen Fall weiterhin der klinische Verdacht auf eine MHS-Erkrankung besteht, ist unter Umständen eine spezifische Muskelbiopsie erforderlich. Diese spezielle Muskelbiopsie nennt sich Coffein-Halothan-Kontrakturtest (Caffeine Halothane Contracture Test - CHCT) und ist der Goldstandard für die Diagnose von MHS. In Nordamerika gibt es nur fünf Zentren, die derartige Tests durchführen:

- Toronto General Hospital, Toronto, Kanada
- Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland, USA
- University of California, Davis, Kalifornien, USA
- University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA
- Wake Forest Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, USA

Die europäischen Zentren, die diesen Test durchführen, finden Sie auf der Website der European Malignant Hyperthermia Group: www.emhg.org/mh-units-map.

WAS IST, WENN ICH OPERIERT WERDEN MUSS?

Grundsätzlich sollten Anästhesiologen davon ausgehen, dass alle Menschen mit *RYR1*-Mutationen ein erhöhtes Risikopotenzial für MH haben. Lassen Sie Ihren Chirurgen und Anästhesiologen wissen, dass Sie eine *RYR1*-Mutation bzw. MHS haben, sodass er Vorsichtsmaßnahmen ergreifen und Ihnen eine andere Form der Anästhesie verabreichen kann, die für Sie ungefährlich ist.

FOLGENDES IST ZU BERÜCKSICHTIGEN:

- Besorgen Sie sich eine Notfall-ID (ein Pass bzw. ein Armband), die Ihr Risikopotenzial für MH anzeigt
- Informieren Sie Ihren Chirurgen UND Ihren Anästhesiologen so bald wie möglich - und zwar noch vor dem Operationstermin - über Ihre *RYR1*-Mutation(en) und MHS. So können sie ihre Geräte und Medikamente vorbereiten und Vorsichtsmaßnahmen treffen.
- Eine Behandlung mit Dantrolen ist vor der Operation nicht erforderlich
- Vor dem operativen Eingriff ist keine Muskelbiopsie erforderlich
- Nach der Operation benötigen Sie keinen längeren Krankenhausaufenthalt als andere Patienten
- Sie können in den gleichen Aufwachraum gebracht werden wie andere Patienten. Die Krankenhäuser sind gut belüftet, so dass kaum ein gasförmiges Anästhetikum in der Luft vorhanden ist, das MH auslösen könnte.

„Awake“-MH

In seltenen Fällen kann es zu einer MH-ähnlichen Episode kommen, obwohl der Betroffene keine Narkose bekommt. Die Ursachen sind unbekannt, aber einige Auslöser dafür sind eine Kombination aus Stress, körperlicher Anstrengung, Hitze und Erkrankung. Der Begriff „awake“ MH („wache“ MH) ist umstritten, weil die klassische Definition eine Reaktion auf eine Narkose vorsieht. Daher verwenden einige Ärzte nicht den Begriff der „awake“ MH und bevorzugen eine alternative Bezeichnung, wie z.B. „MH-ähnliche“ Reaktion.

Belastungsbedingte Rhabdomyolyse (ERM) oder Belastungsbedingte Hitzekrankheit (EHI)

Wer eine MH-Episode hatte oder familiär vorbelastet ist, reagiert unter Umständen auch empfindlich auf Hitze und anstrengende körperliche Betätigung. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass bei einer anderweitig gesunden Person MHS diagnostiziert wird, weil sie keine Hitze verträgt oder eine Episode in Form einer belastungsbedingten Rhabdomyolyse (ERM) oder belastungsbedingten Hitzekrankheit (EHI) hatte. *RYR1*-Mutationen werden mit bis zu 30% der ERM-Episoden assoziiert. Es besteht zwar eine Korrelation zwischen MH und ERM/EHI, aber man weiß nicht, wie stark diese Korrelation ist.

ERM/EHI weist ein ähnliches Krankheitsbild wie MH auf, mit der Ausnahme, dass es als Folge einer anstrengenden körperlichen Betätigung, extremer Hitze oder beidem ausgelöst wird, und nicht durch ein gasförmiges Anästhetikum bzw. durch die Einnahme von Succinylcholin. Andere Auslöser können Medikamente und Krankheiten, wie Virusinfektionen, sein. Wenn diese Episoden auftreten, sterben Muskelzellen ab und setzen ihren Inhalt in den Blutkreislauf frei. Der Betroffene bekommt starke Muskelschmerzen. Der Urin enthält Produkte der Rhabdomyolyse und verfärbt sich dadurch dunkel. Das Blut weist unter Umständen einen erhöhten Gehalt des Proteins Kreatinphosphokinase (CK) auf. Wenn ERM/EHI nicht behandelt wird, kann es zu Nierenversagen, Blutgerinnseln, unregelmäßigem Herzschlag und sogar zum Tod führen.

Wenn eine ERM/EHI vorliegt, untersuchen Ärzte den Patienten und entscheiden, ob er ambulant behandelt oder auf die Intensivstation eingewiesen werden soll. Diese Entscheidung ist abhängig vom Schweregrad der Episode.

Wenn Sie ambulant behandelt werden, empfehlen Ihnen die Ärzte möglicherweise Folgendes:

- Ruhe
- Ausreichende Flüssigkeitsaufnahme
- Ausreichend Schlaf
- Hitze vermeiden
- Für einige Zeit Sport meiden
- Vermeiden Sie Medikamente, die andere Episoden auslösen können (informieren Sie sich über mögliche Nebenwirkungen der Medikamente, die Sie einnehmen)
- Verzicht auf Koffein
- Ein Eisbad nehmen (z.B. Sportler)

Sollte bei einer schwerwiegenden ERM/EHI eine Aufnahme in die Intensivstation notwendig sein, wird Ihnen evtl. folgendes verabreicht:

- Behandlung mit Dantrolen
- Intravenöse Flüssigkeit
- Eine Dialyse, wenn Sie einen Nierenschaden haben und keinen Urin produzieren können
- Beratung zur Vermeidung von Medikamenten, die weitere Episoden auslösen können
- Kühlung des Körpers (kalte intravenöse Flüssigkeit und Kühldecke)

Nachdem die ERM/EHI-Episode abgeklungen ist, wird Ihr Arzt mit Ihnen den Wiedereinstieg zum Sport oder zu Aktivitäten besprechen. Sofern Sie zuvor keinen Hitzschlag oder eine Rhabdomyolyse hatten, müssen Sie nicht auf alle sportlichen Aktivitäten verzichten. Hier einige Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind:

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ein Trainings- oder Sportprogramm beginnen.
- Vermeiden Sie extreme Hitze oder Kälte.
- Vermeiden Sie extrem anstrengende sportliche Übungen und hören Sie auf Ihren Körper.
- Vermeiden Sie ein Training, bei dem Sie Ihre Muskeln bis zum Versagens bzw. zur Erschöpfung bringen.
- Verzichten Sie auf anstrengende sportliche Aktivitäten bei extremer Hitze oder Kälte, wenn Sie krank sind oder wenn Sie unlängst Drogen oder Alkohol zu sich genommen haben.
- Trinken Sie ausreichend Flüssigkeit, während Sie Sport treiben.
- Tragen Sie eine Notfall-ID, z. B. ein MedicAlert, eine SOS-Halskette oder ein Armband.
- Stellen Sie sicher, dass eine kühlende Behandlung verfügbar ist.
- Verwenden Sie vor dem Sport keine nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. Aspirin, Ibuprofen) zur Behandlung von Kopfschmerzen, Schmerzen oder Fieber. Wenn Sie krank sind, warten Sie, bis Sie wieder gesund sind.

Die Geschichte von Cody

Cody Hodgson, der 2008 in der Vorauswahl der nordamerikanischen National Hockey League (NHL) den 10. Platz belegte, hatte eine glänzende Karriere in der NHL vor sich. Cody spielte im Laufe seiner sechsjährigen Karriere für die Vancouver Canucks, die Buffalo Sabres und die Nashville Predators. Obwohl Cody schon sein ganzes Leben lang unter Muskelkrämpfen gelitten hatte, tat er sie als Teil seines Leistungssportlerdaseins ab. Als seine Beschwerden während seiner Profispielzeit immer stärker wurden, wusste er: „Ich muss mir unbedingt ärztliche Hilfe suchen.“ Er litt unter vielen beängstigenden Anzeichen und Symptomen, darunter: Atembeschwerden, Herzrhythmusstörungen, extrem niedriger Blutdruck, der zu einem "Blackout" führte, und teegefärbter Urin. Die Intensität dieser Symptome erreichte ihren Höhepunkt im Jahr 2015, als er ins Krankenhaus eingeliefert wurde und die Ärzte die Diagnose Rhabdomyolyse stellten, eine schwere und potenziell tödliche Krankheit, die mit einem abnormalen Muskelabbau einhergeht.



Cody (rechts) auf der Internationalen Familienkonferenz RYR-1 2018 mit Lindsay Goldberg (links) und Codys Bruder Clayton (Mitte).

Während der Spielzeit 2015-2016 mit den Predators wurde Cody an Dr. Sheila Riazı überwiesen, eine Anästhesiologin und weltweit führende Expertin auf dem Gebiet der malignen Hyperthermie - einer Muskelerkrankung, die meistens auf eine Mutation im *RYR1*-Gen zurückzuführen ist. Dr. Riazı, ein Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der RYR-1 Foundation, kam schnell zu der Erkenntnis, dass die zahlreichen Verletzungen, schweren Symptome und Rhabdomyolyse-Episoden von Cody sehr wahrscheinlich auf die RYR-1-assoziierte maligne Hyperthermie zurückzuführen sind. Sie ließ einen Gentest und eine Muskelbiopsie durchführen, welche die Diagnose bestätigten.

Die Diagnose von Dr. Riazı war für Cody eine enorme Erleichterung. „Man nimmt eine Menge Verletzungen in Kauf, und es kostet körperlich viel Kraft, Hockey zu spielen,“ erklärte Cody, „aber es macht einem wirklich Angst, wenn man nicht weiß, was mit einem los ist“.

Dr. Riazı informierte Cody über die RYR-1 Foundation und setzte ihn mit ihrem Präsidenten, Dr. Michael Goldberg, in Verbindung. Als er Anfang 2018 mit Dr. Goldberg zusammenkam und mehr über die Arbeit der RYR-1 Foundation erfahren hatte, sagte Cody: **„Ich hoffe, dass die RYR-1 Foundation und ich dazu beitragen können, nicht nur ein Heilmittel voranzutreiben, sondern auch den Eltern, Patienten und Familien, die von der Krankheit betroffen sind, jetzt zu helfen, damit sie ihre Erkrankung besser verstehen, die entsprechenden Vorkehrungen treffen können und eine Behandlung zur Verfügung haben“.**

Um ein Video über „Die Geschichte von Cody“ anzusehen, gehen Sie auf: www.ryr1.org/cody

Kann ich wieder Sport treiben?

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, ob Sie wieder Sport treiben können, und befolgen Sie die Anweisungen des Arztes bei Nachuntersuchungen. Menschen, die eine ERM/EHI-Episode haben, können in der Regel schrittweise wieder Sport treiben. In der Regel fangen Sie zunächst für eine gewisse Zeit mit leichten Übungen an. Wenn Sie keine ERM/EHI-Symptome haben, können Sie meist Ihren Sport wieder aufnehmen. Sehr wichtig dabei ist die Nachsorge beim Arzt. Sie sollten auch Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie Symptome wie Muskelschwäche, Krämpfe, Schwellungen oder Schmerzen haben.

Statine

Bei einem hohen Cholesterinspiegel können Statine verabreicht werden. Etwa 10% bis 29% der Menschen, die Statine einnehmen, leiden an einer Nebenwirkung, der so genannten **Statin-Myopathie**. Zu den Symptomen der Statin-Myopathie zählen u. a.:

- Muskelschwäche
- Verkrampfungen
- Muskelschmerzen
- Anschwellen der Muskeln

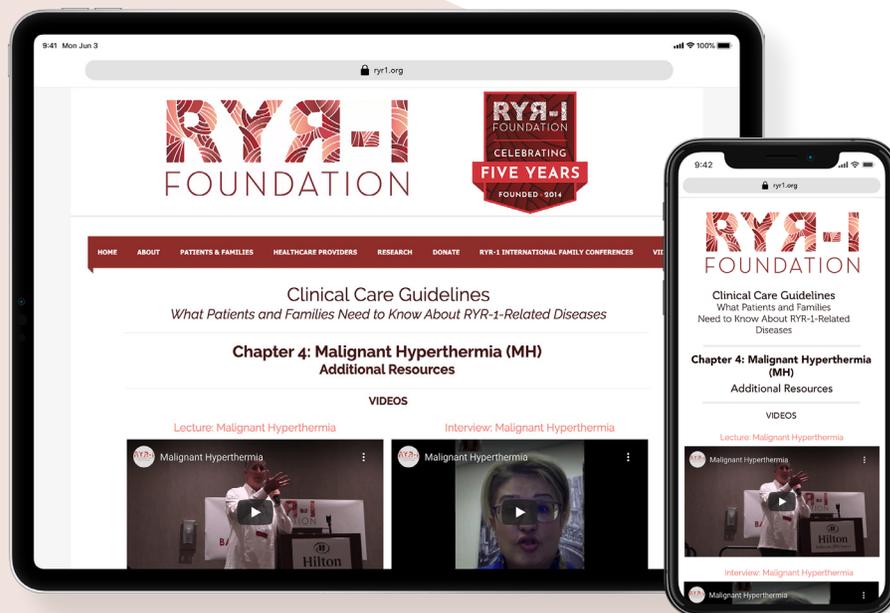
Studien haben ergeben, dass Statine bewirken können, dass der RyR1-Rezeptor geöffnet bleibt. Dadurch kommt mehr Kalzium in das Zytoplasma der Muskelzellen. In den meisten Fällen ändert das nichts an der Funktionsweise des Muskels. Einige Menschen mit Statin-Myopathie weisen jedoch auch *RYR1*-Mutationen auf. In einer Tierstudie löste das Medikament Simvastatin bei Mäusen mit einer *RYR1*-Mutation eine MH-ähnliche Episode aus. Weitere Studien sind notwendig, um den Zusammenhang zwischen Statinen, *RYR1*-Mutationen, Myopathie und MHS besser zu verstehen. Sie sollten daher Ihren Arzt über Ihre *RYR1*-Mutation informieren, wenn Sie einen hohen Cholesterinspiegel haben, damit er das für Sie am besten geeignete Medikament einsetzen kann.

Ressourcen zu MH

Die **Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS)** stellt Informationen für Patienten und ihre Familien zur Verfügung: www.mhaus.org.

Das **North American Malignant Hyperthermia Registry** führt eine Liste der Personen, die MH-Episoden hatten. Sie stellt auch Daten und Informationen für Wissenschaftler bereit, damit diese mehr über MH erfahren können. Wenn Sie MH hatten und nicht registriert sind, besuchen Sie deren Website unter www.mhreg.org.

Die **European Malignant Hyperthermia Group** unterstützt die Forschung zur MH. Die Gruppe trägt auch zur Sensibilisierung von Patienten und Familien bei: www.emhg.org.



Für zusätzliche Ressourcen klicken Sie auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf www.ryr1.org/ccg-mh

Kapitel 5

Die Lunge/Pulmonologie

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet

Reinigen der Atemwege: Das Entfernen von überschüssigen Sekreten und anderen Fremdkörpern aus der Lunge.

Zwerchfell: Der wichtigste Muskel für die Einatmung.

Kyphose: Anormale Rückwärtskrümmung der Wirbelsäule („Rundrücken“).

LuFu: Lungenfunktionstest.

Respiration: Atmung.

Respiratorische Insuffizienz: Die Atemmuskulatur kann nicht genügend Sauerstoff aufnehmen und genügend Kohlendioxid abgeben.

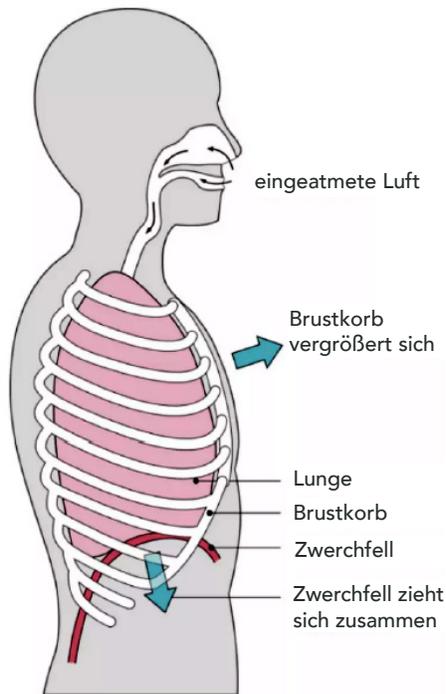
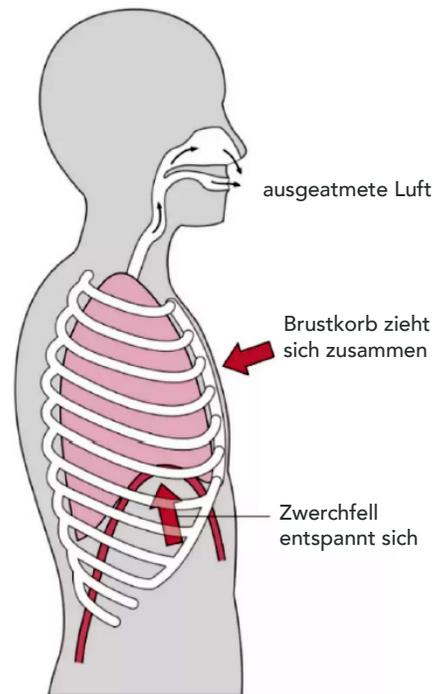
Skoliose: Seitlich abweichende Krümmung der Wirbelsäule.

Schlafapnoe: Eine Störung, bei der die Atmung im Schlaf „aufhört und anfängt“.

Brustkorb Die Brustwand und der Oberbauch zusammen. Der knöcherne Teil des Brustkorbs sind die Rippen.

Alle unsere Zellen brauchen Sauerstoff um Energie zu erzeugen. Wenn sie Energie erzeugen, produzieren die Zellen Kohlendioxid. Die Atmung bringt Sauerstoff in unseren Körper und entsorgt Kohlendioxid.

Das Zwerchfell ist der wichtigste Atemmuskel. Beim Einatmen zieht sich das Zwerchfell zusammen und bewegt sich nach unten, und die Brustwand vergrößert sich. Dabei wird Luft durch Mund und Nase aufgenommen. Die Luft strömt durch die Luftröhre (Trachea) in die Lungen und in winzige Lungenbläschen, auch Alveolen genannt. Die Wände in den Lungenbläschen sind so dünn, dass Sauerstoff aus den Lungenbläschen in die Blutbahn gelangen kann. Das Blut transportiert den Sauerstoff zu sämtlichen Organen und Zellen.

EINATMUNG**AUSATMUNG**

Schematische Darstellung der Funktion von Zwerchfell und Brustwand bei der Einatmung und Ausatmung.¹

Kohlendioxid kann auch aus dem Blut in die Lungenbläschen gelangen. Wenn wir ausatmen, entspannt sich das Zwerchfell nach oben, und die Brustwand senkt sich nach innen. Beim Ausatmen der Luft aus der Lunge scheidet das Kohlendioxid aus dem Körper aus. Das Zwerchfell unterstützt das Einatmen, und die Bauchmuskeln sorgen für das Ausatmen.

Eine Muskelschwäche des Zwerchfells und der Bauchmuskulatur beeinträchtigt das Reinigen der Atemwege und erschwert das tiefe Einatmen sowie das kräftige und vollständige Ausatmen. Bei Erkältungen kann eine schwache Atemmuskulatur zu Lungenentzündungen führen. Das kann zu einer verstärkten Muskelschwäche führen und mehr Probleme beim Reinigen der Atemwege verursachen.

Die Brustwand und das Abdomen bilden den **Brustkorb**. Wenn die Brustwand schwach ist, bewegt sich der Brustkorb beim Einatmen unter Umständen nach innen statt nach außen. Das erschwert ein tiefes Einatmen. Wenn die Brustwand schwächer wird und sich weniger bewegt, kann sie versteifen. Die Versteifung der Brustwand sorgt für zusätzliche Schwierigkeiten beim Einatmen.

Eine Schwäche im Brustkorb kann auch zu einer Instabilität der Wirbelsäule führen. Dies kann dazu

¹Quelle: wetcake/DigitalVisionVectors/Getty Images; in Respiration: Definition and Types. Abgerufen am 17.2.20 unter www.thoughtco.com/respiration-definition-and-types-4132422

führen, dass sich die Wirbelsäule krümmt, was eine **Kyphose** oder eine „Rundung“ des Rückens verursacht. Es kann auch dazu führen, dass sich die Wirbelsäule seitwärts krümmt, was eine **Skoliose** zur Folge hat. Dies kann die Bewegung der Brustwand während der Atmung einschränken, was das tiefe Einatmen erschwert und zu einem geringeren Lungenvolumen führt.

Insgesamt können diese Probleme zu einer Situation führen, in der die Atemmuskulatur nicht stark genug arbeitet, um Sauerstoff aufzunehmen und Kohlendioxid auszuscheiden. Dies bezeichnet man als **respiratorische Insuffizienz**.

FORMEN DER RYR-1-MUSKELERKRANKUNGEN: ATMUNGSBEZOGENE MERKMALE

Form	Typische Atmungsmerkmale
Central-Core Myopathie (CCD)	In der Regel mild In schweren Fällen erfordert der Betroffene eine Atemhilfe
Multi-Mincore-Myopathie (MmD)	Schwerwiegend, kann unter Umständen lebensbedrohlich sein
Zentronukleäre Myopathie (CNM)	Atemstörungen variieren von mild bis schwerwiegend
Kongenitale Fasertypen-Disproportion (CFTD)	Einige Fälle sind von Geburt an schwerwiegend, mit respiratorischer Insuffizienz. In anderen Fällen kann nachts eine Atemhilfe erforderlich sein

RYR-1-Muskelerkrankungen und die Atmung

Wie auch bei anderen Symptomen sind die Auswirkungen der RYR-1-Myopathie auf die Atmung von unterschiedlichem Schweregrad. Einige Menschen mit einer RYR-1-Myopathie haben gar keine Beschwerden. Manche haben zwar nur leichte Symptome, brauchen aber Atemhilfe vor allem beim Schlafen oder wenn sie krank sind. In schweren Fällen benötigt der Betroffene unter Umständen ein Beatmungsgerät zur Unterstützung der Atmung.

Wenn Sie oder Ihr Kind an einer RYR-1-Myopathie erkrankt sind, kontrollieren die Ärzte üblicherweise regelmäßig die Atmung. Bei einer oder mehreren RYR1-Mutationen mit geringem Risiko oder einer leichten Erkrankung kann dies einmal pro Jahr erfolgen. Bei Betroffenen mit Hochrisiko-RYR1-Mutation(en) oder einer schweren Erkrankung kann es alle sechs Monate erforderlich sein. Bei Patienten, die fünf Jahre alt oder älter sind, ist der **Lungenfunktionstest (LuFu)** eine Methode für den Lungenfacharzt, das Vorhandensein, die Art und den Schweregrad der Atembeschwerden zu beurteilen. Eventuell wird auch eine „Schlafuntersuchung“ durchgeführt, in der die Ärzte Ihre Atmung im Schlaf untersuchen. Im Rahmen einer Schlafuntersuchung wird gemessen, wie gut man Sauerstoff einatmet und Kohlendioxid ausatmet und ob man an obstruktiver Schlafapnoe (vorübergehende oder vollständige Behinderung der Atmung im Schlaf) oder an respiratorischer Insuffizienz (Unfähigkeit, ausreichend Sauerstoff einzuatmen und ausreichend Kohlendioxid auszuatmen) leidet.

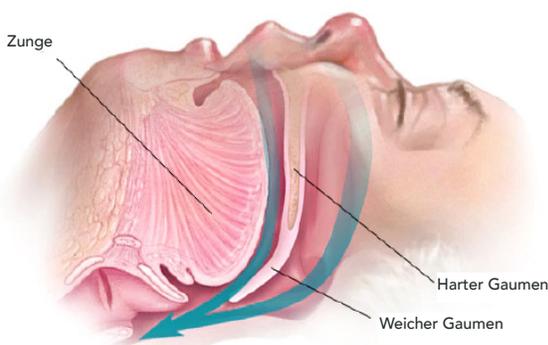
Was ist eine obstruktive Schlafapnoe?

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine Erkrankung, bei der das Atmen „aussetzt und wieder einsetzt“, weil die oberen Atemwege behindert sind. Bei der obstruktiven Schlafapnoe entspannen sich die Halsmuskeln zu stark und verengen oder verschließen die oberen Atemwege. Wenn das passiert, ist es nur schwer oder unmöglich einzuatmen. In diesem Fall kann der Sauerstoffgehalt im Blut sinken und zu niedrig werden. Es kann zum Schnarchen, zu Erstickenanfällen oder zur Schnappatmung kommen. Das kann in einer Stunde 5 bis 30 Mal passieren. Das Gehirn erkennt dies und weckt den Betroffenen kurzfristig auf, damit die Atemwege wieder geöffnet werden können. Das bedeutet, dass die tiefen, erholsamen Phasen des Schlafes nicht erreicht werden können.

Zu den Symptomen der Schlafapnoe gehören:

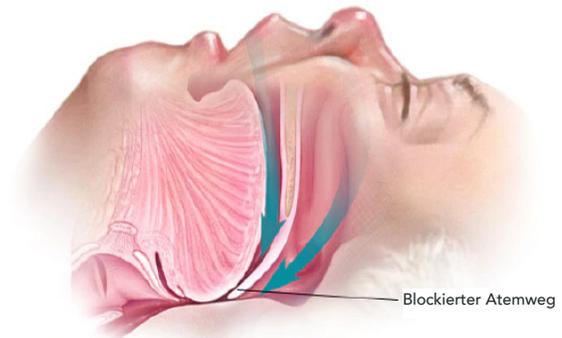
- Lautes Schnarchen
- Episoden, in denen die Atmung im Schlaf aussetzt
- Mundtrockenheit beim Erwachen
- Kopfschmerzen beim Erwachen
- Durchschlafstörungen
- Tagesmüdigkeit
- Konzentrationsstörungen
- Reizbarkeit

A. NORMALE ATMUNG IM SCHLAF



A. Im Normalfall bleiben die Atemwege (gebogene, blaue Pfeile) im hinteren Mund- und Rachenraum während des Schlafs offen. Das ermöglicht eine ausreichende Zufuhr von Sauerstoff in die Lungen und den Blutkreislauf.

B. OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE



B. Bei der obstruktiven Schlafapnoe entspannen sich die Muskeln im hinteren Mund- und Rachenraum derart, dass die Atemwege (gebogene, blaue Pfeile) behindert werden. Dadurch wird eine ausreichende Zufuhr von Sauerstoff in die Lunge verhindert. Dies führt letztendlich zu einem niedrigeren Sauerstoffgehalt im Blutkreislauf.

Quelle: Mayo Foundation for Medical Education and Research. Abgerufen am 17.2.20 unter www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631

Was erwartet Sie bei einer Schlafuntersuchung?

Eine Schlafuntersuchung ist eine Untersuchung, die über Nacht in einem Krankenhaus oder Schlafzentrum durchgeführt wird. Sie können zum Schlafen persönliche Gegenstände mitbringen und Ihren eigenen Schlafanzug tragen.

Ihr Arzt wird Sie bitten, etwa zwei Stunden vor dem Zubettgehen zu erscheinen. Der Raum ist verdunkelt und angenehm zum Schlafen. Vor dem Einschlafen wird das medizinisch-technische Personal Elektroden an Kopf und Körper anlegen. Sie können sich weiterhin frei bewegen. Das medizinisch-technische Personal wird Ihnen behilflich sein, wenn Sie nachts zur Toilette gehen.

Während Sie schlafen, überwacht ein Schlafmediziner Ihren Schlaf. Dabei wird Folgendes gemessen:

- Augenbewegung
- Sauerstoffgehalt im Blut
- Kohlendioxid-Werte
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Schnarchen
- Körperbewegungen

Nach der Untersuchung analysiert Ihr Arzt die Daten, die das medizinisch-technische Personal erfasst hat. Ihr behandelnder Arzt wird dies entweder telefonisch oder bei einem Folgetermin mit Ihnen besprechen.

Die Behandlung von Atemwegskomplikationen

Es gibt keinen einheitlichen Behandlungsplan bei Atemwegsbeschwerden im Zusammenhang mit der RYR-1-Myopathie. Der Plan hängt vom Schweregrad der Symptome ab. In den meisten Fällen werden Sie jedoch zu diesen Themen beraten:

- Impfungen gegen Grippe und Pneumokokken
- Techniken zum Abhusten des Sekrets
- Techniken zur Unterstützung des Hustens
- Behandlung von Schlafapnoe

REINIGEN DER ATEMWEGE - HILFSMITTEL BEIM HUSTEN

Es gibt drei Phasen des Hustens:

- Sie atmen tief ein, um Ihre Lungen zu füllen
- Sie atmen aus, aber die Stimmbänder schließen sich (das erzeugt Druck im Brustkorb)
- Die Stimmbänder öffnen sich, und ein kräftiger Atemstrom mit Sekret und anderen Partikeln wird ausgestoßen

Es gibt Strategien zur Unterstützung beim Husten, die dazu beitragen, dass Sie tief einatmen, ausatmen oder beides.

Das Atemstapeln hilft beim Einatmen. Beim Atemstapeln tragen Sie eine Maske über Mund und Nase, mit der Sie einatmen, aber nicht ausatmen können. Der Arzt bittet Sie, so oft wie möglich einzuatmen, um Ihre Lungen so weit wie möglich zu füllen, indem Sie mehrmals einatmen, bis Sie nicht mehr weiter einatmen können. Dann wird die Maske abgenommen, und Sie atmen so viel aus, wie Sie können. Wenn Sie alleine nicht richtig einatmen können, können Sie ein Gerät verwenden, das beim tiefen Einatmen hilft.

Die mechanische Hilfestellung hilft Ihnen beim Ausatmen. Mit der mechanischen Hilfestellung legen Sie sich hin. Eine zweite Person legt die Hände auf Ihre Brust oder Ihren Bauch und drückt nach unten, während Sie ausatmen. *Die Person, die Ihnen beim Ausatmen hilft, muss in dieser Technik geschult werden.*

Sie können das Atemstapeln mit der mechanischen Hilfestellung kombinieren, indem Sie kräftig auf den Brustkorb und den Bauch drücken, um dadurch kraftvoller auszuatmen.

Viele Menschen mit einer RYR-1-Muskelerkrankung verwenden ein **Cough Assist®-Gerät**. Dieses Gerät simuliert einen Husten. Es lässt sich so einstellen, dass es Ihnen beim Einatmen, Ausatmen oder beidem behilflich ist. Das Hustengerät Cough Assist® kann beliebig oft verwendet werden. In der Regel wird das Gerät Cough Assist® von Betroffenen mit einer RYR-1-Myopathie, die sich wohlfühlen, zweimal täglich angewendet. Im Krankheitsfall kann es stündlich oder öfter verwendet werden.

REINIGEN DER ATEMWEGE - SEKRETMOBILISATION

Durch die Sekretmobilisation lässt sich das Sekret besser abhusten. Die Sekretmobilisation allein macht Ihre Atemwege nicht frei. Das geschieht durch Abhusten oder mit dem Gerät Cough Assist®. Zur Sekretmobilisation kann man:

- Ein Gerät verwenden, das den Brustkorb zum Vibrieren bringt - das lockert den Schleim und vereinfacht das Reinigen
- Medikamente einnehmen (unter ärztlicher Betreuung):
 - Bei zu zähem Sekret kann konzentrierte Kochsalzlösung oder ein Medikament namens Pulmozyme® (Dornase) eingenommen werden.
 - Bei zu viel Speichel können Medikamente zur Speichelreduktion eingenommen werden
 - Bei Allergien können Antihistamine eingenommen werden
 - Bei gastro-ösophagealem Reflux („Sodbrennen“) sind Antazida geeignet

BEATMUNG

Menschen mit einer RYR-1-Myopathie erhalten häufig während des Schlafs Atemunterstützung mit einem BiPAP-Gerät („Bilevel Positive Airway Pressure“, bzw. „biphasischer positiver Atemwegsdruck“) oder CPAP-Gerät („Continuous Positive Airway Pressure“ bzw. „kontinuierlich positiver Atemwegsdruck“). Das BiPAP-Gerät liefert hohen Druck beim Einatmen und niedrigen Druck beim Ausatmen und hilft beim tieferen Einatmen bei der Behandlung von respiratorischer Insuffizienz. Dies unterscheidet sich von einem CPAP-Gerät, das kontinuierlich Druck ausübt, um bei obstruktiver Schlafapnoe die oberen Atemwege offen zu halten. Bei Ateminsuffizienz trägt dieses Gerät nicht zum tieferen Atmen bei.

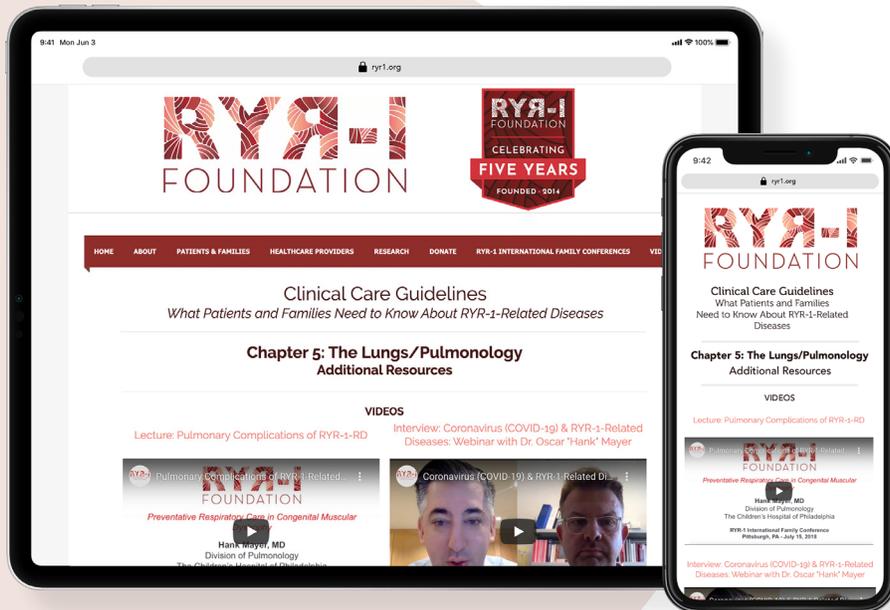
Bei ernsthafteren Atemstörungen, wie z.B. Ateminsuffizienz, benötigen Sie ein Beatmungsgerät. Das Beatmungsgerät kann mit einer Nasenmaske, Gesichtsmaske oder mit Nasenpfropfen ausgestattet sein. Nachts, beim Schlafen kann man eine Nasen- oder Gesichtsmaske tragen, und tagsüber ein Mundstück. Eventuell braucht man beim Schlafen einen Kinnriemen, damit der Mund geschlossen bleibt. Sonst entweicht Luft, und das Beatmungsgerät bietet Ihnen nicht die notwendige Unterstützung.

In sehr schweren Fällen, wenn die BiPAP-Beatmung nicht funktioniert, ist ggf. ein Beatmungsschlauch zur invasiven Beatmung erforderlich. Geschieht dies während einer Infektion oder einer anderen Erkrankung, ist zu erwarten, dass der Beatmungsschlauch irgendwann entfernt wird und man wieder die Atemunterstützung erhält, die vor der Erkrankung verwendet wurde. Wenn für längere Zeit ein Beatmungsgerät über einen Beatmungsschlauch benötigt wird, empfiehlt sich unter Umständen eine Tracheotomie, bei der eine Öffnung in die Trachea („Luftröhre“) gelegt wird. Aber das sollte nur geschehen, wenn eindeutige Gründe dafür vorliegen und nachdem alle anderen Optionen geprüft worden sind.

Ein Wort über Krankheiten

Man darf nicht vergessen, dass die RYR-1-Myopathie die Atemmuskulatur schwächen kann. Das bedeutet, dass selbst eine leichte Atemwegsinfektion, wie eine Erkältung, zu schweren Atembeschwerden führen kann. Virusinfektionen können auch zu lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen führen. Im Krankheitsfall untersucht der Arzt Sie auf Lungenentzündung, Sauerstoffmangel im Blut oder hohe Kohlendioxidwerte. Eventuell verabreicht der Arzt ein Antibiotikum zur Vorbeugung oder Behandlung bakterieller Infektionen.

Sollte ein Krankenhausaufenthalt erforderlich sein, empfiehlt sich ein Plan zur Beatmung, und zwar bevor man Hilfe benötigt. Bei einer Operation können Ärzte vor und nach der Operation Vorsichtsmaßnahmen zur Unterstützung der Atemwege ergreifen.



Für zusätzliche Ressourcen klicken Sie auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf www.ryr1.org/ccg-pulmonology

Kapitel 6

Knochen und Gelenke/Orthopädie

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet

Kontraktur: Unbewegliche oder steife Gelenke ohne volles Bewegungsausmaß

Beugekontraktur: Ein Gelenk ist in einer gebeugten oder gekrümmten Stellung fixiert

Funktionelles Ziel: Eine Aktivität, die Sie durchführen möchten

Funktionelle Einschränkung: Eine Aktivität, die Sie nicht ausführen können

Hüftluxation: Der Hüftknochen sitzt außerhalb des Gelenks.

Beeinträchtigung: Körperliche Funktions- und Strukturstörungen.

Kyphose: Anormale Rückwärtskrümmung der Wirbelsäule („Rundrücken“).

Lordose: Anormale Vorwärtskrümmung der Wirbelsäule („gewölbter Rücken“)

Einschränkung: Die Unfähigkeit, eine Aktivität auszuführen

Skoliose: Seitlich abweichende Krümmung der Wirbelsäule

Partizipative Entscheidungsfindung: Ein Prozess, bei dem Arzt und Patient gemeinsam verantwortete Entscheidungen über die medizinische Behandlung treffen

Thorax-Insuffizienz-Syndrom: Eine Erkrankung, bei der die Brustwand die Lungenfunktion nicht unterstützt

Die Behandlung von orthopädischen Komplikationen: Das Gesamtbild

Wahrscheinlich gehört auch ein Orthopäde zu Ihrem multidisziplinären Betreuungsteam. Orthopäden sind Fachärzte für den Bereich der Knochen, Gelenke und Muskeln. Wie alle anderen Fachärzte im Versorgungsteam befasst sich der Orthopäde mit dem Patienten als Ganzes. Da jeder Betroffene mit einer RYR-1-Muskelerkrankung unterschiedliche Bedürfnisse hat, wird auch die Betreuung eines jeden Einzelnen unterschiedlich sein.

In der Welt der Orthopädie möchten die Fachärzte wissen:

- Wer Sie sind - wie lautet die Diagnose und welche Mutation haben Sie?
- Wie ist Ihre Erkrankung fortgeschritten?
- An welchen Arten von Aktivitäten möchten Sie teilnehmen?
- An welchen Arten von Aktivitäten können Sie nicht teilnehmen?

Patienten, Familien und Orthopäden kooperieren bei der Entscheidungsfindung. Orthopäden informieren über die medizinischen Problembereiche und über Möglichkeiten zu deren Lösung. Patienten und Familien berichten darüber, wie sie von der Krankheit betroffen sind und was sie erreichen möchten. Gemeinsam setzen Patienten, Familien und Orthopäden ein vertretbares **funktionelles Ziel**. Das heißt, sie treffen eine realistische Entscheidung über eine Aktivität, die der Patient erreichen möchte. Sobald der Patient, seine Familie und der Orthopäde ein funktionelles Ziel festgelegt haben, wird der Orthopäde ggf. Behandlungsempfehlungen aussprechen. Patienten und Familien entscheiden dann zusammen mit ihrem Orthopäden über einen gemeinsamen Plan. Bei der **partizipativen Entscheidungsfindung** sind die Interessen und Werte des Patienten ebenso wichtig wie das Fachwissen des Spezialisten. Man darf nicht vergessen, dass jeder mit einer RYR-1-Muskelerkrankung unterschiedliche Bedürfnisse hat. Folglich ist das, was für eine Person optimal ist, nicht unbedingt passend für eine andere Person.

Funktionelle Zielsetzung

Wenn Sie und Ihr Orthopäde ein funktionelles Ziel setzen, bedeutet das ein Ziel für eine Tätigkeit, die Sie erreichen möchten. Das Ziel hängt von folgenden Faktoren ab:

- Der Beeinträchtigung bzw. den Störungen der Körperstruktur und ihrer Funktionsweise
- Der Einschränkung oder den Dingen, die Sie nicht tun können
- Welche Ziele Sie haben
- Wie sehr die Beeinträchtigung und Einschränkung ein Hindernis darstellen
- Was realistisch ist

Funktionelle Zielsetzung (Fortsetzung)

Für einige Betroffene mit der RYR-1-Muskelerkrankungen ist das Ziel so etwas wie: „Ich möchte Sport treiben“. Andere möchten sitzen oder stehen können. Wieder andere möchten sich ohne Hilfe anziehen können.

Allgemeine Vorgehensweisen in der orthopädischen Gesundheitsversorgung

Generell liegt der Schwerpunkt der orthopädischen Gesundheitsversorgung in folgenden Bereichen:

- Zustand der Knochen: Ihr Betreuungsteam empfiehlt eventuell die tägliche Einnahme von Vitamin-D-Präparaten. Der Arzt überprüft unter Umständen alljährlich Ihren Vitamin-D-Spiegel. Unter Umständen wird das Team auch die Einnahme der empfohlenen täglichen Menge an Kalzium in Form von Nahrungsergänzungsmitteln oder über Ihre Ernährung empfehlen.
- Knochendichte: Zur Quantifizierung der Knochendichte empfiehlt Ihr Betreuungsteam jährliche Knochendichtemessungen (DEXA). In einigen Fällen werden Medikamente entweder oral oder intravenös verabreicht, um die Knochendichte zu verbessern.
- Körperliche Aktivität: Ihr Team empfiehlt Ihnen ggf. zu stehen. Außerdem werden evtl. regelmäßige Kraft- und Ausdauerübungen empfohlen. Zur Verbesserung des Bewegungsausmaßes werden Ihnen Dehnübungen empfohlen. Aktivitäten, die Spaß machen, helfen Ihnen, aktiv zu bleiben.
- Technische Hilfsmittel: Vielleicht benötigen Sie Hilfsmittel wie Orthesen, Stehhilfen, Rollstühle oder Körperstützen, die Ihnen beim Stehen und der Fortbewegung helfen.
- Schmerztherapie.
- Vorbeugung oder Korrektur von Knochenfehlbildungen.

Häufige orthopädische Merkmale der RYR-1-Muskelerkrankungen

Zu den häufigsten orthopädischen Funktionsstörungen bei Menschen mit einer RYR-1-Myopathie zählen:

- Schwäche
- Kontrakturen
- Hüftluxationen
- Skoliose oder andere Fehlbildungen der Wirbelsäule

Behandlungen von Kontrakturen und Hüftluxationen können sich als komplex erweisen. Die Behandlungsweise hängt von Ihren Einschränkungen, Zielen und anderen medizinischen Beschwerden ab, die Sie ggf. haben.

Behandlungen von Skoliose und anderen Fehlbildungen der Wirbelsäule hängen von einer Vielzahl von Faktoren ab, die nachfolgend erörtert werden.

FORMEN DER RYR-1-MUSKELERKRANKUNGEN: ORTHOPÄDISCHE MERKMALE

Form	Häufige orthopädische Merkmale
Central-Core Myopathie (CCD)	Skoliose , Hüftluxation bei der Geburt, milde Kontrakturen
Multi-Minicore-Myopathie (MmD)	Fortschreitende Skoliose
Zentronukleäre Myopathie (CNM)	Skoliose
Kongenitale Fasertypen-Disproportion (CFTD)	Hüftluxation, Kontrakturen, Fußfehlstellungen, Skoliose , Lordose

KONTRAKTUR

Eine Kontraktur bedeutet, dass ein Gelenk nicht sein volles Bewegungsausmaß hat, so dass es unbeweglich oder steif ist. In den meisten Fällen handelt es sich um eine **Beugekontraktur**. Das bedeutet, dass das Gelenk in einer gebeugten oder gekrümmten Stellung festsetzt und sich nicht gerade ausrichten kann.

Eine Kontraktur kann mehrere Ursachen haben:

- Der Muskel ist zu schwach oder zu kurz
- Der Muskel wurde durch steifes Bindegewebe ersetzt
- Es gibt Probleme mit einer Gelenkkapsel

Orthopäden müssen die genaue Ursache der Kontraktur ermitteln, bevor sie entscheiden können, wie sie diese am besten behandeln oder in den Griff bekommen können.

Mit **prophylaktischen** Maßnahmen soll verhindert werden, dass die Kontraktur sich erst gar nicht manifestiert. Zu diesen Maßnahmen gehören:

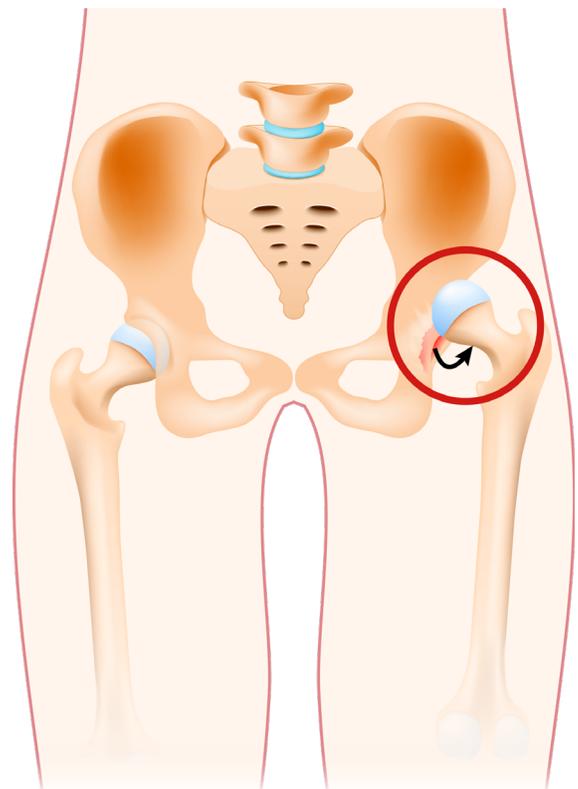
- Lagerung: Das Gelenk in die normale Stellung bringen
- Physiotherapie: Aktivitäten, die dazu beitragen, das normale Bewegungsausmaß aufrecht zu erhalten
- Orthesen: Schienen oder Vorrichtungen zur Fixierung des Gelenks

Wenn diese Methoden nicht funktionieren, kann der Orthopäde eine Operation empfehlen, um das Bewegungsausmaß des Gelenks wiederherzustellen. Bestimmte chirurgische Eingriffe, bei denen der Orthopäde den Muskel verlängert, bergen das Risiko, dass der Patient die Funktion dieses Muskels verliert. Bei allen Operationen besteht das Risiko einer erneuten Kontraktur. In den meisten Fällen ist es sehr wichtig, dass sich der Betroffene so schnell wie möglich nach der Operation bewegt. Orthopäden empfehlen unter Umständen auch Schienen oder andere Hilfsmittel, um das, was Sie durch die Operation gewonnen haben, zu erhalten. Für weitere Informationen zur Operation und zum Risiko der malignen Hyperthermie (MH) bei Patienten mit einer RYR-1-Muskelerkrankung, **siehe Kapitel 4, „Maligne Hyperthermie (MH).“**

HÜFTLUXATIONEN

Eine Hüftluxation liegt vor, wenn sich der Oberschenkelknochen (Femur) außerhalb des Gelenks oder der Hüftpfanne befindet. Es gibt keinen einheitlichen Behandlungsplan von Hüftluxationen bei Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen. Die Behandlung ist abhängig von folgenden Faktoren:

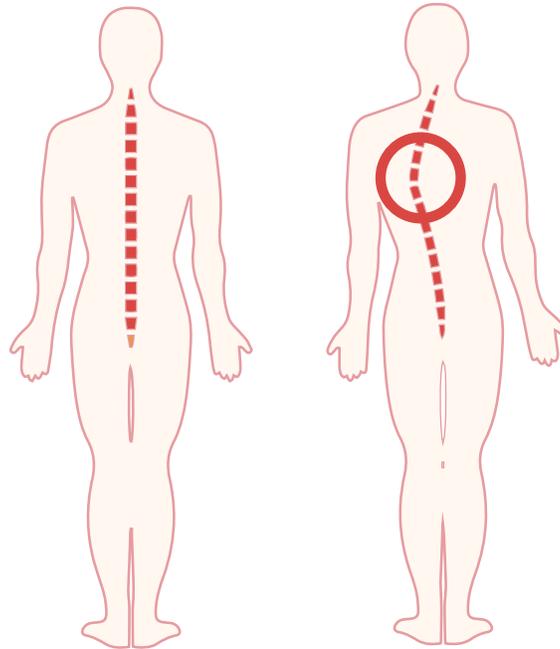
- Dem Alter des Patienten
- Ob eine ausreichende muskuläre Kontrolle und Kraft vorhanden ist, um die Hüfte abzustützen
- Ob die Luxation ein- oder beidseitig vorhanden ist
- Ob die Luxation die Funktionalität des Betroffenen beeinträchtigt
- Ob der Betroffene Symptome, wie z.B. Schmerzen, hat



Bei Babys mit Hüftluxation kann die Therapie mit einer Pavlik-Bandage (oder einer ähnlichen Vorrichtung) eingeleitet werden. Wenn sich die Luxation dadurch nicht beheben lässt, erwägen Fachärzte einen chirurgischen Eingriff. Es gibt keinen einheitlichen Behandlungsplan für ältere Kinder mit schmerzfreien Hüftluxationen. In diesen Fällen entscheiden sich die Orthopäden in der Regel gegen einen operativen Eingriff, es sei denn, die Luxation ist schwerwiegend und schmerzhaft. In den meisten Fällen beeinflusst die Hüftluxation nicht die Gehfähigkeit des Betroffenen.

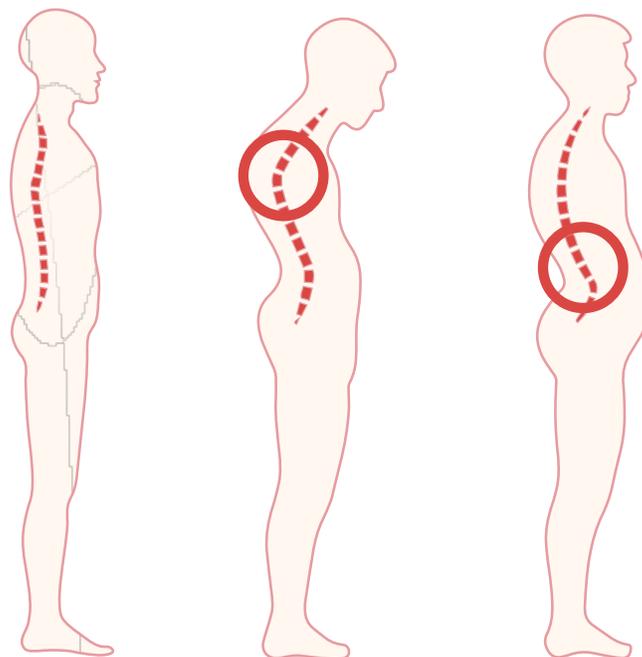
SKOLIOSE/FEHLBILDUNGEN DER WIRBELSÄULE

Die **Skoliose** ist eine Seitwärtskrümmung der Wirbelsäule. Bei einer **Kyphose** krümmt sich die Wirbelsäule zu stark nach hinten („Rundrücken“). Bei der **Lordose** krümmt sich die Wirbelsäule zu stark nach vorne („gewölbter Rücken“).



Normal

Skoliose



Normal

Kyphose

Lordose

Diese Fehlbildungen können dazu führen, dass die Brustwand zu eng wird. Außerdem können sie Lunge und Zwerchfell beeinträchtigen. Fehlbildungen der Wirbelsäule können sich auch negativ auswirken auf:

- Das Gleichgewicht des Betroffenen
- Die Funktionsfähigkeit der Arme
- Die pflegerische Betreuung der betroffenen Person
- Die Lebensqualität des Betroffenen
- Die Lebensdauer

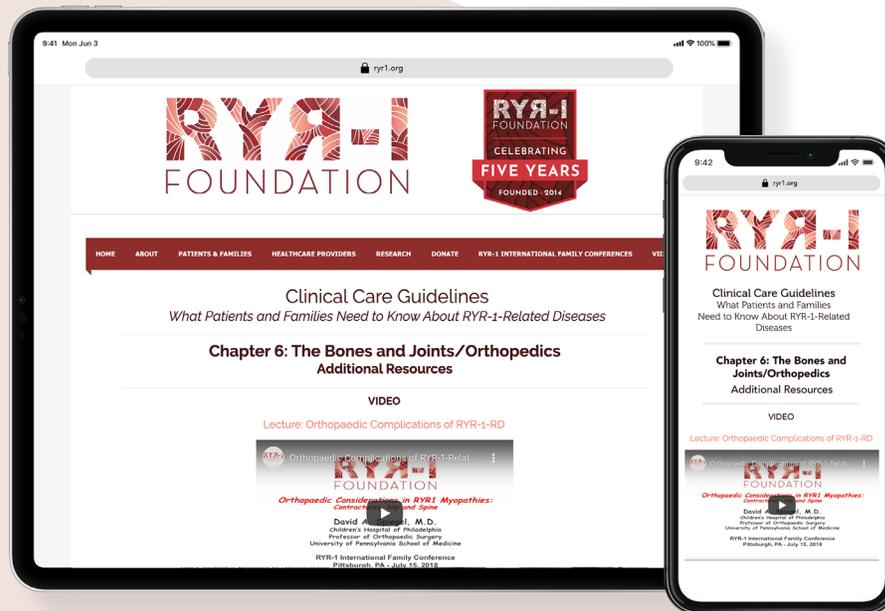
Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Wirbelsäulenverformung hängt von folgenden Faktoren ab:

- Dem Alter des Betroffenen
- Der Art der Verkrümmung
- Dem Schweregrad der Verkrümmung

Orthopäden beobachten kleine Wirbelsäulenverkrümmungen, die nicht so aussehen, als würden sie sich verschlimmern, mit der Strategie des „beobachtenden Abwartens“. Bei jedem Arztbesuch untersuchen sie die Wirbelsäule des Patienten und röntgen sie etwa einmal im Jahr. Fachärzte empfehlen zudem den Einsatz eines Stützmidlers oder eines Rollstuhls, um die Wirbelsäule stabil zu halten.

Eine Operation ist oft die beste Möglichkeit, um eine fortschreitende Verschlechterung der Verkrümmung in den Griff zu bekommen. Allerdings kann ein chirurgischer Eingriff bei jüngeren Patienten mehr Schaden als Nutzen anrichten, da dadurch die Lungenfunktion beeinträchtigt werden kann. **Das Thorax-Insuffizienz-Syndrom** ist eine Erkrankung, bei der der Brustkorb die Atemtätigkeit oder das Lungenwachstum nicht unterstützen kann. Das ist auch deshalb bedenklich, weil neuromuskuläre Erkrankungen, wie beispielsweise die RYR-1-Muskelerkrankung, aufgrund einer Atemmuskelschwäche auch die Atmung beeinträchtigen können (**Siehe Kapitel 5, „Die Lunge/Pulmonologie“**). Wenn ein chirurgischer Eingriff erforderlich ist, stellen die orthopädischen Chirurgen sicher, dass sich Lunge und Brustwand ausreichend entwickelt haben. Die Lungen werden größer und fügen bis zum 18. Lebensjahr neue Luftkammern, so genannte Alveolen, hinzu, durch die Sauerstoff ins Blut gelangt und Kohlendioxid abtransportiert wird.

Bei jüngeren Patienten können die Chirurgen Wachstumsstäbe verwenden, die wie eine interne Schiene funktionieren. Diese Stäbe beeinflussen nicht das Wachstum des Kindes. Wenn die Fehlstellung der Wirbelsäule später beginnt oder wenn der Betroffene älter ist, können Chirurgen eine Spondylodese durchführen, bei der die kleinen Knochen in der Wirbelsäule zusammenwachsen. Auch hier ist jeder Patient ein Einzelfall, und Entscheidungen über die chirurgische Korrektur einer Skoliose sollten in enger Absprache zwischen Orthopäde und Patient getroffen werden.



Für zusätzliche Ressourcen klicken Sie auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf www.ryr1.org/ccg-orthopedics

Kapitel 7

Essen, Schlucken und Sprechen

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet

Aspirieren: Das Einatmen von Fremdkörpern/Substanzen (z.B. Nahrung und Flüssigkeiten) in die Atemwege über die Stimmbänder („Stimmlippen“)

Unterstützte Kommunikation (UK): Umfasst ein breites Spektrum an nonverbalen Kommunikationsmethoden, von Gebärdensprache und Bildtafeln bis hin zu Anwendungen für Mobilgeräte und dedizierten High-Tech-Geräten zur Sprachausgabe (SAGE)

Bulbäre Beteiligung: Probleme beim Kauen, Schlucken und Sprechen aufgrund einer Schwäche der Bulbusmuskulatur.

Bulbusmuskulatur: Muskeln im Gesicht, Mund und Rachen

Dysarthrie: Undeutliche oder langsame Sprache, die das Verstehen erschweren kann

Gastroenterologe: Ein Arzt, der sich auf Magen und Darm spezialisiert

Ernährungsberater: Ein Sachverständiger für Lebensmittel und Ernährung

Ergotherapeut: Ein Fachexperte, der anderen dabei hilft, ihre alltäglichen Fähigkeiten zu verbessern und zu erhalten

Eindringen: Wenn Nahrung oder Flüssigkeit in die Atemwege gelangt, aber nicht über die Stimmbänder transportiert wird

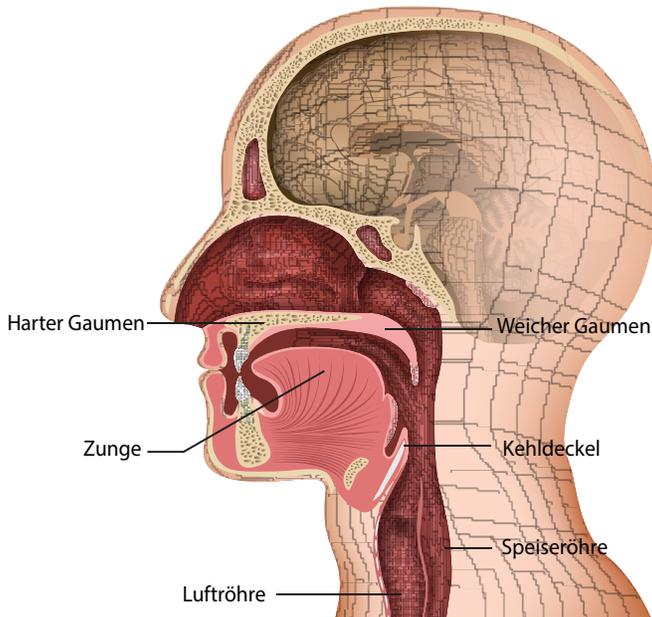
Pulmonologe: Ein Facharzt für Lungenerkrankungen

Respiratorisch: In Bezug auf die Atmung oder die Lunge

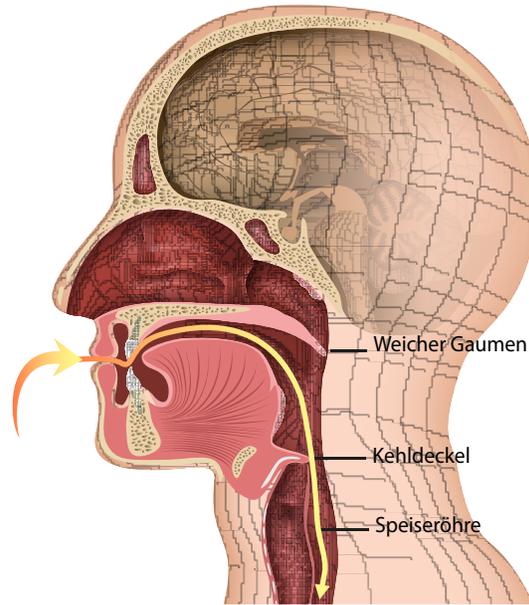
Logopäde: Ein Spezialist, der Kommunikations- und Schluckprobleme bewertet, diagnostiziert und behandelt

Die **Bulbusmuskeln** sind Muskeln im Gesicht, Mund und Rachen. Muskeln in Mund und Kiefer unterstützen das Kauen der Nahrung. Beim Schlucken drücken die Muskeln im Mund und Rachen die Nahrung in einen langen Schlauch, die Speiseröhre. Von dort gelangt die Nahrung in den Magen, wo sie verdaut wird. Muskeln im Rachen verhindern auch, dass die Nahrung die Luftröhre (Trachea) hinunter und in die Lungen gelangt. Bis zu 26 Muskeln sind im Zusammenspiel, um das Kauen und Schlucken zu ermöglichen.

A. ANATOMIE VON MUND UND WANGEN



B. NAHRUNGS-AUFNAHME



A. Schematische Darstellung der Anatomie von Mund und Rachen.

B. Während der Nahrungsaufnahme leiten die Muskeln im Gesicht, Mund und Rachen die Nahrung (gelber Pfeil) in Richtung Speiseröhre und von der Luftröhre weg. Bei Muskelschwäche im Gesicht, Mund bzw. Rachen kann dieser Schluckvorgang beeinträchtigt sein - das kann dazu führen, dass Nahrung bzw. Flüssigkeit in die Nase oder Luftröhre gelangt.

Auch zum Sprechen benötigt man die Gesichts- und Bulbusmuskulatur. Beim Sprechen wirken die Muskeln im Gesicht (Kiefer, Zunge und Lippen) zusammen, um Wörter zu bilden. Bei der Schallerzeugung wirken Zwerchfell, Lunge und Kehlkopf (Larynx) zusammen.

Eine RYR-1-assoziierte Schwäche der Gesichts- und Bulbusmuskeln kann zu Ess-, Schluck- und Sprachstörungen führen. Ärzte nennen dies **bulbäre Beteiligung**. Wie andere Symptome der RYR-1-Muskelerkrankung unterscheidet sich die bulbäre Beteiligung je nach Subtyp und Schweregrad der Erkrankung. Generell neigen **autosomal-dominante** RYR1-Mutationen dazu, mit mildereren Symptomen einherzugehen. **Autosomal-rezessive** RYR1-Mutationen neigen dazu, mit häufigeren und schwerwiegenderen Symptomen einherzugehen.

FORMEN DER RYR-1-MUSKELERKRANKUNG: BULBÄRE BETEILIGUNG UND ANDERE MERKMALE

Form	Bulbäre Beteiligung und andere Merkmale
Central-Core Myopathie (CCD)	In schweren Fällen
Multi-Minicore-Myopathie (MmD)	Häufig
Zentronukleäre Myopathie (CNM)	Hoher Gaumenbogen im Mund
Kongenitale Fasertypen-Disproportion (CFTD)	Hoher Gaumenbogen im Mund Engstehende Zähne Bei etwa 30% der Betroffenen mit CFTD treten Schluckstörungen auf

Behandlung von Nahrungsaufnahme- und Schluckstörungen

Menschen mit Kau- und Schluckstörungen neigen dazu:

- zu sabbern
- Länger zum Essen zu brauchen
- Nahrung oder andere Fremdkörper in ihre Atemwege einzuatmen (aspirieren)

Diese Störungen können zu schwachem Wachstum, Säurereflux und häufigen Atemwegsinfektionen führen. Gleichzeitig stellt eine Gewichtszunahme auch ein Problem dar, da eine RYR-1-assoziierte Schwäche in anderen Muskeln zu Beschwerden bei der Fortbewegung führen kann. Deshalb müssen Ärzte der Ernährung und dem Essen ebenso viel Aufmerksamkeit schenken wie der Beweglichkeit, der Wirbelsäule und der Atemfunktion.

Wie bei anderen Aspekten der Betreuung wird ein multidisziplinäres Team Ihnen bei Ernährungs- und Sprachstörungen zur Seite stehen. Das Team besteht gegebenenfalls aus den folgenden Fachbereichen:

- **Ernährungsberater** oder Diätassistent: Dieser Experte berät Sie über die Kalorien und Nährstoffe, die Sie oder Ihr Kind aufnehmen, um sicherzustellen, dass die Gesundheitsanforderungen erfüllt werden. Dies sollte nach Möglichkeit bei jedem Arztbesuch geschehen.

- Ein Spezialist, der eine Beurteilung der Nahrungsaufnahme vornimmt (in der Regel ein Logopäde, der auf Nahrungsaufnahme und Schlucken spezialisiert ist). Die Untersuchung beinhaltet unter Umständen eine Untersuchung:
 - Des Mundinneren
 - Der Kraft, Geschwindigkeit und dem Bewegungsausmaß der Muskeln im und um den Mund herum
 - Wie Sie oder Ihr Kind Nahrung und Flüssigkeit aufnehmen
- **Pulmonologe:** Dieser Facharzt überwacht Ihre Atemwege und Ihre Atemfunktion. Der Pulmologe führt eventuell eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs durch, um festzustellen, ob Kau- und Schluckstörungen die Lunge beeinträchtigen.
- **Logopäde** bzw. **Ergotherapeut:** Diese Experten beurteilen, ob Schluckstörungen (Dysphagie) bei verschiedenen Nahrungsmitteln und Flüssigkeiten vorliegen und helfen bei der Ermittlung des Behandlungsverlaufs. Eventuell wird eine modifizierte Barium-Schluckstudie durchgeführt, wenn Bedenken vorliegen, dass Nahrung und Flüssigkeit in die Atemwege geraten könnten (Aspiration). Eine Barium-Schluckstudie ist ein Test, bei dem Röntgenvideos (Durchleuchtung) aufgenommen werden, während der Patient Nahrungsmittel von unterschiedlicher Konsistenz isst und trinkt. Dies ermöglicht es dem Logopäden bzw. Ergotherapeuten das Risiko einer Aspiration einzuschätzen und zu bestimmen, welche Arten von Lebensmittel sicher aufgenommen werden können.
- **Gastroenterologe:** Dieser Facharzt führt ggf. eine Schluckstudie durch bzw. verwendet eine Kamera (Endoskop), um den oberen Magen-Darm-Trakt (d.h. die Speiseröhre, den Magen und einen Teil des Dünndarms) zu untersuchen.

WIE LASSEN SICH DIESE PROBLEME MEISTERN?

Wenn ein Baby mit einer RYR-1-Myopathie Probleme beim Füttern hat, schlägt das klinische Team evtl. Folgendes vor:

- Die Position des Babys zu verändern
- Die Milchnahrung oder die Muttermilch dickflüssiger zu machen
- Ein Stillhütchen zu verwenden, um dem Baby beim Festhalten zu helfen
- Spezielle Flaschen und Sauger zu besorgen

Bei älteren Kindern sollte das Betreuungsteam die Ernährung überwachen. Dabei sollten sie die Größe und das Wachstum des Kindes überprüfen. Ein Therapeut hilft Kindern auch dabei, den Geschmack, die Temperatur und die Beschaffenheit von Lebensmitteln wahrzunehmen, damit sie das Essen nicht scheuen. Wenn das Kind die notwendigen Kalorien nicht über die normale Ernährung aufnehmen kann, empfiehlt der Arzt unter Umständen eine Magensonde.

Weitere Informationen finden Sie unter:

www.feedingtubeawareness.org/education-materials/

Ärzte sollten etwa einmal im Jahr auch den Kalzium- und Vitamin-D-Gehalt von Ihnen oder Ihrem Kind testen.

- **Säurereflux:** Zu den Symptomen von Säurereflux gehören Schmerzen im Brustraum bzw. Magen (ein brennendes Gefühl), Erbrechen/Spucken, häufige Atemwegsinfektionen oder Aspiration. Orale Medikation und eine modifizierte Ernährung helfen beim Umgang mit Säurereflux.
- **Konstipation oder verzögerte Magenentleerung:** Achten Sie darauf, dass der Betroffene viel Flüssigkeit zu sich nimmt. Stuhlweichmacher oder Abführmittel können ebenfalls helfen. Ihr Team kann Sie beraten, wie Sie sich bzw. Ihr Kind beim Essen positionieren sollten.
- **Sabbern:** Muskelschwäche im Mund- und Gesichtsbereich erschwert das Schließen des Mundes oder das Schlucken von Speichel. Eventuell empfiehlt das Team ein Absaugen, um das Sabbern zu verhindern, oder eine Therapie durch einen Logopäden oder Ergotherapeuten, um dem Kind dabei zu helfen, sein Sabbern zu kontrollieren, zu reduzieren oder es zu verhindern.

Mund- und Zahnpflege

Einige Patienten mit einer RYR-1-Muskelerkrankung weisen Fehlstellungen im Gesicht auf, oder die Stellung der oberen und unteren Zähne ist nicht normal. Dies kann zu schlechter Mundhygiene führen.

Jugendliche und Erwachsene sollten regelmäßig zum Zahnarzt gehen. Eltern sollten die Zähne ihrer Kinder zweimal täglich putzen, sobald der erste Zahn erscheint. Ein Zahnarzt kann helfen, wenn das Kind sehr empfindlich auf das Zähneputzen reagiert. Kinder sollten einen Kinderzahnarzt aufsuchen, sobald sie ein Jahr alt werden. Kinder mit einer RYR-1-Muskelerkrankungen müssen eventuell einen Kieferorthopäden aufsuchen, um Probleme bei der Zahnstellung untersuchen zu lassen.

Sprache und Kommunikation

Für manche Menschen mit RYR-1-Muskelerkrankungen kann es aus folgenden Gründen schwierig sein, zu sprechen:

- Schwäche der Mundmuskulatur (Lippen, Zunge, Gaumen)
- Eine schwache Stimme
- Schwierigkeiten bei der Steuerung der Atmung
- Strukturelle Anomalien im Mund

Bei einigen Betroffenen mit RYR-1-Muskelerkrankungen führt die Muskelschwäche dazu, dass beim Sprechen zu viel Luft aus der Nase kommt. Das Geräusch der beim Sprechen durch die Nase entweichenden Luft wirkt sich auf die Sprachqualität aus und wird als „Hypernasalität“ bezeichnet. Andere mit RYR-1-Muskelerkrankungen haben Schwierigkeiten mit undeutlicher oder langsamer Sprache (**Dysarthrie**).

Ein Logopäde kann bei solchen Störungen helfen. Logopäden unterstützen den Patienten dabei zu lernen, seine Atmung zu steuern und deutlich zu sprechen. Bei schwerwiegenderen Problemen können andere Kommunikationsmittel helfen, **einschließlich Unterstützte Kommunikation**. Der Logopäde kann Gebärdensprache, Gestik und das Schreiben vermitteln. Alternativ können auch Geräte oder Kommunikationstafeln eingesetzt werden, um die Kommunikation zu erleichtern und die eigene Stimme zu schonen.

Kapitel 8

Berücksichtigungen zum Thema Schule

Anmerkung: Dieses Kapitel bezieht sich in erster Linie auf das Leistungsangebot für Kinder mit Behinderungen an den Schulen der Vereinigten Staaten von Amerika. Es unterscheidet sich vermutlich von den Leistungen, die in anderen Ländern angeboten werden. Bitte erkundigen Sie sich bei Ihrer Schule, welche Leistungen vor Ort angeboten werden.

Begriffe, die Ihr Betreuer eventuell verwendet

Anpassung: Eine veränderte Vorgehensweise des Schülers beim Erlernen von Inhalten

Kostenlose und angemessene öffentliche Schulausbildung

Allgemeiner Lehrplan

US-amerikanisches Bildungsgesetz für Personen mit Behinderungen

Individualisierter Lehrplan

Am wenigsten einengende Umwelt

Modifikation: Eine Änderung dessen, was dem Schüler beigebracht wird oder was von ihm erwartet wird

Speziell konzipierter Unterricht

Plan 504: Ein Entwurf dafür, wie die Schule einen Schüler mit einer Behinderung unterstützt und Hindernisse beim Lernen beseitigt. Dies unterscheidet sich von einem individualisierten Lehrplan darin, dass er keinen speziell konzipierten Unterricht anbietet, um die besonderen Lernbedürfnisse eines Kindes zu erfüllen.

DAS US-AMERIKANISCHE BILDUNGSGESETZ FÜR PERSONEN MIT BEHINDERUNGEN

Das **US-amerikanische Bildungsgesetz für Personen mit Behinderungen** verpflichtet öffentliche Schulen zur Bereitstellung von Sonderunterricht und damit verbundenen Dienstleistungen für berechnigte Schüler. Das Gesetz beinhaltet die Anforderung des Programms „Kinder finden“, bei der alle Schulbezirke alle Kinder mit einer bekannten oder vermuteten Behinderung identifizieren, aufsuchen und begutachten müssen, um den Bedarf an Dienstleistungen zu ermitteln. Mit dem Mandat „Kinder finden“ ist jedes Kind einbezogen, unabhängig davon, wo es zur Schule geht:

- Kinder ab der Geburt bis zum Alter von 21 Jahren
- Kinder, die eine öffentliche, eine Privat-, Konfessions- oder sonstige Schule besuchen
- Kinder, die obdachlos sind oder keinen festen Wohnsitz haben
- Migrantenkinder
- Mündel des Staates

Die Schulbezirke müssen alle Kinder mit Behinderungen erfassen. In der Regel werden diese Kinder im Rahmen eines allgemeinen Screening-Verfahrens auffindig gemacht. Kinder, die noch nicht eingeschult sind, können von einem Krankenhaus, Arzt oder einer anderen Hilfsorganisation zugewiesen werden. Eltern können jederzeit um Unterstützung bitten. Schulen fordern Familien in der Umgebung oft allgemein dazu auf, Kinder ein- bis zweimal pro Jahr hinsichtlich ihrer Seh-, Hör-, Sprech- und Sprachfähigkeiten sowie ihrer sozial-emotionalen Kompetenzen untersuchen zu lassen. Sobald das Kind eingeschult ist, werden Schulen durch allumfassende Kontrollen, Lehrerberichte und Elternberichte auf Kinder mit Behinderungen aufmerksam. Wenn die Schule ein Kind als Risikokind ermittelt, wird eine weitere Vorsorgeuntersuchung oder eine offizielle Beurteilung durchgeführt.

Die Anspruchsberechtigung wird nach einer umfassenden psycho-pädagogischen Bewertung durch das multidisziplinäre Team der Schule bestimmt. Auch die Eltern nehmen an der Bewertung teil. Als Voraussetzung für die Inanspruchnahme von Sonderunterricht müssen die schulischen Leistungen des Kindes durch die Behinderung „nachteilig betroffen“ sein. Es sei darauf hingewiesen, dass ein Kind, nur weil es mit einer Störung diagnostiziert wird, nicht automatisch für eine „Lernbehinderung“ eingestuft wird. Ein Kind hat nur dann Anspruch auf „Sonderunterricht“, wenn das Schulteam ermittelt, dass die Störung des Kindes seine schulische Leistung beeinträchtigt. Der Begriff „schulische Leistung“ ist weit gefasst und umfasst nicht nur schulische Leistungen (d.h. Noten), sondern auch die Fähigkeit zu sozialen zwischenmenschlichen Beziehungen und zur Anpassungsfähigkeit. Wichtig ist, dass ein Kind ohne eine offiziell diagnostizierte Störung dennoch für „Sonderunterricht“ in Frage kommt, wenn eine Beeinträchtigung der „schulischen Leistung“ vorliegt.

Ein Elternteil kann eine Evaluation des Kindes verlangen. Wenn jedoch kein pädagogisches Problem erkennbar ist, kann die Schulleitung dies ablehnen. Die Schulleitung muss den Eltern ihren Beschluss schriftlich mitteilen. Sollte die Streitfrage zwischen den Eltern und der Schule bezüglich der Erforderlichkeit von Sonderunterricht fortbestehen, können Schule und Eltern ein offizielles Streitbeilegungsverfahren einleiten.

Wie vom US-amerikanischen Bildungsgesetz für Personen mit Behinderungen vorgeschrieben, müssen die schulischen Leistungen eines Kindes durch eine Behinderung in einer (oder mehreren) der folgenden 13 Kategorien „nachteilig betroffen“ sein, um Sonderunterricht in Anspruch nehmen zu können:

BEHINDERUNGSKATEGORIEN FÜR DEN SONDERUNTERRICHT GEMÄSS DEM US-AMERIKANISCHES BILDUNGSGESETZ FÜR PERSONEN MIT BEHINDERUNGEN

Kategorie	Definition
<p>Spezifische Lernschwierigkeiten</p>	<p>Beeinträchtigt die Fähigkeit eines Kindes zum Lesen, Schreiben, Hören, Sprechen, logischem Denken oder Rechnen. Einschließlich (aber nicht beschränkt auf):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grundkenntnisse im Lesen • Hörverständnis • Berechnung in der Mathematik • Problemlösung in der Mathematik • Mündliche Ausdrucksfähigkeit • Leseverständnis • Lesefertigkeiten • Schriftlicher Ausdruck <p>Weitere Begriffe, die eventuell verwendet werden: Legasthenie, Dyskalkulie, Dysgraphie.</p>
<p>Andere gesundheitliche Beeinträchtigungen</p>	<p>Schränkt die Kraft, Energie oder Wachsamkeit eines Kindes ein. Einschließlich chronischer oder akuter Gesundheitsprobleme (aber nicht beschränkt auf):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma • Aufmerksamkeitsdefizitstörung • Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung • Diabetes • Epilepsie • Herzleiden • Hämophilie • Bleivergiftung • Leukämie • Sichelzellenanämie • Das Tourette-Syndrom
<p>Autismus/ Autismus-Spektrum-Störung</p>	<p>Entwicklungsstörungen, die soziale Interaktionen, verbale und nonverbale Kommunikation beeinträchtigen. Die Störungen treten in der Regel vor dem dritten Lebensjahr auf.</p>

BEHINDERUNGSKATEGORIEN FÜR DEN SONDERUNTERRICHT GEMÄSS DEM US-AMERIKANISCHES BILDUNGSGESETZ FÜR PERSONEN MIT BEHINDERUNGEN (Fortsetzung)

Kategorie	Definition
<p>Emotionale Störungen</p>	<p>Ein Zustand, der über einen langen Zeitraum eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften in erheblichem Maße aufweist. Einschließlich (aber nicht beschränkt auf):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Unfähigkeit zu lernen lässt sich nicht durch intellektuelle, sensorische oder gesundheitliche Faktoren erklären • Die Unfähigkeit, zufriedenstellende Beziehungen zu Gleichaltrigen und Lehrern aufzubauen oder aufrechtzuerhalten • Unangemessenes Verhalten oder Gefühle unter normalen Umständen • Allgemeine Stimmungslage der Unzufriedenheit oder Depression • Neigung zu körperlichen Symptomen oder Ängsten im Zusammenhang mit schulischen oder persönlichen Problemen
<p>Beeinträchtigung der Sprechweise oder der Sprachentwicklung</p>	<p>Schwierigkeiten beim Sprechen oder Sprachgebrauch. Einschließlich (aber nicht beschränkt auf):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sprachverzögerung • Stottern
<p>Sehbehinderung, einschließlich Erblindung</p>	<p>Sehbehinderungen, die die schulische Leistung beeinträchtigen, auch nachdem sie korrigiert wurden. Einschließlich (aber nicht beschränkt auf):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erblindung • Partieller Sehverlust
<p>Gehörlosigkeit</p>	<p>Beeinträchtigungen bei der Verarbeitung sprachlicher Informationen durch das Gehör, mit oder ohne Verstärkung. Einschließlich (aber nicht beschränkt auf):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Unfähigkeit, alle oder die meisten Geräusche zu hören, selbst mit Hörgerät
<p>Taubblindheit</p>	<p>Starker Hör- und Sehverlust zur gleichen Zeit. Die Bedürfnisse des Kindes werden nicht mit Programmen abgedeckt, die sich ausschließlich auf gehörlose ODER blinde Personen beziehen.</p>

BEHINDERUNGSKATEGORIEN FÜR DEN SONDERUNTERRICHT GEMÄSS DEM US-AMERIKANISCHES BILDUNGSGESETZ FÜR PERSONEN MIT BEHINDERUNGEN (Fortsetzung)

Kategorie	Definition
<p>Orthopädische Beeinträchtigung*</p> <p>*am meisten zutreffend bei RYR-1-Myopathien</p>	<p>Beeinträchtigung der motorischen Funktion oder Fähigkeit im Körper. Einschließlich (aber nicht beschränkt auf):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kongenitale Myopathien (z.B. RYR-1-Myopathie) und Dystrophien (z.B. Duchenne-Syndrom) • Erworbene Krankheiten, wie Poliomyelitis • Andere: Zerebralparese, Amputationen oder Posttrauma
<p>Lernbehinderung</p>	<p>Dieser Begriff wird nicht mehr als „mentale Retardierung“ bezeichnet. Deutlich eingeschränkte allgemeine intellektuelle Funktionsfähigkeit, die gleichzeitig mit Defiziten im Anpassungsverhalten besteht, was sich negativ auf die schulische Leistung eines Kindes auswirkt. Einschließlich (aber nicht beschränkt auf):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Down-Syndrom
<p>Schädel-Hirn-Trauma (SHT)</p>	<p>Hirnverletzung, die durch äußere physische Gewalt (z.B. Trauma) verursacht wird und zu einer funktionellen Behinderung, Lernbehinderung und/oder psychosozialer Beeinträchtigung führt.</p>
<p>Mehrfachbehinderung</p>	<p>Mehr als eine der oben genannten Bedingungen gleichzeitig.</p>

Insbesondere in den oben genannten Kategorien „Andere gesundheitliche Beeinträchtigung“ und „orthopädische Beeinträchtigung“ können Kinder mit RYR-1-Myopathien für Sonderunterricht in Frage kommen.

INDIVIDUALISIERTER LEHRPLAN

Sobald festgestellt worden ist, dass ein Kind Anspruch auf Sonderunterricht hat, ist der nächste Schritt die Erstellung eines **Individualisierten Lehrplans**. Der individualisierte Lehrplan ist ein gesetzliches Dokument, das sicherstellt, dass das Kind eine **kostenlose und angemessene öffentliche Schulausbildung** in der **am wenigsten einengenden Umwelt** erhält. Wird ein Kind als anspruchsberechtigt für Sonderunterricht (wie vom US-amerikanischen Bildungsgesetz für Personen mit Behinderungen vorgegeben) befunden, hat es innerhalb von 30 Tagen nach dem ersten Befund Anspruch auf einen individualisierten Lehrplan. Das Team für den individualisierten Lehrplan ist - wie auch andere Aspekte der Betreuung einer RYR-1-Muskelerkrankung - multidisziplinär. Die Eltern sind immer Teil des Teams.

Wer ist im Team für den individualisierten Lehrplan?

Folgende Personen sollten unbedingt zum Team für den individualisierten Lehrplan gehören:

- Ein Elternteil oder Erziehungsberechtigter
- Ein Vertreter für die Schule (z.B. Schulleiter, stellvertretender Schulleiter usw.)
- Ein oder mehrere Lehrkräfte für Allgemeinbildung
- Ein oder mehrere Lehrkräfte für Sonderpädagogik
- Ein Schulpsychologe oder eine andere Person, die Evaluierungsergebnisse auswerten kann
- Andere Personen mit Kenntnissen oder Fachkenntnissen, die zur Unterstützung Ihres Kindes benötigt werden (z.B. Logopäde, Ergotherapeut, Physiotherapeut, Schulkrankenpfleger usw.)
- Das Kind (je nach Alter)

Nach Wunsch können andere Personen (Fürsprecher, Arzt oder andere Experten) eingeladen werden.

Es ist entscheidend, dass der individualisierte Lehrplan den individuellen Bedürfnissen Ihres Kindes gerecht wird. Der individualisierte Lehrplan sollte vor der Bereitstellung von Dienstleistungen durch die Schule erarbeitet und von allen Lehrern des Kindes umgesetzt werden. Das Gesetz schreibt vor, dass das Team für den individualisierten Lehrplan mindestens einmal pro Jahr zusammenkommt. Jedes Team-Mitglied, einschließlich der Eltern, kann jedoch jederzeit ein Treffen erbitten.

Wie setzt sich der individualisierte Lehrplan zusammen?

Der individualisierte Lehrplan sollte sich mit allen Themenbereichen befassen, die erforderlich sind, um dem Kind zum Erfolg zu verhelfen, einschließlich der Inanspruchnahme damit verbundener Dienstleistungen (z.B. Beratung, elterliche Unterstützung und Transportmittel usw.), damit das Kind seine schulischen Ziele erreichen kann. Der individualisierte Lehrplan muss Folgendes enthalten:

1. Angabe zum aktuellen Stand der schulischen und funktionellen Leistungen des Kindes. Folgende Punkte sind zu berücksichtigen:
 - a. Wie wirkt sich die Behinderung des Kindes auf seine Einbindung in den allgemeinen Lehrplan aus?
 - b. Eine Angabe zum derzeitigen Leistungsstand des Kindes muss enthalten sein:
 - i. Wie schneidet das Kind derzeit in der Schule ab?
 - ii. Wie beeinflusst die Behinderung seine Leistungen im Unterricht?

Wie setzt sich der individualisierte Lehrplan zusammen? (Fortsetzung)

2. Benennung von messbaren, jährlichen Zielsetzungen:
 - a. Sind die Bedürfnisse des Kindes einmal festgelegt, arbeitet das Team für den individualisierten Lehrplan daran, geeignete schulische und funktionelle Ziele zu entwickeln, um diesen Bedürfnissen gerecht zu werden. Jahresziele beschreiben, was das Kind innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten leisten oder lernen soll.
 - i. Benchmarks oder kurzfristige Ziele:
 1. Wird nur für SchülerInnen benötigt, die sich einer alternativen Beurteilung unterziehen, die auf alternative Leistungsstandards ausgerichtet ist.
 2. Wird verwendet, wenn der Schüler aufgrund von Leistungen, die unter dem Klassenniveau liegen, bestimmte akademische Ziele hat.
3. Beschreibung, wie und wann der Fortschritt des Kindes in Bezug auf die Jahresziele gemessen wird.
4. Angaben zum Sonderunterricht und der damit verbundenen Dienstleistungen, die dem Kind zur Verfügung gestellt werden:
 - a. Die Messung und Berichterstattung des Fortschritts
 - i. Der individualisierte Lehrplan muss beschreiben, wie der Fortschritt gemessen wird und wann er den Eltern mitgeteilt wird:
 1. Wer erfasst die Daten?
 2. Wie werden sie erfasst?
 3. Wie oft werden sie erfasst?
 4. Wie werden die Daten an das Team für den individualisierten Lehrplan, einschließlich der Eltern, weitergegeben?
 - b. Damit verbundene Dienstleistungen:
 - i. Bereiche, in denen der Schüler eventuell zusätzliche Unterstützung benötigt:
 1. Logopädie.
 2. Ergotherapie.
 3. Physiotherapie.
 4. Psychologische Betreuung.
 5. Berufsberatung.
5. Programmmodifikationen oder Hilfsmittel für das Schulpersonal, mit denen das Kind den jährlichen Zielen näher gebracht werden kann. Dazu zählen beispielsweise die Teilnahme an außerschulischen und nichtakademischen Aktivitäten.
6. Begründung, inwieweit ein Kind nicht mit nicht-behinderten Gleichaltrigen teilnehmen wird.

Wie setzt sich der individualisierte Lehrplan zusammen? (Fortsetzung)

7. Auflistung der individuellen Anpassungen, die notwendig sind, um die akademische und funktionelle Leistung im Rahmen der landes- und bezirkswerten Bewertungen zu messen.
8. Weitere Fragen, die zu klären sind: Wann sollen die geplanten Hilfsleistungen beginnen? Wo werden sie stattfinden? Wie lange dauert eine „Sitzung“?

Wie schreibt man ein Jahresziel?

Die Ziele des individualisierten Lehrplans müssen wie folgt sein:

1. Konkret:
 - a. Zielbereiche der akademischen und funktionalen Leistung.
 - b. Klare Beschreibungen von Kenntnissen und Kompetenzen einbeziehen.
2. Messbar:
 - a. Mittel beinhalten, die man zählen oder beobachten kann.
 - b. Eltern und Lehrern mitteilen, wie viel Fortschritt seit der letzten Messung erzielt wurde.
3. Handlungsbezogener Aussagen verwenden:
 - a. Mit Formulierungen wie „Das Kind wird bis 100 zählen können...“
 - b. Die Ziele des individualisierten Lehrplans enthalten 3 Komponenten:
 - i. Die Verhaltensweise (Verbesserung, Verschlechterung oder beibehaltend).
 - ii. Bedürfnisbereich (Lesen, Sozialkunde, Übergang, Kommunikation usw.).
 - iii. Erreichungsgrad (dem Alter entsprechend, ohne Hilfe).
4. Realistisch:
 - a. Auf die besonderen Bedürfnisse des Schülers eingehen, die sich aus seiner Behinderung ergeben und die NICHT auf den Lehrplänen der Bezirke/ Bundesstaaten oder in anderen Normen aufgeführt sind.
5. Zeitlich begrenzt:
 - a. Was muss das Kind nach einem Jahr Sonderunterricht wissen und tun können?
 - b. Die zeitliche Begrenzung bietet eine regelmäßige Kontrolle:
 - i. Monatlich, vierteljährlich, halbjährlich, schuljährlich.

Kinder an weiterführenden Schulen benötigen Pläne, die sie beim erfolgreichen Übergang von der Sekundarschule in das Leben danach unterstützen. Diese Planung sollte zu Beginn der weiterführenden Schule erfolgen. Daher erfordert der individualisierte Lehrplan einen „Übergangsplan“. Der Übergangsplan sollte alle Bereiche der Bedürfnisse nach der weiterführenden Schule erörtern, einschließlich wie das Kind den Scholastic Assessment Test (SAT), den American College Testing (ACT) oder andere standardisierte Aufnahmeprüfungen für die Hochschule ablegen wird.

Wenn ein Kind einen individualisierten Lehrplan benötigt, erkennt das Schulteam an, dass das Kind einen **speziell konzipierten Unterricht** benötigt, um von seinem Lernumfeld zu profitieren. Der speziell konzipierte Unterricht wird normalerweise von Lehrkräften für Sonderpädagogik bereitgestellt, kann aber auch von einem entsprechenden Dienstleister zur Verfügung gestellt werden. Um dem Mandat zur Erbringung von Dienstleistungen im Rahmen einer am wenigsten einengenden Umwelt gerecht zu werden, werden Familien unter Umständen auf folgende Situationen treffen:

1. Eine Reihe von Lehrplänen aus dem Bereich des kooperativen Lehrens (gemeinsames Unterrichten von allgemeinen Lehrkräften und Lehrkräften für Sonderpädagogik)
2. Push-in (Lehrkräfte für Sonderpädagogik kommen in den Unterricht für Allgemeinbildung, um bestimmten Kindern zu helfen)
3. Das Kind wird für die folgende Zeitspanne pro Tag aus dem Unterricht für Allgemeinbildung genommen:
 - a. Vorübergehend: höchstens 20% der Zeit
 - b. Ergänzend: zwischen 20%-80% der Zeit
 - c. Vollzeit: 80% oder länger

Anpassungen und Modifikationen

Darüber hinaus kümmert sich die Schule um die notwendigen **Anpassungen** und **Modifikationen**.

Wenn ein Kind eine **Anpassung** in Anspruch nimmt, wird die Art und Weise, wie es lernt, verändert. Beispiele für Anpassungen sind:

- Ihr Kind legt Prüfungen in einem ruhigen Raum ab
- Lehrkräfte sollten beim Unterrichten von Schlüsselkonzepten regelmäßig auf das Kind eingehen
- Änderungen in der Präsentation einer Unterrichtseinheit
- Hilfestellung, die dem Kind beim Erwerb bestimmter Kompetenzen zugute kommt
- Unterstützung bei emotionalen oder sozialen Herausforderungen

Anpassungen und Modifikationen (Fortsetzung)

Im Gegensatz dazu ändert eine **Modifikation** das, was gelehrt wird oder was das Kind lernen soll. Beispiele für Modifikationen sind:

- Die Gesamtzahl der Mathematikaufgaben oder Rechtschreibwörter reduzieren
- Das Tempo bei der Umsetzung des Lehrplans ändern
- Unterrichten auf dem Leistungsniveau des Kindes, nicht auf der Klassenstufe

Weitere Informationen finden Sie unter:

www.understood.org/en/learning-thinking-differences/treatments-approaches/educational-strategies/the-difference-between-accommodations-and-modifications

Alle können in einem individualisierten Lehrplan verwendet werden.

Die Anspruchsberechtigung für Sonderunterricht räumt Familien auch *verfahrensrechtliche Schutzvorkehrungen und das Recht auf ein ordnungsgemäßes Verfahren ein*. Verfahrensrechtliche Schutzvorkehrungen sollen sicherstellen, dass Kinder und ihre Familien eine kostenlose und angemessene öffentliche Schulausbildung erhalten und vor einer Diskriminierung geschützt sind. Diese Schutzvorkehrungen bieten auch mehrere Alternativen zur Beilegung von Streitigkeiten zwischen Schulen und Familien.

Das Recht auf ein ordnungsgemäßes Verfahren garantiert, dass Personen das Recht auf eine rechtmäßige Gesetzesanwendung haben. Sie dienen dazu, angemessene Entscheidungsfindung und Hilfsdienste für Kinder mit Behinderungen zu erleichtern.

Was ist ein Plan 504?

Abschnitt 504 des Rehabilitationsgesetzes der Vereinigten Staaten von 1973 hat zum Ziel, Eltern und Schulen dabei zu unterstützen, gemeinsam einen Lehrplan zu entwerfen, um Kindern mit Behinderungen zu helfen. **Der Plan 504** gibt vor, wie Lehrer einen Schüler im Unterricht unterstützen sollen. Der Plan 504 und der individualisierte Lehrplan haben das gleiche Ziel: sicherzustellen, dass ein Kind mit einer Behinderung am Schulunterricht teilnehmen kann. Beide garantieren eine kostenlose und angemessene öffentliche Schulausbildung. Die Pläne 504 unterscheiden sich jedoch insofern von einem individualisierten Lehrplan, als sie keinen speziell konzipierten Unterricht vorsehen, der auf die einzigartigen Lernbedürfnisse eines Kindes eingehen.

Es gibt keine festen Regeln dafür, wie Pläne 504 aussehen sollen. In der Regel wird das Kind in einer allgemeinbildenden Klasse unterrichtet und erhält dort Betreuung, Anpassungen und Lernhilfen. In seltenen Fällen enthält der Plan 504 **Modifikationen**.

Die Vorgehensweise für die Erstellung des Plans 504 ist von einem Schulbezirk zum anderen unterschiedlich. In einigen Fällen beantragen die Eltern über einen Koordinator des Schulbezirks einen Plan 504. In anderen Fällen wird er von den Schulen bereitgestellt. Schulen können ihn sogar für Kinder bereitstellen, die keinen Anspruch auf Sonderunterricht haben, aber andere Arten der allgemeinen Unterstützung benötigen. Eine offizielle Bewertung ist für einen Plan 504 nicht erforderlich.

Sobald ein Plan 504 beantragt oder bereitgestellt wird, vereinbart die Schule eine Besprechung, um festzustellen, welche Art von Unterstützung das Kind benötigt. Die meisten Schulen beziehen die Eltern in die Ausarbeitung des Plans ein, aber sie sind dazu nicht verpflichtet. Gemäß dem US-amerikanischen Rehabilitation Act von 1973 haben Familien das Recht, benachrichtigt zu werden, wenn bei ihrem Kind eine Behinderung erkannt wird. Die Eltern haben auch das Recht, die Unterlagen ihres Kindes einzusehen. Eltern können auch widersprechen, wenn sie mit dem Ablauf des Plan 504 nicht einverstanden sind.

Was ist ein allgemeiner Lehrplan?

Eltern und Schulleiter können einen **allgemeinen Lehrplan** entwickeln. Im Verhältnis zum individualisierten Lehrplan und zum Plan 504 stellt der allgemeine Lehrplan den informelleren Plan dar. Häufig handelt es sich dabei um eine Vereinbarung zwischen der Lehrkraft, dem Schulleiter und der Familie. Der Vorteil eines allgemeinen Lehrplans besteht darin, dass er je nach den Bedürfnissen des Kindes sofort umgesetzt werden kann. Ein solcher Plan kann eingesetzt werden, während ein individualisierter Lehrplan oder ein 504-Plan noch erarbeitet wird. Ein „Gehirnerschütterungsplan“ ist ein Beispiel für einen allgemeinen Lehrplan und ermöglicht es Lehrern, sofort die richtigen Maßnahmen zu ergreifen, um das Lernen des Kindes zu unterstützen.

Fürsprecher Ihres Kindes

Als Elternteil oder Erziehungsberechtigter sind Sie der leibliche Fürsprecher Ihres Kindes. Sie sind der erste Erzieher Ihres Kindes. Sie sind für das Wohl Ihres Kindes verantwortlich. Das Wohl Ihres Kindes liegt Ihnen am Herzen, und Sie kennen Ihr Kind besser als jeder andere. Sie haben die Befugnis, Entscheidungen über die Ausbildung Ihres Kindes zu beeinflussen.

Als Fürsprecher Ihres Kindes haben Sie mehrere Ziele:

- Sorgen Sie dafür, dass die Schule eine kostenlose und angemessene öffentliche Schulausbildung zur Verfügung stellt
- Bestimmen Sie, welche unterstützenden Maßnahmen erforderlich sind, um den besonderen Bedürfnissen Ihres Kindes gerecht zu werden
- Bauen Sie eine positive Beziehung zur Schule auf

Hier sind einige Überlegungen dazu:

- Welche langfristigen Ziele haben Sie für Ihr Kind?
- Was sind die Stärken Ihres Kindes?
- Was muss Ihr Kind lernen, um diese Ziele zu erreichen?
- Welche Art von Betreuung und Unterstützung braucht Ihr Kind?

Was kann ich als Fürsprecher meines Kindes tun?

- Holen Sie Fakten und Informationen ein. Strukturieren Sie alle Dokumente. Sie können hilfreich sein, wenn Sie Meinungsverschiedenheiten mit der Schule haben.
- Bewahren Sie schriftliche Unterlagen auf. Unterlagen sind der Schlüssel zum Erfolg.
- Stellen Sie Fragen. Hören Sie sich die Antworten genau an.
- Identifizieren Sie Probleme. Betrachten Sie sie aus allen Perspektiven.
- Schlagen Sie Lösungen vor.
- Informieren Sie sich über Ihren zuständigen Schulbezirk. Welche Dienstleistungen kann er gut erbringen? Welchen Ruf hat er für die Erbringung von Dienstleistungen?
- Kennen Sie Ihre Rechte.
- Beachten Sie, dass Ihr Kind laut Gesetz eine „angemessene“ Schulausbildung erhalten muss. Damit ist nicht „die beste Schulausbildung“ oder eine „Schulausbildung, die das Potenzial Ihres Kindes maximiert“ gemeint.
- Machen Sie sich mit den Verfahren vertraut, die Sie zur Durchsetzung Ihrer Rechte und der Rechte Ihres Kindes benötigen.

Quelle: Wright P. Advocating for your child—getting started. Abgerufen am 19.2.20 unter www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm

Steht mir Hilfe zur Verfügung?

Sie müssen dies nicht alleine tun. Es gibt Experten und Ressourcen, die Ihnen helfen können.

- Laienanwälte setzen ihr Fachwissen und ihre Fachkenntnisse ein, um Eltern bei Schulproblemen zu helfen.
- Pädagogische Fürsprecher bewerten Kinder mit Behinderungen. Sie sprechen Empfehlungen zu Dienstleistungen, Unterstützung und speziellen Lehrplänen aus.
- Viele Lehrkräfte und Anbieter von Förderunterricht verstehen sich als Fürsprecher. Allerdings sind sie in ihren Möglichkeiten eventuell eingeschränkt, da sie Mitarbeiter des Schulbezirks sind.
- Wenden Sie sich an so viele relevante Personen wie möglich. Jede Schule hat einen Schulpsychologen. Sie können sie bei Bedarf um Hilfe bitten.

Ihr Bundesstaat oder Ihre Region verfügt ggf. über Hotlines und Vermittler, die Ihnen dabei helfen, die Dienste zu beschaffen, die Ihr Kind benötigt. Weitere kostenlose Ressourcen sind Fürsprecher für Sonderunterricht, Online-Fürsprecher und Elternorganisationen. Bei Bedarf können auch lokale Anwaltskanzleien und Interessenverbände helfen, allerdings handelt es sich dabei häufig um kostenpflichtige Dienstleistungen.

Ressourcen

Wrightslaw/Self Advocacy: www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them):
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: www.understood.org

Overseas Schools Offering Support to Children with Special Needs 2017-2018:
www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf

Protecting Students with Disabilities: www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html

Tipps für das Gespräch mit Ihrem Arzt

- Erstellen Sie vor dem Termin eine Liste mit Fragen und Bedenken. Erkundigen Sie sich bei der Schulleitung, ob sie Fragen hat, die Sie beim Arzt stellen können.
- Stellen Sie Fragen und vergewissern Sie sich, dass Sie die Diagnose und die Behandlung verstehen.
- Informieren Sie sich über die Symptome, wie sie aussehen, und wie sie sich verändern.
- Informieren Sie sich über die Fähigkeiten und Einschränkungen Ihres Kindes.
- Erkundigen Sie sich, wie Sie Zugriff auf ärztliche Unterlagen erhalten und wie Sie Behandlungspläne, Medikamente und Unterlagen auflisten können, die Sie der Schule zur Verfügung stellen.
- Erfragen Sie die Kontaktinformationen des Arztes und die beste Art und Weise, mit ihm/ihr zu kommunizieren, falls die Schule weitere Informationen benötigt.
- Erkundigen Sie sich, ob die Arztpraxis eine Kontaktperson für die Schule hat.
- Machen Sie Notizen oder bitten Sie ein Familienmitglied oder einen Freund, Notizen zu machen.

- Stellen Sie sicher, dass Sie dem Schulpersonal schriftliche Anweisungen Ihres Arztes vorlegen. Dadurch lässt sich hervorragend auf die notwendige medizinische Unterstützung aufmerksam machen.

Die Schulausbildung findet in den Schulen durch ein Team statt, dem Eltern und Schüler angehören. Wenn Sie mit Ihrer Schulleitung sprechen, bemühen Sie sich um einen Konsens mit Ihrem Team, die gewünschten Ergebnisse zu erzielen.

Tipps für Gespräche mit Ihrer Schulleitung

- Denken Sie daran, dass Sie der Experte hinsichtlich der Stärken und Bedürfnisse Ihres Kindes sind
- Lernen Sie, soweit möglich, vor Beginn des Schuljahres die Lehrer, Assistenten und Hilfskräfte kennen, die mit Ihrem Kind zu tun haben werden.
- Erklären Sie, wie sich die RYR-1-Muskelerkrankung auf Ihr Kind auswirkt - verteilen Sie ein detailliertes Informationsblatt über die Auswirkungen der RYR-1-Muskelerkrankung auf Ihr Kind sowie über dessen spezifische Bedürfnisse
- Machen Sie Vorschläge, wie sie Unterstützung leisten können
- Geben Sie dem Schulpersonal die Möglichkeit, Fragen zu stellen
- Vereinbaren Sie während des Schuljahres regelmäßige Gespräche bzw. Kontaktaufnahme.
 - Einigen Sie sich auf die bevorzugte Kommunikationsmethode (E-Mail, Text, Telefonat oder persönliche Treffen usw.)
 - Einigen Sie sich darauf, wie oft die Kommunikation erfolgen soll
 - Verfolgen Sie die Fortschritte Ihres Kindes
- Halten Sie die Lehrer auf dem Laufenden
 - Seien Sie bereit, über die Fähigkeiten und Einschränkungen Ihres Kindes zu sprechen
 - Erklären Sie, welche Herausforderungen zu erwarten sind, und besprechen Sie gemeinsam, wie diese im Unterricht oder in Fächern wie Turnen, Kunst oder Musik Probleme verursachen können
 - Besprechen Sie alle Medikamente, die Ihr Kind in der Schule einnehmen muss
 - Geben Sie dem Lehrer eine kurze Zusammenfassung der medizinischen Unterlagen Ihres Kindes
 - Informieren Sie den Lehrer über voraussichtliche Abwesenheiten, um Symptome zu bewältigen oder Arzttermine wahrzunehmen
 - Legen Sie schriftlich fest, mit wem sie Informationen austauschen können

Besondere Berücksichtigungen für Kinder mit RYR-1-Muskelerkrankungen

Die Schulen müssen wissen, wie sich die RYR-1-Muskelerkrankung bei Ihrem Kind konkret zeigt. Dazu zählt auch, dass aufgrund anhaltender Müdigkeit zusätzliche Zeit für Ruhepausen eingeplant werden sollte. Angesichts der Tatsache, dass einige Kinder unter Hitzeintoleranz leiden, ist es ggf. notwendig, Vorkehrungen zur Kontrolle und Sicherstellung einer angemessenen Klassenraumtemperatur zu treffen. Andere Kinder benötigen unter Umständen begleitende Hilfestellung durch Assistenten. Einige zu berücksichtigende Aktivitäten:

KLASSENZIMMER

- Planen Sie, wie sich Ihr Kind auf den Boden setzen und wieder aufstehen kann.
- Planen Sie alternative Sitzmöglichkeiten und Zeiten für die Gewichtsverlagerung, wenn Ihr Kind im Rollstuhl sitzt.
- Integrieren Sie spezielle Geräte im Klassenzimmer (z.B. Stehgerät, Gangtrainer, andere Hilfsmittel).
- Überprüfen Sie potenzieller Hindernisse in jedem Unterrichtsraum. Berücksichtigen Sie die Platzierung von Ablagen oder Spinden, Garderoben- und Rucksackhaken, Pult, Tischen und Stühlen, Mülleimern usw. Berücksichtigen Sie alle Gemeinschaftsbereiche und allgemeinen Verbrauchsmaterialien wie Kopfhörer, Bleistiftspitzer, Unterrichtsbücher, Postbox, Verhaltenslisten, Schulmaterial usw.
- Wenn Sie zwei Sätze Bücher haben, eines für den Unterricht und eines für zu Hause, erspart dies dem Kind einem schweren Rucksack.

TOILETTEN

- Achten Sie darauf, dass die Toiletten gemäß den Bedürfnissen Ihres Kindes zugänglich sind. Berücksichtigen Sie die Toilette, das Waschbecken, den Seifen- und Handtuchspender sowie die Art der Ausstattung, die Ihr Kind für die Benutzung der Toilette benötigt (z. B. einen speziellen Toilettensitz, ein Schiebebrett, einen größeren Toilettenraum usw.).

SCHULBUSSE

- Bedenken Sie, wie Ihr Kind in den Bus ein- und aussteigen wird - kann es die Treppe sicher bewältigen oder muss es den Hebelift benutzen?
- Prüfen Sie, ob ein zusätzlicher Busmitarbeiter benötigt wird.
- Wenn Ihr Kind im Rollstuhl sitzt, stellen Sie sicher, dass das Personal weiß, wie man Rollstühle richtig festschnallt.
- Planen Sie für Klassenfahrten.

KANTINEN

- Stellen Sie sicher, dass Ihr Kind einen zugänglichen Sitzplatz mit seiner Klasse hat.
- Stellen Sie sicher, dass die Warteschlangen, das Essen und die Kasse für Ihr Kind zugänglich sind.
- Achten Sie darauf, dass alle Türen (d.h. Klassenzimmer, Kantine und zur Pause) zugänglich sind.

AULEN

- Überlegen Sie sich, wo die Klasse Ihres Kindes während den Veranstaltungen und Versammlungen sitzen wird.
- Ermitteln Sie, ob Ihr Kind die Stufen auf der Sitztribüne bewältigen kann.
- Bereiten Sie sich auf alle Situationen vor, in denen es notwendig ist, auf dem Boden zu sitzen. Kann Ihr Kind selbstständig vom Boden aufstehen oder braucht es Hilfe? Wenn ja, wer wird diese Hilfe leisten?

SICHERHEIT

Schulsicherheitsübungen (Feuer, Wirbelsturm, Evakuierung, Schutzräume vor Ort):

- Besprechen Sie den Evakuierungsplan von jeder einzelnen Stelle in der Schule. Es ist sicherzustellen, dass sie bei Bedarf für den Rollstuhl zugänglich sind.
- Planen Sie, wie die Übungen durchgeführt werden, einschließlich dessen, wer Ihrem Kind helfen wird.

GÄNGE

- Planen Sie den Zugang zu Rampen und Geländern für Ihr Kind.
- Überlegen Sie, wie weit es für Ihr Kind zum Spind ist.
- Lassen Sie Ihr Kind den Aufzug statt der Treppe benutzen.
- Überprüfen Sie, ob Ihr Kind mehr Zeit braucht, um sich durch die Gänge zu bewegen.

POTENTIELLE MODIFIKATIONEN

Die Schule muss ggf. auch die Anzahl und den Zeitpunkt der Unterrichtsstunden modifizieren, um das Arbeitspensum Ihres Kindes zu reduzieren. Zum Beispiel wird Ihr Kind Modifikationen für die Teilnahme am Turn- oder Sportunterricht benötigen. Vielleicht braucht Ihr Kind auch einen flexiblen Unterricht, bei dem es sowohl an öffentlichen Schulen als auch zu Hause unterrichtet wird. Dadurch kann sichergestellt werden, dass Ihr Kind auch dann noch unterrichtet wird, wenn es nicht zur Schule gehen kann.

Psychische und soziale Faktoren

Kinder mit RYR-1-Muskelerkrankung haben beim Umgang mit der Krankheit in der Schule und in anderen gesellschaftlichen Situationen auch psychologische und soziale Bedürfnisse. Daher benötigen Sie einen Plan zur Bewältigung von Stress/Nervosität. Reden Sie mit Ihrem Kind über seine Gedanken und Gefühle zur RYR-1-Muskelerkrankung. Sie können auch mit Ihrem Kind darüber sprechen, wie es die Fragen der anderen Schüler/innen beantworten kann.

Motivieren Sie das Kind:

- Seine eigenen Symptome zu beobachten
- Im Unterricht für seine Bedürfnisse Stellung zu nehmen
- Auf sich selbst aufzupassen
- Mit chronischer Müdigkeit oder Erschöpfung klarzukommen

Die oben erwähnten Fürsprache-Ressourcen können Ihnen auch bei psychischen und sozialen Bedürfnissen helfen.

Ressourcen

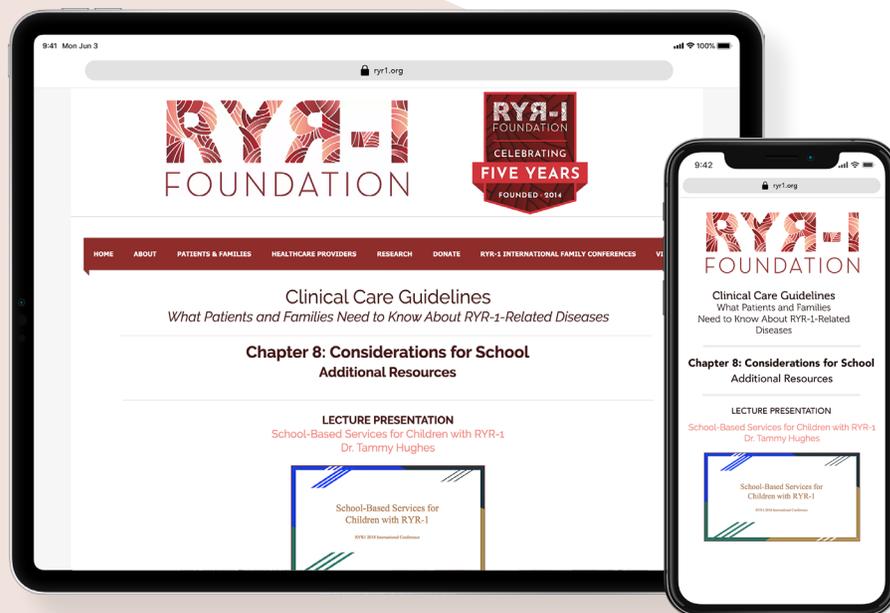
Wrightslaw/Self Advocacy: www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them):
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: www.understood.org

Overseas Schools Offering Support to Children with Special Needs 2017-2018:
www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf

Protecting Students with Disabilities: www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html



Für zusätzliche Ressourcen klicken Sie auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf www.ryr1.org/ccg-school

Kapitel 9

Körperliche Aktivität und Physiotherapie (PT)

Körperliche Aktivität ist wichtig, um in Bewegung und unabhängig zu bleiben. Eine **Konsenserklärung** über angeborene Myopathien empfiehlt regelmäßiges aerobes Training, wenn möglich, mindestens zwei- bis dreimal pro Woche. Unter bestimmten Umständen sind aerobe Übungen für Menschen mit angeborenen Myopathien hilfreich. Es kann die Kondition verbessern. **Diese Konsenserklärung kann unten abgerufen werden:**



Published in final edited form as:

J Child Neurol. 2012 March ; 27(3): 363–382. doi:10.1177/0883073812436605.

Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies

Ching H. Wang, MD, PhD¹, James J. Dowling, MD, PhD², Kathryn North, MD, FRACP³, Mary K. Schroth, MD⁴, Thomas Sejersen, MD, PhD⁵, Frederic Shapiro, MD⁶, Jonathan Bellini, BS¹, Hali Weiss, MD¹, Marc Guillet, PT⁷, Kimberly Amburgey, MS², Susan Apkon, MD⁸, Enrico Bertini, MD⁹, Carsten Bonnemann, MD¹⁰, Nigel Clarke, FRACP, PhD³, Anne M. Connolly, MD¹¹, Brigitte Estournet-Mathiaud, MD¹², Dominic Fitzgerald, MD³, Julaine M. Florence, DPT¹¹, Richard Gee, PT, MS¹, Juliana Gurgel-Giannetti, MD, PhD¹³, Allan M. Glanzman, PT, DPT, PCS¹⁴, Brittany Hofmeister, RD¹, Heinz Jungbluth, MD¹⁵, Anastassios C. Koumbourlis, MD, MPH¹⁶, Nigel G. Laing, PhD¹⁷, Marion Main, MA, MCSP¹⁸, Leslie A. Morrison, MD¹⁹, Craig Munns, MD³, Kristy Rose, PT³, Pamela M. Schuler, MD²⁰, Caroline Sewry, PhD¹⁸, Kari Storhaug, DDS, PhD²¹, Mariz Vainzof, PhD²², and Nanci Yuan, MD¹

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234865/pdf/nihms831819.pdf

Hier einige Dinge, die zu beachten sind:

- Meiden Sie Sportarten mit hoher Gelenkbelastung. Aerobic-Übungen mit geringer Gelenkbelastung umfassen: Gehen, Schwimmen, Tanzen oder Radfahren. Für aerobes Training sind unter anderem folgende Faktoren zu überwachen: Herzfrequenz, Belastungsgrad, Trainingsdauer und Trainingshäufigkeit.
- Es soll Spaß machen! Probieren Sie Virtual-Reality-Spiele, bei denen man sich bewegen muss (z.B. Nintendo Wii, Xbox, PlayStation, etc.). Integrieren Sie Freizeitaktivitäten in Ihr Übungsprogramm.
- Wer nicht trainieren kann, ohne schnell zu ermüden, sollte eine andere Aktivität wählen.
- Jeder ist anders. Übungen, die bei einer Person mit RYR-1-Muskelerkrankung funktionieren, sind eventuell für Sie oder Ihr Kind nicht hilfreich. Es ist möglich, dass bestimmte Übungen mehr Schaden als Nutzen bringen. Ein Physiotherapeut kann Ihnen helfen, Möglichkeiten für eine körpergerechte sportliche Betätigung zu finden. Grundsätzlich gilt, dass Sie Ihren Arzt vor Beginn eines Trainingsprogramms konsultieren sollten.

Selbst in Fällen einer schweren Myopathie ist körperliche Aktivität wichtig. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, aktiv zu bleiben:

- Stehhilfen
- Hilfe beim Gehen
- Rollstühle
- Armstützen
- Badehilfen
- Greifhilfen
- Servicehunde

Vermeiden Sie lange Bettruhe. Wenn Sie Bettruhe benötigen, können Widerstandsübungen mit Vibration zur Erhaltung der Muskeln beitragen. Widerstandsübungen führen dazu, dass sich die Muskeln gegen einen externen Widerstand zusammenziehen. Hier sind einige Beispiele für externen Widerstand:

- Elastische Bänder
- Gewichte
- Das eigene Körpergewicht

Sicherheit und Stürze

Möglicherweise benötigen Sie zu Hause, in der Schule oder am Arbeitsplatz Modifikationen, um Stürze zu verhindern. Modifikationen umfassen:

- Rampen
- Geländer
- Duschstühle
- Treppensteiger
- Aufzüge, Fahrstühle oder Hebemittel
- Haltegriffe in der Nähe von Toilette und in der Dusche/Badewanne
- Rollstuhlgerechte Türöffnungen, Korridore, Arbeitsplatten, Lichtschalter

Der Umgang mit Kontrakturen und Hüftluxationen kann äußerst schwierig sein. Die Behandlungsweise hängt von Ihren Einschränkungen, Zielen und anderen medizinischen Beschwerden ab, die Sie ggf. haben.

Behandlungen von Skoliose und anderen Fehlbildungen der Wirbelsäule hängen von einer Vielzahl von Faktoren ab (**siehe Kapitel 6, „Knochen und Gelenke/Orthopädie“**).

Zusätzlich zu diesen Modifikationen sollten sich Menschen mit RYR-1-Muskelerkrankung einer größeren Stolpergefahr bewusst sein (z.B. Teppiche, Türschwellen, Möbel, Haustiere usw.). Um das Sturzrisiko zu verringern, sollten diese Stolperfallen beseitigt bzw. vermieden werden.

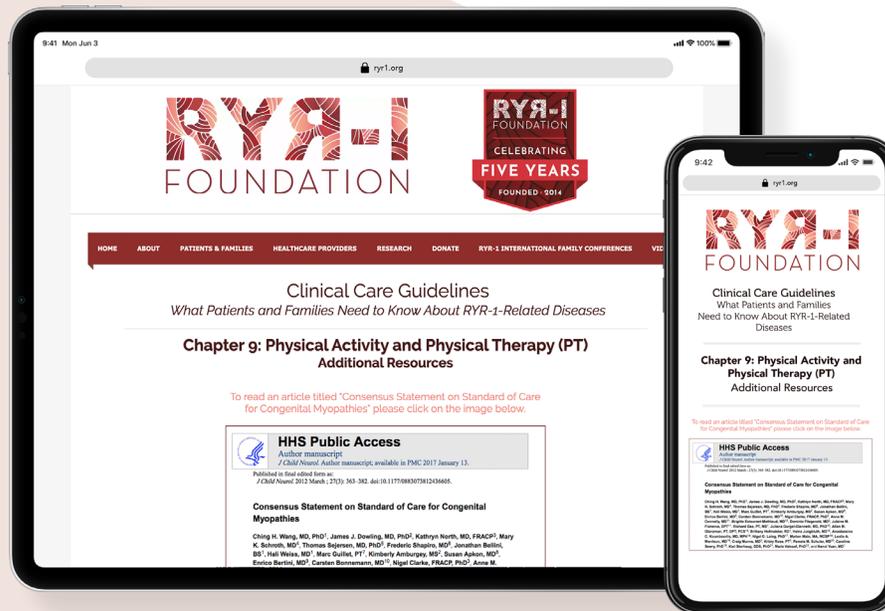
Wichtig sind starke, gesunde Knochen, um das Risiko von Knochenbrüchen bei Stürzen zu verringern. Wenn Sie glauben, dass Sie anfällig für Knochenbrüche (z.B. Osteopenie/Osteoporose) sind, besprechen Sie bitte die Behandlungsoptionen mit Ihrem Arzt.

Physiotherapie (PT)

Physiotherapie ist ein wichtiger Teil in der Behandlung von RYR-1-Muskelerkrankungen. Sie kann:

- Dabei helfen, Kontrakturen zu verhindern
- Schmerzen, Müdigkeit und Ausdauerprobleme lindern
- Die funktionelle Mobilität verbessern (z.B. Transfer, Gehen, Treppensteigen)
- Die Ausdauer des Herz-Kreislaufsystems und der Muskeln erhöhen
- Den Krankheitsverlauf verlangsamen
- Sie nach orthopädischen Operationen in Bewegung bringen
- Sie dabei unterstützen, Mobilitätshilfen richtig einzusetzen

Es gibt keinen einheitlichen Behandlungsplan für die Physiotherapie von RYR-1-Muskelerkrankungen. Ihr Arzt und Ihr Physiotherapeut müssen einen Plan entwickeln, der für Sie optimal ist.



Für zusätzliche Ressourcen klicken Sie auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf www.ryr1.org/ccg-pt

Kapitel 10

Gibt es Behandlungsmöglichkeiten für RYR-1-Muskelerkrankungen?

Begriffe, die Ihr Arzt eventuell verwendet

Klinische Studie: Klinische Studien sind wissenschaftliche Studien, die an Menschen durchgeführt werden und deren Ziel es ist, eine medizinische, chirurgische oder verhaltensbezogene Intervention zu evaluieren. Sie sind der primäre Ansatz, mit dem Wissenschaftler herausfinden, ob eine neue Behandlung, wie ein neues Medikament, eine neue Diät oder ein neues medizinisches Gerät (z.B. ein Herzschrittmacher bei Menschen Sicherheit **und** Wirksamkeit **zeigt**).

Wirksamkeit: Das Vermögen der Intervention (z. B. Medikament, medizinisches Gerät usw.), wie beabsichtigt zu wirken.

Ex vivo: Das Experiment wird in einem Labor an Zellen oder anderem Material durchgeführt, das nicht grundlegend modifiziert wurde.

Gentherapie: Ein experimentelles Verfahren, bei dem Gene zur Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten eingesetzt werden. Künftig könnte es mit diesem Verfahren den Ärzten möglich sein, eine Erkrankung zu behandeln, indem sie ein Gen in die Zellen eines Patienten einsetzen, anstatt Medikamente zu verwenden oder eine Operation vorzunehmen.

In vitro: Das Experiment wird in einem Labor an Zellen oder anderem Material durchgeführt, das modifiziert wurde.

In vivo: Das Experiment wird in einem lebenden Organismus (z.B. Versuchstier oder Mensch) durchgeführt.

Nukleotide: Die Bausteine der DNA, darunter: Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T).

Sicherheit: Die Risiken, die mit einer experimentellen Intervention (z.B. Medikament, medizinisches Gerät usw.) verbunden sind, einschließlich der Nebenwirkungen und potenziellen Schäden.

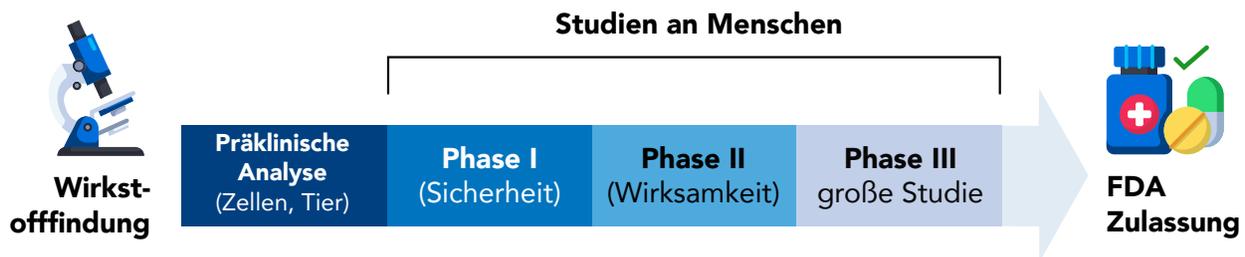
Verträglichkeit: Das Ausmaß, in dem Patienten die Nebenwirkungen einer Intervention tolerieren (z.B. Benommenheit durch ein Medikament).

Vektor: Ein Trägermolekül, das verwendet wird, um ein Gen für die Gentherapie einzuführen (z.B. ein Virus).

Derzeit gibt es keine FDA-zugelassenen Behandlungsformen eigens für die RYR-1-Muskelerkrankungen. Wissenschaftler untersuchen jedoch aktiv mehrere potenzielle Ansätze zur Behandlung der RYR-1-Muskelerkrankungen. Die Entwicklung von Therapien für sämtliche Krankheiten, einschließlich der RYR-1-Muskelerkrankungen, ist ein umfangreicher Prozess, der in der Regel viele Jahre dauert und Millionen von Dollar kostet. Die folgende Tabelle beschreibt das Standardprozedere für die Arzneimittelentwicklung.

KLINISCHE ARZNEIMITTELENTWICKLUNG

Sobald potenzielle Wirkstoffe entdeckt werden, durchlaufen sie mehrere Phasen, bevor sie von der FDA zur routinemäßigen Anwendung beim Menschen zugelassen werden können.



In der präklinischen Phase testen die Wissenschaftler die Wirkstoffe **in vitro** (in einer Schale) und **in vivo** (an Tieren) und nicht am Menschen. Mit *In-vitro*-Studien können Wissenschaftler die Wirkung des Medikaments an Muskelzellen von Patienten mit RYR-1-Muskelerkrankungen testen. Sie können die Wirkstoffe auch an Zellen testen, die mit Mutationen der *RYR1*-Erkrankungen modifiziert wurden. Mit *In-vivo*-Studien untersuchen die Wissenschaftler, ob der Wirkstoff bei Tieren mit RYR-1-Muskelerkrankungen oder ähnlichen Erkrankungen wirkt. In den meisten Fällen wurden diese Modelle so modifiziert, dass sie ausgewählte/spezifische *RYR1*-Mutationen enthalten. Es gibt mehr als 15 Mausmodelle für RYR-1-Muskelerkrankungen, von denen viele Mutationen enthalten, die bei Menschen nachgewiesen wurden (**siehe www.ryr1.org/mice**). Es gibt auch ein Zebrafisch-Modell, das als „relativ entspanntes“ Modell bezeichnet wird.

Sobald Wissenschaftler ausreichende Daten zur **Wirksamkeit** und **Sicherheit** aus präklinischen Studien gesammelt haben, können sie von der FDA eine Zulassung für klinische Studien am Menschen erhalten. Es gibt drei Phasen bei klinischen Studien:

- Phase I prüft, ob der Wirkstoff sicher ist
- In Phase II wird geprüft, ob der Wirkstoff hilft (Wirksamkeit)
- In Phase III wird die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs an Hunderten bis Tausenden von Menschen getestet

Dieser Prozess dauert mehrere Jahre und kostet Millionen von Dollar. Nur ein kleiner Prozentsatz der entdeckten Wirkstoffe durchläuft diesen Prozess vollständig.

Potentielle Arzneimittel

Mehrere Medikamente werden derzeit als potenzielle Therapien für RYR-1-Muskelerkrankungen entwickelt. Einige davon sind bereits für andere Erkrankungen zugelassen. Die Wissenschaftler prüfen derzeit, ob diese Medikamente für RYR-1-Muskelerkrankungen geeignet sind. Einige der Präparate wirken gezielt auf den RyR1-Rezeptor. Andere sind auf bestimmte Merkmale und Symptome der RYR-1-Muskelerkrankungen ausgerichtet. **Bevor Sie irgendwelche Medikamente einnehmen, müssen Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt halten.**

N-ACETYLCYSTEIN (NAC)

Ein Merkmal der RYR-1-Muskelerkrankungen ist oxidativer Stress, eine Störung des Gleichgewichts zwischen freien Radikalen und Antioxidantien, die bei jedem von uns auftritt, die aber bei undichten RYR1-Mutationen zu einem Teufelskreis führen kann. Zu viel Kalziumleck führt zu oxidativem Stress, und das führt dazu, dass der Rezeptor noch undichter wird. Studien in Zebrafischen haben ergeben, dass NAC den oxidativen Stress verringert und die Muskelfunktion verbessert. Eine klinische Studie der Phasen I/II wurde am National Institutes of Health (NIH) zwecks Untersuchung von NAC bei Menschen mit RYR-1-Muskelerkrankungen abgeschlossen. Im Januar 2020 wurden die Ergebnisse der abgeschlossenen Studie veröffentlicht, wonach NAC den erhöhten oxidativen Stress leider nicht verringerte. Die Studie ergab auch, dass NAC keinen Unterschied von gehfähigen Teilnehmern in 6 Minuten (Ausdauer/Müdigkeit) bewirkte. **Dieser Artikel ist nachstehend abrufbar:**



Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies

Joshua J. Todd, PhD, Tokunbor A. Lawal, PhD, Jessica W. Witherspoon, PhD, Irene C. Chrismer, RN, Muslima S. Razaqyar, BA, Monal Punjabi, PharmD, Jeffrey S. Elliott, MA, Fatoumata Tounkara, BS, Anna Kuo, BA, Monique O. Shelton, BS, Carolyn Allen, DNP, Mary M. Cosgrove, MS, Melody Linton, BS, Darren Michael, PhD, Minal S. Jain, DSc, Melissa Waite, MSPT, Bart Drinkard, MSPT, Paul G. Wakim, PhD, James J. Dowling, MD, PhD, Carsten G. Bönnemann, MD, Magalie Emile-Backer, PharmD, and Katherine G. Meilleur, PhD

Correspondence
Dr. Meilleur
meilleur@mail.nih.gov

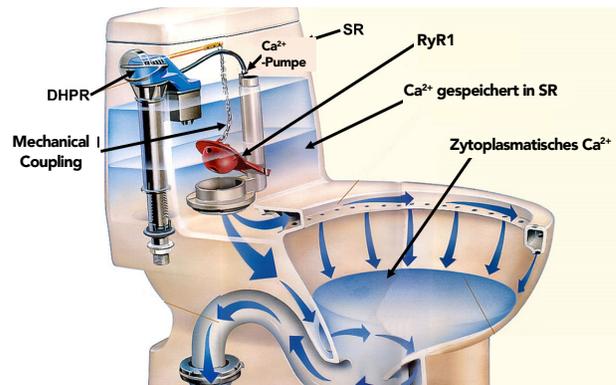
Neurology® 2019;00:1-11. doi:10.1212/WNL.0000000000008872

RYCALs

Wie in **Kapitel 3, „Die Rolle von Kalzium und des Ryanodin-Rezeptors bei einer RYR-1-Muskelerkrankungen“** bereits erläutert wurde, beruht die Muskelfunktion auf einer normalen Kalziumzufuhr durch den RyR1-Rezeptor. In der **Analogie zur Toilettenschüssel** verstehen wir Kalzium als das „Wasser“, das sarkoplasmatische Retikulum (SR) als den „Spülkasten“, das Zytoplasma als die „Toilettenschüssel“ und den RyR1-Rezeptor als die „Klappe“. Nicht zu vergessen ist, dass RyR1 sich erst dann öffnet und Kalzium durchlässt, wenn ein Signal den DHPR aktiviert, der wie der „Hebelgriff“ bei der Toilette funktioniert. Unter normalen Umständen interagiert RyR1

auch mit einem Protein namens Calstabin, das RyR1 in seinem geschlossenen Zustand stabilisiert. Mit anderen Worten, Calstabin hilft der „Klappe“, die Dichtung zu gewährleisten, um die Freisetzung von Kalzium zu verhindern. Einige RYR1-Mutationen verhindern die Bindung von RyR1 an das Calstabin. Infolgedessen wird RyR1 undicht. So wie eine undichte Klappe Wasser entweichen lässt, lässt ein undichter RyR1 Kalzium aus dem SR entweichen. Dies führt dazu, dass der Muskel nicht richtig funktioniert.

Die Kopplung von Erregung und Kontraktion ist vergleichbar mit dem Spülvorgang einer Toilette



Für weitere Details über die Rolle von Kalzium in RYR-1-Muskelerkrankungen siehe Kapitel 3, „Die Rolle von Kalzium und des Ryanodin-Rezeptors bei einer RYR-1-Muskelerkrankungen.“

Rycals ist eine neue Medikamentengruppe, die den RyR1-Rezeptor stabilisiert, indem sie die Bindung von RyR1 und Calstabin verbessert. Dadurch wird die Dichtigkeit wiederhergestellt, um ein Kalziumleck zu verhindern. Wissenschaftler haben nachgewiesen, dass die Behandlung mit Rycals die Muskelfunktion bei Mäusen *in vivo* und im menschlichen Muskelgewebe **ex vivo** wiederherstellt. Insbesondere zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie, dass Rycals die Bindung von Calstabin an den RyR1-Rezeptor in Muskelzellen verbesserten, die aus den Biopsien von Patienten mit RYR-1-Muskelerkrankungen entnommen wurden. (Ein Artikel dazu kann unten abgerufen werden).



Acta Neuropathologica
<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02150-w>

ORIGINAL PAPER



Intracellular calcium leak as a therapeutic target for RYR1-related myopathies

Alexander Kushnir^{1,2} · Joshua J. Todd³ · Jessica W. Witherspoon³ · Qi Yuan¹ · Steven Reiken¹ · Harvey Lin¹ · Ross H. Munce¹ · Benjamin Wajsberg¹ · Zephan Melville¹ · Oliver B. Clarke⁴ · Kaylee Wedderburn-Pugh¹ · Anetta Wronska¹ · Muslima S. Razaqyar³ · Irene C. Chrismer³ · Monique O. Shelton³ · Ami Mankodi⁵ · Christopher Grunseich⁵ · Mark A. Tarnopolsky⁶ · Kurenai Tanji⁷ · Michio Hirano⁸ · Sheila Riazzi⁹ · Natalia Kraeva⁹ · Nicol C. Voermans¹⁰ · Angela Gruber¹¹ · Carolyn Allen³ · Katherine G. Meilleur³ · Andrew R. Marks^{1,2}

Darüber hinaus haben Wissenschaftler nachgewiesen, dass die Behandlung mit Rycals bei Mäusen mit Muskeldystrophien die Muskelkraft und die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert. Zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Kapitels Mitte 2020 gibt es eine klinische Humanstudie mit Rycals zur Evaluierung der **Sicherheit** und **Verträglichkeit**. Zudem wird diese klinische Studie die Auswirkungen von Rycals auf die Muskel-/Motorikfunktion und Müdigkeit untersuchen. Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie unter: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04141670.

DANTROLEN

Dantrolen ist ein Muskelrelaxans. In der *intravenösen* Form ist es die einzige Behandlung, die für akute Episoden maligner Hyperthermie (MH) nach einer Allgemeinanästhesie zugelassen ist. Es gibt einige Berichte, dass die *orale Verabreichung* von Dantrolen Muskelschmerzen und -krämpfe bei Menschen mit bestimmten Formen der RYR-1-Muskelerkrankungen lindert. Das Medikament wurde jedoch nicht offiziell für RYR-1-Muskelerkrankungen getestet. Weitere Informationen zu Dantrolen, **siehe Kapitel 4, „Maligne Hyperthermie (MH)“**. **Auch hier gilt: konsultieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie Medikamente, einschließlich Dantrolen, einnehmen.**

SALBUTAMOL/ALBUTEROL

Salbutamol und Albuterol gehören beide zu einer Medikamentengruppe namens "Beta-Agonisten" und werden in der Regel zur Bekämpfung von Asthma eingesetzt. Sie erhöhen die Expression eines Proteins (SERCA), das Kalzium aus dem Zytoplasma zurück in das **sarkoplasmatische Retikulum** pumpt. Durch die Senkung des Kalziumspiegels im Zytoplasma kann der oxidative Stress in den Muskelzellen verringert werden. Außerdem scheinen sie Muskelvolumen und Kraft aufzubauen. In einer Pilotstudie im Vereinigten Königreich, an der Patienten mit RYR-1-Muskelerkrankungen teilnahmen, bewirkte die Behandlung mit Salbutamol eine Verbesserung der Atmung und der Muskelkontraktionen.¹ Aus einer Fallstudie ging auch hervor, dass Albuterol die Motorik und Atmung bei einem 9-jährigen Jungen verbesserte.²

¹ Messina S, Hartley L, Main M, Kinali M, Jungbluth H, Muntoni F, Mercuri E. Pilot trial of salbutamol in central core and multi-minicore diseases. *Neuropediatrics*. 2004;35:262-266.

² Schreuder LTW, Nijhuis-van der Sanden MWG, de Hair A, Peters G, Wortmann S, Bok LA, Morava E. Successful use of albuterol in a patient with central core disease and mitochondrial dysfunction. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S205-S209.

Die Geschichte von Nolan



Nolans Ärzte bemerkten schon bei seiner Geburt, dass etwas nicht stimmte. Bereits bei der Geburt war seine Schwäche so gravierend, dass Nolan mehrere Wochen brauchte, um auch nur die Augen zu öffnen oder einen Finger zu bewegen. Nolan verbrachte die ersten zwei Monate seines Lebens im Krankenhaus. Mandy, Nolans Mutter, erinnert sich, dass sie über den Verlust der typischen Bindung zwischen Mutter und Neugeborenem trauerte, da sie Nolan nicht mit nach Hause nehmen konnte, um ihn einfach „auf der Couch zu knuddeln“.

Nolan ist ein kleiner Junge, der von einer RYR-1-Muskelerkrankung betroffen ist. Obwohl Nolan seit seiner Geburt etwas kräftiger geworden ist, kann er sich nicht eigenständig aufsetzen, den Kopf heben, essen oder seine Mundsekrete abtransportieren. Dadurch ist er zahlreichen gesundheitlichen Komplikationen ausgesetzt, darunter lebensbedrohlichen Infektionen..

Als Nolans Eltern von der RYR-1 Foundation erfuhren, waren sie überrascht, dass es eine Organisation gibt, die sich speziell um Menschen mit Nolans seltener Krankheit kümmert. Auf die Frage zur Zielsetzung der RYR-1 Foundation, Forschungsarbeiten für RYR-1-Muskelerkrankungen zu fördern, antwortete Mandy: „Das ist eigentlich das A und O - das Allerwichtigste. Wenn wir im Leben nur eins erreichen, dann ist es, eine Behandlung oder ein Heilmittel für Nolan zu finden.“

Um die Forschungsarbeiten voranzutreiben, organisierte Lindsey, Nolans Tante, eine Spendenaktion, „Wanderung für Team Nolan“, bei der über 11.000 Dollar für die RYR-1 Foundation gespendet wurden. Bezüglich der RYR-1 Foundation und der „Wanderung für das Team Nolan“ sagt Mandy: „Als wir Nolans Diagnose erhielten, dachten wir nicht im Traum an die Möglichkeit eines Heilmittels. Aufgrund der jüngsten Entwicklungen in der Gentherapie glauben wir, dass dies durchaus möglich ist, und wir hoffen, dass Nolan dank der Unterstützung der RYR-1 Foundation eines Tages an dieser Wanderung selbst gemeinsam mit seiner Tante Lindsey teilnehmen kann.“

Um ein Video über „Die Geschichte von Nolan“ anzusehen, gehen Sie auf:

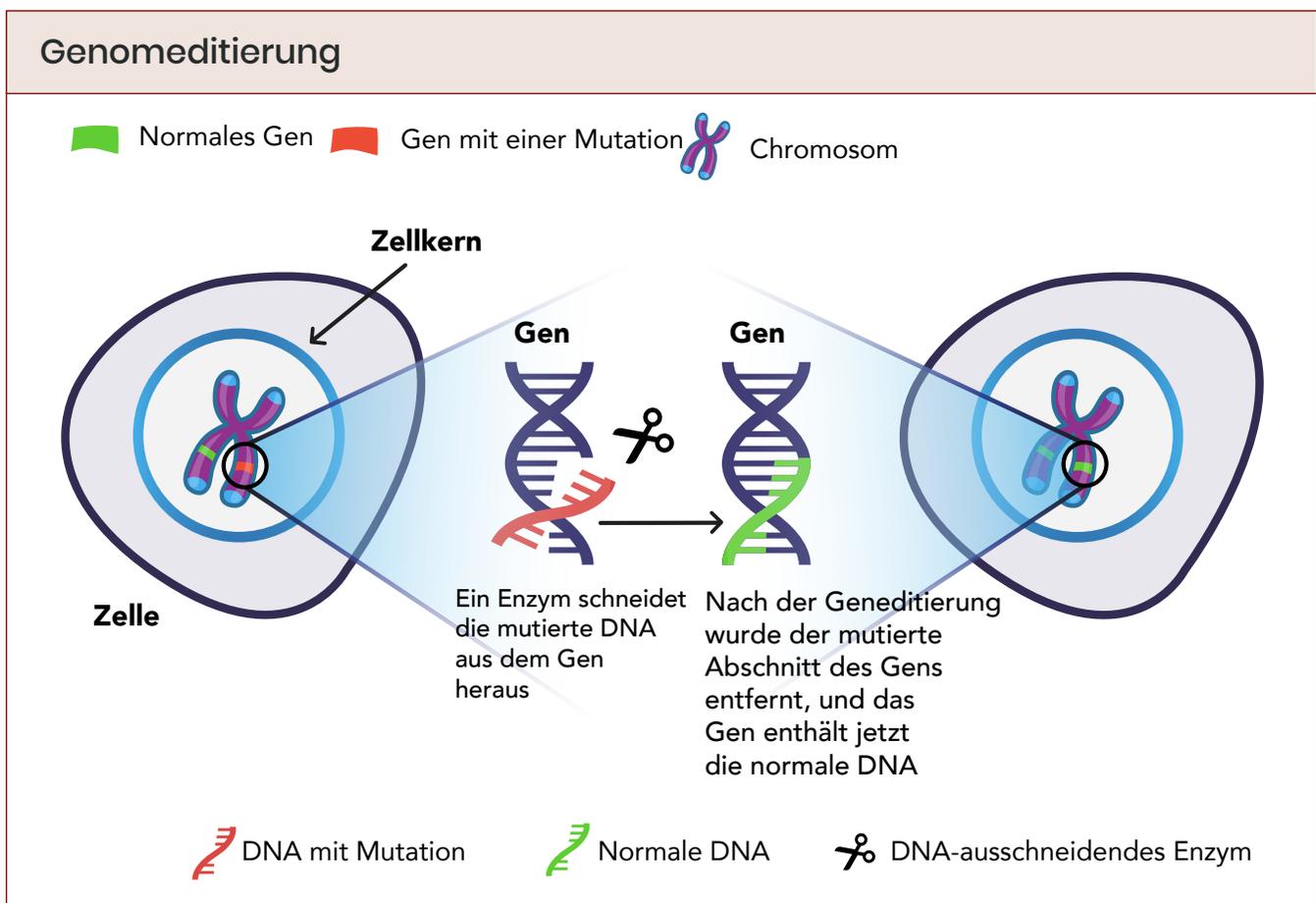
www.ryr1.org/nolan

Andere potenzielle Strategien zur Behandlung genetisch bedingter Krankheiten

Gentherapie: Die Gentherapie behandelt eine Krankheit durch eine gezielt auf das Gen ausgerichtete Wirkung. Eine Gentherapie sieht vor, ein Gen zur Bekämpfung von Krankheiten einzuführen, zu ersetzen, ein mutiertes Gen zu editieren oder ein mutiertes Gen zu entfernen. Theoretisch bieten Gentherapien das Potenzial zur Heilung, nicht nur zur Behandlung.

GENOMEDITIERUNG

Wie unten erwähnt, führt die „Genersatztherapie“ eine neue und funktionsfähige Kopie eines Gens ein. Das Editieren von Genen ist ein anderer Ansatz mit dem Ziel, präzisere und bleibende Veränderungen vorzunehmen. Bei der sogenannten „Genomeditierung“ soll nur ein kleiner Abschnitt des Gens korrigiert oder „herausgeschnitten“ werden.



GENERSATZTHERAPIE

Bei der Genersatztherapie führt der Arzt ein Molekül, einen sogenannten Vektor, ein, der eine gesunde Kopie eines Gens besitzt. Vektoren sind in der Regel Viren, da sie in eine Zelle eindringen können. Die Viren sind jedoch so manipuliert, dass sie Menschen nicht krank machen. Einige gängige Vektoren, so genannte Adeno-assoziierte Viren (AAV) transportieren das gesunde Gen in den Zellkern. Indem das defekte/mutierte Gen durch eine neue, gesunde Kopie des Gens ersetzt wird, produziert die Zelle nun ein normales Protein und nicht mehr

das abnorme, krankheitsverursachende Protein. (Für weitere Informationen über Gene und Proteine **siehe Kapitel 1 „Die Genetik der RYR-1-Muskelerkrankungen“**).

Eine Gensatztherapie mit einem normalen viralen Vektor ist derzeit für eine RYR-1-Muskelerkrankungen nicht realisierbar, da das *RYR1*-Gen zu groß ist, um in die gängigen viralen Vektoren eingebaut zu werden. Wenn andere Vektoren für die Genübertragung entdeckt werden oder völlig neue Techniken entwickelt werden, dann könnte die Gensatztherapie künftig zu einer therapeutischen Lösung werden.

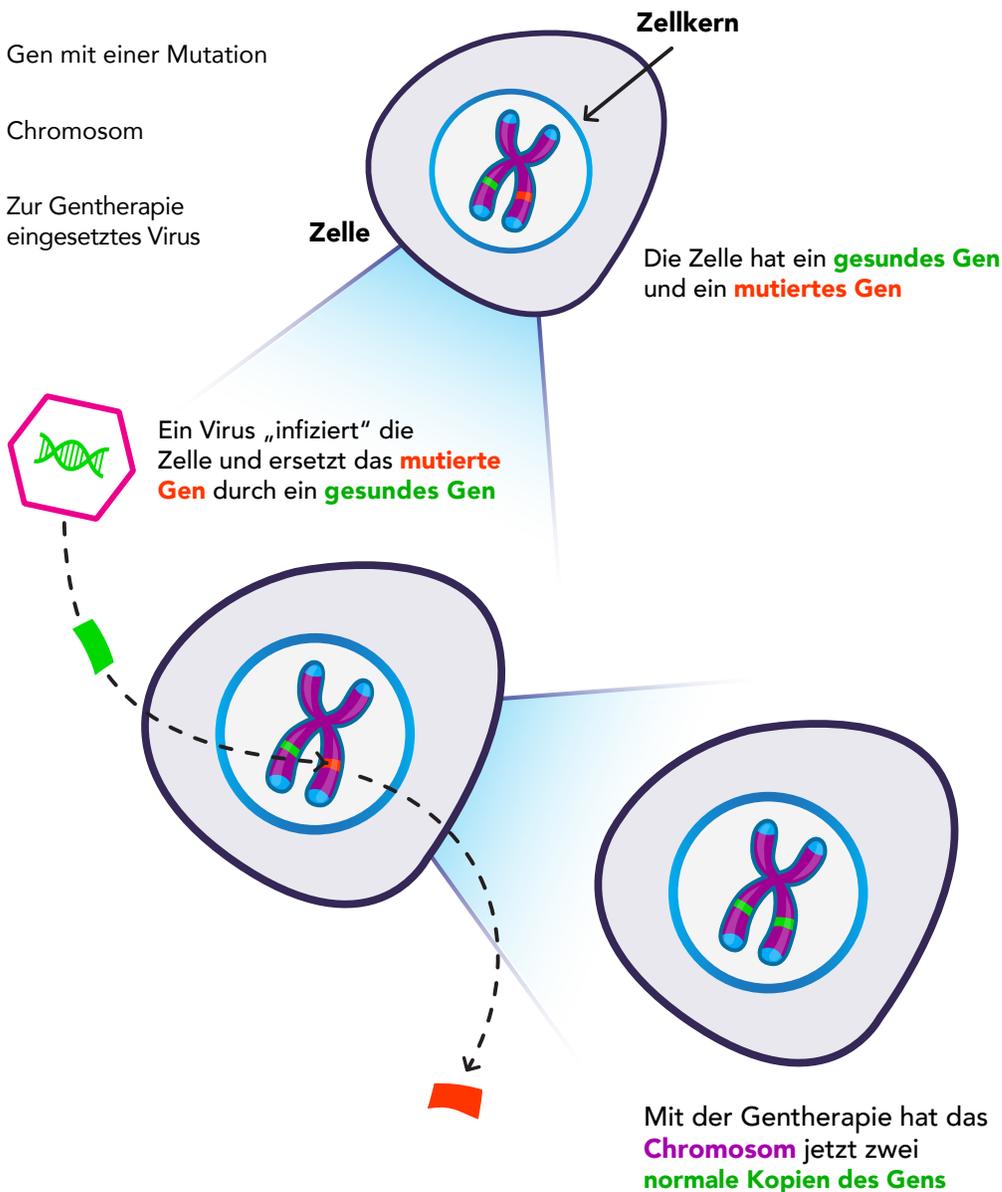
Gensatztherapie

 Normales Gen

 Gen mit einer Mutation

 Chromosom

 Zur Gentherapie eingesetztes Virus



Denken Sie daran, dass ein Gen ein Abschnitt der DNA ist, ein Anweisungscode für die Herstellung wichtiger Proteine. Die DNA ist ein sehr langes doppelsträngiges Molekül mit einer gewundenen spiralförmigen Form, wie eine Wendeltreppe. Die Bausteine der DNA nennt man **Nukleotide**. Es gibt vier Arten von Nukleotiden: Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T). Das Wichtige ist dabei, dass die Sequenz der Nukleotide (A, C, T und G) die Anweisung für die Herstellung von Proteinen in den Zellen bildet. In den meisten Fällen werden schwere genetische Krankheiten durch einen einzigen Buchstabenfehler in diesem Code verursacht - zum Beispiel hat man ein „A“, wo ein „G“ stehen sollte. Diese Fehler im DNA-Code können dazu führen, dass die Zellen ein wichtiges Protein überhaupt nicht oder nur in einer fehlerhaften Form herstellen. Das Ziel der Genomeditierung ist es, diese Veränderungen dauerhaft zu korrigieren, indem die Sequenz der eigenen DNA verändert wird. Zu vergleichen wäre das mit einem Radiergummi und Bleistift, um einen Rechtschreibfehler in einem handgeschriebenen Brief zu korrigieren. Im Prinzip klingt das einfach, aber es ist immer noch eine große Herausforderung, dies in jeder Zelle präzise, effizient und sicher durchzuführen.

Die meisten derzeitigen Ansätze zur Genomeditierung beinhalten die Verwendung von Proteinen, so genannten Nukleasen, die die DNA an bestimmten Stellen schneiden. In der Regel wird die DNA direkt am fehlerhaften Nukleotid oder in dessen Nähe geschnitten. Man stelle sich vor, den Radiergummi genau auf das Wort zu legen, das man neu schreiben möchte. Dazu darf man die DNA nicht an anderen Stellen durchschneiden, da dies zu gefährlichen Fehlern führen könnte. Das würde die Bedeutung des Codes verändern und eine fehlerhafte Funktion der Zellen zur Folge haben.

Die am häufigsten verwendete Nuklease zur Genomeditierung ist das CRISPR/Cas9-System. Es besteht aus zwei Teilen: Cas9, einem Protein, das in Bakterien entdeckt wurde, und einer Leit-RNA. Cas9 und die Leit-RNA bilden zusammen die aktive Nuklease, die man mit dem Radiergummi zum handgeschriebenen Brief vergleichen kann. Diese Schere bindet sich entsprechend der Sequenz der Leit-RNA an die DNA. Wissenschaftler können die Sequenz der Leit-RNA nach Bedarf ändern, um fast jede beliebige DNA-Sequenz - mit einigen Einschränkungen - zu schneiden. Sobald die DNA geschnitten ist, wird sie von der Zelle repariert. Die Steuerung des DNA-Reparaturprozesses bestimmt, welche Art von Veränderungen an der DNA vorgenommen werden können. Anders als bei der genauen Editierung eines handgeschriebenen Briefes haben wir noch keine vollständige Kontrolle darüber, in welcher Reihenfolge die Sequenz geändert wird. Einige Arten von Änderungen sind leicht durchzuführen, während andere schwieriger und weniger vorhersehbar sind.

Zusätzlich zu CRISPR/Cas9 und anderen genomeditierenden Nukleasen (z.B. Zinkfinger) gibt es auch vielversprechende neue Werkzeuge in der Entwicklung. „Basen-Editoren“ sind modifizierte Versionen des CRISPR/Cas9-Systems, die das doppelsträngige DNA-Molekül nicht vollständig durchtrennen. Stattdessen schneiden sie nur einen Strang durch und tauschen innerhalb eines bestimmten Editierfensters ein Nukleotid chemisch gegen ein anderes aus. Man stelle sich das so vor, dass man ein „l“ in ein „t“ abändert, indem man einem handgeschriebenen Dokument einen horizontalen Strich hinzufügt. Dazu wurde kein Radiergummi benötigt, da diese Version des Cas9 die DNA nicht vollständig durchtrennt. Dadurch wird das Risiko von fehlenden Wörtern minimiert. Es ist jedoch nach wie vor schwierig, genau den Buchstaben zu treffen, den man ändern möchte: angenommen, man möchte das falsch geschriebene Wort „Buller“ in „Butler“ ändern, so könnte es passieren, dass man stattdessen das Wort „Butter“ bildet, was natürlich falsch ist. Die Zuverlässigkeit der

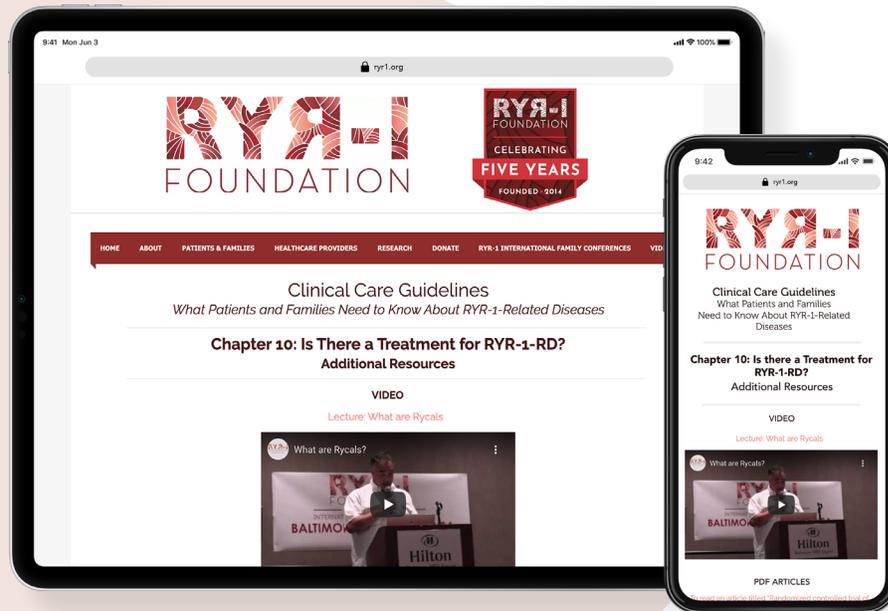
Basen-Editoren wird ständig verbessert, und sie weisen erhebliche Vorteile bei der Korrektur einzelner Nukleotidveränderungen auf. Dennoch bedarf es weitere Arbeit, um ihre Präzision zu verbessern.

Die jüngste Ergänzung im Werkzeugkasten der Genomeditierung ist Prime-Editing. Der Vorteil der Prime-Editoren besteht darin, dass man praktisch jede Art von kleinen Fehlern in der DNA beheben kann, was mit den Basis-Editoren derzeit nicht möglich ist. So kann man z.B. jeden Buchstaben des Alphabets in jeden anderen abändern und nicht nur - wie im vorigen Beispiel - ein „l“ in ein „t“ umwandeln. Allerdings gibt es noch viel zu tun, um nachzuweisen, dass sie sicher, wirksam und zuverlässig sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Genomeditierung eine sehr spannende Technologie ist, die erst seit Kurzem - vorwiegend im Rahmen wissenschaftlicher Forschungszentren - möglich ist. Im Gegensatz zur traditionellen Gentherapie verfolgt man hier das Ziel, die patienteneigene DNA in jeder Zelle des betroffenen Gewebes präzise zu verändern. Dadurch soll sichergestellt werden, dass die Änderungen einen genauen und permanenten Satz von DNA-Anweisungen liefern, der ein Leben lang erhalten bleibt. Obwohl dieser Bereich äußerst vielversprechend ist, weisen die derzeitigen Werkzeuge nach wie vor große Einschränkungen auf. Eine der größten ist die Übermittlung des Genom-Editiermechanismus an die entsprechenden Zielzellen im Körper des Patienten. Weitere Überlegungen betreffen die Beeinflussbarkeit jeglicher Immunreaktionen, um zu verhindern, dass der Körper eines Patienten die Werkzeuge zur Genomeditierung angreift. Darüber hinaus ist eine größere Präzision in der Kontrolle der Änderungsarten an der beabsichtigten Stelle (erwünschte Editierung) erforderlich, ebenso wie das Vermeiden von Fehlern an anderen Stellen in der DNA eines Patienten (unerwünschte Editierung). Trotz dieser Herausforderungen zeigt sich die Zukunft der Genomeditierung sehr positiv und lässt für die kommenden Jahre hoffen.

Gentherapie/Genomeditierung und RYR-1-Muskelerkrankungen

In einer kleinen Anzahl von Vorprüfungen wurde eine potenzielle therapeutische Rolle für die Genomeditierung in RYR-1-Muskelerkrankungen untersucht. Es handelt sich hierbei um einen Bereich, der sich rasant weiterentwickelt, und die RYR-1 Foundation wird die Forschungsarbeiten dazu weiterhin fördern.



Für zusätzliche Ressourcen klicken Sie bitte auf das obenstehende Bild oder gehen Sie auf www.ryr1.org/ccg-treatments

Index

A

Adenin (A).....	90, 98
Allgemeinanästhesie.....	22, 27, 36, 37, 38, 39, 94
Allgemeiner Lehrplan.....	68, 78
Am wenigsten einengende Umwelt.....	68, 72, 76
Analogie zur Toilettenschüssel.....	92
Anästhesie.....	7, 14, 22, 27, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 94
Anfälligkeit für maligne Hyperthermie (MHS).....	24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
Anpassung.....	68, 74, 75, 76, 77
Anzeichen.....	8, 16, 20, 23, 24, 36, 37, 40, 43, 62, 67, 90
Aspirieren.....	62, 64
AUSATMUNG.....	47
Autosomal-dominant.....	10, 16, 17, 19, 20, 24, 37, 63
Autosomal-rezessiv.....	10, 16, 18, 20, 24, 37, 63
„Awake“-MH.....	27, 41

B

Beeinträchtigung.....	54, 55, 69, 70, 71, 72
Belastungsbedingte Rhabdomyolyse (ERM).....	27, 41, 42, 44
Beugekontraktur.....	54, 57
BiPAP.....	52
Brustkorb.....	46, 47, 48
Bulbäre Beteiligung.....	62, 63, 64
Bulbusmuskulatur.....	62, 63

C

CCD	7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94
Central-Core Myopathie (CCD)	7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94
CFTD	7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
CHCT	40
Chromosom	10, 11
CNM	7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
Coffein-Halothan-Kontrakturtest	40
Compound-Heterozygotie (gemischte Heterozygotie)	10
CPAP	52
Cytosin (C)	90, 98

D

Dantrolene	30, 38, 41, 42, 94
Das North American Malignant Hyperthermia	45
Das US-amerikanische Bildungsgesetz für Personen mit Behinderungen	68, 69, 70, 71, 72
De Novo	10, 16, 19, 37
DHPR	32, 33, 34, 93
Die European Malignant Hyperthermia Group	40, 45
Die Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) ...	45
Dihydropyridin-Rezeptor (DHPR)	32, 33, 34, 93
Distale Muskelschwäche	22
DNA	10, 11, 12, 14, 19, 90, 98, 99
Dysarthrie	62, 66

E

EHI	27, 41, 42, 44
EINATMUNG	47
Eindringen	62

Einschränkung	54, 55, 56, 88
Entspannter Muskel	33
Ergotherapeut	62, 65, 66, 73
ERM	27, 41, 42, 44
Ernährungsberater	62, 64
Ex vivo	90, 93
Exon	12, 14

F

Facharzt für Orthopädie	55, 57, 58, 60
Facharzt für Physikalische und Rehabilitative Medizin	28
FORMEN DER RYR-1-MUSKELERKRANKUNGEN	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20
RYR-1-Muskelerkrankungen (Fortsetzung) ...	22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32
RYR-1-Muskelerkrankungen (Fortsetzung) ..	34, 35, 37, 48, 50, 51, 52, 55, 56, 57
RYR-1-Muskelerkrankungen (Fortsetzung) ..	58, 60, 63, 64, 65, 66, 72, 81, 82, 84
RYR-1-Muskelerkrankungen (Fortsetzung) ..	87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98
Funktionelle Einschränkung	54
Funktionelles Ziel	54, 55, 56, 74

G

Gasförmige Inhalationsanästhetika	38
Gastroenterologe	29, 62, 65
Gen	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 36, 37, 43, 90, 95, 96,
Gen (Fortsetzung)	97, 98, 99
Genetischer Berater	11, 29
Genomeditierung	96, 98, 99
Gentests	8, 14, 24, 29, 31, 40, 43
Gentherapie	90, 95, 96, 99
GEP	68, 78
Glatte Muskulatur	23
Große Studie	48, 50
Guanin (G)	90, 98

H

Herzmuskulatur	23
Heterozygotisch	10, 18
Hilfsmittel beim Husten	50
Histopathologisch	15, 22, 24, 25, 26, 27
Homozygot	10, 18
Hüftluxation	8, 54, 56, 57, 58, 88
Hypermetabolisch	36, 38
Hypotonie	22

I

IDEA	68, 69, 70, 71, 72
Ihre Diagnose	2, 8, 14, 29, 30, 31, 43, 55, 80, 95
<i>In vitro</i>	90, 91
Individualisierter Lehrplan	68, 72, 77, 78
Intensivstation (ITS)	37, 38, 41, 42
Intron	12, 13
ITS	37, 38, 41, 42

K

Kalzium	5, 12, 32, 33, 34, 35, 38, 44, 56, 66, 92, 93, 94
Klinische Studie	90, 91, 92, 94
Kongenital	7, 14, 15, 22, 25, 27, 48, 57, 64, 72, 84
Kongenitale Fasertypen-Disproportion (CFTD)	7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
Konstipation	66
Kontraktur	40, 54, 56, 57, 58, 88
Kostenlose und angemessene öffentliche Schulausbildung	68, 72, 77, 78
Kyphose	46, 48, 54, 59

L

Logopäde.....	29, 62, 65, 66, 67, 73
Lokalanästhesie.....	22, 36
Lordose.....	54, 57, 59
LRE.....	68, 72, 76
LuFu.....	46, 48
Lungenfunktionstest.....	46, 48

M

Maligne Hyperthermie (MH).....	7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37,
Maligne Hyperthermie (MH) (Fortsetzung).....	38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
Medical ID.....	41
Messenger-RNA (mRNA).....	12, 13, 14
MH.....	7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
MHS.....	24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
MmD.....	7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
Modifikation:.....	13, 66, 68, 74, 76, 77, 84, 88
mRNA.....	12, 13, 14
Multi-Minicore-Myopathie (MmD).....	7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
Muskelarten.....	8, 14, 24, 27, 40, 41, 43
Muskelkontraktion.....	32, 33, 34, 35, 94
Mutation.....	7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40,
Mutation (Fortsetzung).....	41, 43, 44, 48, 55, 63, 91, 92, 93
Myalgie.....	36
Myopathie.....	7, 15, 22, 25, 26, 34, 35, 37, 44, 48, 57, 64, 87

N

Neonatal.....	22
Neurologe.....	28, 29, 30
Neuromuskuläre Erkrankung.....	22, 23, 28, 58, 60
Nukleotide.....	90, 98

O

Oder Belastungsbedingte Hitzekrankheit (EHI)..... 27, 41, 42, 44

P

Partizipative Entscheidungsfindung..... 54

Pathogene Variante 11

Pharmakogenetische Erkrankung..... 22, 36

Physiotherapeut (PT)..... 29, 73, 87, 89

Plan 504..... 68, 77, 78

Polypeptid 13

Präventiv 57

Prognose..... 22

Prophylaktisch..... 57

Protein..... 12, 14, 32

Proximale Muskelschwäche 22, 23

Psychotherapeut 29, 73, 79

Ptosis..... 8, 22, 23, 26, 27

Pulmonologe..... 29, 48, 62, 65

Q

Quadrizeps..... 22

R

Reife mRNA..... 12

Reinigen der Atemwege..... 46, 50, 51

Respiration..... 46, 47

Respiratorisch..... 46, 48, 50, 52, 62, 64, 65, 66

Respiratorische Insuffizienz..... 46, 48, 52

Rhabdomyolyse 7, 8, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43

Röntgen.....	60, 65
<i>RYR1-Gen</i>	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 37, 43, 97
RyR1-Kanal.....	32, 35
RYR-1-Muskelerkrankungen.....	1, 2, 7, 15, 25, 31, 95
<i>RYR1-Mutation</i>	14, 17, 18, 20, 24, 26, 28, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 48, 63, 91, 92, 93
RYR-1-Myopathie.....	7, 34

S

Sarkoplasmatisches Reticulum (SR).....	32, 33, 92, 94
Säurereflux.....	64, 66
Schlafapnoe	8, 46, 48, 49, 50, 52
SDI.....	68, 76, 77
Sicherheit.....	83, 88, 90, 91, 94
Skelettmuskulatur	23, 32, 35, 38
Skoliose.....	24, 46, 48, 54, 56, 57, 59, 60, 88
Sozialarbeiter.....	29
Speziell konzipierter Unterricht.....	68, 76
Splicing	12
SR.....	32, 33, 34, 35, 92, 93
Statische Symptome.....	23, 44
Succinylcholin.....	37, 38, 41
Symptom.....	2, 7, 8, 9, 14, 16, 18, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 40, 43, 44, 48, 49,
Symptom (Fortsetzung).....	50, 58, 63, 66, 71, 80, 81, 84, 92

T

Thorax-Insuffizienz-Syndrom.....	54, 60
Thymin (T).....	90, 98
Transkription.....	12
Translation.....	13

U

Über sportliche Betätigung	14, 24, 27, 30, 37, 41, 42, 56, 86, 87, 94
Unterstützte Kommunikation (UK).....	62, 67

V

Variable Penetranz.....	36, 37
Vektor	90, 96, 97
Ventilation	52
Verträglichkeit.....	90, 94

W

Wirksamkeit.....	90, 91, 98
------------------	------------

Z

Zentronukleäre Myopathie (CNM).....	7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
Zwerchfell.....	46, 47, 60, 63
Zytoplasma.....	32, 33, 34, 35, 44, 92, 94

RYR-1 CCG

Literaturverzeichnis

Kostenlose wissenschaftliche Online-Informationen über RYR-1-Muskelerkrankung finden Sie unter: www.ryr1.org/medical-literature.

Introduction

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:97-116.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 1: The Genetics of RYR-1-RD

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Amburgey K, Bailey A, Hwang JH, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive RYR1-related myopathies. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:117.

Bharucha-Goebel DX, Santi M, Medne L, et al. Severe congenital RYR1-associated myopathy: the expanding clinicopathologic and genetic spectrum. *Neurology*. 2013;80:1584-1589.

Chromosome graphic taken from Los Alamos National Laboratory: https://www.lanl.gov/about/_assets/images/timeline-19.jpg.

Genetics Home Reference. What are the different ways in which a genetic condition can be inherited? Accessed 1/14/20 at <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>.

- Gonorazky HD, Bonnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. In Geschwind DH, Paulson HL, Klein C (eds). *Handbook of Clinical Neurology: Neurogenetics Part II*. Elsevier, 2018. Pp. 549-564.
- Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: *RYR1*-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.
- Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.
- Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.
- Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca²⁺ release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4164-4169.
- Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45
- Todd JJ, Sagar V, Lawal TA, et al. Correlation of phenotype with genotype and protein structure in RYR1-related disorders. *J Neurol*. 2018;2506-2524.
- Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 2: The Clinical Features of RYR-1-RD

- Dowling J. RYR1 myopathies. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.
- Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.
- Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: *RYR1*-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.
- Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.
- Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.
- Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca²⁺ release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil.* 2017;38:37-45.

Snoeck M, van Engelen BGM, Kusters B, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol.* 2015;22;1094-1112.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol.* 2012;27:363-382.

Wicklund MP. Myopathies and muscular dystrophies. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm.* 2016;4:121.

Chapter 3: The Role of Calcium and the Ryanodine Receptor in RYR-1-RD

Dirksen R. Role of calcium in RYR-1 myopathy, made ridiculously simple. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Interview of Robert Dirksen by Nicole Wallace: Role of Calcium in RYR-1 Myopathy.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil.* 2017;38:37-45
Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm.* 2016;4:121.

Chapter 4: Malignant Hyperthermia (MH)

Alvarellos ML, Krauss RM, Wilke RA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very Important Pharmacogene information for RYR1. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26:138-144.

Interview of Sheila Riazzi by Nicole Wallace.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:624-633.

Knoblauch M, Dagnino-Acosta A, Hamilton SL. Mice with RyR1 mutation (Y524S) undergo hypermetabolic response to simvastatin. *Skelet Muscle*. 2013;3:22.

Litman R. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, et al. A mechanism for statin-induced susceptibility to myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:509-523.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: Malignant hyperthermia. Access 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia>.

Riazi S. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant hyperthermia susceptibility. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, Washington: University of Washington, Seattle, 1993-2017.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45.

Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H. RYR-1 related rhabdomyolysis: a common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. *Revue Neurologique*. 2016;172:546-558.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 5: The Lungs/Pulmonology

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Mayer H. Preventative respiratory care in congenital muscular dystrophy. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Chapter 6: The Bones and Joints/Orthopedics

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Chapter 7: Eating, Swallowing, and Speaking

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Johns Hopkins Medicine. Swallowing exercises: closure of the larynx exercises. Accessed 2/17/20 at <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/swallowing-exercises-closure-of-the-larynx-exercises>.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Miller K, Plowman EK, Gray LT. Living with ALS: adjusting to swallowing changes and nutritional management. *Living with ALS Resource Guide*. Accessed 2/17/20 at http://www.alsa.org/assets/pdfs/living-with-als-manuals/lwals_08_2017.pdf.

National Institute of Neurological Diseases and Stroke. Motor neuron diseases fact sheet. Accessed 2/17/20 at <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Motor-Neuron-Diseases-Fact-Sheet>.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Reference. How many muscles does it take to speak? Accessed 2/17/20 at <https://www.reference.com/science/many-muscles-speak-f1459ad6bd92c8b8>.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 8: Considerations for School

Hughes T. School-based services for children with RYR-1. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Hughes T, Mazzotta M. Targeted and intensive mental health services. In Suldo PL, Doll B (eds). *Accessing Targeted and Intensive Mental Health Services: A School-Based Approach*.

United Kingdom: Oxford University Press. (in press)

Lee AMI. The 13 disability categories under IDEA. Accessed 2/18/20 at <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/special-education-basics/conditions-covered-under-idea>.

What is a 504 plan? Accessed 2/18/20 at <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/504-plan/what-is-a-504-plan>.

Office of Special Education and Rehabilitative Services, U.S. Department of Education. Dear Colleague. Accessed 2/18/20 at <https://www.wrightslaw.com/law/osers/fape.acad.content.close.gap.1117.2015.pdf>.

Wright P. Advocating for your child—getting started. Accessed 2/19/20 at <https://www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm>.

Chapter 9: Physical Activity and Physical Therapy (PT)

Hedermann G, Vissing CR, Heje K, Preisler N, Witting N, Vissing J. Aerobic training in patients in congenital myopathy. *PLoS One*. 2016;11:e0146036.

Muscular Dystrophy News. 3 types of exercises for slow-progressing muscular dystrophy. Accessed 2/12/20 at <https://muscardystrophynews.com/social-clips/2016/12/21/3-types-of-exercises-for-slow-progressing-muscular-dystrophy/>.

Salanova M, Schiffli G, Rittweger J, Felsenberg D, Blottner D. Ryanodine receptor type-1 (RyR1) expression and protein S-nitrosylation pattern in human soleus myofibres following bed rest and exercise countermeasure. *Histochem Cell Biol*. 2008;130:105-118.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Weil R. Resistance training. *eMedicineHealth*. Accessed 2/12/20 at: https://www.emedicinehealth.com/strength_training/article_em.htm#facts_you_should_know_about_resistance_training.

Chapter 10: Is There a Treatment for RYR-1-RD?

Andersson DC, Betzenhauser MJ, Reiken S, et al. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging. *Cell Metab*. 2011;14:196-207.

Bellinger AM, Reiken S, Dura M, et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes "leaky" channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2198-2202.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Kushnir A, Todd JJ, Witherspoon JW, et al. Intracellular calcium leak as a therapeutic target for RYR1-related myopathies. *Acta Neuropathologica*. 2020 March 31. doi: 10.1007/s00401-020-02150-w. Epub ahead of print.

Lagor WR. Targeted removal of pathogenic RYR1 alleles. Presented at the RYR SAB Meeting, December 7, 2019.

Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine receptor 1-related myopathies: diagnostic and therapeutic approaches. *Neurotherapeutics*. 2018;15:885-899.

Rees HA, Liu DR. Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells. *Nat Rev Genet*. 2018;19:770-788.

Todd JJ, Lawal TA, Witherspoon JW, et al. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies [abstract]. *Neurology*. 2020 Jan 15. Online ahead of print.

Urnov FD. Prime time for genome editing? *N Engl J Med*. 2020;382:481-484.

