



nightline

MÜNSTER e.V.

Zuhörtelefon für Studierende

0251 - 83 45 400

[www.nightline-muenster.de](http://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**

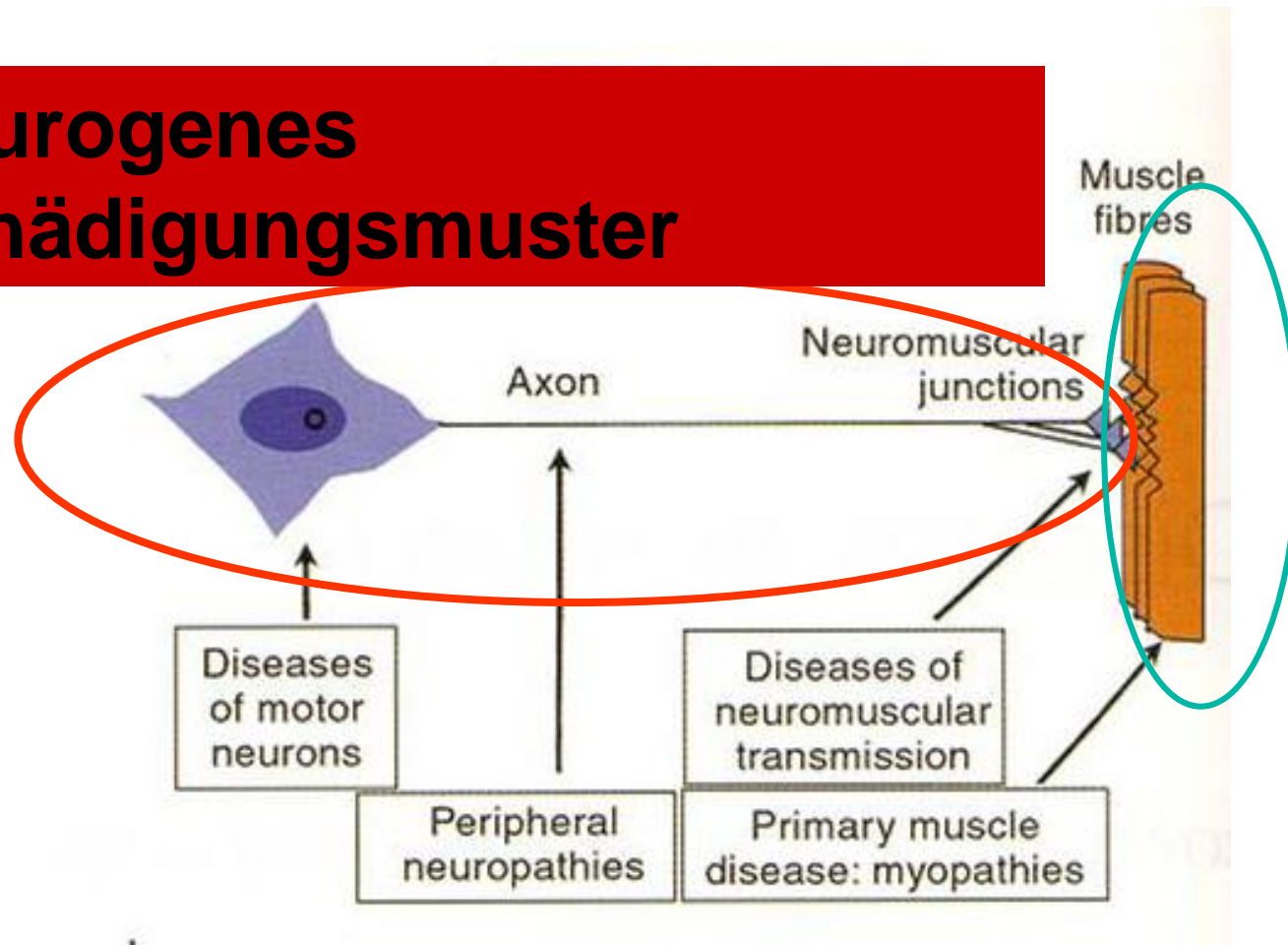
# Diagnostik

---

- **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

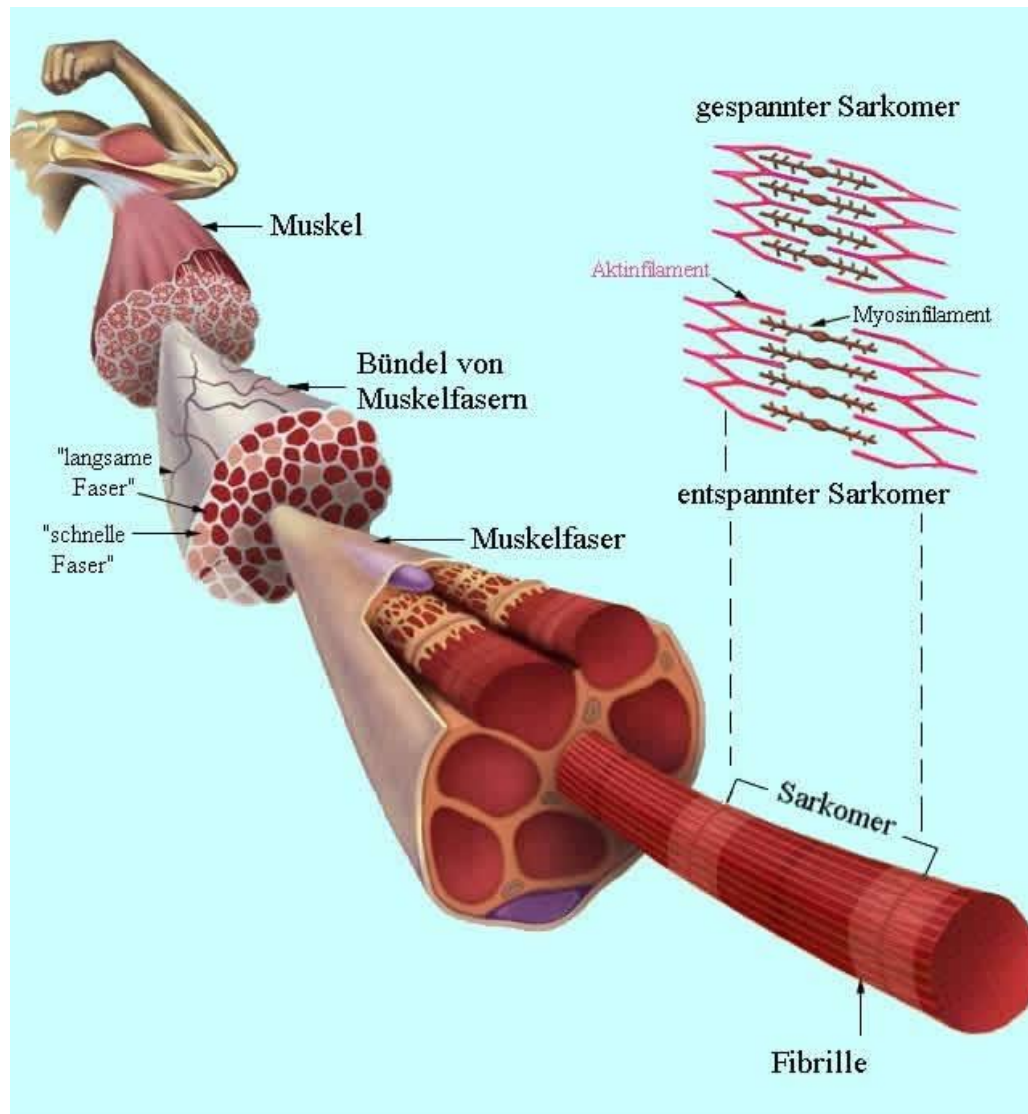
- Muskeldystrophien
- Mitochondriopathien
- Metabolische Myopathien
  1. Störungen des Fettstoffwechsels
  2. Glycogenosen
- Myositiden

# Histologische Färbungen

---

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

# 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

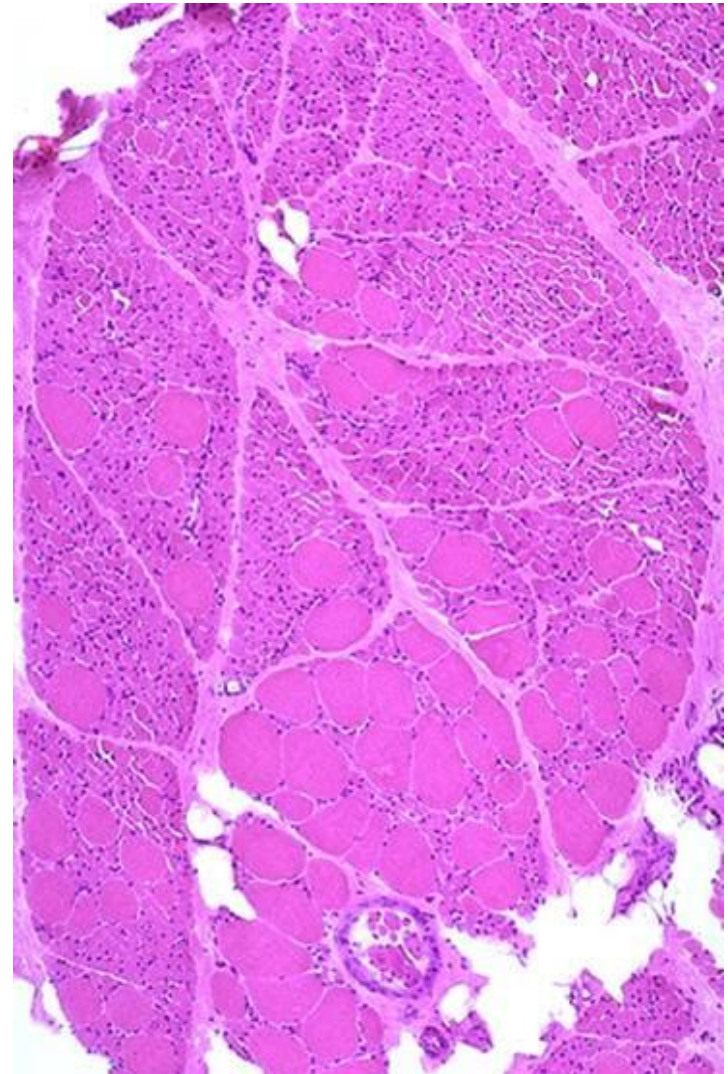
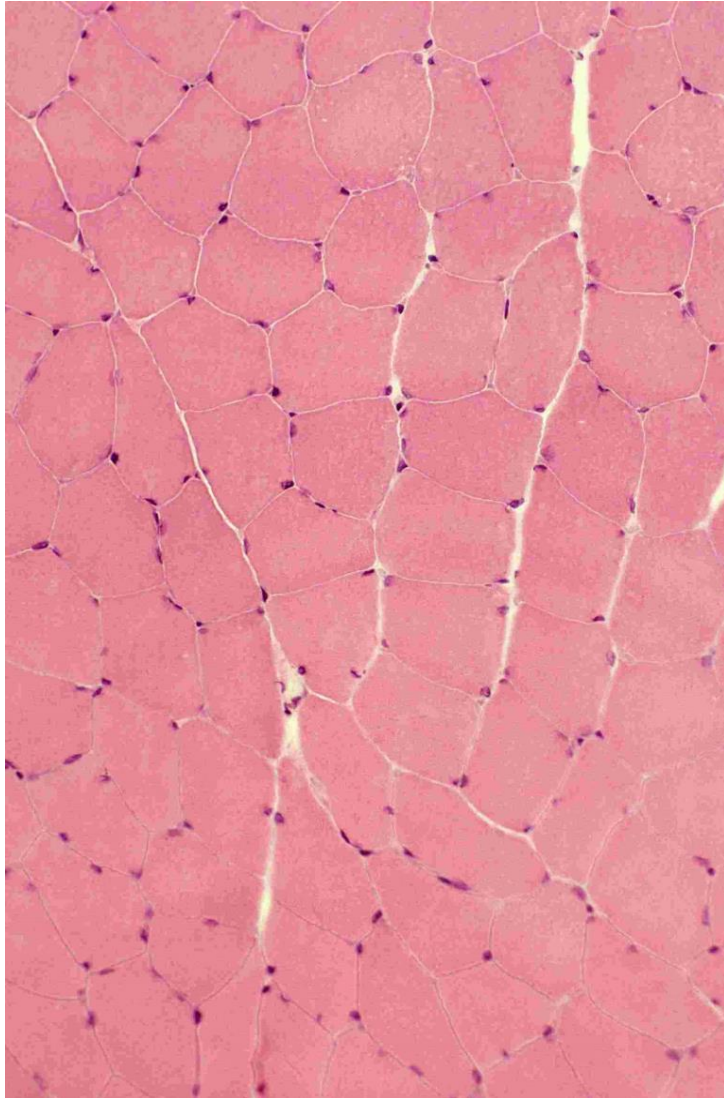
# ATPase ph 9.4

---



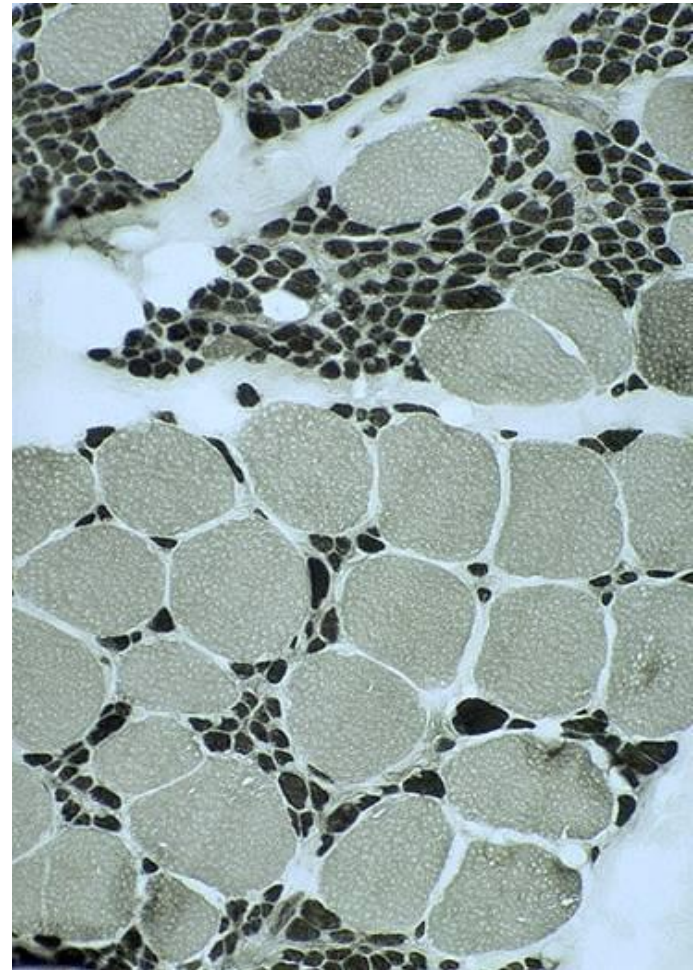
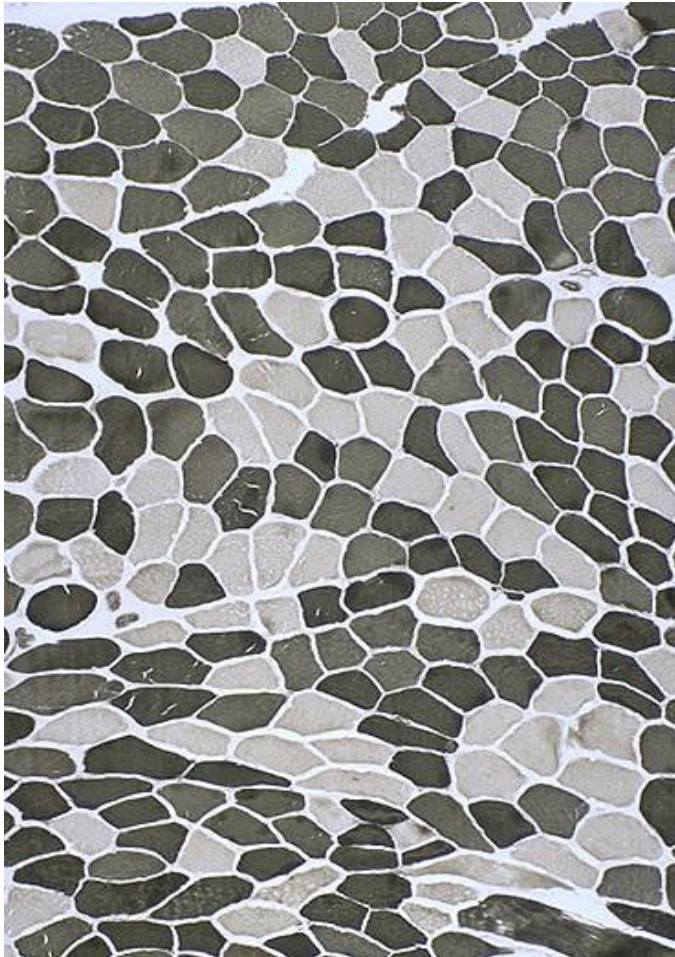


# Neurogene Atrophie

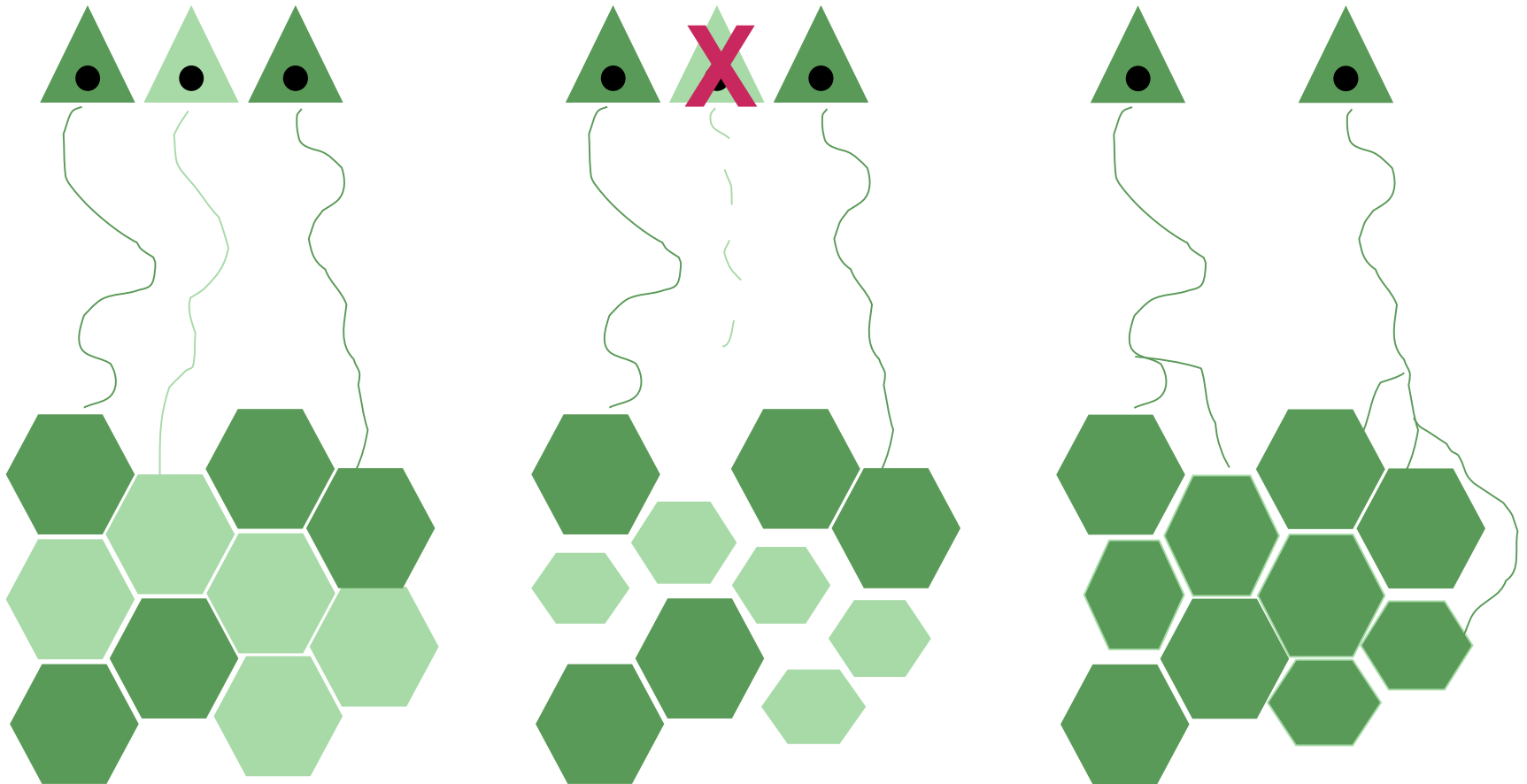




# Fasertypengruppierung

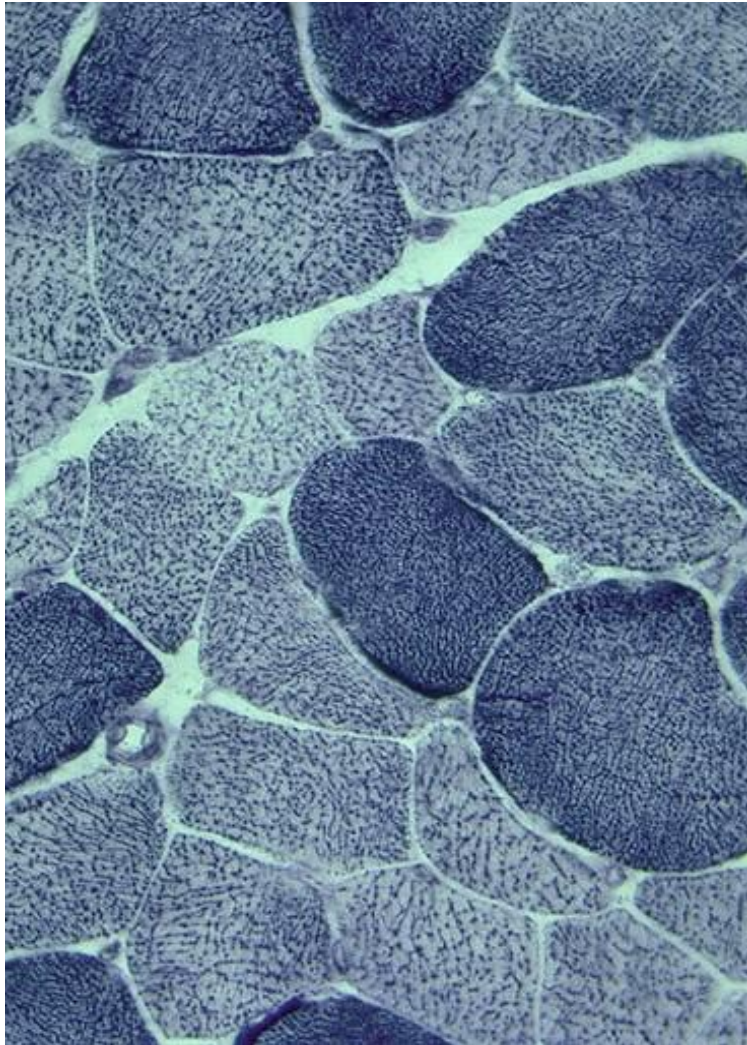


# Entstehung der neurogenen Atrophie



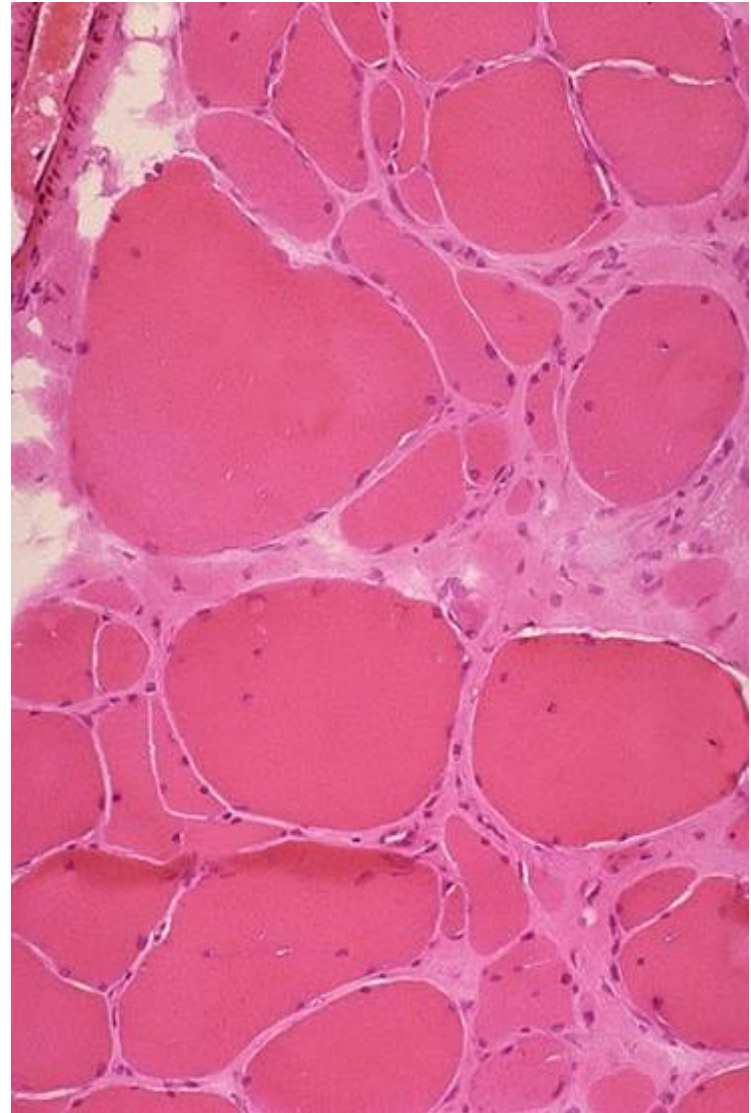
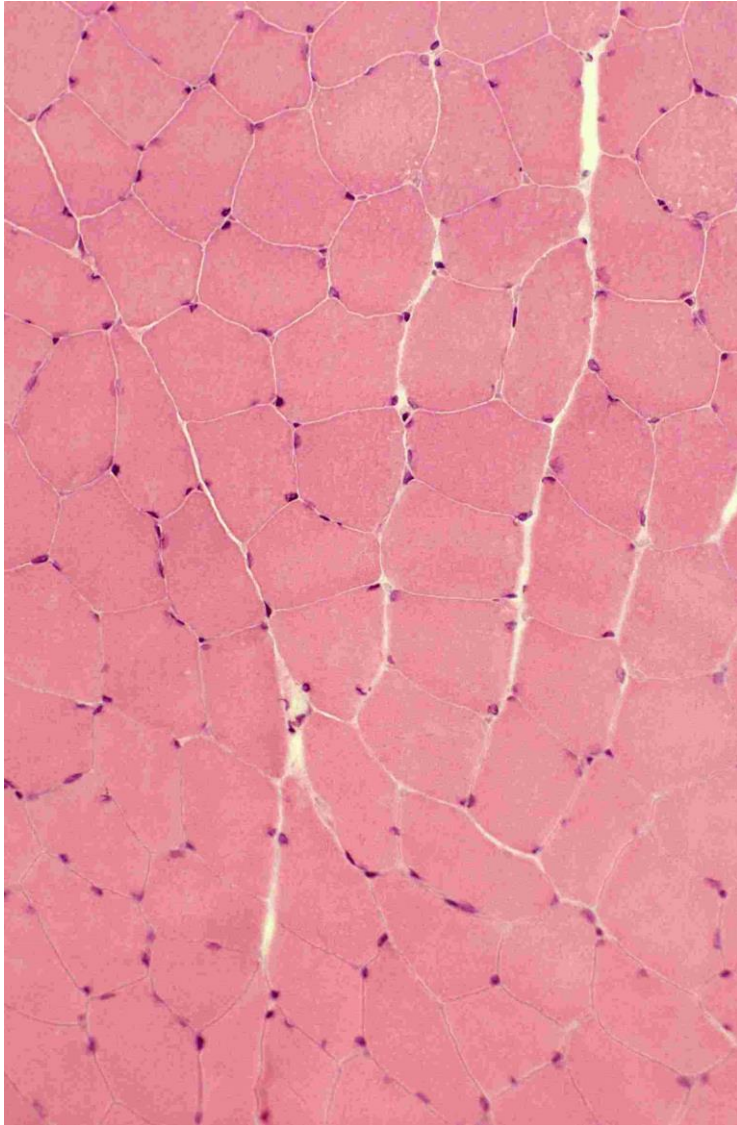


# NADH-Färbung





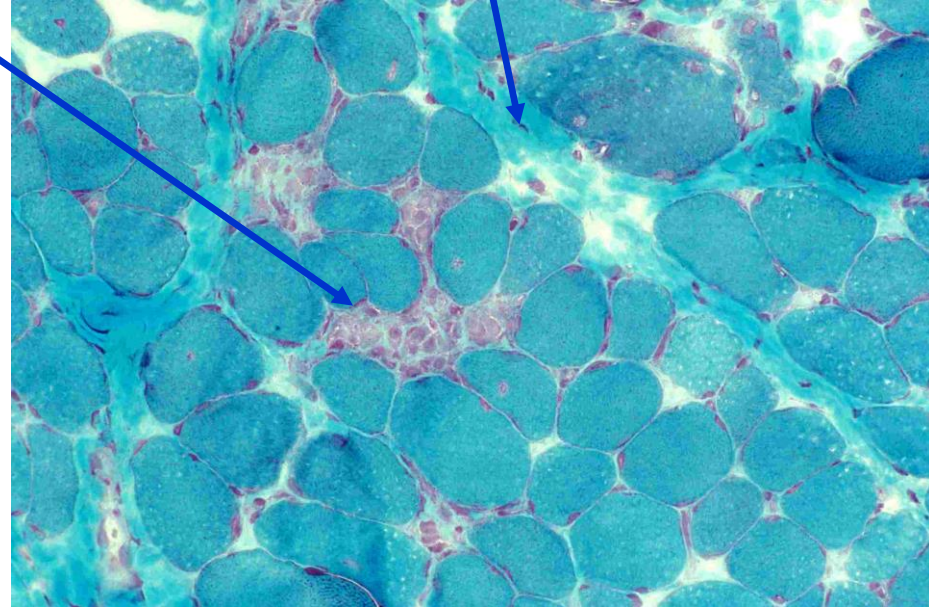
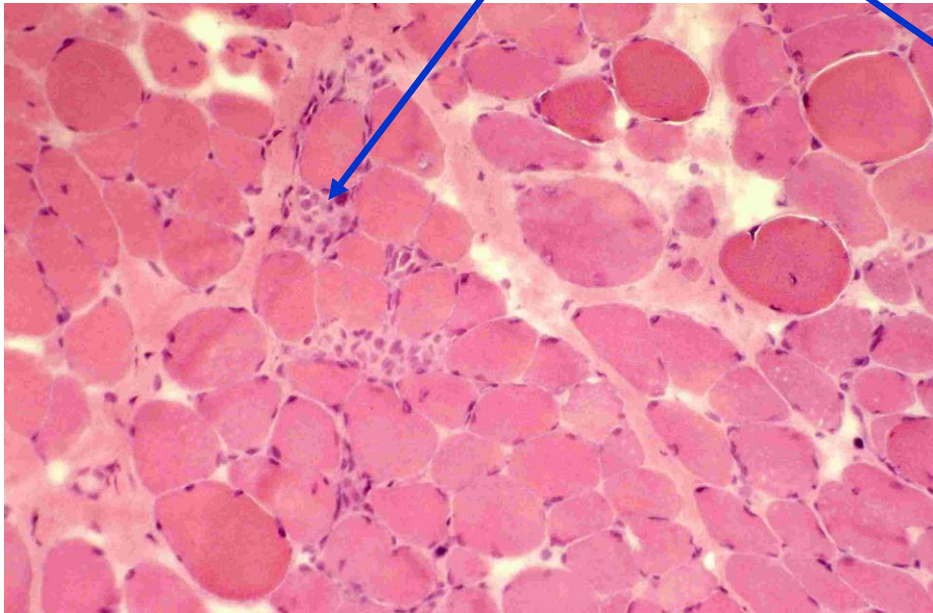
# Myopathische Veränderungen



# Myopathische Veränderungen

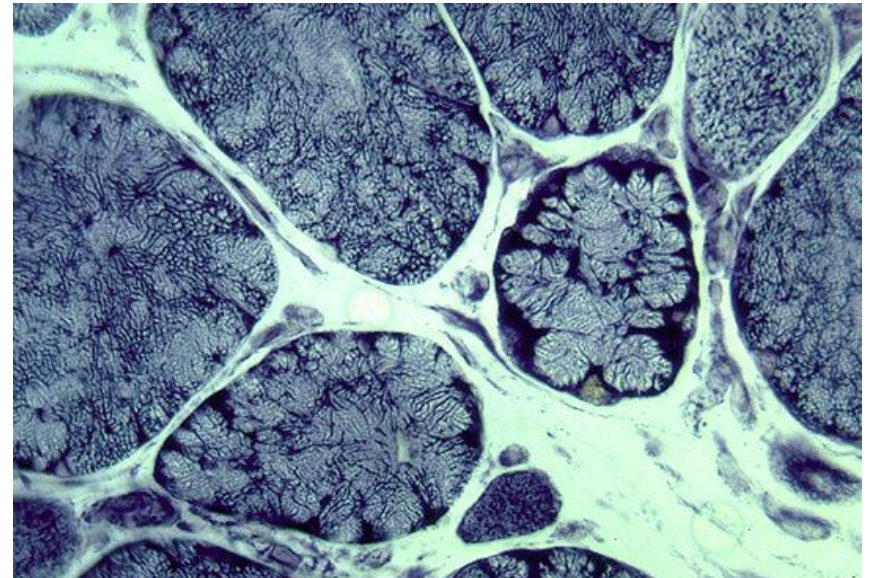
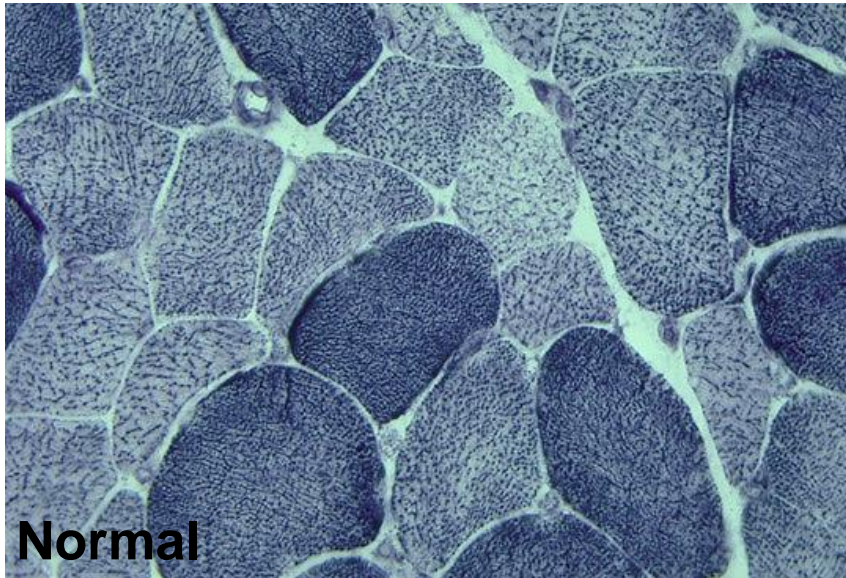
**Muskelfasernekrosen**

**Bindegewebsvermehrung**





# Myopathische Veränderungen



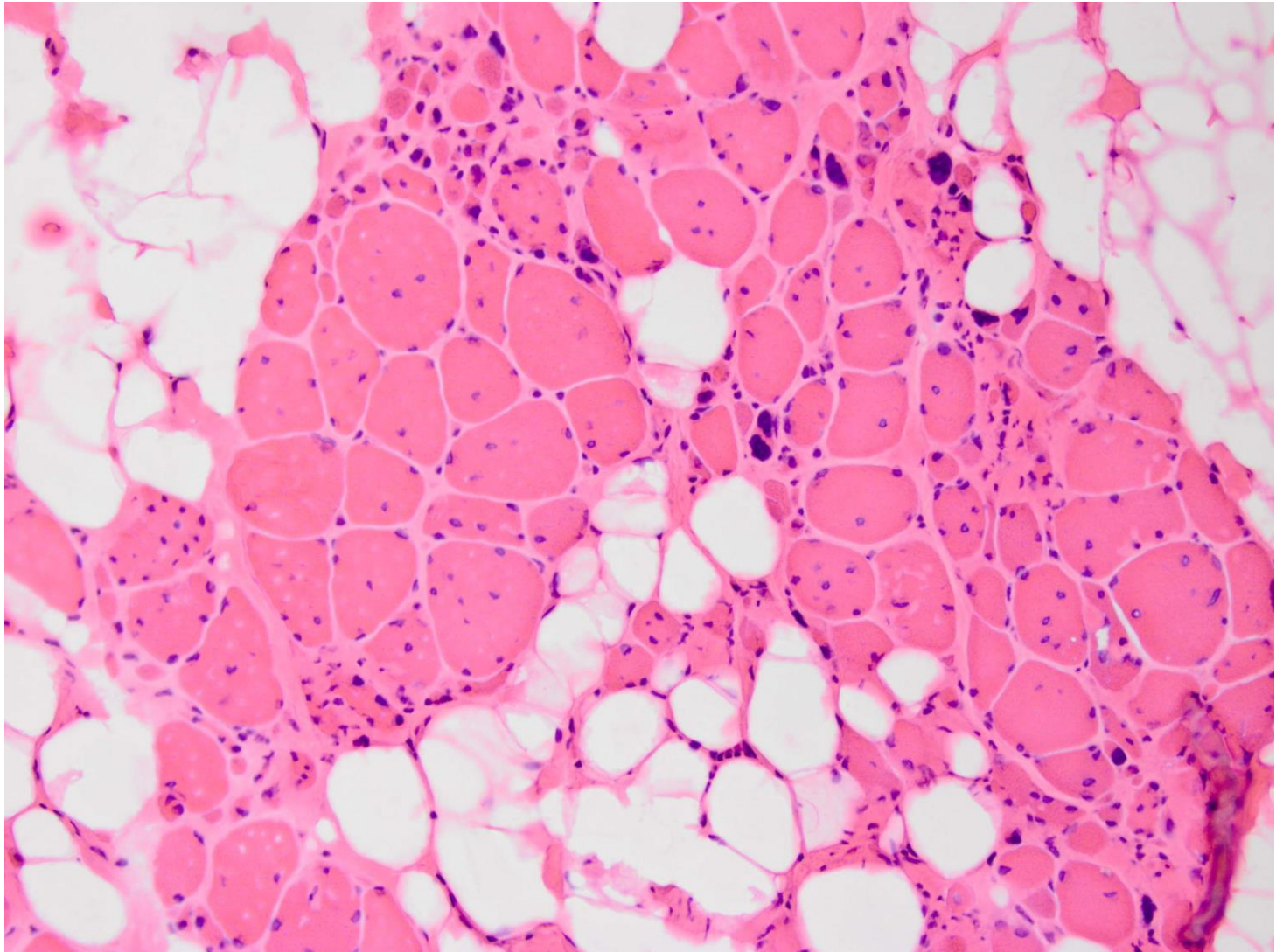
**NADH**

# Histologische Charakteristika von myopathischen und neurogenen Muskelerkrankungen

---

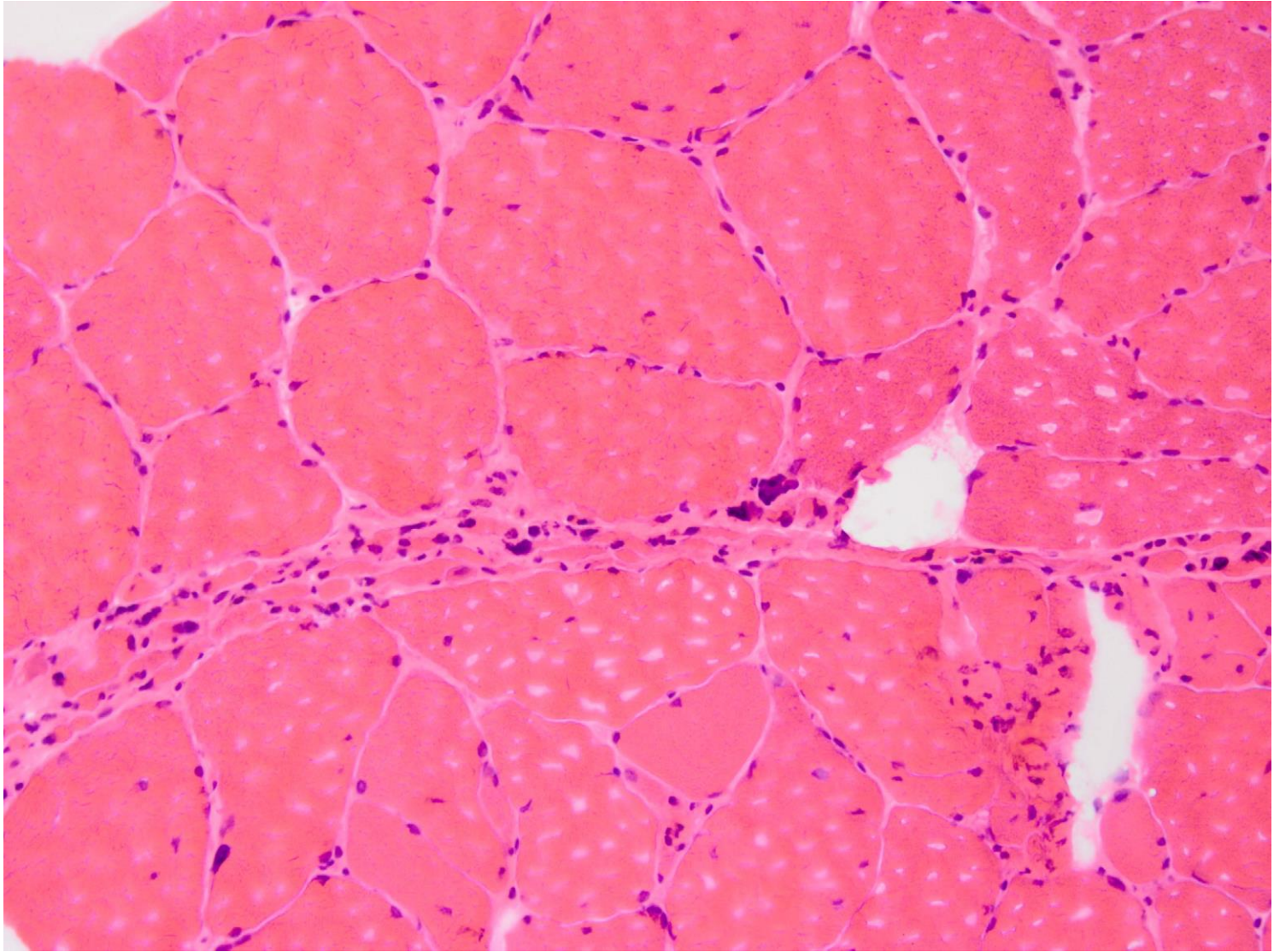
- **neurogen**
  - triangulär atrophe Fasern
  - Gruppen atropher Fasern
  - Fasertypengruppierungen (ATPasen)
  - Targetfasern
- **Myopathisch**
  - zentral gelegene Kerne
  - erweitertes Faserkaliberspektrum (atrophe und hypertrophe Fasern)
  - Einzelfasernekrosen
  - Bindegewebsvermehrung
  - Fettvakatwucherungen

# Neurogen oder myopathisch?





# Neurogen oder myopathisch?



# Erkrankungen mit neurogenem Schädigungsmuster

---

- neurogen
  - Amyotrophe Lateralsklerose
  - Spinale Muskelatrophie
  - Polyneuropathie

# Amyotrophe Lateralsklerose

---

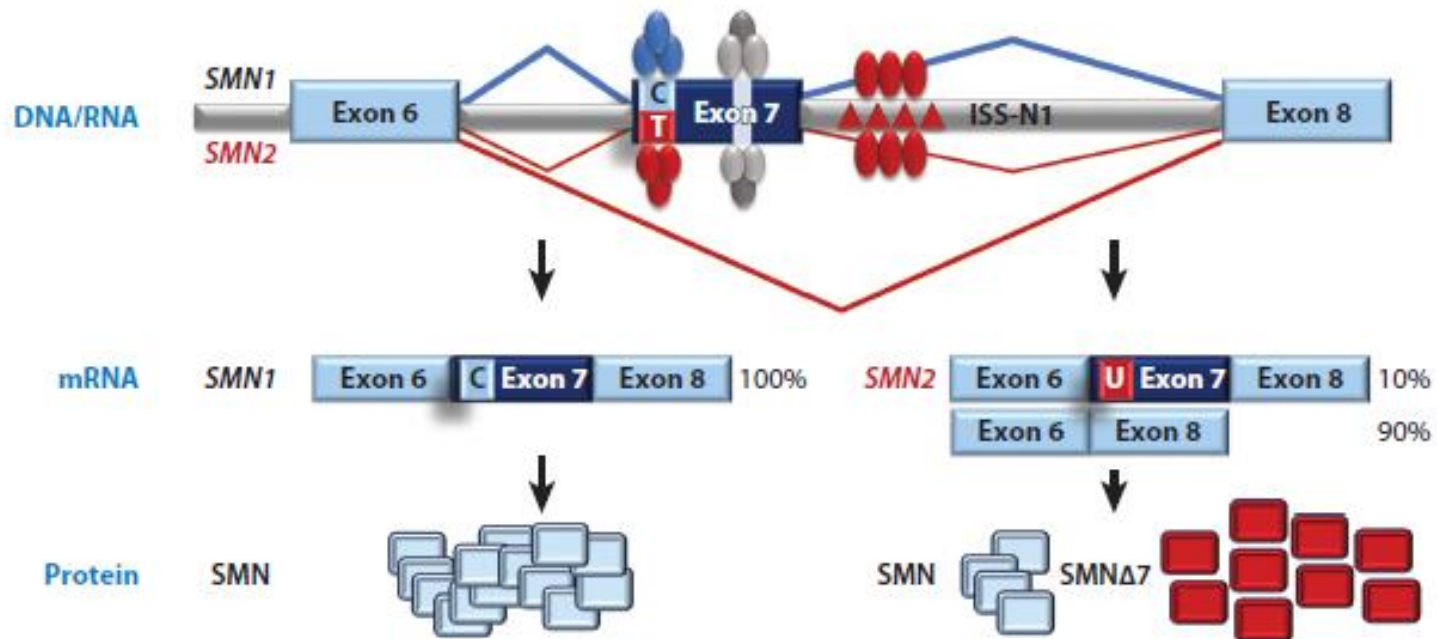
- **Degeneration der motorischen Neurone**
  - im Gehirn (motor. Kortex)
  - im Rückenmark (im spinalen Vorderhorn)
- **Klinisch Kombination aus Paresen, Muskelatrophien, Faszikulationen (Schluckstörungen, Beteiligung der Atemmuskulatur)**
- **Inzidenz ca. 2 pro 100 000**
- **Meist sporadisch, ca. 10% 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





# 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.

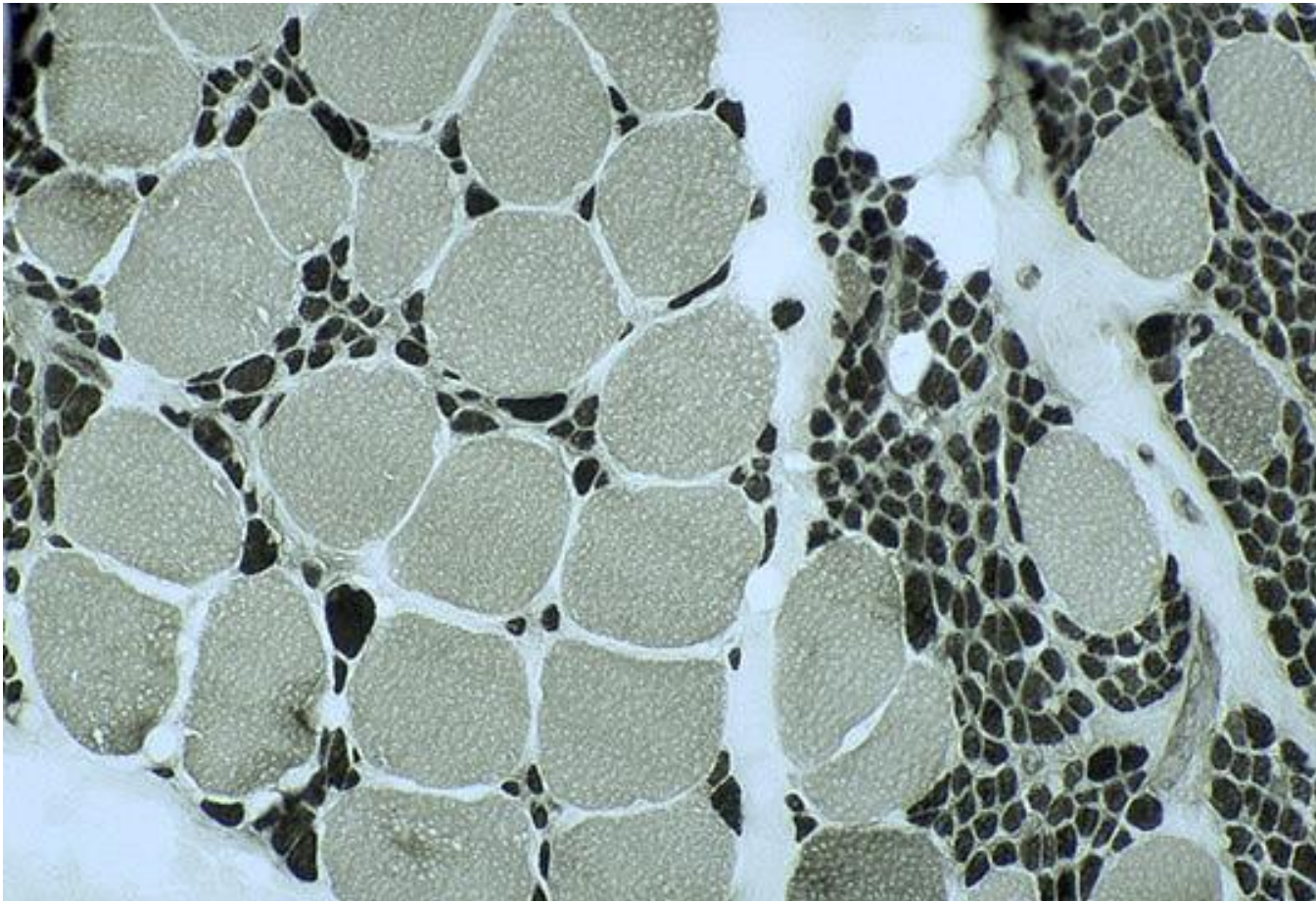
Zolgensma™, Kosten ca. 2 Mio €

Spinraza™, Kosten pro Behandlung ca. 100.000 €

Evrysdi™, ca. 300.000 Euro/Jahr

# Spinale Muskelatrophie

---



# 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



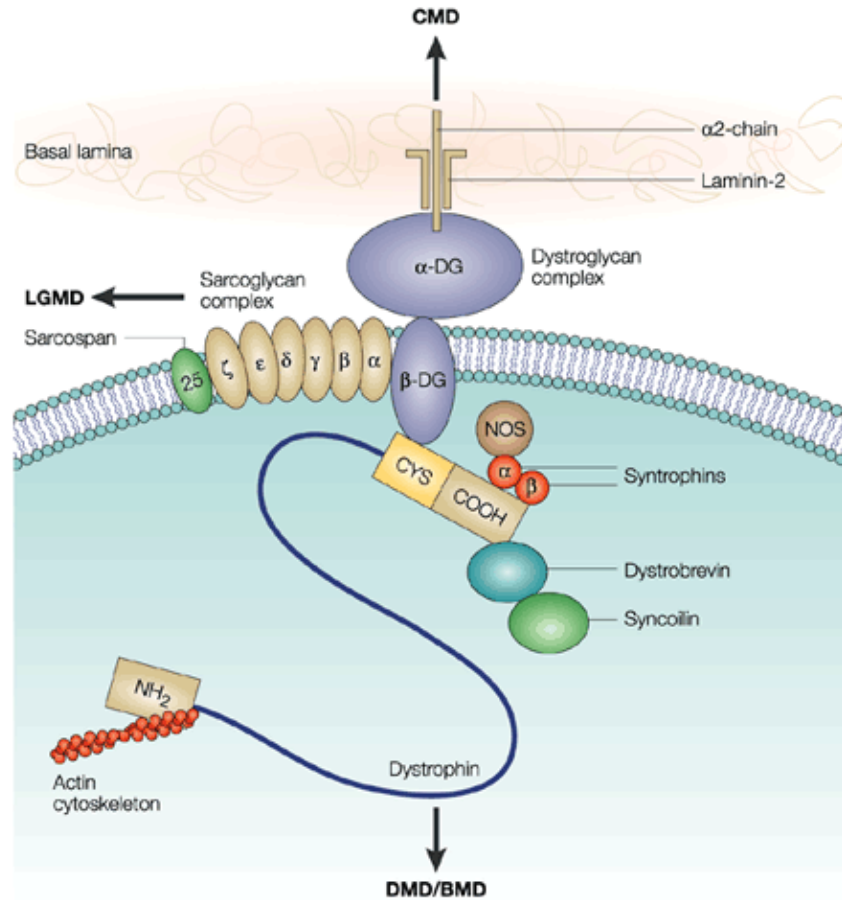
**Hypertrophe Waden**

**Zehengang beeinträchtigt  
Hyperlordose**



**Gowers-Phänomen**

# Zelluläre Lokalisation des Dystrophins



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

# Muskeldystrophie Duchenne – Diagnostik

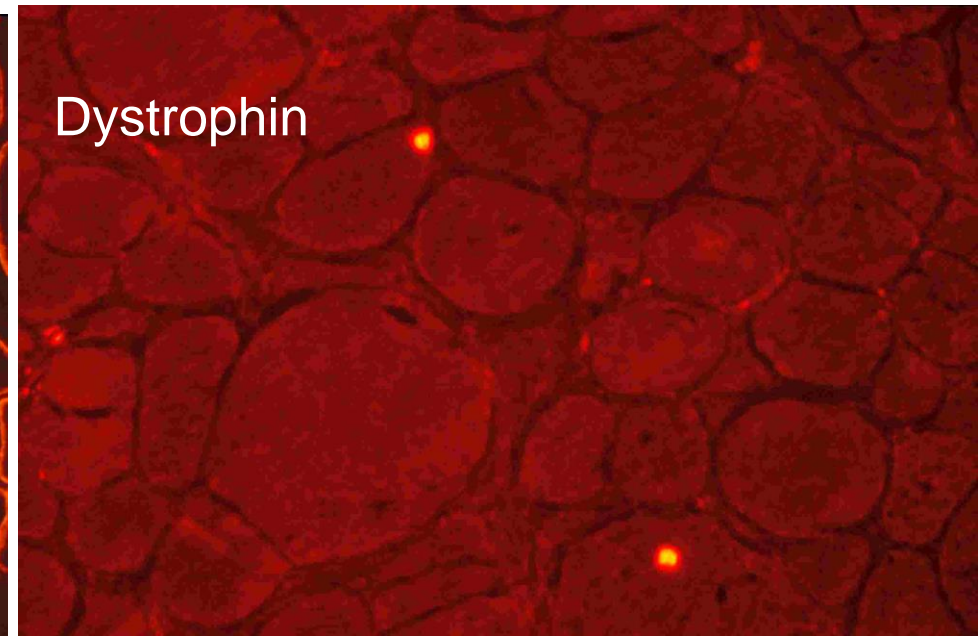
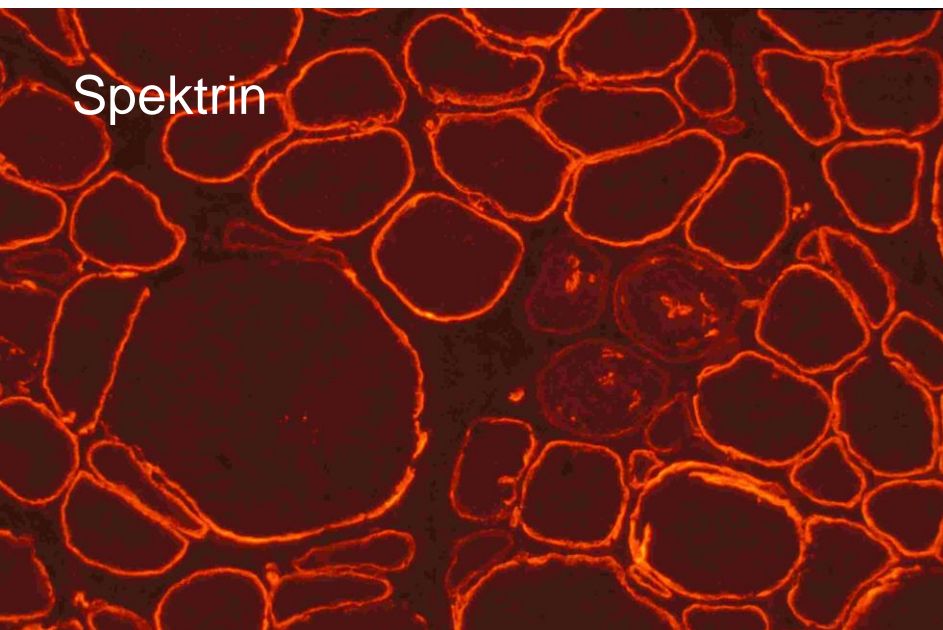
---

- **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

---

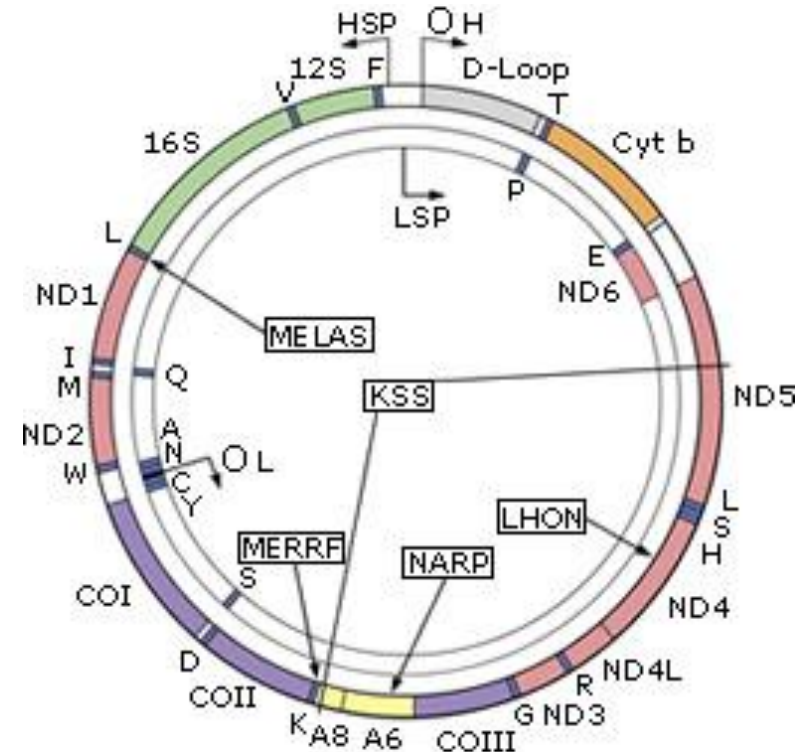
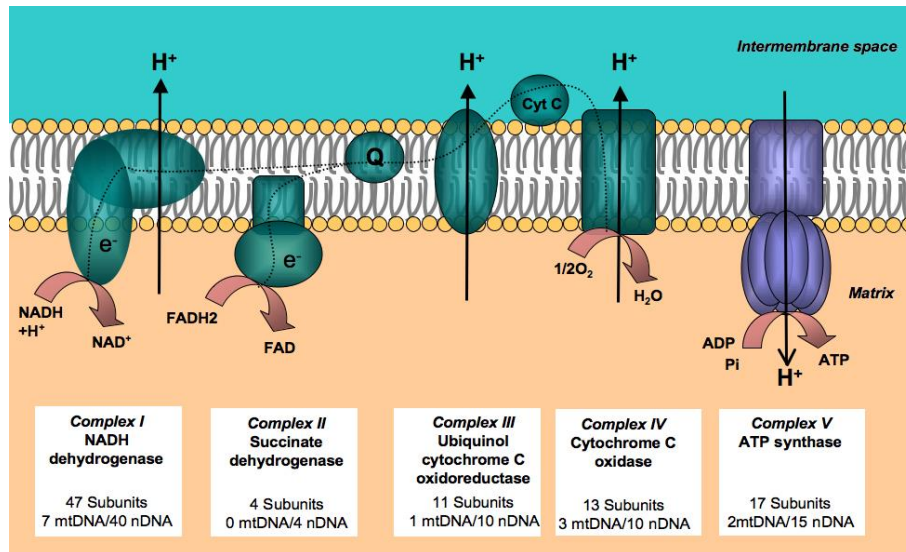
- myopathisch
  - Muskeldystrophien
  - Mitochondriopathien
  - Metabolische Myopathien
    1. Störungen des Fettstoffwechsels
    2. Glycogenosen
  - Entzündliche Myopathien

# Mitochondriopathien

---

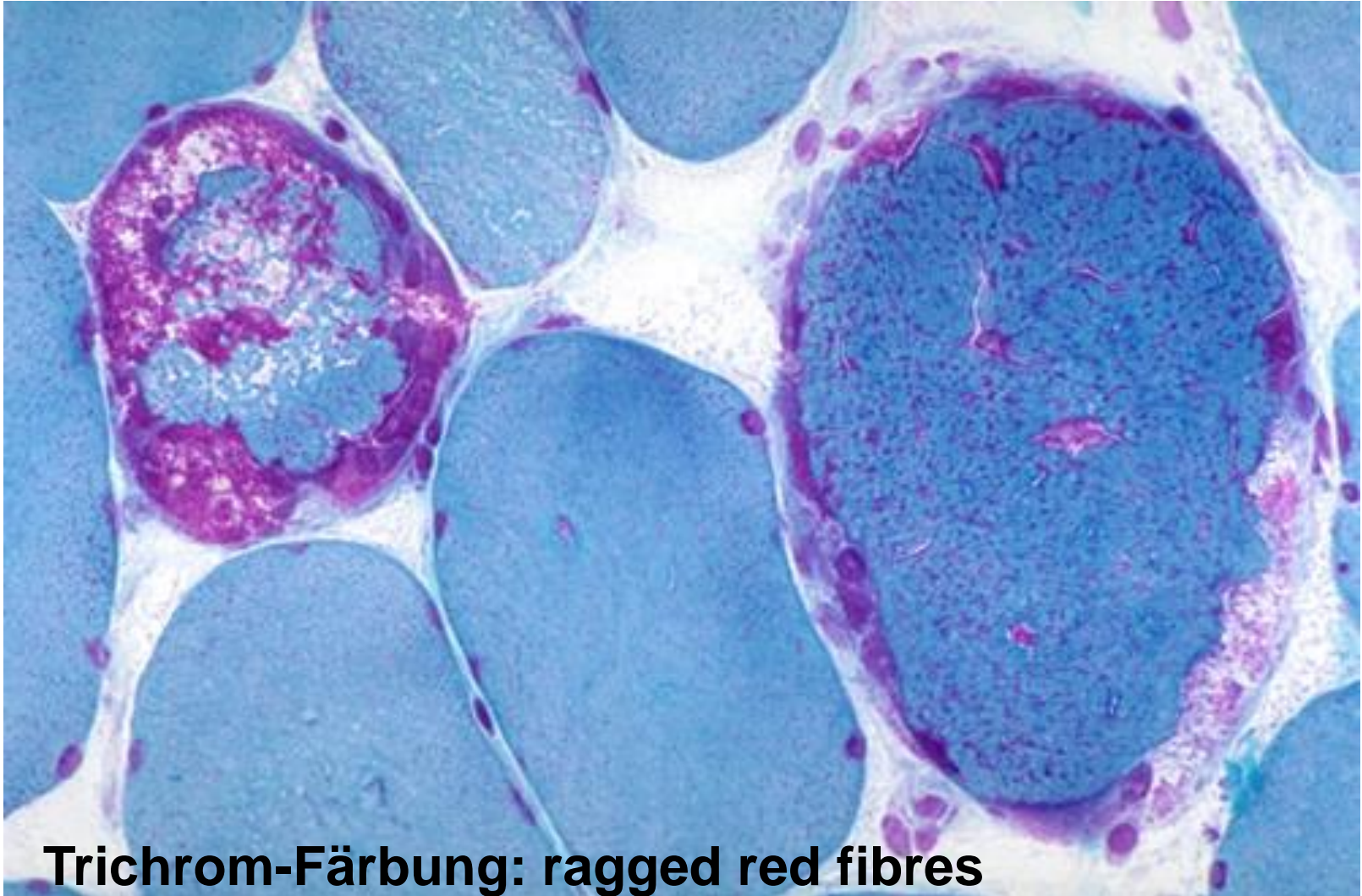
- **Heterogene Erkrankungsgruppe, die häufig mit Defekten in der oxidativen Phosphorylierung (Atmungskette) einhergeht**
- **Das mitochondriale Genom codiert 13 von 80 Untereinheiten der Atmungskette, 22 tRNAs und 2 rRNAs**
- **Punktmutationen, Duplikationen, Deletionen**

# Atmungskette und mitochondriales Genom



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

# Mitochondriopathien

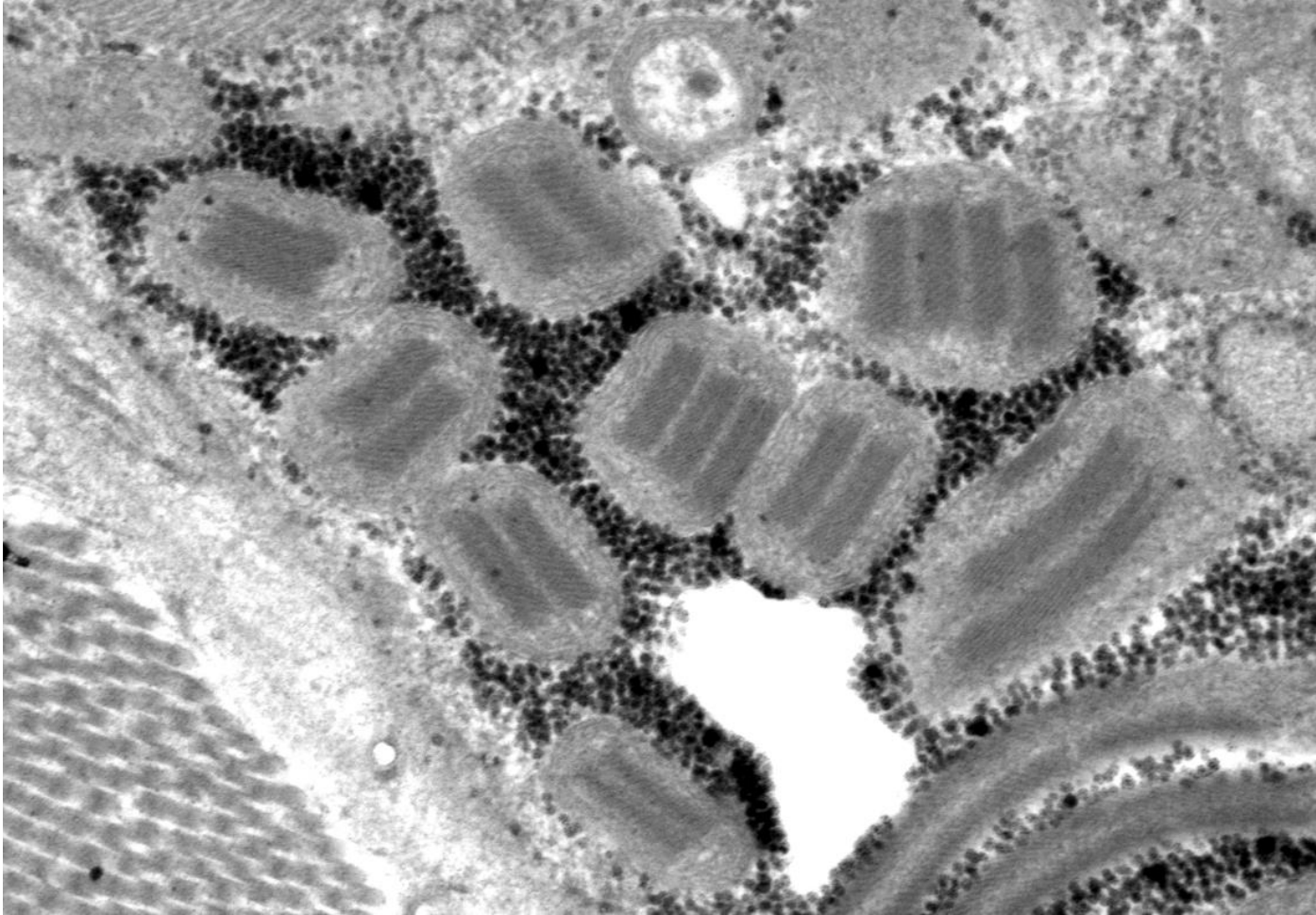


**Trichrom-Färbung: ragged red fibres**



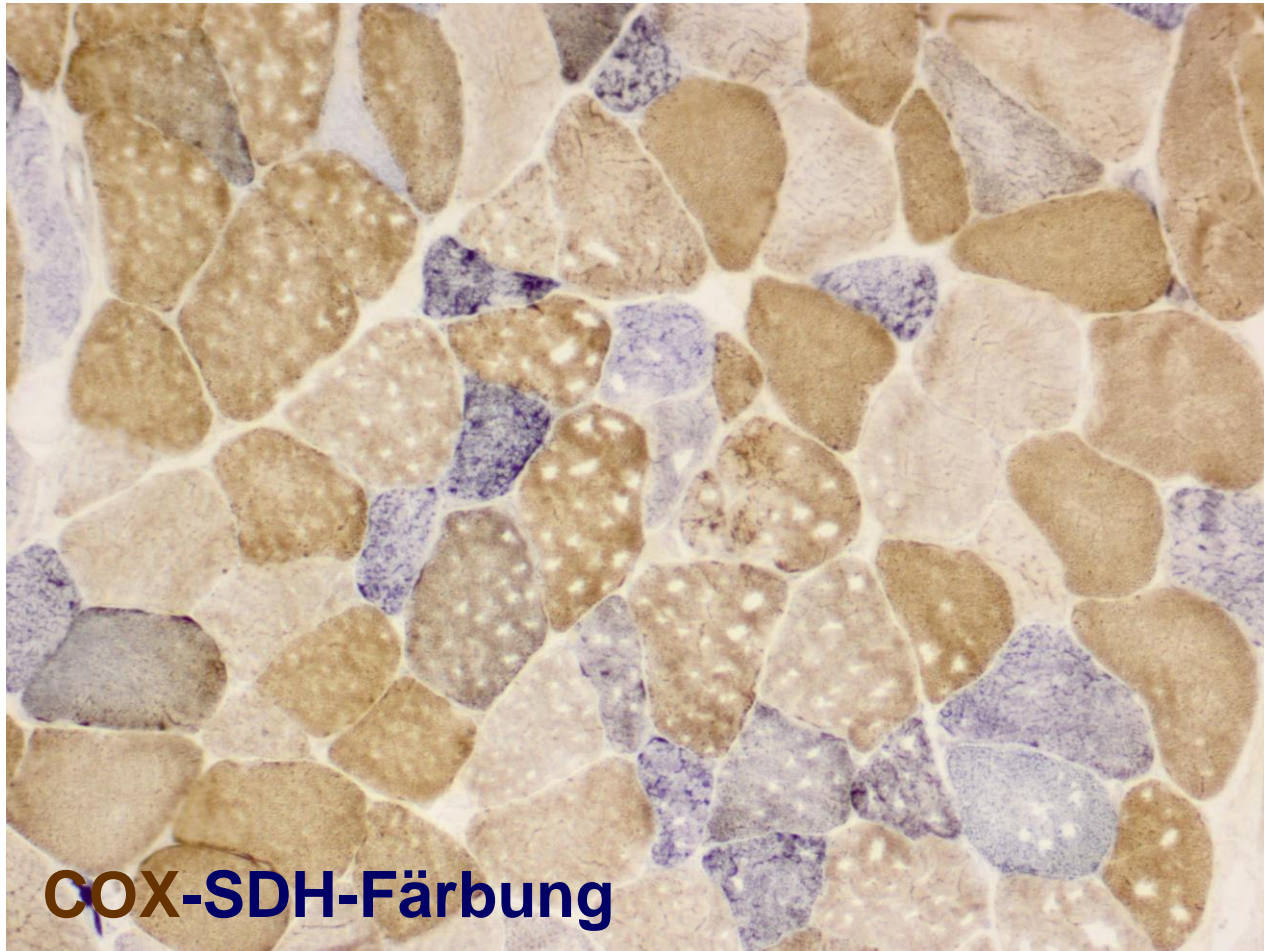
# Parakristalline Einschlüsse in Mitochondrien

---



# Atmungskettendefekt bei Mitochondriopathien

---



# Erkrankungen mit myopathischem Schädigungsmuster

---

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

# Myositiden

---

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

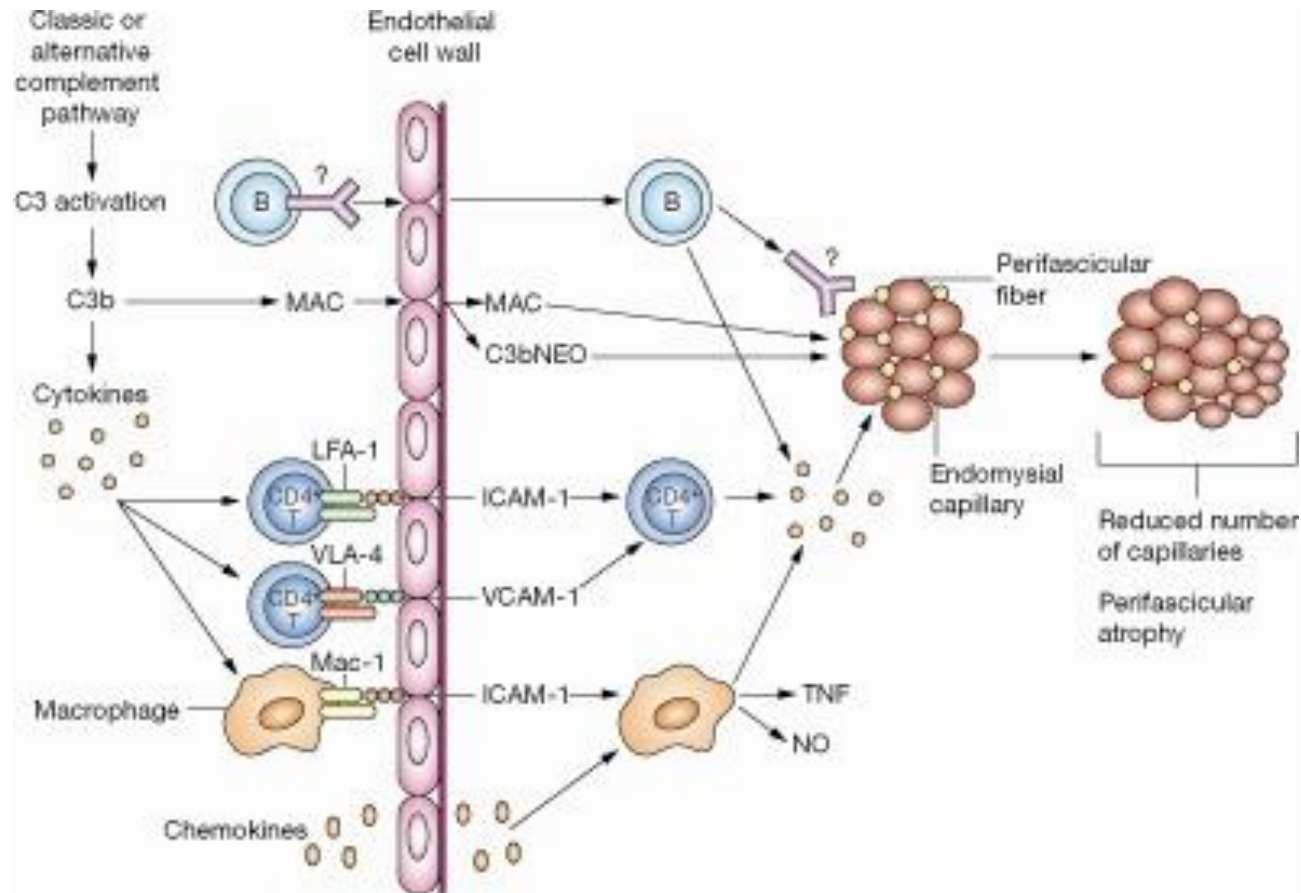


# Klinik der Myositiden

---

- **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

---

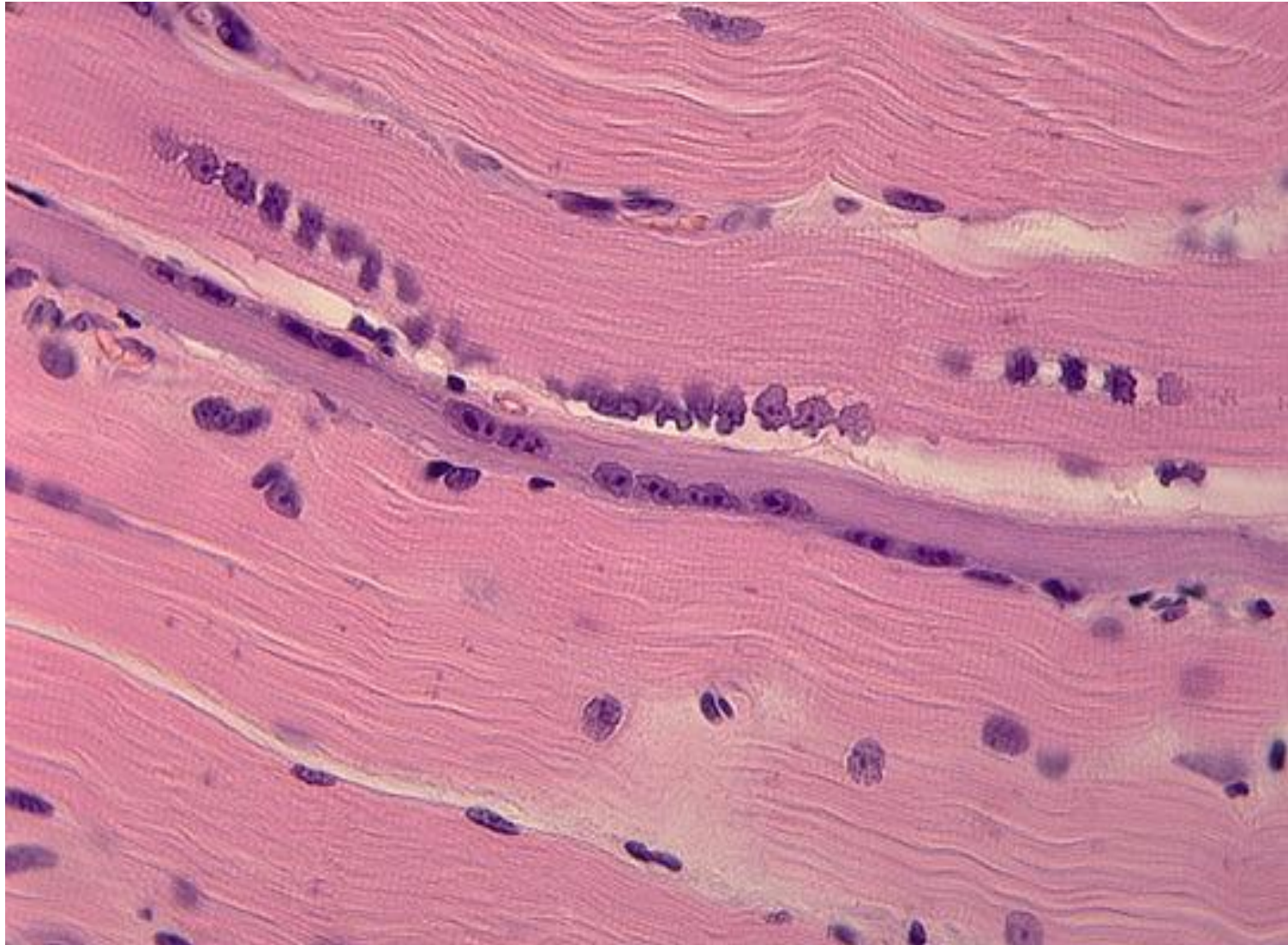
- **Neurogenes Schädigungsmuster im Muskel**
  - **Triangulär atrophe Fasern, Gruppen atropher Faser, Fasertypengruppierung, Targetfasern**
- **Myopathisches Schädigungsmuster im Muskel**
  - **Interne Kerne, erweitertes Faserkaliberspektrum, Einzelfasernekrosen, Bindegewebsvermehrung, Fettvakatwucherungen**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

---

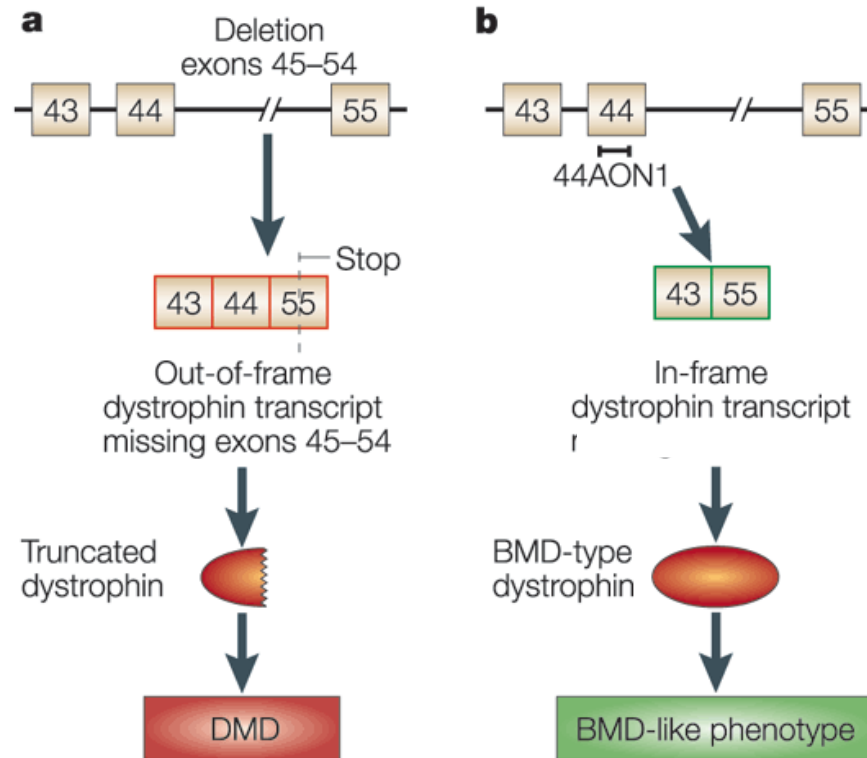
**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!**



# Myopathische Veränderungen



# Mutationen bei Muskeldystrophien Duchenne und Becker



# Aufbau des Muskels

