

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Update: Neuromuskuläre Erkrankungen

Löscher W, Wanschitz J

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2015; 16 (1), 16-22

Homepage:

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

Update: Neuromuskuläre Erkrankungen

W. Löscher, J. Wanschitz

Kurzfassung: Neueste Studienergebnisse, die eine Relevanz für die Diagnose und Therapie neuromuskulärer Erkrankungen haben, werden diskutiert.

In der Behandlung der amyotrophen Lateral-sklerose (ALS) waren alle neuen Therapiestudien negativ, aber ein neuer ALS-Score wurde entwickelt. Untersuchungen in mehreren Ländern haben gezeigt, dass eine C9ORF72-Hexanukleotid-Repeat-Expansion die häufigste Ursache der familiären und sporadischen ALS ist.

Bei der Autoimmun-Myasthenie wurde ein Antikörper gegen LPR4 entdeckt. In der Therapie der Myasthenia gravis mehren sich die Daten, dass Rituximab in schweren und therapierefraktären Fällen eine wirkungsvolle Alternative darstellt. Erste Hinweise für die Wirksamkeit von Eculizumab wurden an 14 Patienten erbracht.

Mutationen im HINT1-Gen wurden in mehreren Familien mit autosomal rezessiver axonaler CMT gefunden. Diese CMT-Variante zeichnet sich neben dem typischen Bild einer CMT durch klinische und elektrophysiologische Eigenschaften einer Neuromyotonie aus. Für eine andere hereditäre Neuropathie, die Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ, wurde in einer großen randomisierten Studie die Wirksamkeit von Tafamidis zur Behandlung neuropathischer Symptome im frühen Krankheitsstadium nachgewiesen.

In der Behandlung der idiopathischen CIDP scheint intravenöses (i.v.) Immunglobulin verglichen mit i.v. Methylprednisolon wirksamer und besser verträglich zu sein, während der Effekt von i.v. Methylprednisolon länger anhält.

Statine können neben selbstlimitierenden toxischen Myopathien selten auch immunmedierte nekrotisierende Myopathien auslösen, die durch Antikörper gegen 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase verursacht werden. Auch bei der Einschlusskörpermyositis wurde bei 30 % der Patienten eine Assoziation mit einem hochspezifischen Antikörper gegen 5'-Nukleotidase-1A gefunden. Bei den im Erwachsenenalter beginnenden rezessiven Gliedergürteldystrophien dürften Mutationen im ANO5-Gen eine relativ häufige Ursache darstellen.

Schlüsselwörter: Amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenie, CMT, immunmedierte nekrotisierende Myopathie, Einschlusskörpermyositis, Gliedergürteldystrophie

In autoimmune myasthenia (MG), a new antibody, which is directed against the LPR4 protein, has been detected. A small study suggests that eculizumab might be effective in treating MG. Rituximab seems to be of long-lasting effect in severe and treatment-resistant MG cases.

A new gene (HINT1) causing autosomally recessive axonal CMT was found. Beside classical CMT features, these patients demonstrate clinical and electrophysiological signs of neuromyotonia. In familial transthyretin amyloid neuropathy, treatment with tafamidis, a transthyretin-stabilizing compound, was found to be mildly effective at early stages of the disease. In the treatment of CIDP monthly intravenous immunoglobuline was more effective when compared to monthly intravenous methylprednisolone.

Statins have been shown to rarely induce an immune-mediated necrotizing myopathy by triggering the production of antibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. In inclusion body myositis, an association with a highly specific antibody against cytosolic 5'-nucleotidase 1A has been found in 30 % of patients. Within the heterogeneous group of limb girdle muscle dystrophies mutations of the ANO5 gene appear to be a common cause of adult-onset forms. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2015; **16** (1): 16–22.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis, CMT, immune-mediated necrotizing myopathy, inclusion body myositis, limb girdle muscular dystrophy

■ Einleitung

Mit diesem Update wollen wir einige der unserer Ansicht nach wichtigsten Highlights der vergangenen 1–2 Jahre auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen darstellen. Der Schwerpunkt wurde auf diagnostische und therapeutische Aspekte gelegt, um die Umsetzung der neuesten Forschungsergebnisse in den klinischen Alltag zu ermöglichen. Interessierte finden Genaueres zu den einzelnen Themen in den entsprechenden Literaturstellen. Naturgemäß ist eine solche Darstellung unvollständig und durch einen gewissen Selektionsbias gekennzeichnet; ebenso ist die Darstellung von einzelnen Krankheitsbildern nicht Thema dieses Updates.

■ Amyotrophe Lateralsklerose

Therapie

Drei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wurden abgeschlossen. Die erste Studie, LiCALS, untersuchte die Wirksamkeit von Lithium [1]. Lithium soll durch Förderung der Autophagie eine neuroprotektive Wirkung besitzen und war im Mausmodell wirksam [2]. Primärer Outcomeparameter der LiCALS-Studie war die Überlebenszeit nach 18 Monaten Behandlungsdauer. 214 Patienten wurden randomisiert, doch nach 18 Monaten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Lithium- und Placebogruppe.

Die endgültigen Ergebnisse der Studie mit Ceftriaxon (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00349622>) sind zum Zeitpunkt des Online-Erscheinens dieses Artikels (September 2013) noch nicht publiziert. Ceftriaxon erhöht die Expression des Glutamat-Transporters (EAAT2), dessen Dysfunktion in der Pathophysiologie einer ALS eine Rolle spielen soll [3]. In einem 3-stufigen Design [4] wurde in Stufe 1 die Liquorgängigkeit, in Stufe 2 die Verträglichkeit und in Stufe 3 die Wirksamkeit getestet. Die Ergebnisse waren positiv für Liquorgängigkeit und Verträglichkeit. Die primären Endpunkte der kli-

Eingelangt am 7. Juni 2013; angenommen nach Revision am 22. August 2013;
Pre-Publishing Online am 24. September 2013

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Department Neurologie und Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Universitätsklinik für Neurologie, Department Neurologie und Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;
E-Mail: wolfgang.loescher@i-med.ac.at

nischen Studie, in die 513 Patienten eingeschlossen wurden, waren Überlebenszeit und Veränderung der Funktion, gemessen mit der „revised ALS Functional Rating Scale“ (ALSFRS-R). Im August 2012 wurde diese Studie allerdings von der NINDS aufgrund negativer Zwischenergebnisse frühzeitig gestoppt (<http://alsn.mda.org/news/phase-3-trial-ceftriaxone-als-stopped>).

Die letzte Studie, EMPOWER, untersuchte die Wirksamkeit von Dexramipexol in der Behandlung der ALS (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281189?term=dexamipexole+ALS&rank=3>). Dexramipexol scheint in etliche, in der ALS-Pathophysiologie relevante Mechanismen einzutreten: Es stabilisiert die mitochondriale Membran, es mindert die Aktivierung der Apoptose und erhöht die Überlebenswahrscheinlichkeit von Zellen gegenüber verschiedenen Neurotoxinen [5]. Erste Ergebnisse mit Dexramipexol waren vielversprechend [6], wobei in dieser klinischen Studie nur ein kombinierter Score aus Überleben und Funktion signifikant war. Daraus wurde ein neuer Endpunkt entwickelt, der für die EMPOWER-Studie als primärer Endpunkt definiert wurde, der CAFS: „Combined Assessment of Function and Survival“ [7]. Der CAFS vergleicht das Outcome jedes Patienten mit dem der anderen Studienteilnehmer, basierend sowohl auf funktionellen Parametern (der ALSFRS-R) als auch Überlebenszeit. Patienten werden anschließend gereiht und den am längsten mit guter Funktion Überlebenden werden hohe Ränge zugeteilt, denen mit der kürzesten Überlebenszeit die niederen Ränge. Nachdem sowohl Überleben als auch Funktion relevante Parameter in der ALS-Therapie sind, wird dieser Endpunkt wahrscheinlich in zukünftigen Studien Verwendung finden. In der EMPOWER-Studie wurden 942 Patienten randomisiert und der CAFS nach 12-monatiger Behandlungsdauer evaluiert. Im Jänner 2013 wurde in einer Presseaussendung bekanntgegeben, dass der Trial sowohl für den primären als auch für alle sekundären Endpunkte negativ war (http://www.biogenidec.com/PRESS_RELEASE_DETAILS.aspx?ID=5981&ReqId=1770780).

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass wiederum 3 vielversprechende Substanzen die Erwartungen in RCTs nicht erfüllt haben. Allerdings wurde mit dem CAFS ein neuer Score-Endpunkt entwickelt, der zwar teilweise umstritten ist, aber wahrscheinlich in zukünftigen Studien als primärer Endpunkt Anwendung finden wird, nachdem er Funktion und Überleben in einem Messwert zusammenfasst.

Genetik

Die Liste der ALS-verursachenden (und möglicherweise -modifizierenden) Gene ist in den vergangenen Jahren immer länger geworden (<http://alsod.iop.kcl.ac.uk>). Metaanalysen [8] zeigen, dass ca. 5,1 % aller ALS-Fälle familiär auftreten (fALS). In einer Untersuchung an 480 Patienten mit sporadischer ALS (sALS) wurden ALS-verursachende Mutationen in 11 % gefunden [9]. Unter den vielen Genen sind nur einige wenige für die Mehrzahl der fALS-Fälle verantwortlich: C9ORF72, SOD1, TARDBP und FUS [10]. Wenn daher eine genetische Testung bei fALS angestrebt wird, ist es sinnvoll, die genannten zu untersuchen, was auch kommerziell möglich ist.

Insbesondere der Hexanukleotid-Expansion des C9ORF72-Gens auf Chromosom 9 scheint besondere Bedeutung zuzu kommen. Diese Expansion in einer nichtkodierenden Genregion wurde gleichzeitig von 2 Gruppen beschrieben [11, 12] und stellt derzeit die häufigste Ursache für sowohl familiäre als sporadische ALS als auch frontotemporale Demenzen (FTLD) dar. Es scheint eine besondere genetische Epidemiologie vorzuliegen [13]. Das klinische Bild entspricht im Wesentlichen dem der klassischen ALS, wobei sich allerdings häufiger eine ALS-FTD findet [14]. Das Erkrankungsalter der C9ORF72-ALS ist etwas früher und die Überlebenszeit kürzer als bei Patienten ohne diese Expansion [15, 16]. Die beobachteten Vererbungsmodi waren variabel: autosomal dominant mit entweder nur FTLD, nur ALS oder sowohl FTLD als auch ALS in der Verwandtschaft [17]. In der Mehrheit der Fälle waren bei einem autosomal dominanten Erbgang sowohl FTLD als auch ALS innerhalb einer Familie zu beobachten. Aber auch sporadische Fälle und Fälle mit inkompletter Penetranz wurden gefunden [17].

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist somit derzeit die Hexanukleotid-Expansion in C9ORF72 die häufigste genetische Ursache sowohl für fALS- als auch für sALS-Fälle. Nachdem innerhalb einer Familie der Phänotyp zwischen ALS und FTLD wechselt kann, ist dies in der Erhebung der Familienanamnese zu berücksichtigen. Die genetische Beratung ist aufgrund der variablen Penetranz problematisch.

■ Myasthenia gravis

Antikörper

Die Pathophysiologie der nun seit ca. 10 Jahren bekannten MuSK-Antikörper in der Entstehung der Myasthenie ist nach wie vor unklar [18], unter anderem dürften sie aber die MuSK-abhängige Clusterbildung von Acetylcholinrezeptoren (AChR) an der Endplatte beeinträchtigen. Doch damit MuSK aktiviert wird, sind weitere Proteine notwendig. Daher scheint es naheliegend, dass bei doppelt seronegativer Myasthenie (keine AChR- und keine MuSK-Antikörper) Antikörper gegen einige dieser Proteine gefunden werden. Eines dieser Proteine ist das „lipoprotein-related“ (auch „lipoprotein receptor-related“) Protein 4 (LRP4), welches an MuSK bindet und zur MuSK-Aktivierung notwendig ist [19].

Antikörper gegen LRP4 wurden nun tatsächlich in doppelt seronegativer Myasthenie gefunden, wobei die Häufigkeiten in den Studien variieren. In einer Studie an 120 dieser doppelt seronegativen Patienten wurden LRP4-AK in 9,2 % gefunden [20]. Eine kleine deutsche Untersuchung [21] fand diese Antikörper in 8 von 15 Fällen, eine japanische Arbeit fand LRP4-AK in nur 3 % von 300 Ach-R-negativen Myastheniefällen [22].

Ob klinisches Bild, Verlauf, Therapieansprechen und Assoziation mit Thymuspathologie dieser neuen Myasthenievariante sich von der AChR-AK- und MuSK-AK-positiven Myasthenie unterscheiden, muss zum jetzigen Zeitpunkt noch offen bleiben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass in näherer Zukunft weitere Antikörper bei erworbener Myasthenie gefun-

den werden. Inwieweit diese auch Diagnose und Therapie beeinflussen werden, muss derzeit noch offen bleiben.

Therapie

In der Therapie der Myasthenia gravis häufen sich die Berichte, dass Rituximab eine sichere und auch langfristig wirksame Behandlungsalternative darstellt. Unabhängig davon, ob die Standardtherapie wirksam ist, lässt sich mit Rituximab eine steroidfreie klinische Remission in bis zu 50 % der Patienten erzielen [23]. Die Wirkung von Rituximab scheint bei MuSK-AK-positiver Myasthenie länger anhaltend zu sein als bei AchR-AK-positiver Myasthenie, wo wiederholte Infusionen häufiger notwendig zu sein scheinen [24]. Obwohl die Datenlage noch eher spärlich ist, scheint der frühe Einsatz von Rituximab in der Behandlung der therapierefraktären und schweren Myasthenie doch immer wieder indiziert zu sein.

Ein weiterer monoklonaler Antikörper wurde in einer Phase-II-Studie für die Therapie der refraktären generalisierten Myasthenie untersucht [25]: Eculizumab hemmt die Bildung des terminalen Komplementkomplexes, welcher in der Pathogenese der Autoimmun-Myasthenie eine wichtige Rolle spielt. In dieser kleinen placebokontrollierten Crossover-Studie an 14 Patienten zeigte sich eine klinisch signifikante Besserung in den 16 Wochen dauernden Behandlungsphasen. Leider wurde die Studie aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten gestoppt, sodass eine Phase-III-Studie unwahrscheinlich erscheint.

Nach wie vor ist Azathioprin Mittel der ersten Wahl zur Steroideinsparung in der Behandlung der Myasthenie, Daten zu den möglichen Alternativen sind spärlich. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie untersuchte das steroidsparende Potenzial von Tacrolimus an 80 Patienten mit Myasthenie [26], fand jedoch nur einen spärlichen, für den primären Endpunkt nicht signifikanten Effekt.

Der steroidsparende Effekt einer weiteren Substanz, Methotrexat (17,5 mg 1x pro Woche), wurde in einer einzelverblindeten kleineren Studie an 24 Patienten untersucht [27]. Die durchschnittliche Steroiddosis unterschied sich in einem 24-monatigen Beobachtungszeitraum nicht zwischen der Methotrexat- und der Azathioprin-Gruppe und unterstützt somit die steroidsparende Wirkung von Methotrexat.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich, dass der frühe Einsatz von Rituximab vor allem bei MuSK-AK-positiver Myasthenie gerechtfertigt sein dürfte. Eine Alternative in der Behandlung der therapierefraktären Myasthenie könnte in Zukunft Eculizumab werden. Methotrexat ist als etablierte steroidsparende Option anzusehen, wenn Azathioprin nicht eingesetzt werden kann.

■ Neuropathie

Hereditäre Neuropathien: Genetik

Eine neue Form einer autosomal-rezessiv vererbten, hereditären axonalen Neuropathie wurde beschrieben, die neben den typischen Merkmalen einer Neuropathie auch klinische und elektrophysiologische Merkmale der Neuromyotonie auf-

weist [28]. Ursächlich sind homozygote bzw. compound-heterozygote Mutationen im HINT1-Gen, die unabhängig in Österreich und Belgien in 11 % von 262 nicht verwandten Patienten mit axonaler rezessiver oder sporadischer Neuropathie gefunden wurden. Die Funktion des HINT1-Proteins ist derzeit unklar, aber es scheint eine Funktion im peripheren Nervensystem zu haben, da es im N. ischiadicus der Maus exprimiert wird. Funktionelle Studien haben auch gezeigt, dass die HINT1-Mutationen „Loss-of-function“-Mutationen sind. Die Rolle von HINT1-Mutationen in der Pathophysiologie dieser CMT-Form ist allerdings noch unklar.

Der Beginn der Erkrankung liegt zwischen dem 3. und 20. Lebensjahr; Gangunsicherheit sowie distale Schwäche der Beine und später auch der Arme stehen im Vordergrund, während sensible Symptome mild sind. Als Besonderheit bestehen prominente Krämpfe in Armen und Beinen und ein Steifigkeitsgefühl. In der klinischen Untersuchung findet sich gelegentlich eine verlangsamte bzw. erschwerete Öffnung der Hand nach kräftigem Faustschluss, ähnlich einer Myotonie. Eine Perkussionsmyotonie ist nicht nachweisbar. Die Neurographie zeigt eine axonale sensible und motorische Schädigung, im EMG findet man kurze hochfrequente Entladungen im Sinne einer Neuromyotonie, aber auch myokyme Entladungen. Entsprechend wurde das Akronym ARAN-NM (autosomal rezessive axonale Neuropathie mit Neuromyotonie) vorgeschlagen [28].

In einer weiteren Untersuchung an einem spezifischen Subset von 31 Patienten mit einer axonalen rezessiven oder sporadischen Neuropathie mit Neuromyotonie wurden 21 Patienten mit HINT1-Mutationen gefunden, was für eine sehr starke Genotyp-Phänotyp-Korrelation spricht [28]. In Österreich wurden bisher 4 Familien mit dieser neuen Neuropathie identifiziert.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sollte bei axonaler rezessiver (oder sporadischer) CMT spezifisch nach myotonen Symptomen gefragt und auch eine EMG-Untersuchung durchgeführt werden, um nach neuromyotonen und myokymen Entladungen zu suchen.

Hereditäre Neuropathien: Therapie

Während sich Ascorbinsäure in der Behandlung der CMT1A in mehreren RCTs als wirkungslos erwies [29–32], wurde für eine andere hereditäre Neuropathie erstmals eine medikamentöse Therapie zugelassen: Tafamidis zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP). Tafamidis stabilisiert das bei der TTR-FAP instabile Transthyretin und soll so die progressive Erkrankung verlangsamen bzw. aufhalten. In die RCT mit einer Dauer von 18 Monaten wurden 125 Patienten eingeschlossen, wobei aufgrund einer erwarteten hohen Dropout-Rate neben einer „Intention-to-treat“- (ITT-) Auswertung auch eine Analyse derjenigen Patienten geplant war, die die Studie beendeten („efficacy-evaluable“ [EE]). Die Anzahl der Patienten, die sich im Neurologischen Impairment-Score der unteren Extremitäten (NIS-LL) um > 2 Punkte verschlechterten und ein neuropathiespezifischer Lebensqualitätsfragebogen (Norfolk Quality of Life – abgeleitet von der diabetischen Neuropathie) waren die

ko-primären Endpunkte. In der ITT-Gruppe wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden, in der EE-Analyse war jedoch in der Tafamidis-Gruppe sowohl die neurologische Verschlechterung geringer als auch die Lebensqualität besser. Ähnliches wurde in der Auswertung der sekundären Endpunkte gefunden. *In-vitro*-Daten zeigten, dass sich Transthyretin bei 98 % der behandelten Patienten stabilisiert hat, während dies im Placeboarm nie der Fall war [33].

Zusammenfassung

Zusammenfassend steht somit für die TTR-FAP, für die bisher die Lebertransplantation die einzige Behandlungsmöglichkeit darstellte, erstmals eine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung, welche die Erkrankung zwar nicht heilt, aber die Progredienz verzögert.

Autoimmun-Neuropathie: Therapie

Intravenöse Immunglobuline (ivIg), Steroide und Plasmapherese (PE) sind akzeptierte und wirksame Methoden zur Behandlung der idiopathischen, chronisch inflammatorischen, demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) [34]. Retrospektive Untersuchungen haben gezeigt, dass das Ansprechen auf diese Therapien ähnlich ist, wobei das Ansprechen auf PE am schlechtesten zu sein scheint [35]. Eine neuere Studie verglich die Wirksamkeit von ivIg mit i.v. Methylprednisolon über einen Zeitraum von 12 Monaten [36]. Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden monatlich entweder 0,5 g ivIg/kg/Tag oder 0,5 g Methylprednisolon/Tag über jeweils 4 Tage infundiert. Anschließend folgte ein weiterer 6-monatiger Beobachtungszeitraum. Primärer Outcome-Parameter war die Anzahl der Patienten, die die Therapie aufgrund von Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen abbrechen. Es wurden 45 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Es zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten in der Methylprednisolon-Gruppe die Therapie vorwiegend aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben (52 % vs. 13 %). Nach Beendigung der Therapie verschlechterten sich allerdings mehr Patienten in der ivIg-Gruppe (38 % vs. 0 %) und benötigten erneut ivIg.

Während die CIDP in der Regel gut zu behandeln ist, stellt sich die Therapie paraproteinämischer Neuropathien häufig schwierig dar. Rituximab wird immer häufiger zur Behandlung der verschiedensten paraproteinämischen Neuropathien verwendet [37–40], wobei größere Studien bisher gefehlt haben. Leger et al. [41] untersuchten nun in der bisher größten RCT die Wirksamkeit von Rituximab in der Behandlung von 54 Patienten mit einer paraproteinämischen Immunneuropathie mit IgM-Antikörpern gegen das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG). Rituximab wurde 4x im Abstand von einer Woche infundiert und der primäre Outcome war der „INCAT Sensory Score“ (ISS) nach 12 Monaten. Der ISS misst die sensiblen Qualitäten Spitz/Stumpf, Vibration und 2-Punkt-Diskrimination an den oberen und unteren Extremitäten. Nach 12 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied im ISS zwischen Placebo- und Rituximab-Gruppe gefunden. In einer „Per-Protocol“-Analyse der sekundären Endpunkte zeigte sich allerdings, dass sich signifikant mehr Rituximab-Patienten um ≥ 2 Punkte im ISS verbesserten und sich deren Selbsteinschätzung und 2 SF-36-Subscores ebenfalls verbesserten. In absoluten Zahlen ausgedrückt verbesserten sich

4 von 20 Rituximab-Patienten, aber keiner der 27 Patienten in der Placebogruppe.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Verwendung von ivIg nach wie vor das Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der idiopathischen CIDP. Obwohl der RCT von Rituximab zur Behandlung von MAG-positiven paraproteinämischen Neuropathien negativ war, wird unserer Ansicht nach in Einzelfällen doch der Einsatz von Rituximab aufgrund der positiven sekundären Endpunkte und des Fehlens wirksamer Alternativen zu diskutieren sein.

■ Myopathie

Immunmedierte nekrotisierende Myopathie

Die Gruppe der idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM; Dermatomyositis, Polymyositis und Einschlusskörpermyositis) wurde in den vergangenen Jahren um eine neue eigenständige Subgruppe, die immunmedierte nekrotisierende Myopathie (IMNM), erweitert [42]. Klinisch ist die IMNM durch eine subakute, progressive, symmetrische proximale Muskelschwäche und eine ausgeprägte CK-Erhöhung (> 10× über dem oberen Normwert) charakterisiert. Hautmanifestationen treten nicht auf, eine Beteiligung der Schlundmuskulatur ist häufiger als bei anderen IIMs, wodurch die Patienten aspirationsgefährdet sind. Myalgien können prominent sein und wurden bei 66–80 % der Patienten beschrieben [43]. Die Ätiologie ist multifaktoriell, als mögliche Auslöser wurden Virusinfekte oder bestimmte Medikamente (z. B. Statine) identifiziert, Assoziationen mit Tumoren und Kollagenosen treten ebenfalls auf [44].

In der Muskelbiopsie finden sich Muskelfasernekrosen und gelegentlich Ablagerungen von Komplement [45], jedoch im Gegensatz zu anderen IIMs keine signifikanten entzündlichen Infiltrate [44]. Durch das unspezifische histologische Bild kann die Abgrenzung zu toxischen Myopathien schwierig sein, allerdings ist die IMNM noch Monate nach Absetzen potenziell toxischer Substanzen (z. B. Statine) progredient.

In zahlreichen Fällen mit IMNM besteht eine Assoziation mit Antikörpern gegen „signal recognition particle“ (SRP), einen zytoplasmatischen Proteinkomplex, welcher den Transport von Polypeptiden in das endoplasmatische Retikulum während der Proteinsynthese reguliert [43]. Die anti-SRP-assoziierte IMNM betrifft häufiger Frauen im mittleren Erwachsenenalter und ist oft durch einen aggressiven Verlauf mit kardialer Beteiligung gekennzeichnet [46]. SRP-Antikörper können in zahlreichen Laboratorien mittels „Immunoblot“ routinemäßig bestimmt werden.

Die Patienten zeigen ein zumindest teilweises Ansprechen auf hochdosierte Steroidgabe (1 mg/kg Körpergewicht [KG]). Die Therapie ist jedoch häufig langwierig mit hoher Rezidivrate bei Steroidreduktion, sodass die Gabe steroidsparender Immunsuppressiva bzw. eine Therapieescalation mit Plasmapherese, intravenösen Immunglobulinen oder Rituximab erforderlich sein kann. Kontrollierte Studien dazu existieren bisher allerdings nicht.

Bei prädisponierten Personen können Statine eine IMNM auslösen, die trotz des Absetzens des Medikamentes weiter fortschreitet und auf eine Immuntherapie anspricht [47]. Als Ursache wird eine statininduzierte Aufregulation von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR) in regenerierenden Muskelfasern angenommen, die eine Antikörperproduktion gegen das Enzym auslöst [48]. Allerdings wurden diese Antikörper auch in Myositisfällen ohne Statinexposition gefunden, sodass sie wahrscheinlich einen eigenständigen spezifischen Myositis-Antikörper darstellen [49]. Die Antikörperspiegel korrelieren mit dem Schweregrad der Paresen und der Höhe der CK-Werte [50].

Einschlusskörpermyositis

Die sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM) stellt unter den IIMs eine Sonderform dar, da neben entzündlichen Veränderungen auch eine progrediente Degeneration von Muskelfasern auftritt, deren Ursache noch ungeklärt ist. Es handelt sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einer geschätzten Prävalenz von 7,06/100.000 der > 50-jährigen Kaukasier [51]. Typischerweise treten asymmetrische Paresen und Atrophien des M. quadriceps und der langen Fingerbeuger auf, die auch unter immunmodulierender Therapie fortschreiten [52]. Ein Faktor für das fehlende Ansprechen der sIBM auf Therapie könnte eine verzögerte Diagnose sein, die häufig erst einige Jahre nach Beginn der Erkrankung gestellt wird. Vor wenigen Monaten wurde über Antikörper gegen eine im Zytosol vorkommende 5'-Nukleotidase-1A berichtet, die in einer Serie von 200 Patienten mit entzündlichen und degenerativen Muskelerkrankungen eine 70%ige Sensitivität und 92%ige Spezifität für die sIBM aufwiesen. Ansammlungen der 5'-Nukleotidase-1A konnten perinuklear und in geränderten Vakuolen von degenerierenden Muskelfasern in Biopsien von Patienten mit Einschlusskörpermyositis nachgewiesen werden. In archivierten Serumproben von einigen Patienten, die retrospektiv analysiert wurden, waren Anti-5'-Nukleotidase-1A-Antikörper bereits früh im Krankheitsverlauf vorhanden [53]. Eine unabhängige Forschergruppe aus den Niederlanden konnte ebenfalls hohe Konzentrationen spezifischer Antikörper gegen rekombinante 5'-Nukleotidase-1A in Seren von 33 % der untersuchten sIBM-Patienten nachweisen [54]. Die Etablierung für die Routineagnostik und der Vorteil für die Früherkennung der sIBM bzw. therapeutische Implikationen bleiben noch abzuwarten.

Zusammenfassung

Zusammenfassend erweitert sich das Antikörperspektrum der entzündlichen Myopathien um die HMGCR-Antikörper bei nekrotisierender Myositis und cN-1A-Antikörper bei der sIBM.

Gliedergürteldystrophien

Muskeldystrophien sind progrediente Muskelerkrankungen mit einem breiten klinischen und genetischen Spektrum, deren gemeinsamer histologischer Nenner eine progressive Degeneration von Muskelfasern und Ersatz durch Fett und Bindegewebe ist. Krankheitsverursachend sind Mutationen in Genen, die für die Integrität und Reparation der Muskelfasermembran und extazellulären Matrix, der zellulären Homöostase sowie der nukleären Transkription verantwortlich sind. Besonders die Gliedergürteldystrophien (LGMD) sind kli-

nisch und genetisch sehr heterogen und deren Charakterisierung stetig im Fluss [55]. Der Vererbungsmodus ist autosomal dominant (LGMD1) oder autosomal rezessiv (LGMD2). Die häufigsten Formen der LGMD2 in Nordamerika und Europa sind die LGMD2A (Mutationen im CAPN3-Gen), LGMD2B (DYSF, Dysferlin) und LGMD2I (FKRP-Gen) – siehe Übersicht in [55].

Als ebenfalls relativ häufige AR-Form in Nordeuropa und Deutschland wurde rezent die LGMD2L identifiziert, die auf Mutationen im ANO5-Gen beruht [56]. Der Krankheitsbeginn der LGMD2L oder „Anoctaminopathie“ liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr und manifestiert sich mit einer langsam progredienten proximalen Muskelschwäche der unteren Extremitäten, die häufig asymmetrisch ist. Sel tener ist auch eine vorwiegend distale Manifestation möglich. Die Kreatinkinase (CK) ist stark erhöht [57]. Männer sind häufiger betroffen, eine kardiale oder respiratorische Beteiligung tritt in der Regel nicht auf. Eine isolierte Hyper-CK-tämie oder ein sehr später Krankheitsbeginn erweitern das klinische Spektrum [56]. Myotone Entladungen im EMG und Amyloidablagerungen in Muskelbiopsien von Patienten mit Mutationen im ANO5-Gen wurden ebenfalls berichtet [58]. Bei unklaren Gliedergürtelsyndromen sollte differenzialdiagnostisch auch an einen M. Pompe (Glykogenose Typ II) gedacht werden. Die Erkrankung wird durch einen genetischen Defekt des lysosomalen Enzyms saure Alpha-1,4-Glukosidase verursacht. Eine Bestimmung der Enzymaktivität der Alpha-1,4-Glukosidase in Leukozyten und die genetische Testung sind anhand von Trockenblutkärtchen einfach möglich.

Zusammenfassung

Zusammenfassend scheinen Mutationen im ANO5-Gen häufig die Ursache einer im Erwachsenenalter beginnenden rezessiven LGMD zu sein.

Relevanz für die Praxis

Dieses Update versucht, die neuesten Studienergebnisse in der Diagnose und Therapie neuromuskulärer Erkrankungen zu diskutieren. Dies soll die rasche Umsetzung dieser neuen Daten in die klinische Praxis fördern.

Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. UKMND-LiCALS Study Group; Morrison KE, Dhariwal S, Hornabrook R, et al. Lithium in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS): a phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2013; 12: 339–45.
2. Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 2052–7.
3. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. Nature 2005; 433: 73–7.
4. Berry JD, Shefner JM, Conwit R, et al; Northeast ALS Consortium. Design and initial results of a multi-phase randomized trial of ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS ONE 2013; 8: e61177.
5. Gribkoff VK, Bozik ME. KNS-760704 [(6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine dihydrochloride monohydrate] for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. CNS Neurosci Ther 2008; 14: 215–26.
6. Cudkowicz M, Bozik ME, Ingersoll EW, et al. The effects of dexampramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. Nat Med 2011; 17: 1652–6.
7. Berry JD, Miller R, Moore DH, et al. The Combined Assessment of Function and Sur-

- vival (CAFS): a new endpoint for ALS clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14: 162–8.
8. Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82: 623–7.
 9. Lattante S, Conte A, Zollino M, et al. Contribution of major amyotrophic lateral sclerosis genes to the etiology of sporadic disease. *Neurology* 2012; 79: 66–72.
 10. Sabatelli M, Conte A, Zollino M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Genet* 2013; 83: 408–16.
 11. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72: 245–56.
 12. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72: 257–68.
 13. Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Rademakers R. How do C9ORF72 repeat expansions cause amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 689–700.
 14. Byrne S, Elamin M, Bede P, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 232–40.
 15. van Rheenen W, van Blitterswijk M, Huisman MHB, et al. Hexanucleotide repeat expansions in C9ORF72 in the spectrum of motor neuron diseases. *Neurology* 2012; 79: 878–82.
 16. Cooper-Knock J, Hewitt C, Highley JR, et al. Clinico-pathological features in amyotrophic lateral sclerosis with expansions in C9ORF72. *Brain* 2012; 135: 751–64.
 17. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain* 2012; 135: 765–83.
 18. Koneczny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. *J Anat* 2014; 224: 29–35.
 19. Takamori M. Structure of the neuromuscular junction: function and cooperative mechanisms in the synapse. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1274: 14–23.
 20. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; 69: 445–51.
 21. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259: 427–35.
 22. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; 69: 418–22.
 23. Collongues N, Casez O, Lacour A, et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: A retrospective multicenter study. *Muscle Nerve* 2012; 46: 687–91.
 24. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78: 189–93.
 25. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al.; MG Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; 48: 76–84.
 26. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saido T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82: 970–7.
 27. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011; 11: 97.
 28. Zimoř M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–3.
 29. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al.; CMT-TRIAL, CMT-TRAUK groups. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 320–8.
 30. Micallef J, Attarian S, Dubourg O, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1103–10.
 31. Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 537–44.
 32. Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *BMC Med* 2009; 7: 70.
 33. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.
 34. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 1–9. Erratum in: *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 373.
 35. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 289–94.
 36. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al.; IMC Trial Group. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 103–10.
 37. Löscher WN, Woertz A, Wallnöfer M, et al. Successful treatment of CANOMAD with IVIg and rituximab. *J Neurol* 2013; 260: 1168–70.
 38. Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1291–8.
 39. Dalakas MC, Rakocovic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009; 65: 286–93.
 40. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. *Neurology* 2008; 71: 1742–4.
 41. Léger JM, Viala K, Nicolas G, et al.; for the RIMAG Study Group (France and Switzerland). Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013; 80: 2217–25.
 42. Dimachkie M, Barohn R. Idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 2012; 32: 227–36.
 43. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1961–71.
 44. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn* 2010; 4: 241–50.
 45. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn* 2010; 4: 241–50.
 46. Hengstman GJD, ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1635–8.
 47. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185–90.
 48. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713–21.
 49. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013; 48: 477–83.
 50. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4087–93.
 51. Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, et al. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol* 2008; 35: 445–7.
 52. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011; 134: 3176–84.
 53. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013; 73: 408–18.
 54. Pluk H, van Hoeve BJA, van Dooren SHJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013; 73: 397–407.
 55. Flanagan KM. The muscular dystrophies. *Semin Neurol* 2012; 32: 255–63.
 56. Sarkozy A, Hicks D, Hudson J, et al. ANO5 gene analysis in a large cohort of patients with anocapillaryopathy: confirmation of male prevalence and high occurrence of the common exon 5 gene mutation. *Hum Mutat* 2013; 34: 1111–8.
 57. Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, et al. A founder mutation in anocapillary 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain* 2011; 134: 171–82.
 58. Liewluck T, Winder TL, Dimberg EL, et al. ANO5-muscular dystrophy: clinical, pathological and molecular findings. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1383–9.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher

Geboren 1963. Medizinstudium in Graz; 4 Jahre Assistent am Physiologischen Institut Graz; Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie in Salzburg und Graz. Zweijähriger Forschungsaufenthalt am Department of Neuroscience, Karolinska-Institut, Stockholm, Schweden, mit Abschluss eines PhD in Neurowissenschaften. Seit 2001 Leitung der EMG- und EVP-Labore und der Neuromuskulären Ambulanz an der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck.

Klinische und Forschungsschwerpunkte: klinische Neurophysiologie, „motor control“ und klinische Aspekte neuromuskulärer Erkrankungen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)