



nightline

MÜNSTER e.V.

Zuhörtelefon für Studierende

0251 - 83 45 400

www.nightline-muenster.de

montags bis freitags von 21 bis 1 Uhr



Muskel- und Nervenerkrankungen

Tanja Kuhlmann
Institut für Neuropathologie

Klinische Symptomatik

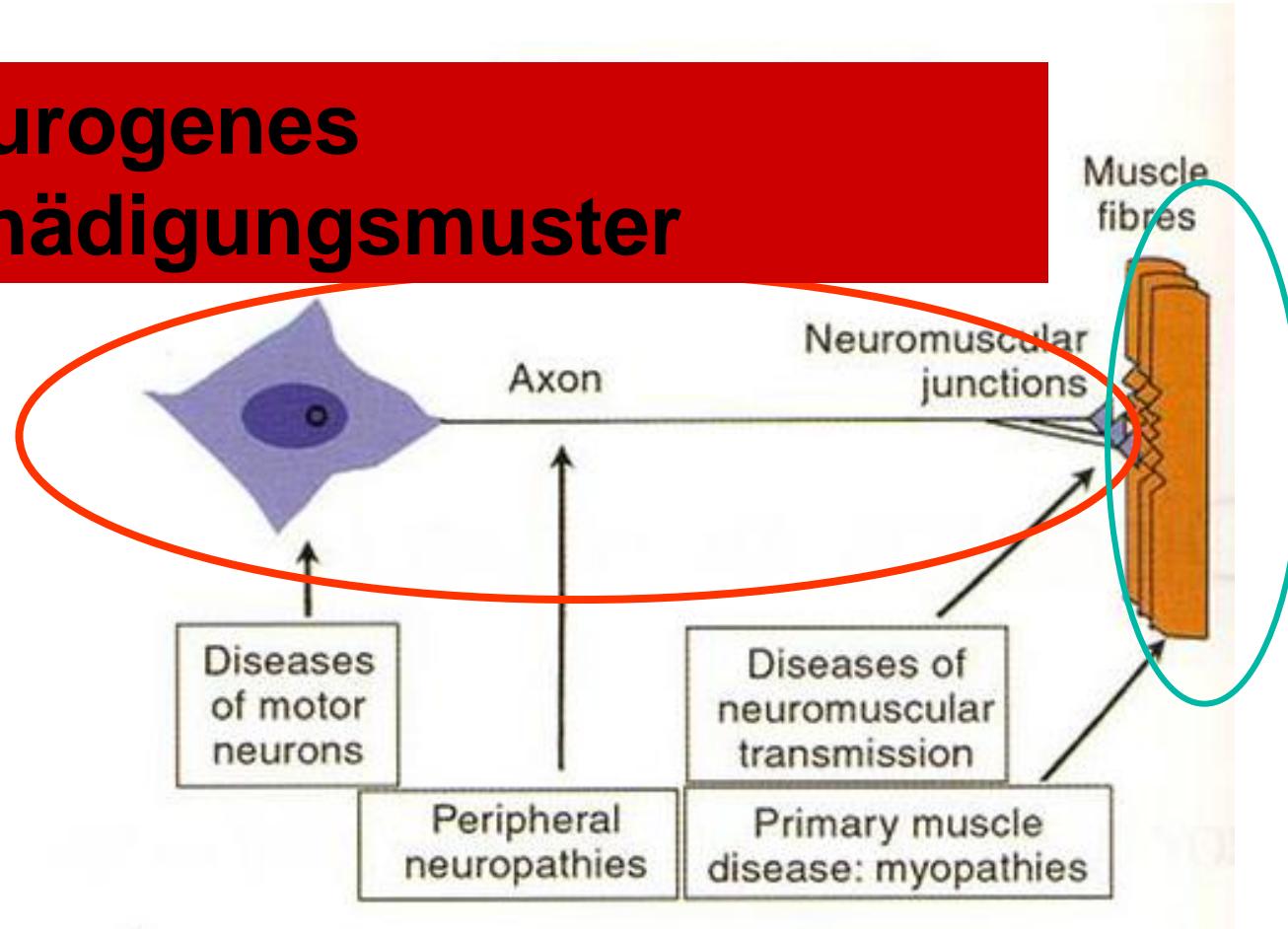
- **Muskelschwäche**
- **Muskelatrophie**
- **(Pseudo-)Muskelhypertrophie**
- **Schmerzen/Mißempfindungen**
- **Myotonie (fehlende Relaxation nach Innervation)**
- **Faszikulationen**

Diagnostik

- **Familienanamnese**
- **Verteilung der Befunde
(Schwäche, Atrophie, Myalgien)**
- **Kreatinkinase (CK), Antikörper, EMG, NLG**
- **Bildgebung (MRT, Ultraschall)**
- **Genetische Untersuchungen**
- **Muskelbiopsie/Nervenbiopsie**

Schädigungsmuster des Muskels

Neurogenes Schädigungsmuster



Myopathisches Schädigungsmuster

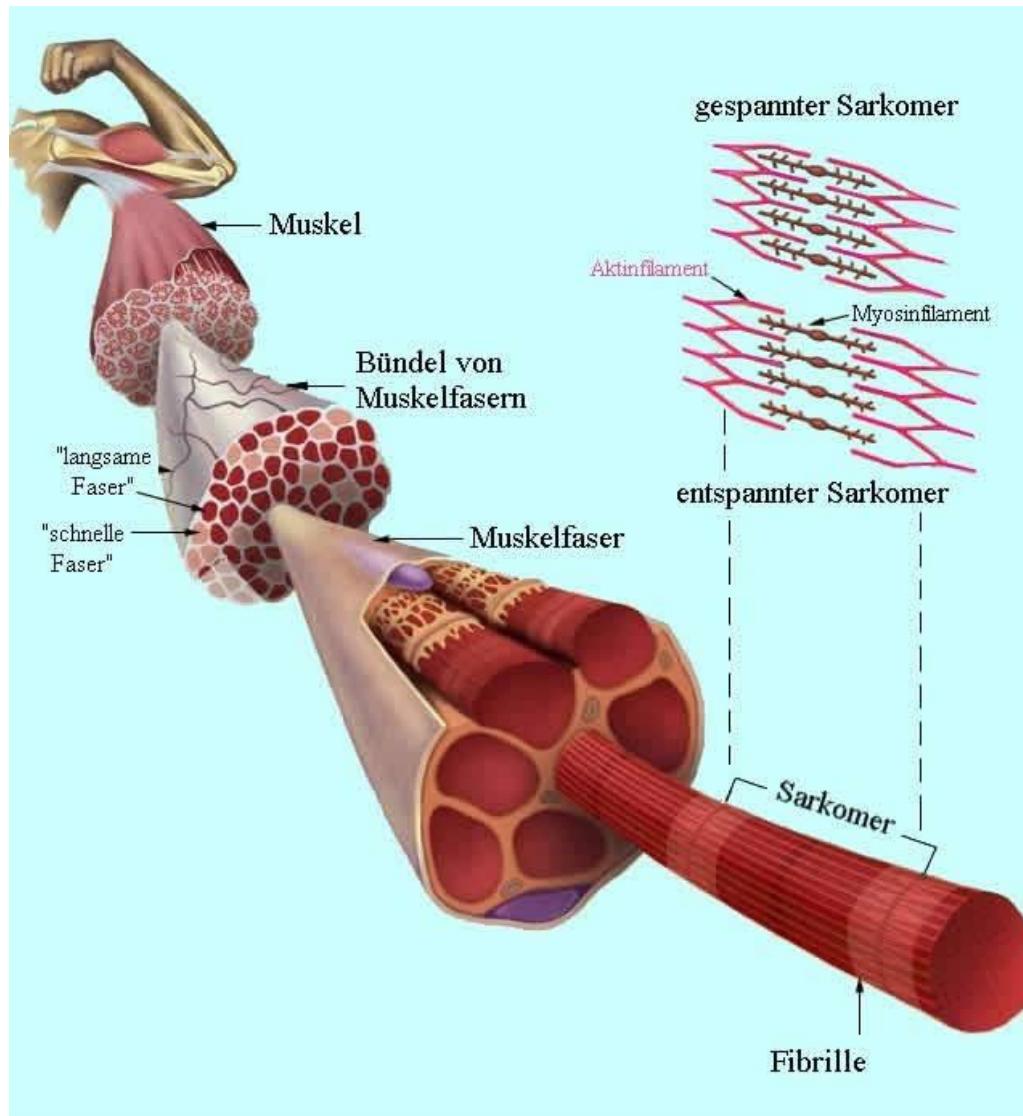
Erkrankungen mit neurogenem oder myopathischem Schädigungsmuster

- neurogen
 - Amyotrophe Lateralsklerose
 - Spinale Muskelatrophie
 - Polyneuropathie
- myopathisch
 - Muskeldystrophien
 - Mitochondriopathien
 - Metabolische Myopathien
 - 1. Störungen des Fettstoffwechsels
 - 2. Glycogenosen
 - Myositiden

Histologische Färbungen

- Konventionelle Färbungen:
 - HE, EvG, PAS, Fettfärbung
- Enzymhistochemische Färbungen zur Typisierung der Muskelfasern
 - NADH-TR (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Tetrazolium-Reductase)
 - ATPasen (Adenosintriphosphatasen)

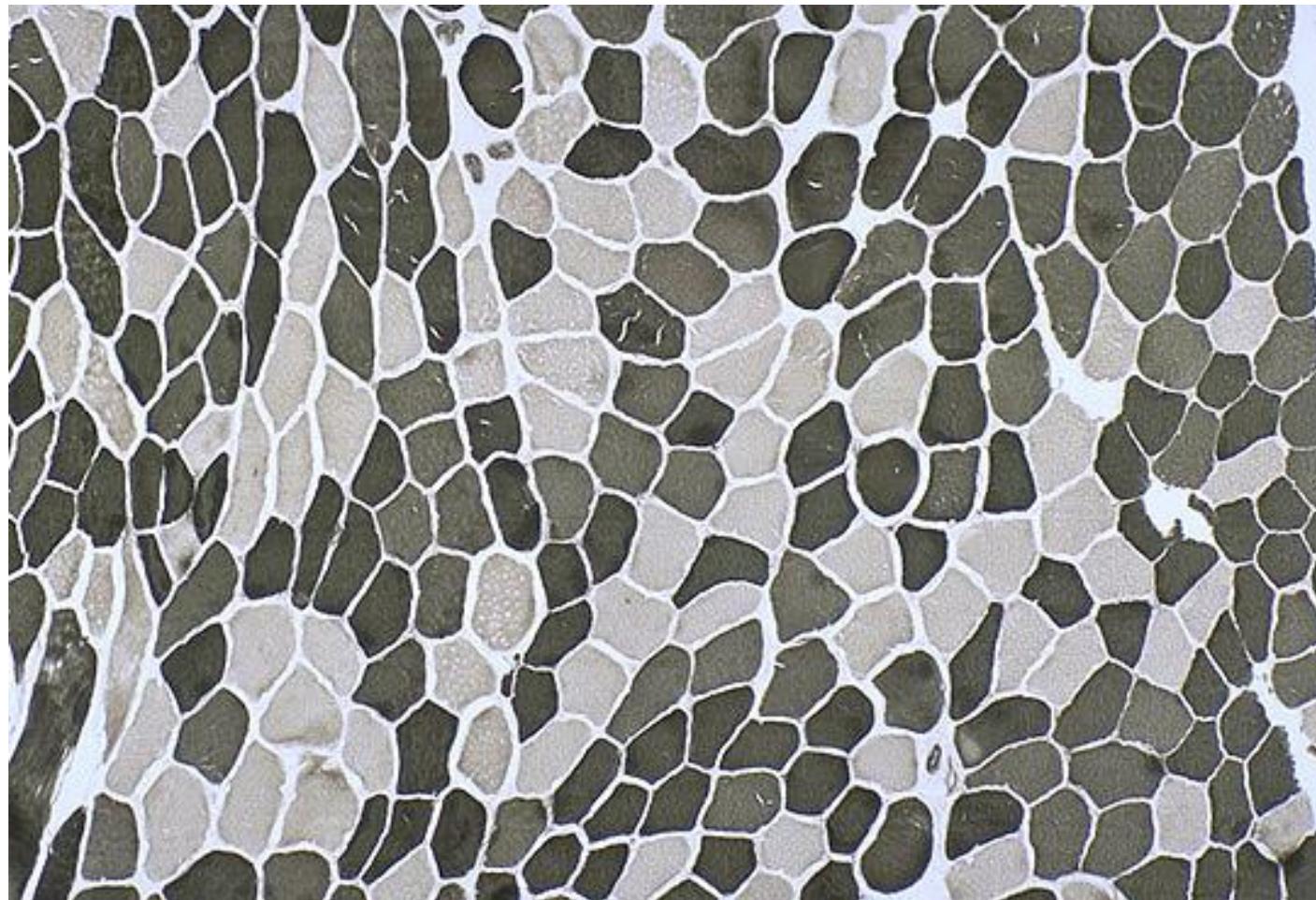
Aufbau des Muskels



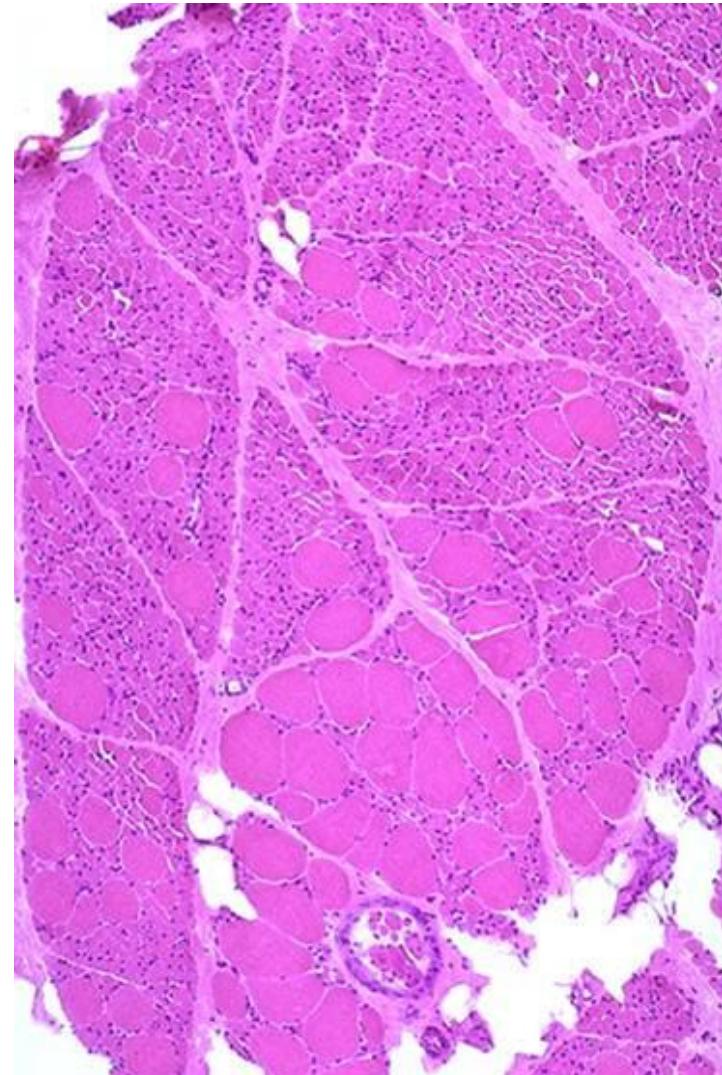
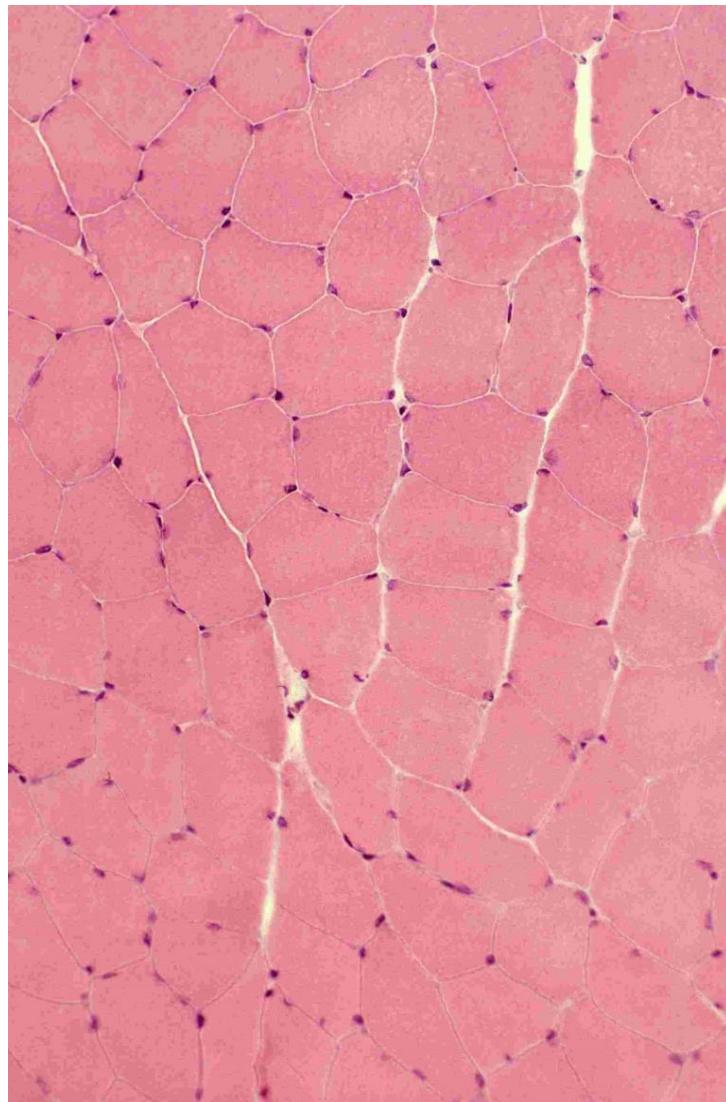
Fasertypen

- **Typ-1-Fasern**
 - langsam
 - wenig ermüdbar
 - mitochondrienreich
 - **Abbau von Fettsäuren zur Energiegewinnung**
 - kräftig gefärbt in der NADH-Reaktion und ATPase ph 4.2
- **Typ-2-Fasern**
 - schnell
 - rasch ermüdbar
 - mitochondrienärmer
 - **Energiegewinnung durch Glycolyse**
 - **Schwach gefärbt in der NADH-Reaktion, kräftig in der ATPase 9.4 ph**

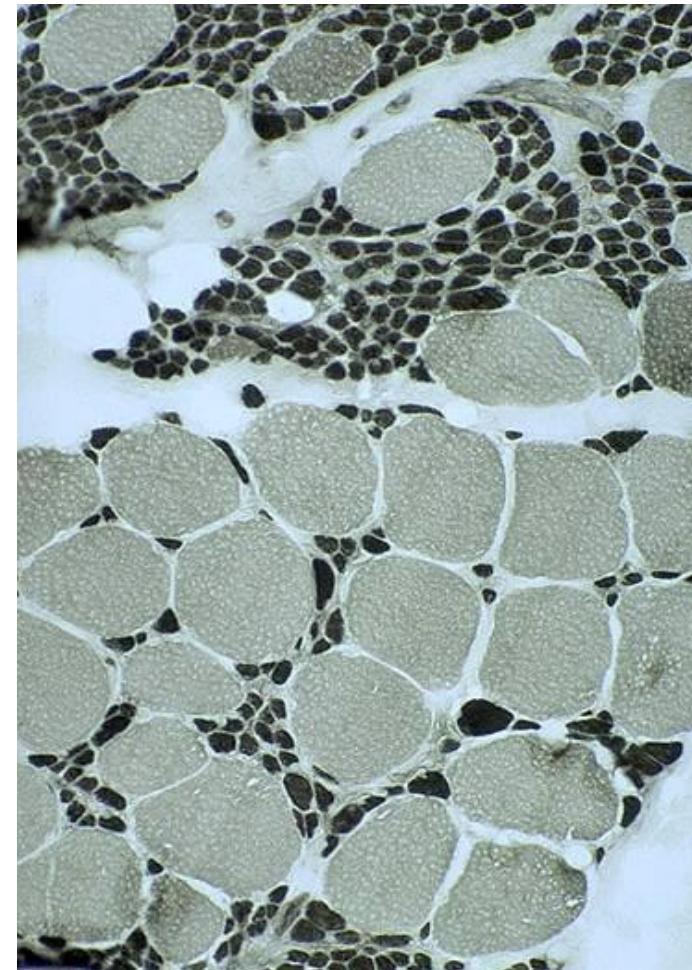
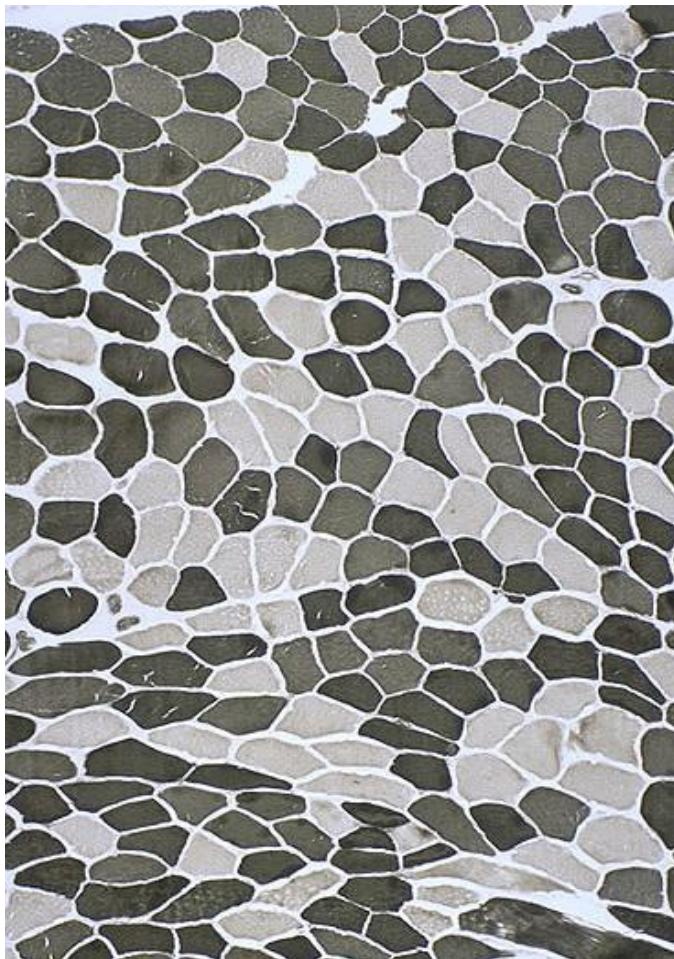
ATPase ph 9.4



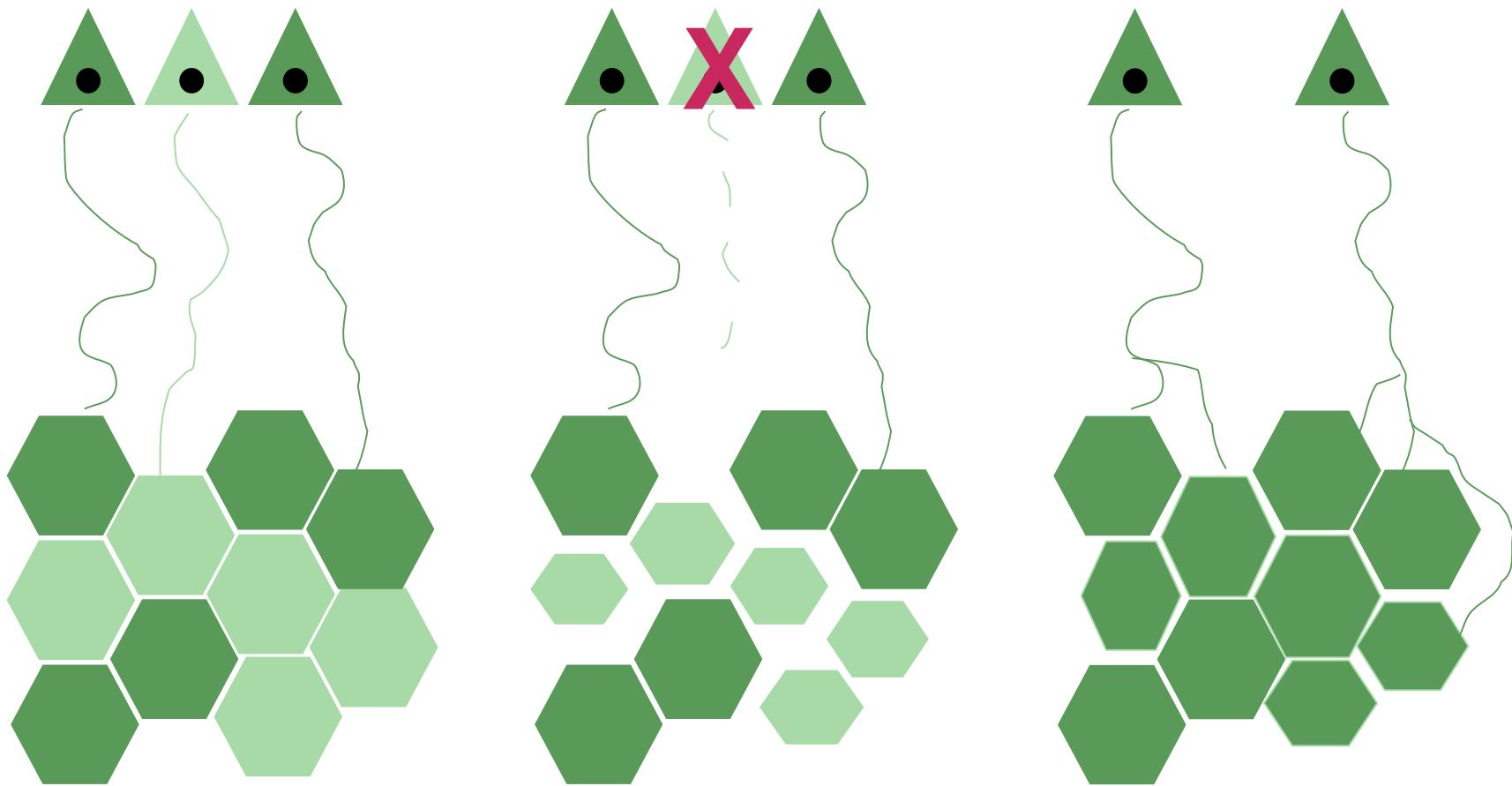
Neurogene Atrophie



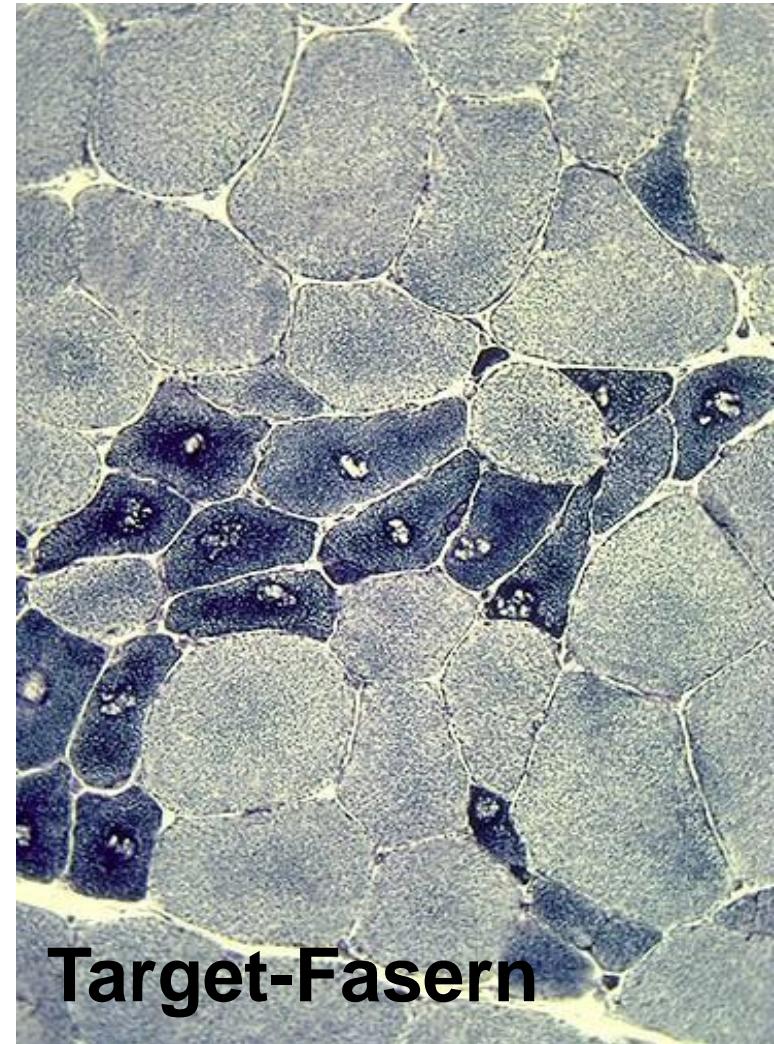
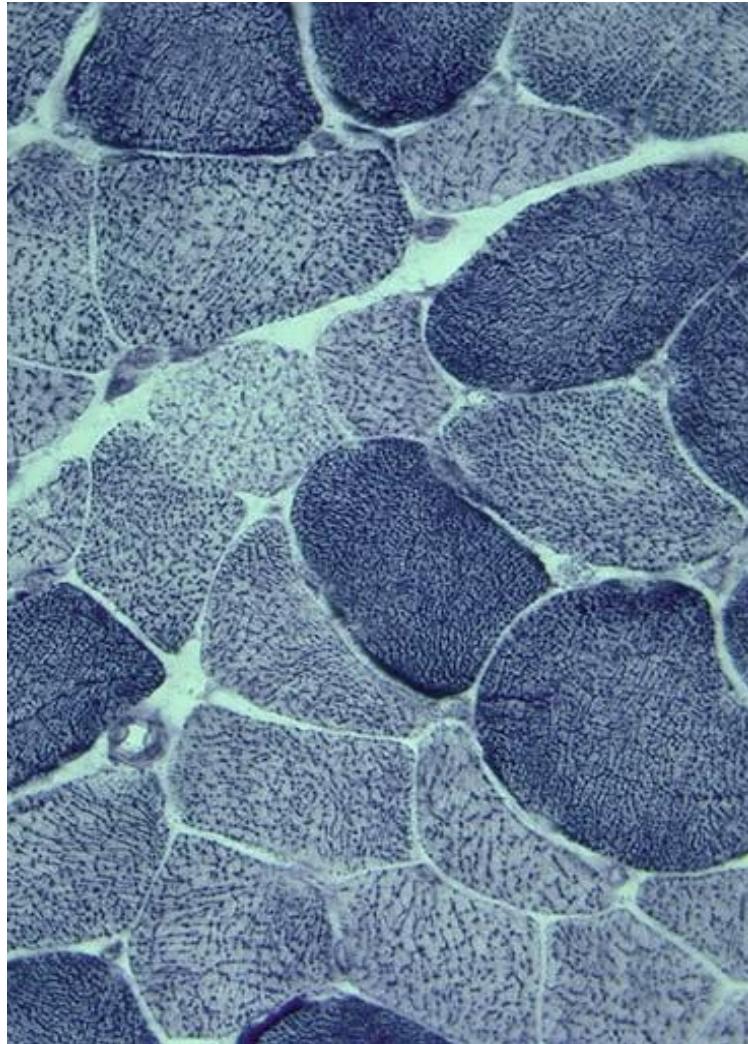
Fasertypengruppierung



Entstehung der neurogenen Atrophie

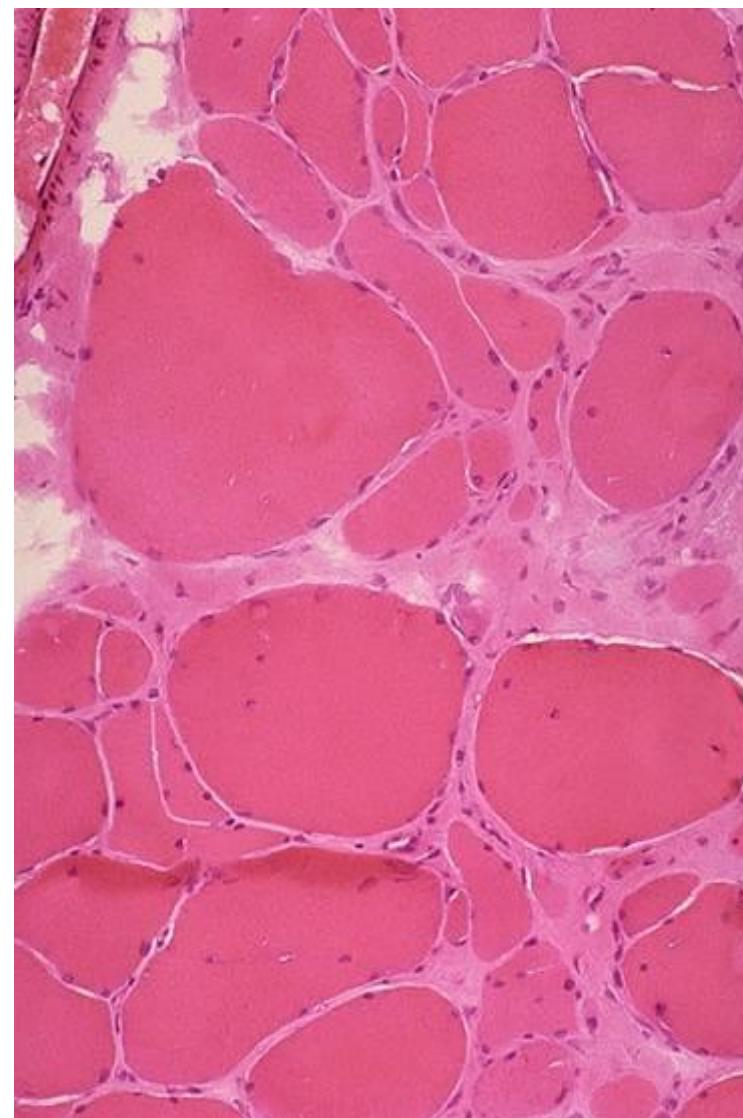
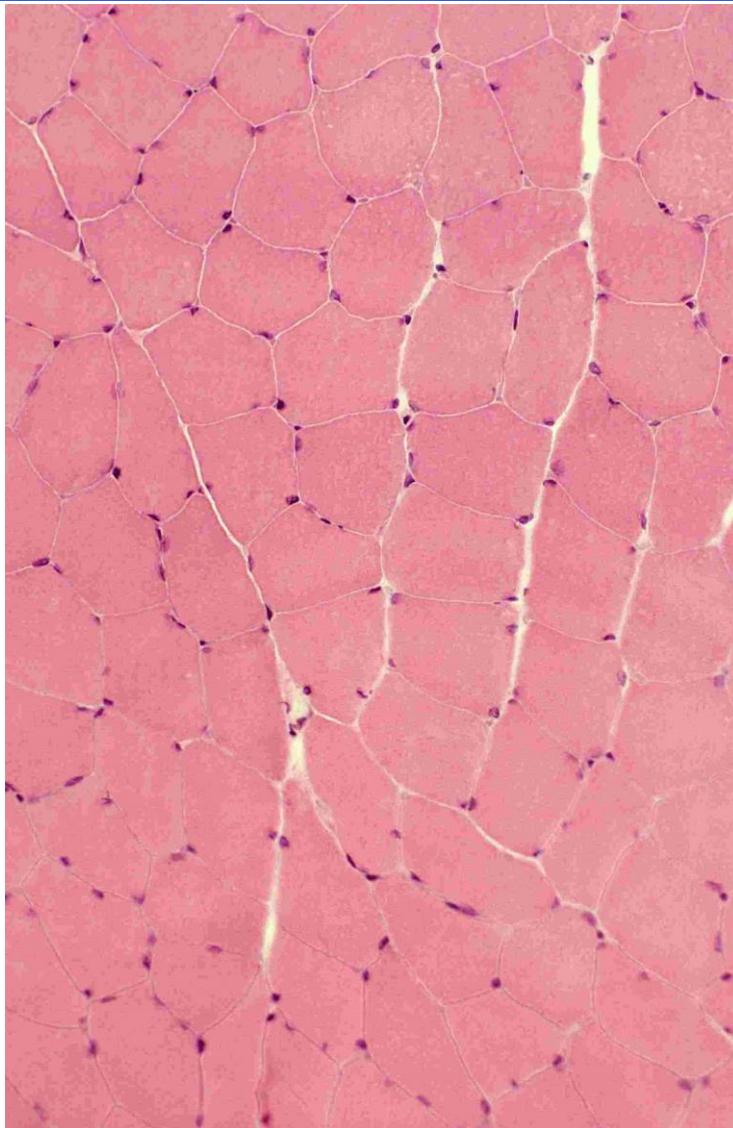


NADH-Färbung



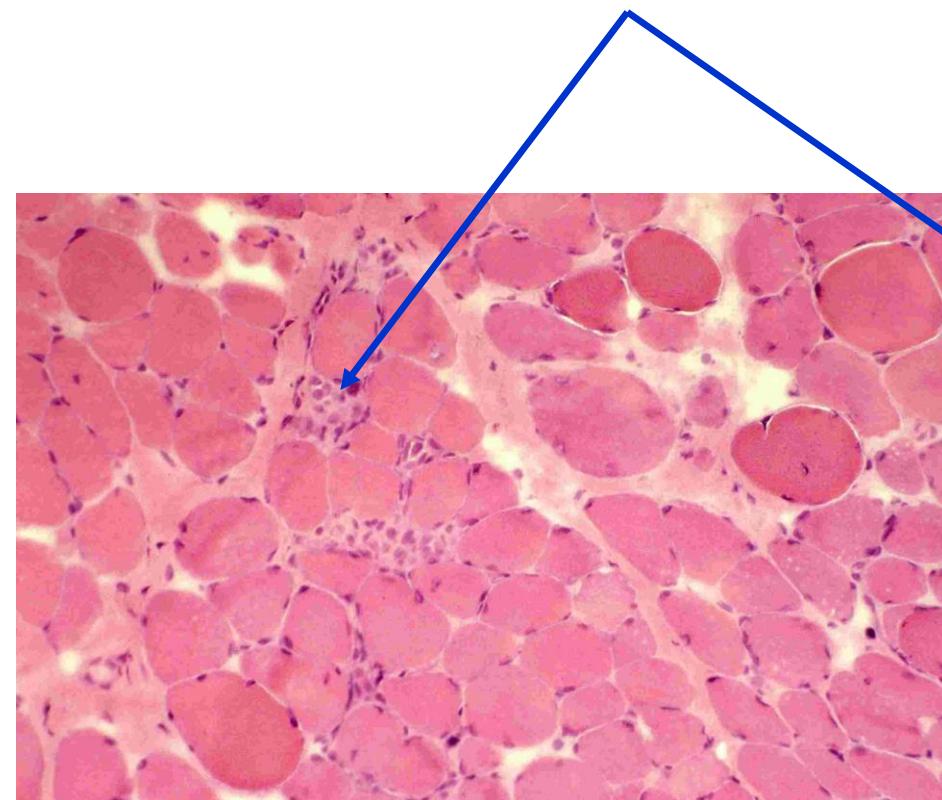
Target-Fasern

Myopathische Veränderungen

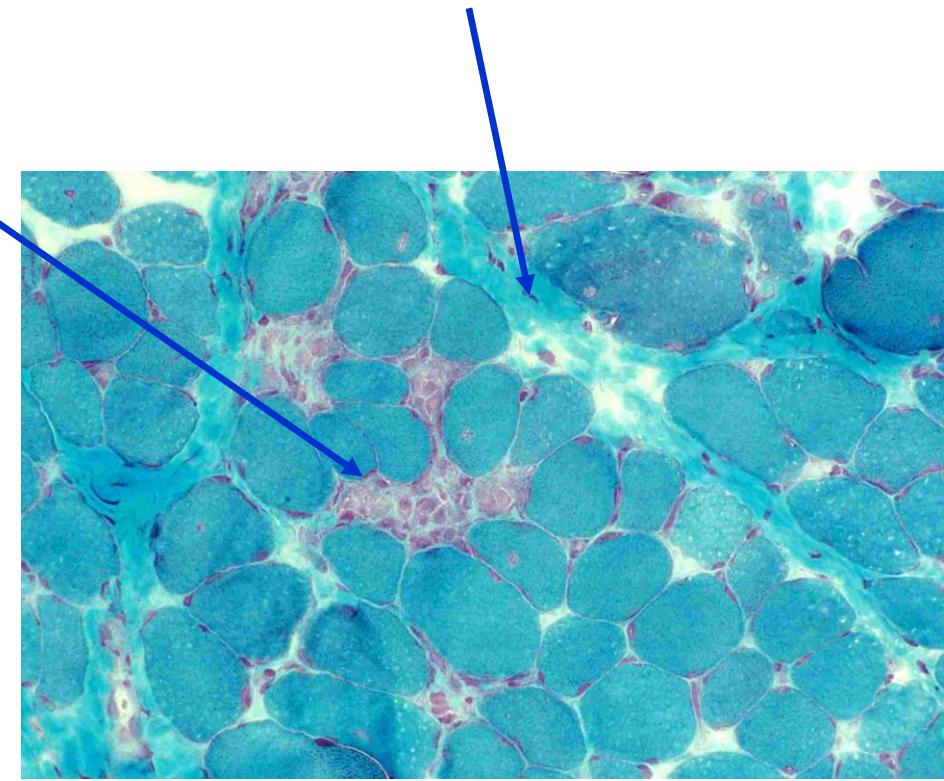


Myopathische Veränderungen

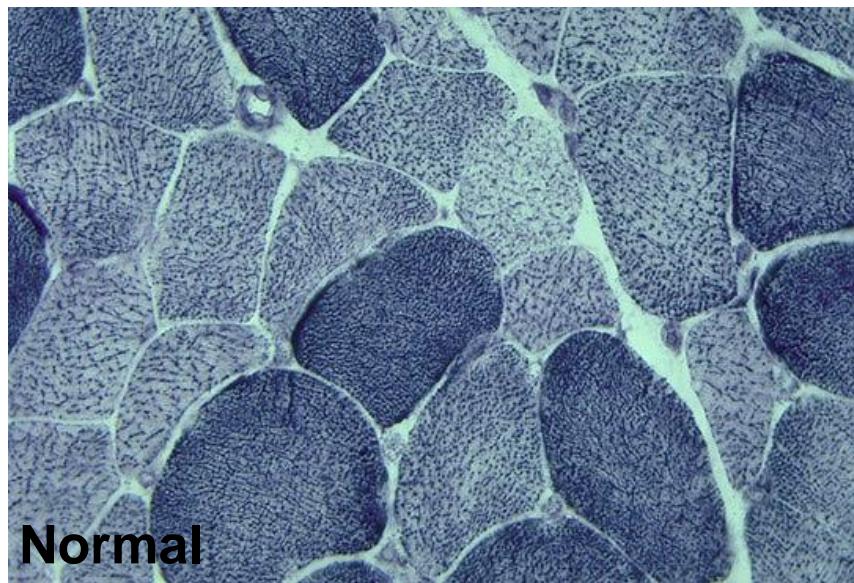
Muskelfasernekrosen



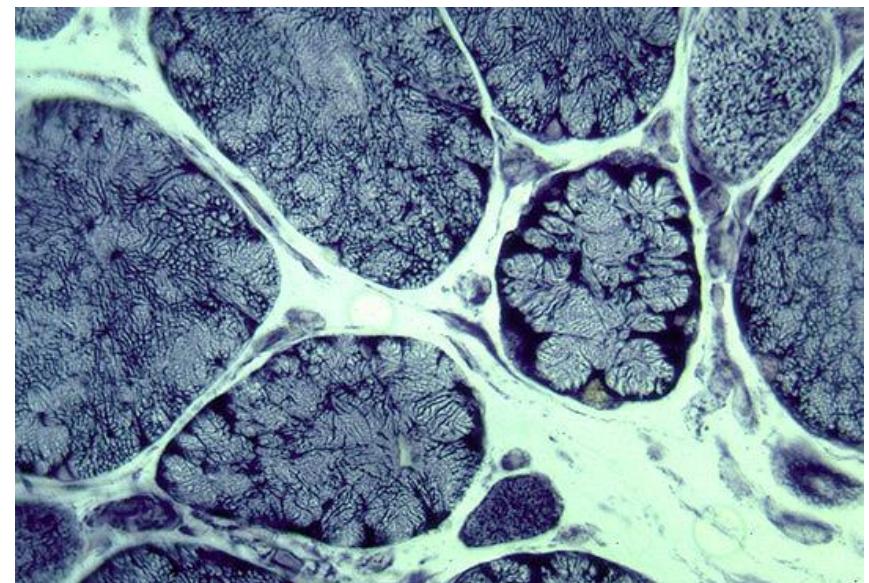
Bindegewebsvermehrung



Myopathische Veränderungen



Normal

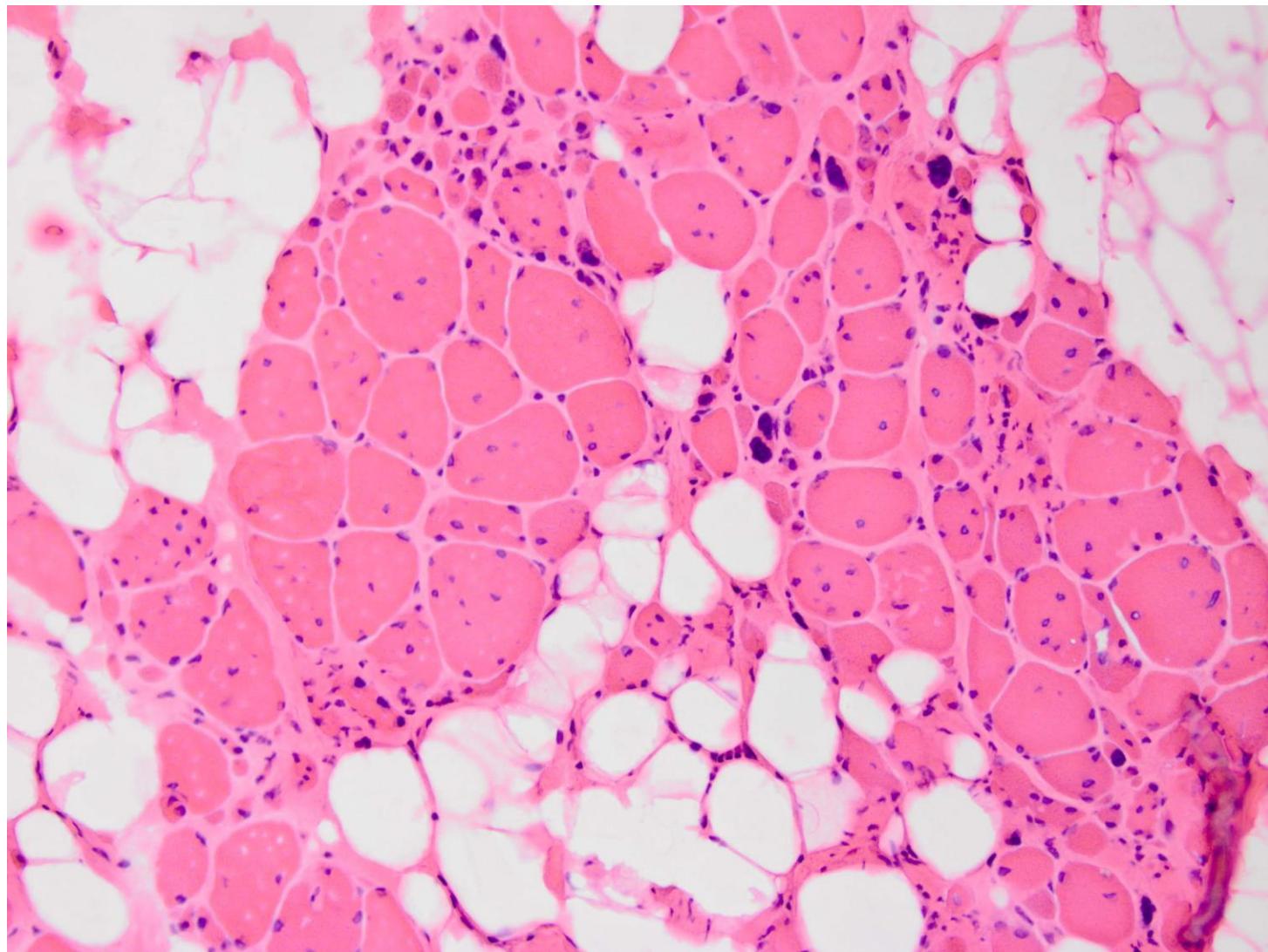


NADH

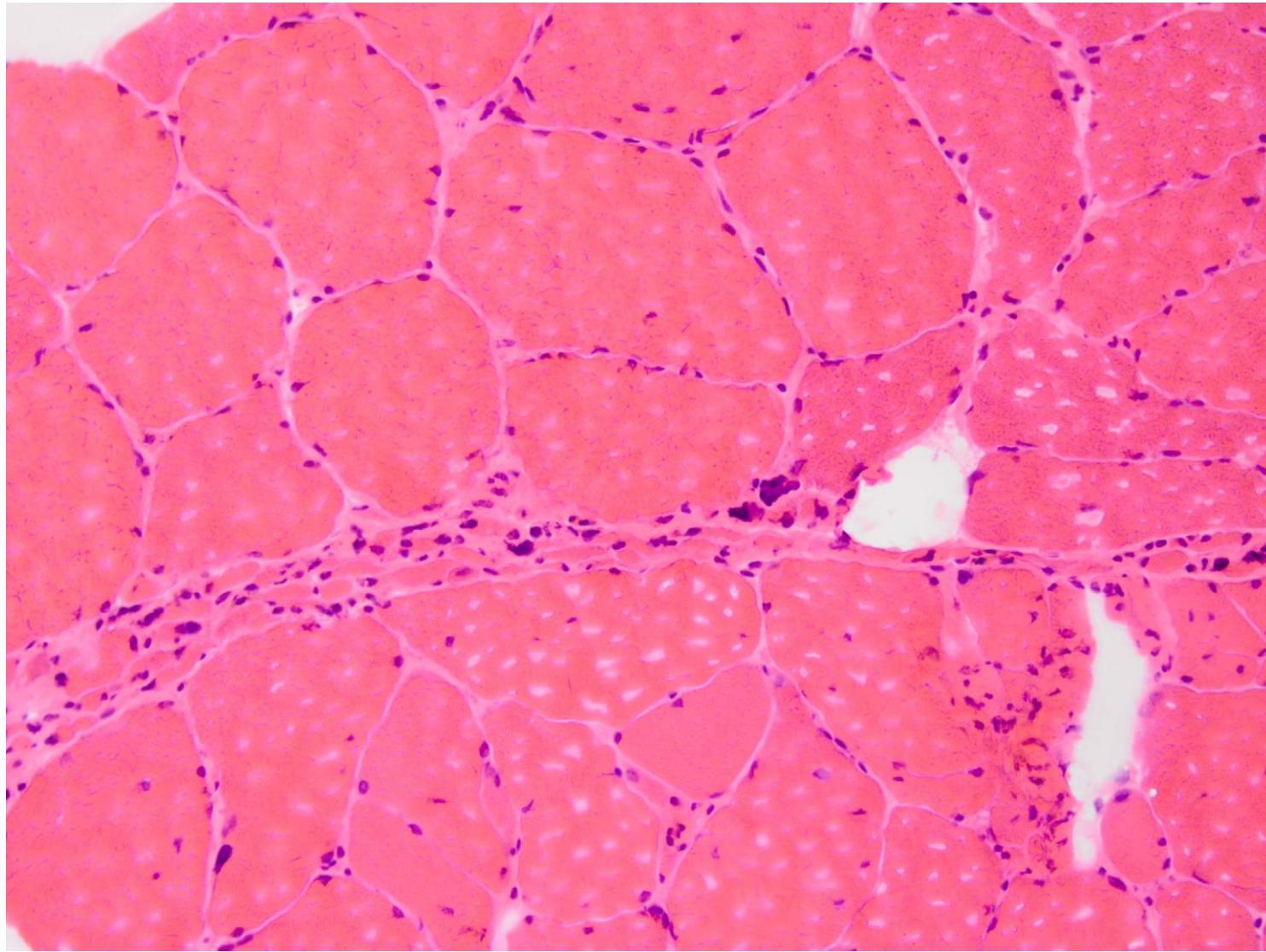
Histologische Charakteristika von myopathischen und neurogenen Muskelerkrankungen

- **neurogen**
 - triangulär atrophe Fasern
 - Gruppen atropher Fasern
 - Fasertypengruppierungen (ATPasen)
 - Targetfasern
- **Myopathisch**
 - zentral gelegene Kerne
 - erweitertes Faserkaliberspektrum (atrophe und hypertrophe Fasern)
 - Einzelfasernekrosen
 - Bindegewebsvermehrung
 - Fettvakatwucherungen

Neurogen oder myopathisch?



Neurogen oder myopathisch?



Erkrankungen mit neurogenem Schädigungsmuster

- neurogen
 - Amyotrophe Lateralsklerose
 - Spinale Muskelatrophie
 - Polyneuropathie

Amyotrophe Lateralsklerose

- **Degeneration der motorischen Neurone**
 - im Gehirn (motor. Kortex)
 - im Rückenmark (im spinalen Vorderhorn)
- **Klinisch Kombination aus Paresen, Muskelatrophien, Faszikulationen (Schluckstörungen, Beteiligung der Atemmuskulatur)**
- **Inzidenz ca. 2 pro 100 000**
- **Meist sporadisch, ca. 10% der Fälle hereditär, meist autosomal-dominant (hiervon 20% SOD1-Mutationen, ca. 40 % C9ORF72-Mutationen)**

Spinale Muskelatrophie

- Degeneration der motorischen Neurone im Rückenmark
(im spinalen Vorderhorn)

- **Phenotypen**

SMA 1: Werdnig-Hoffmann-Krankheit (infantil /intrauterin)
Tod vor dem 18. Lebensmonat

SMA 2: Intermediate type (beginnt in den ersten 18 Lebensmonaten
verläuft über 4-16 Jahre)

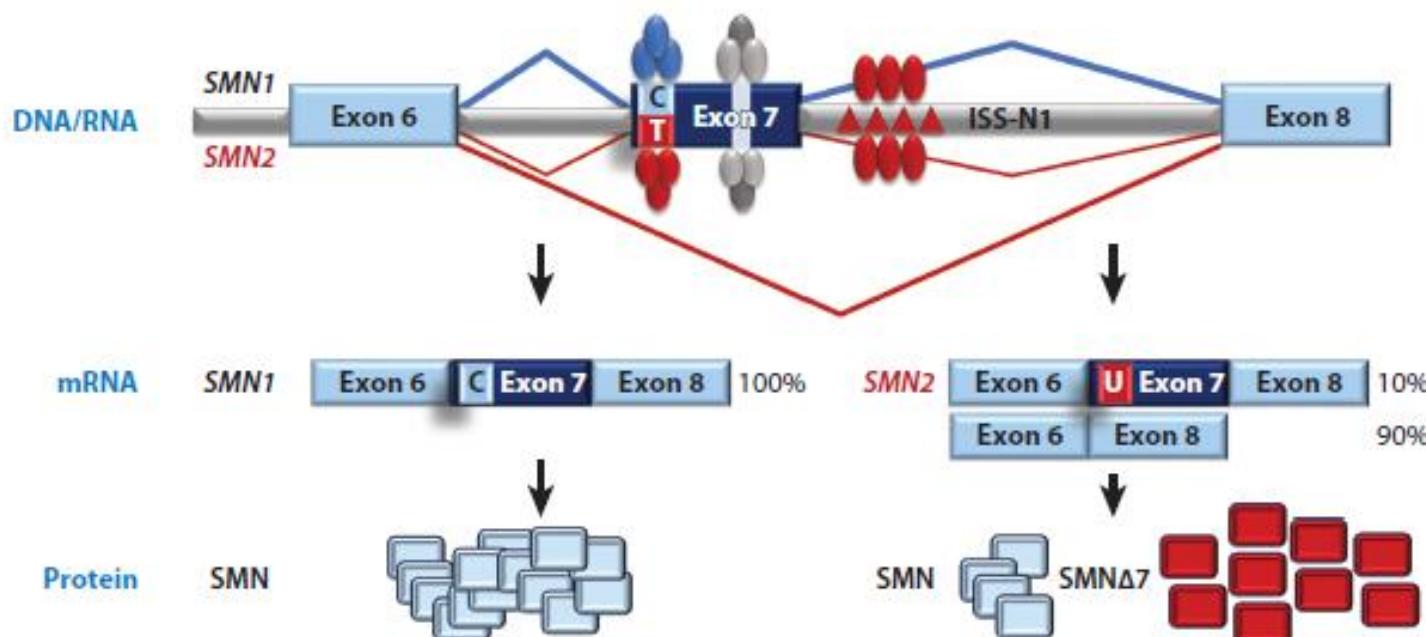
SMA 3: Kugelberg-Welander-Krankheit (trotz Verzögerung der
motorischen Entwicklung wird Gehfähigkeit erworben. Diese geht
mit 15-20 Jahren verloren)

- **autosomal rezessiver Erbgang**

- **Homozygote Deletionen, seltener auch Punktmutationen des
SMN1-Gens auf Chromosom 5q13**

- **Inzidenz 1:10.000 Geburten (ca. 80 bis 120 Kinder pro Jahr)**

SM1- und SM2-Gen



2

Strategien zur Behandlung der SMA

Table 1 | Therapeutic approaches and clinical trials for SMA

Strategy	Drug class	Delivery method	Trials	Refs
Approaches that increase SMN protein expression				
SMN gene replacement	Adeno-associated virus gene therapy	Intravenous or intrathecal	Phase I open-label study of a single intrathecal dose of AVXS-101 for SMA-II	⁴⁴
			Phase III open-label study of a single intravenous dose of AVXS-101 for SMA-I	³⁷⁻³⁹
			Phase III open-label study of a single intravenous dose of AVXS-1010 for pre-symptomatic SMA	⁴²
SMN splicing modification	Antisense oligonucleotide	Intrathecal	Phase II open-label study of nusinersen in infants with pre-symptomatic SMA	²⁵
			Phase III open-label study in patients with SMA-I, SMA-II or SMA-III who previously participated in a phase II trial of nusinersen	²⁴
	Small molecule	Oral	Phase I-II open-label study of branaplam for SMA-I	³⁵
			Phase II open-label study of risdiplam in infants with pre-symptomatic SMA	³³
			Phase II open-label study of risdiplam in adults and children with SMA	³⁴
			Phase II-III placebo-controlled, double-blind study of risdiplam in SMA-II and SMA-III	³⁰
			Phase II-III open-label study of risdiplam in infants with SMA-I	²⁹
Approaches that are independent of SMN protein				
Block of promyostatin	Small molecule	Intravenous	Phase II open-label study of SRK-015 in children and adults with SMA-II or SMA-III	⁵⁰
Muscle activation	Small molecule	Oral	Phase II double-blind, randomized, placebo-controlled study of reldesemtiv in patients with SMA-II, SMA-III or SMA-IV	¹¹⁵

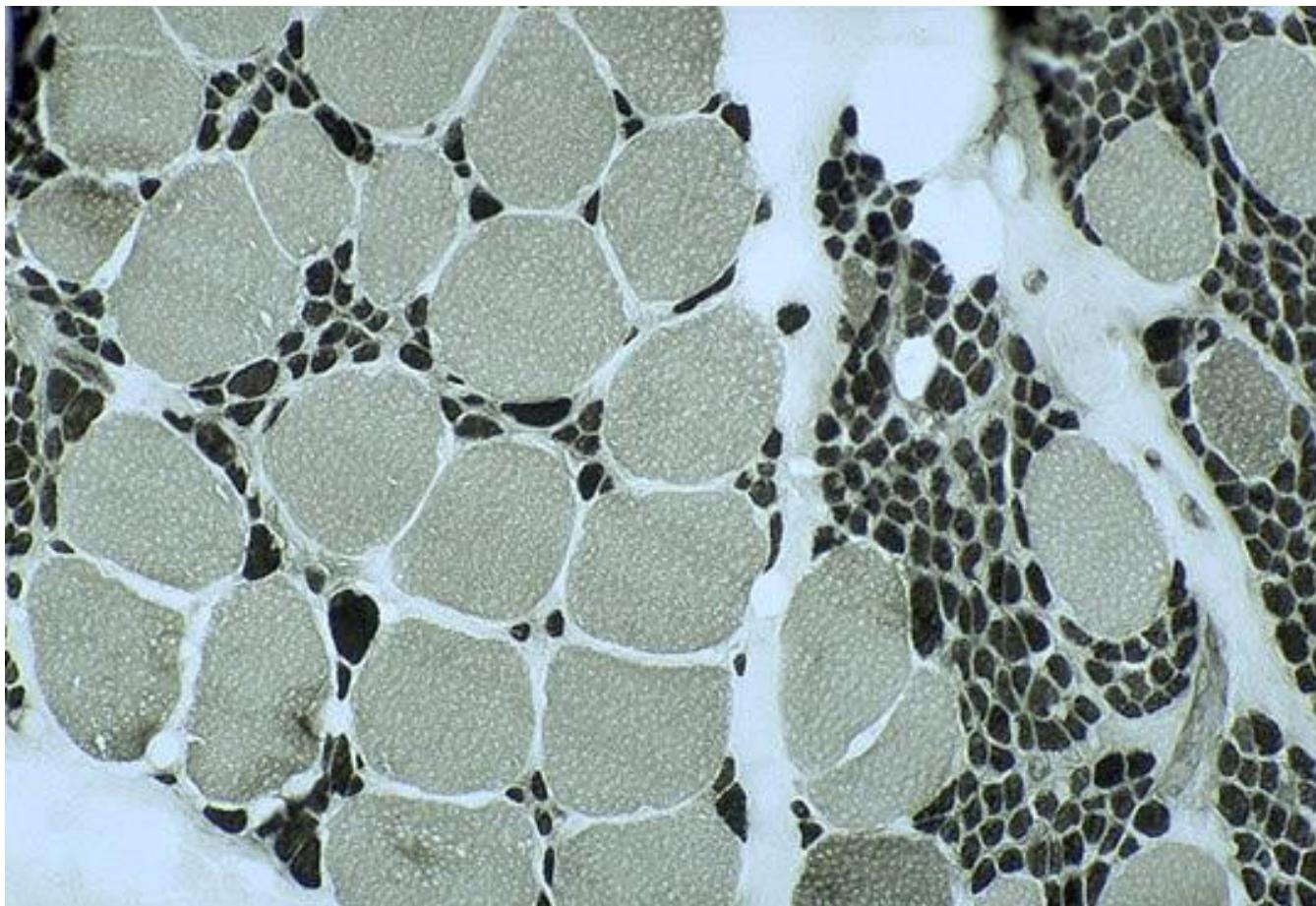
SMA, spinal muscular atrophy; SMA-I, SMA type I; SMN, survival motor neuron.

Zolgensma™, Kosten ca. 2 Mio €

Spinraza™, Kosten pro Behandlung ca. 100.000 €

Evrysdi™, ca. 300.000 Euro/Jahr

Spinale Muskeldystrophie



Erkrankungen mit myopathischem Schädigungsmuster

- myopathisch
 - **Muskeldystrophien**
 - **Mitochondriopathien**
 - **Metabolische Myopathien**
 1. Störungen des Fettstoffwechsels
 2. Glycogenosen
 - **Entzündliche Myopathien**

Muskeldystrophie Duchenne - Klinik

- **x-chromosomale Vererbung**
- **ein Fall auf etwa 3500 männliche Neugeborene**
- **Beginn vor dem 3. LJ**
- **Atrophien des Becken- und Schultergürtels**

Muskeldystrophie Duchenne



Hypertrophe Waden

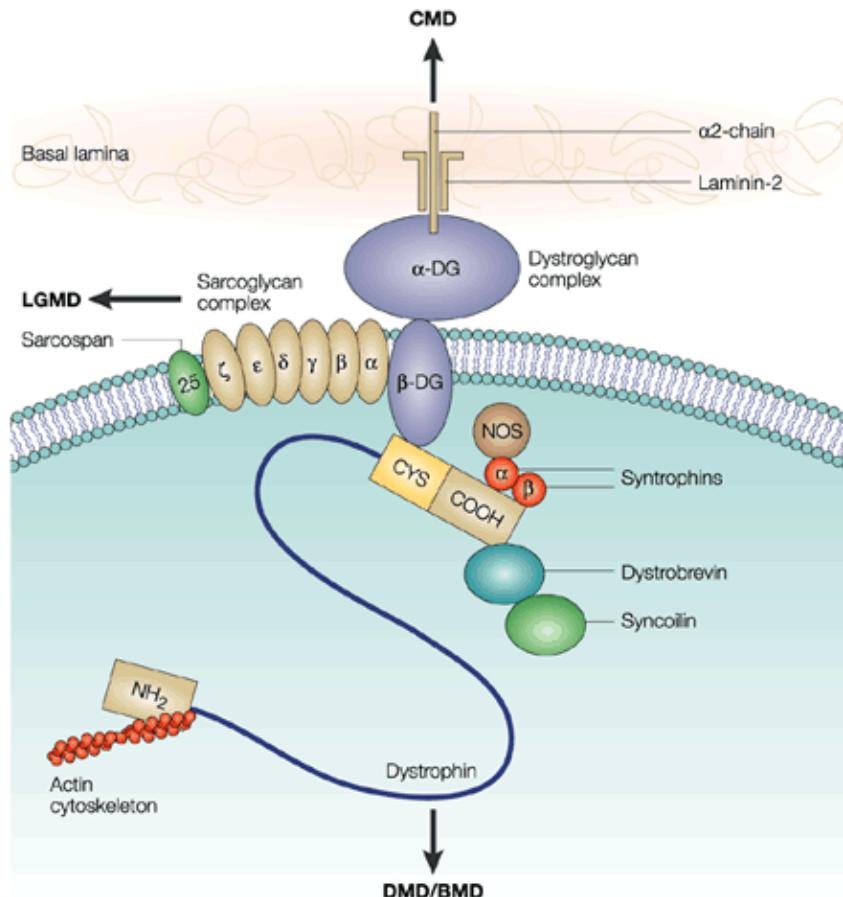


**Zehengang beeinträchtigt
Hyperlordose**



Gowers-Phänomen

Zelluläre Lokalisation des Dystrophins

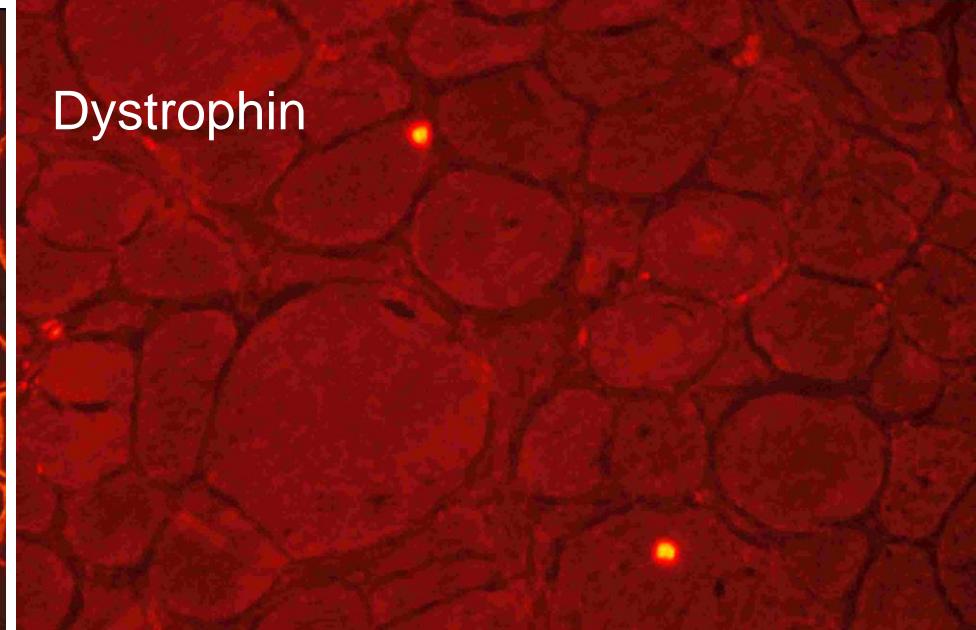
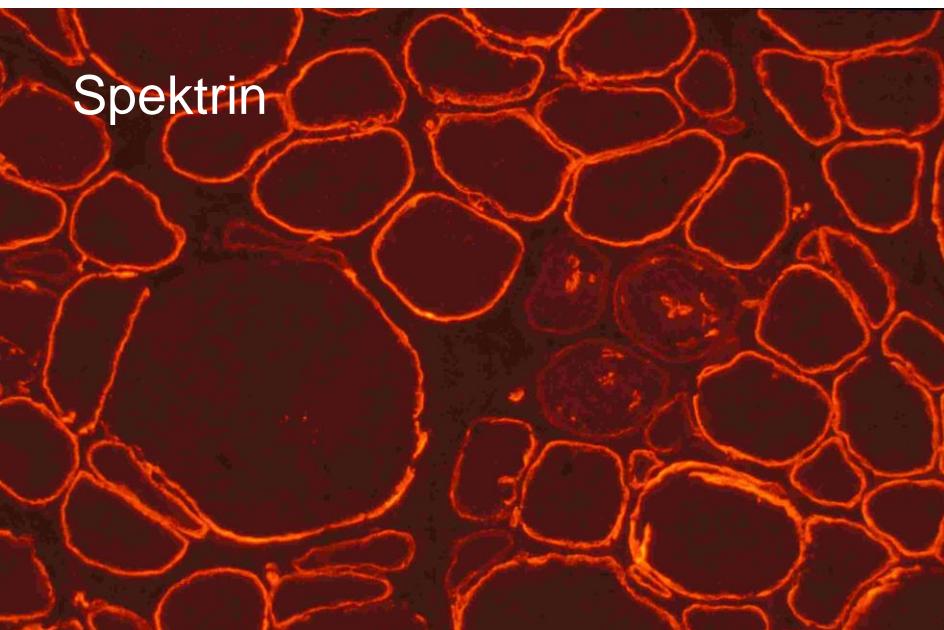


Tejvir S. Khurana & Kay E. Davies
Nature Reviews Drug Discovery 2003

Muskeldystrophie Duchenne – Diagnostik

- CK über 2000 U/l
- Muskelumbau im MRT
- im EMG myopathisches Bild
- Kardiomyopathie im EKG
- Verminderte Lungenfunktion
- Histologie (Immunhistochemie)
- Genetischer Test

Immunhistochemie bei Muskeldystrophie Duchenne



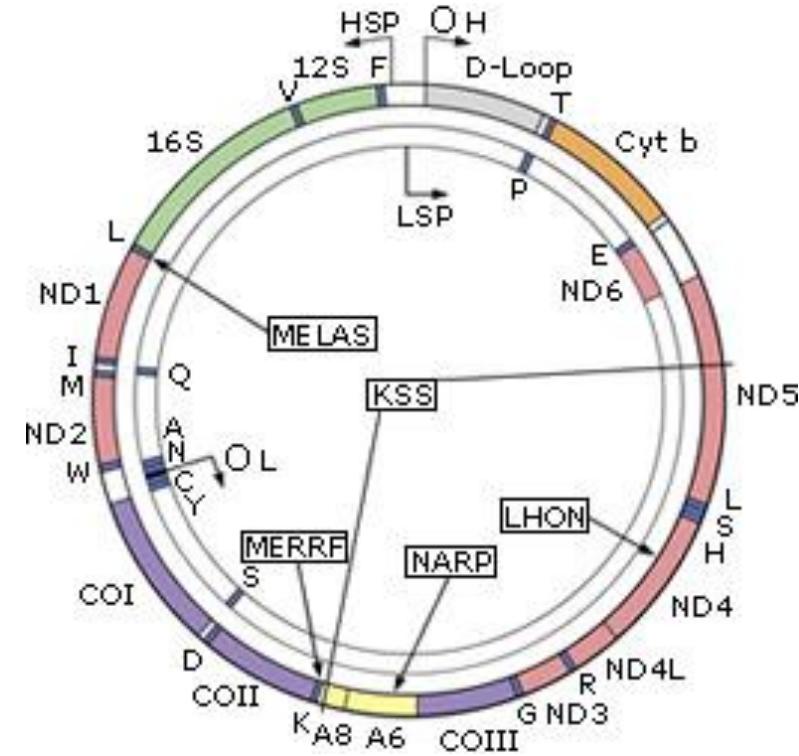
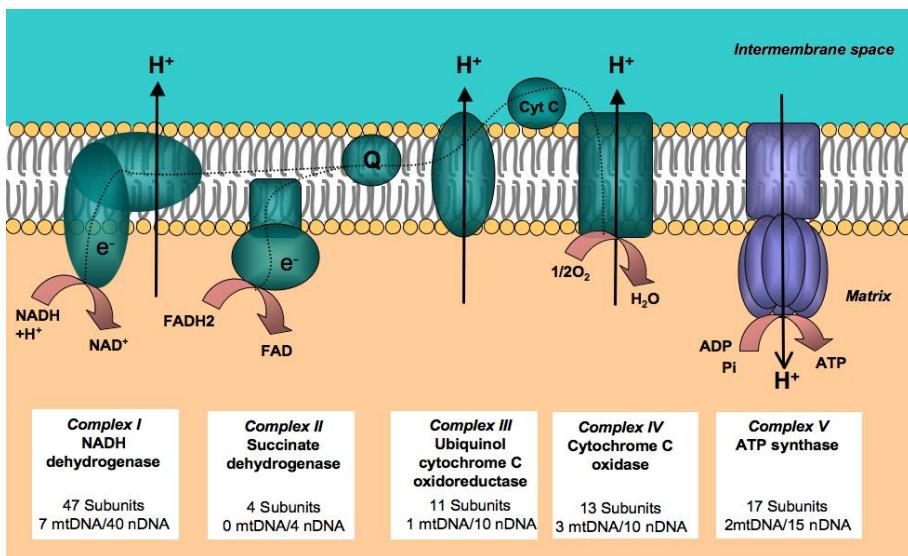
Erkrankungen mit myopathischem Schädigungsmuster

- **myopathisch**
 - **Muskeldystrophien**
 - **Mitochondriopathien**
 - **Metabolische Myopathien**
 1. **Störungen des Fettstoffwechsels**
 2. **Glycogenosen**
 - **Entzündliche Myopathien**

Mitochondriopathien

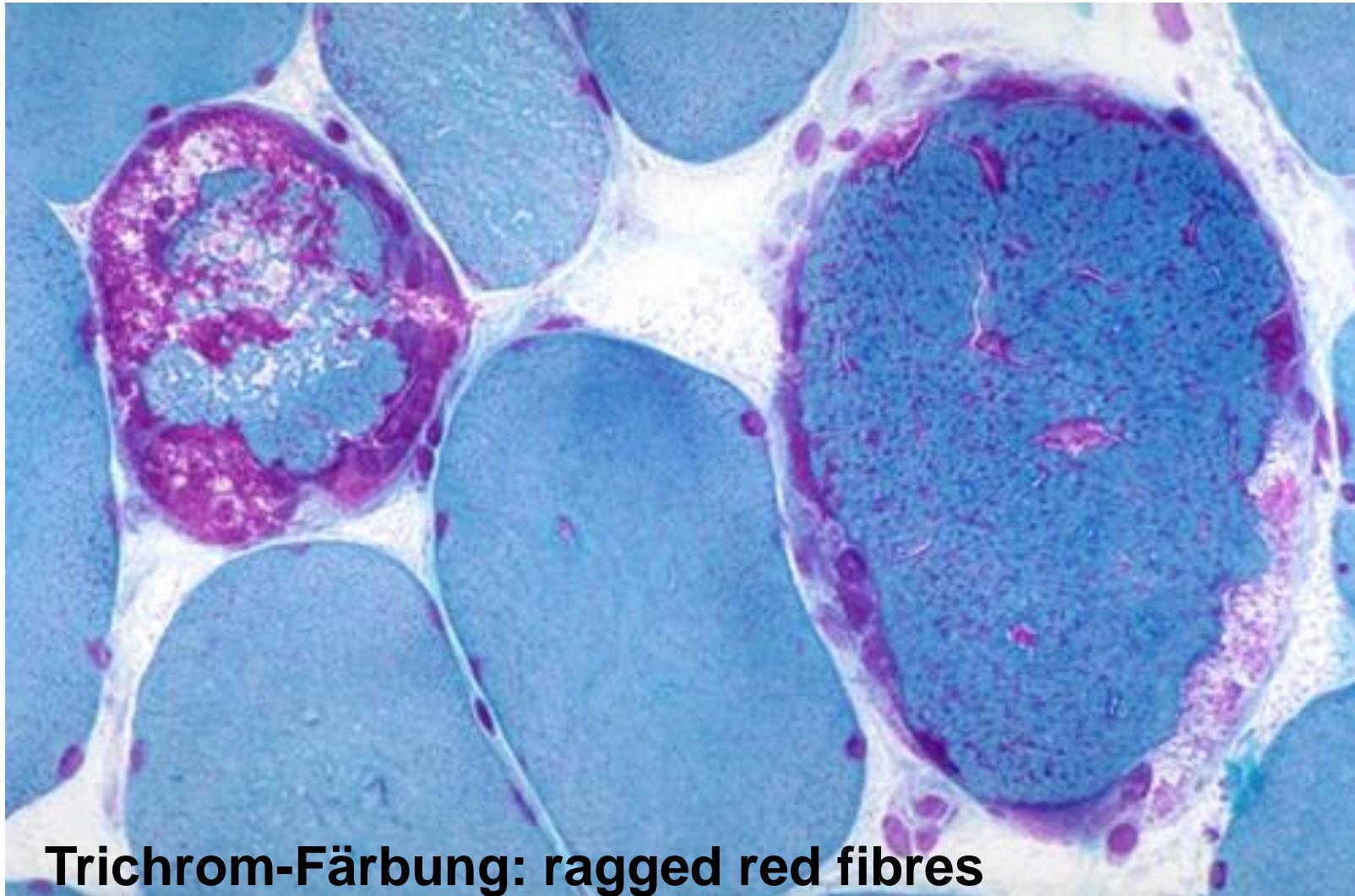
- **Heterogene Erkrankungsgruppe, die häufig mit Defekten in der oxidativen Phosphorylierung (Atmungskette) einhergeht**
- **Das mitochondriale Genom codiert 13 von 80 Untereinheiten der Atmungskette, 22 tRNAs und 2 rRNAs**
- **Punktmutationen, Duplikationen, Deletionen**

Atmungskette und mitochondrielles Genom



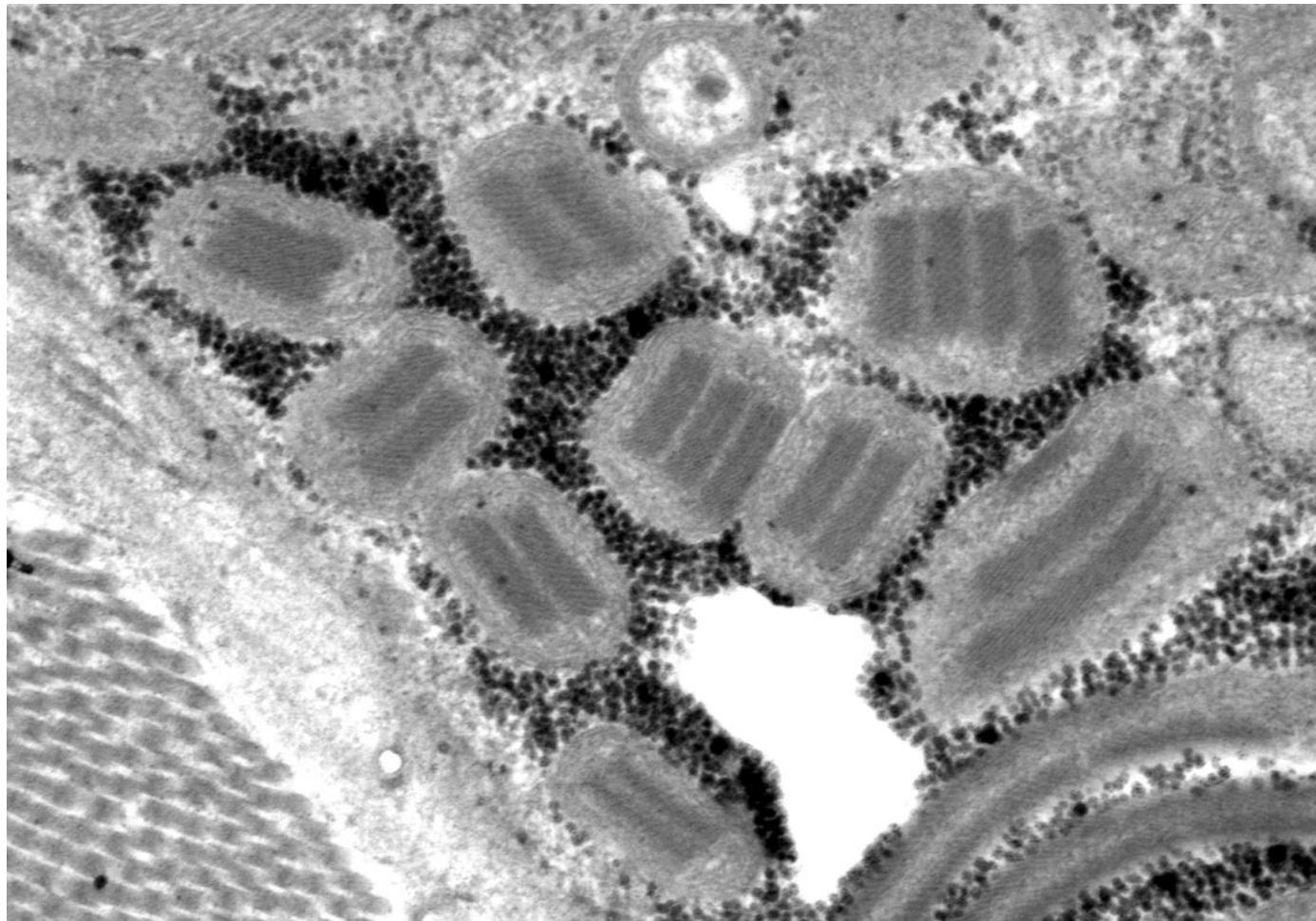
- MELAS: Myopathie, Enzephalopathie, Lactazidose, schlaganfallähnliche Episoden
- MERRF: Myoklonusepilepsie, ragged-red fibres

Mitochondriopathien

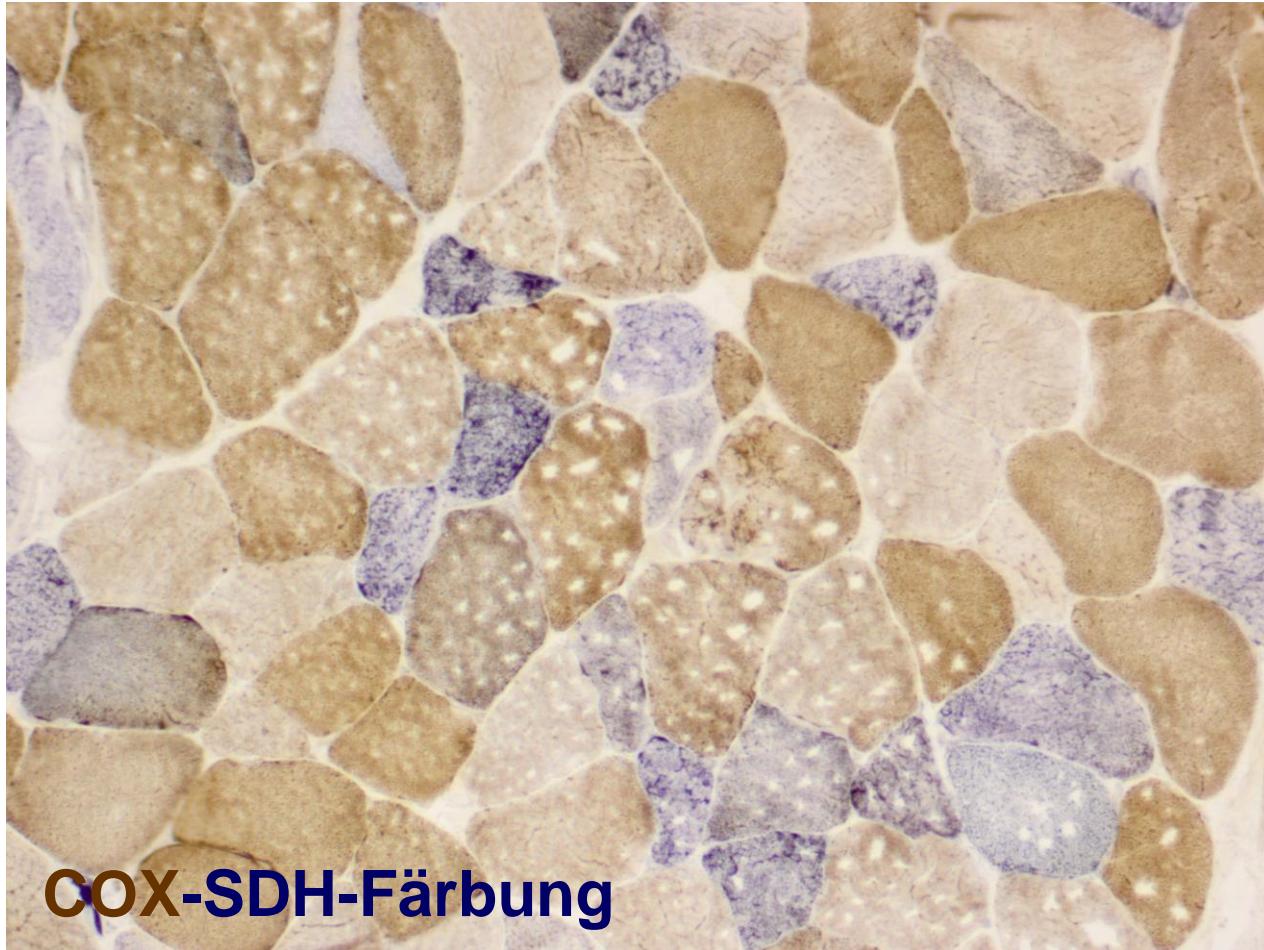


Trichrom-Färbung: ragged red fibres

Parakristalline Einschlüsse in Mitochondrien



Atmungskettendefekt bei Mitochondriopathien



Erkrankungen mit myopathischem Schädigungsmuster

- **myopathisch**
 - Muskeldystrophien
 - Mitochondriopathien
 - Metabolische Myopathien
 1. Störungen des Fettstoffwechsels
 2. Glycogenosen
 - Myositiden

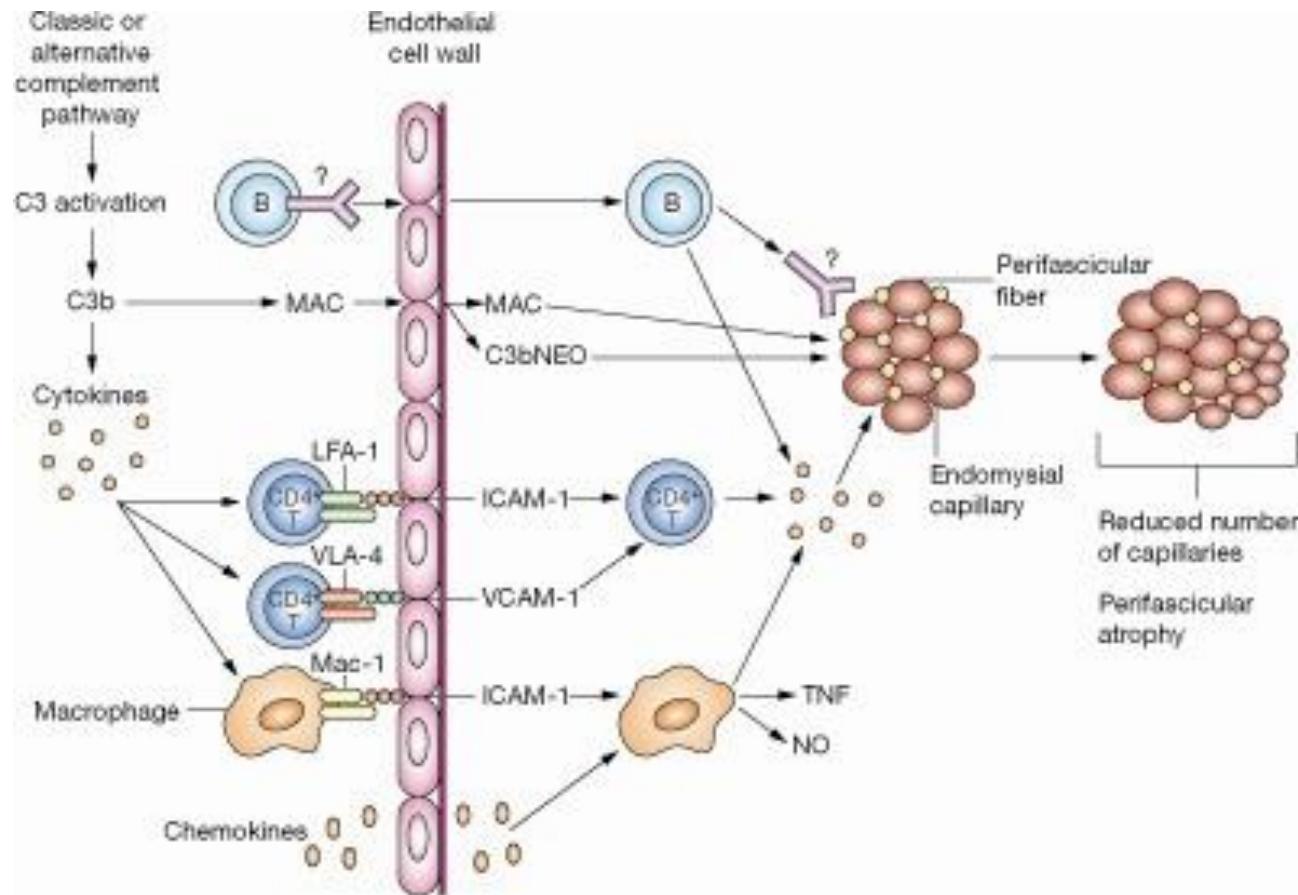
Myositiden

- **Polymyositis (PM)**
- **Dermatomyositis (DM)**
- **Einschluskkörperchen-Myositis (IBM)**
- **Immun-mediierte nekrotisierende Myopathie (IMNM)**
- **Anti-Synthetase-Syndrom**
- **Granulomatöse Myositis (Sarkoidose)**
- **Erreger bedingte Myositiden**
- **Myositis bei Kollagenosen**

Klinik der Myositiden

- **Schmerzen und Muskelschwäche**
- **Proximale oder asymmetrische Verteilung**
- **Milder bis schnell progredienter Verlauf**
- **CK ist in der Regel erhöht (normale CK schließt Myositis nicht aus), Entzündungsparameter**
- **Antikörper**
- **PM und DM können mit Neoplasien assoziiert sein**

Pathogenese der Dermatomyositis





Dermatomyositis



perifaszikuläre Atrophie



Einzelfasernekrose und entzündliche Infiltrate

Etablierung einer neuen Myositis-Klassifikation

JAMA Neurology | Original Investigation

2018

Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies

Kubéraka Mariampillai, PhD; Benjamin Granger, MD; Damien Amelin, MSc; Marguerite Guiguet, PhD; Eric Hachulla, MD; François Maurier, MD; Alain Meyer, MD; Aline Tohmé, MD; Jean-Luc Charuel, PharmD; Lucile Musset, PharmD; Yves Allenbach, MD; Olivier Benveniste, MD

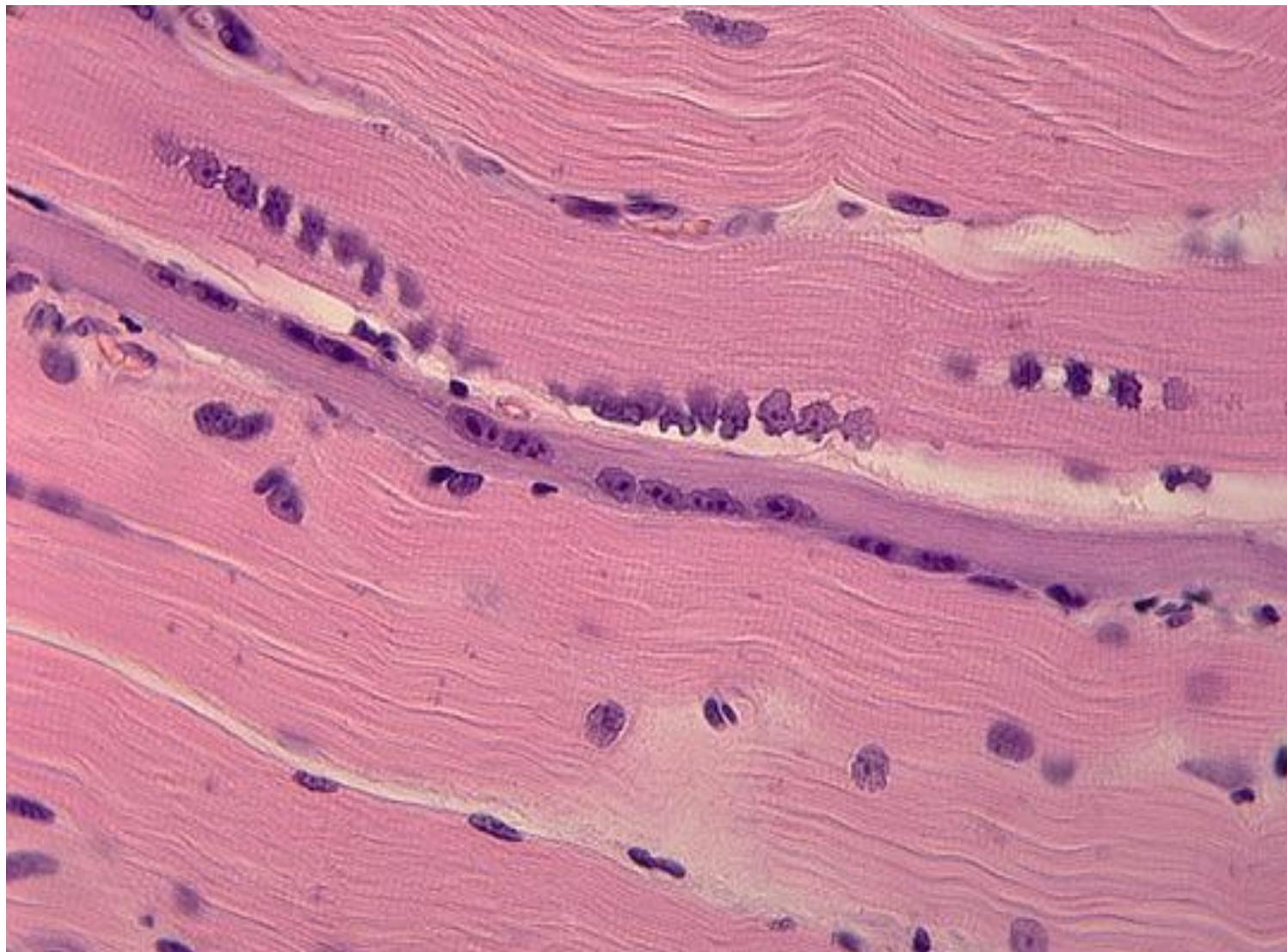
	AK	Histo
Dermatomyositis	TIF1y, Mi-2, NXP-2 MDA5, SAE	Perifaszikuläre Atrophie oder perifaszikuläre Nekrosen, kapilläre Komplemetablagerungen
IMNM	SRP, HMGCR	Nekrotische Fasern, Makrophagen ++ Lymphozyten +/-
Anti-Synthetase-Syndrom	Jo-1, PL-7, PL-12, OJ	Perifaszikuläre Atrophie oder perifaszikuläre Nekrosen
Einschlusskörper-Myositis		endomysiale Entzündung und CD8+ Lym. in nicht-nekrotischen Fasern oder rimmed vacuoles

Zusammenfassung

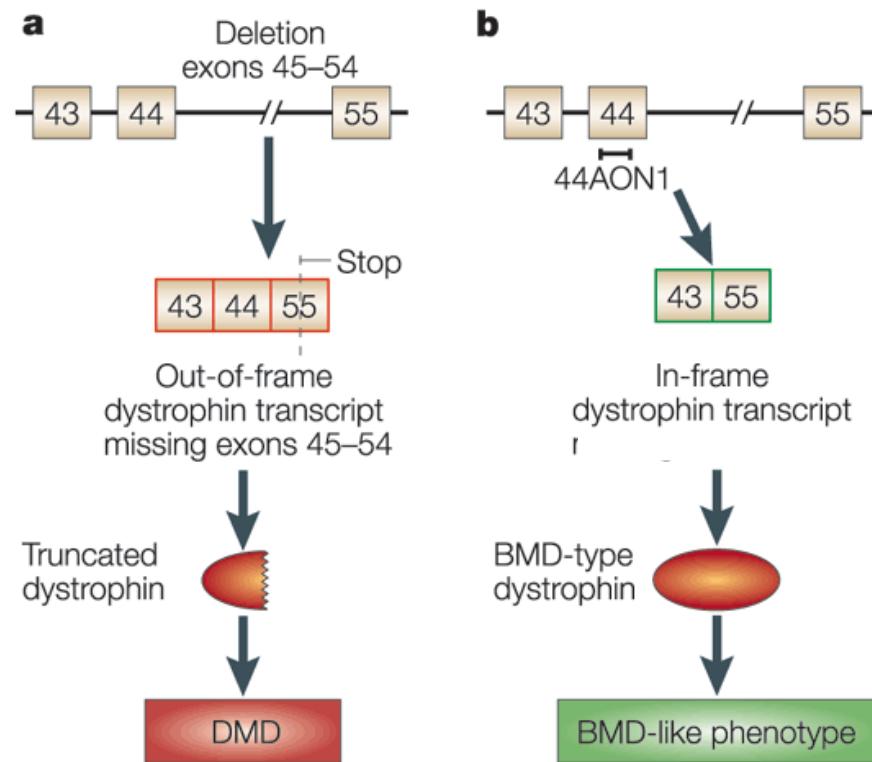
- **Neurogenes Schädigungsmuster im Muskel**
 - Triangulär atrophe Fasern, Gruppen atropher Faser, Fasertypengruppierung, Targetfasern
- **Myopathisches Schädigungsmuster im Muskel**
 - Interne Kerne, erweitertes Faserkaliberspektrum, Einzelfasernekrosen, Bindegewebsvermehrung, Fettvakatwucherungen
- <http://campus.uni-muenster.de/neuropathologie.html>

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Myopathische Veränderungen



Mutationen bei Muskeldystropien Duchenne und Becker



Aufbau des Muskels

